

- Fig. 3. Zupfpräparate wie in Fig. 1, 39 Tage nach der Durchschneidung. Deutlich isolierte Bandfasern mit elliptischen, längsgestellten Kernen.
- Fig. 4. Querschnitt durch den peripherischen Stumpf eines Ischiadicus, 60 Tage nach der Durchschneidung. Einbettung in Paraffin, Schnittstärke 5 μ . Typische Anordnung eines Nerven, die breiteren Ringe entsprechen den Querschnitten kolbiger Auftreibungen, die aus schmäleren Ringen zusammengesetzten Felder den Querschnitten der Bandfasern.
- Fig. 5. Zupfpräparat wie in Fig. 1, 70 Tage nach der Durchschneidung. Bandfasern und Fasern, die kolbige Auftreibungen zeigen, die durch schmalere Verbindungsstücke von gleichem Bau wie Bandfasern zusammenhängen.
- Fig. 6. Zupfpräparat wie in Fig. 1, 90 Tage nach der Durchschneidung. Das gezupfte Gewebe an dieser Stelle nur aus Bandfasern zusammengesetzt.
- Fig. 7. Längsschnitt, gleiche Behandlung wie in Fig. 4, 100 Tage nach der Durchschneidung. Das Gewebe ist zusammengesetzt aus längsverlaufenden, parallelen, protoplasmatischen Fasern mit elliptischen, längs zur Faserrichtung gestellten Kernen. Hie und da im Gesichtsfeld vereinzelte kolbige Auftreibungen.
- Fig. 8. Längsschnitt durch einen Nervenstamm eines Kaninchenembryo von 23 d. Fixierung in Zenker, Färbung mit Kochenille-Alaun. Elliptische, längsgestellte Kerne von embryonalem Typus, die aus den dem peripherischen Nerven anliegenden Nervenzellen (Neurocyten) hervorgegangen sind und die Vorläufer der bleibenden Schwannschen Kerne darstellen. Zwischen den Kernen ein dichtes, feinfaseriges Gewebe, das sich deutlich von der Umgebung abhebt.

VIII.

Morphologische Veränderungen in der Milz nach der Infektion bei passiv immunisierten Tieren.

Von

Prof. Dr. A. J a r o t z k y, Jurieff (Dorpat).

Unsere Aufgabe bestand darin, zu ermitteln, wie die Milz eines Tieres nach der Injektion des spezifischen Serums auf die Infektion mit entsprechenden Mikroben reagiert. Parallel mußten wir zum Vergleiche das Bild heranziehen, das die Milz bei mit denselben Mikroben infizierten Tieren darstellt, welche jedoch kein Serum erhielten.

Es ist ganz klar, daß für diejenigen Zwecke, die wir verfolgten, nicht jede Mikrobe, sowie nicht jede Art der Infektion brauchbar

war. So wurden die schönen Untersuchungen von Dominici über die Veränderungen, welche in der Milz bei der Infektion stattfinden, an Kaninchen gemacht, denen direkt in die Venen eine Kultur von Abdominaltyphusbazillen eingeführt wurde¹⁾. Eine solche Art der Infektion verwickelte ganz unnötig das Bild der beobachteten Erscheinungen. Die Milz stellt nämlich ein Organ dar, dessen Funktionen u. a. fest mit dem Schicksale der Formelemente des Blutes verbunden sind.

Durch die Einführung einer Mikrobekultur direkt in die Blutbahn zerstören wir eo ipso einen Teil der Formelemente des Blutes und verursachen mehr oder weniger beträchtliche Beschädigungen des anderen Teils. Da aber die Milz die Rolle eines Grabes für die beschädigten Formelemente des Blutes spielt, so muß das Bild, das wir in der Milz sehen, bei einer solchen Methode der Infektion im höchsten Maße durch Erscheinungen einer mehr oder weniger ausgesprochenen Phagocytose der Formelemente des Blutes durch die Zellen der Milz kompliziert werden.

Ebenso nicht vollständig tauglich für die Experimentierung erscheinen in diesem Falle solche Mikroben, die leicht in das Blut übertreten und septikämische Formen geben. Unsere Aufgabe bestand in der Untersuchung der Reaktion der Milz auf die Infektion des Organismus. Wenn aber das Krankheitsbild sich hauptsächlich auf die Vermehrung der Mikroben im Blute beschränkt, so werden wir in diesem Falle, infolge der engen Beziehungen zwischen Milz und Blut, keine Veränderungen in der Milz als Reaktion auf die lokale Infektion haben, sondern der Infektionsprozeß selbst wird sich größtenteils in der Milz vollziehen.

Als einer der geeignetsten Bazillen für das Experiment erscheint der Schweinerotlauf-Bazillus, mit welchem man Experimente an kleinen Tieren (weißen Mäusen) anstellen kann. Der Infektionsprozeß bei subkutaner Injektion dieses Bazillus verläuft eine gewisse Zeitlang lokal; endlich besitzen wir für diesen Mikroben ein sehr starkes Serum, welches sich auch in großen Mengen herstellen läßt.

Experimente wurden an weißen Mäusen angestellt, denen ein Gemisch von je 0,3 cem Serum und Kultur mit Zusatz von 0,4 cem physiologischer Kochsalzlösung unter die Haut eingeführt wurde.

¹⁾ Dominici, Sur l'histologie de la rate au cours des états infectieux. Arch. de médecine experim., t. XII, p. 733.

Die dazu benutzte Schweinerotlaufbazillenkultur in Bouillon war 24 Stunden alt. Ihre Virulenz war eine derartige, daß 0,005 cem eine Maus am dritten Tage tötete. Wie Kontrollversuche zeigten, blieben sämtliche Mäuse, welche gleichzeitig gleiche Dosen des Antiserums und des obenerwähnten Gemisches erhielten, lebend. Für die mikroskopische Untersuchung der Organe wurden die Mäuse, welchen das Gemisch von Serum und Kultur injiziert war, nach verschiedenen Zeiträumen getötet.

Zur Untersuchung solcher Organe, wie Knochenmark und Milz, bedient man sich viel häufiger der Streichmethode als der Schnittmethode, indem Streichpräparate trocken fixiert werden. Wir hielten diese Methode für unsere Ziele ganz untauglich. Es ist wohl möglich, daß man mittels dieser Methode Präparate erhalten kann, welche die Möglichkeit geben, mehr gewisse Einzelheiten im Baue einzelner Zellen zu konstatieren, jedoch gestatten die Streichpräparate nicht, eine richtige Vorstellung über die in diesen Organen stattfindenden Veränderungen zu gewinnen. Nicht nur wird auf solchen Präparaten die Anordnung der Zellen verletzt, sondern auch die frei in der Flüssigkeit schwimmenden Elemente werden in größerer Zahl, als feste Anhäufungen bildende Zellen, dargestellt.

Infolgedessen hielten wir uns an die Methode der Anfertigung von Schnitten durch die Milz.

Die Milz der Mäuse, unserer Versuchstiere, ist nicht groß, was uns besonders bequem bei der Untersuchung erschien. Dank diesem Umstande stellen unsere Präparate Querschnitte durch die ganze Milz in deren Mitte dar; wir konnten nur nach Konstatierung irgendwelcher Veränderungen auf den Präparaten mit Bestimmtheit beurteilen, daß diese Veränderungen nicht etwas Zufälliges darstellen, das sich nur auf einen unbedeutenden Teil des Organs beschränke. Wir bedienten uns derselben Fixiertechnik, die wir schon einmal bei der Untersuchung des Pankreas anwandten ¹⁾.

Die ganze Milz wurde in einer 5 prozentigen Sublimatlösung, mit Zusatz von $\frac{1}{2}$ prozentigem Kochsalz, im Wärmeschrank zwei Stunden lang bei 37° Celsius

¹⁾ Jarotzky, A., Über Größen- und Bauveränderungen der Pankreaszellen bei einigen Hungerarten. St. Petersburg 1898. Dissertation (russisch), S. 35.

fixiert. Sodann wurde sie sorgfältig in destilliertem Wasser ausgewaschen und kam in einem Glase mit destilliertem Wasser wieder für 2 Stunden auf den Wärmeschrank. Hernach wurde die Milz auf 12 Stunden in 70 prozentigen Alkohol gelegt, dem ein paar Tropfen Tinctura jodi (bis die Flüssigkeit eine Madeirafarbe annahm) zugesetzt wurde. Ferner wurde die Milz in absoluten Alkohol gelegt, welcher nach 24 Stunden gewechselt wurde. Weiter kam das Präparat auf 12 Stunden in eine Mischung gleicher Teile von absolutem Alkohol und Xylol; dann auf 24 Stunden in reines Xylol und endlich auf 12 Stunden in eine gesättigte Paraffinlösung in Xylol. Die drei letzten Stufen (mit Xylol) wurden im Wärmeschrank bei 37° Celsius vorgenommen. Schließlich wurde das Präparat in Paraffin eingebettet.

Schnitte wurden 5 μ dick angefertigt. Sie wurden mit 50 prozentigen Alkohol auf die Objektträger geklebt, wobei auf einen und denselben Objektträger immer Schnitte von verschiedenen Milzen geklebt wurden, um den Vergleich derselben zu erleichtern. Zur Färbung der Präparate benutzten wir die vierfache ¹⁾ Hämatoxylin-Nigrosin-Eosin-Safranin-Methode, obwohl man sich auch mit einer einfacheren Methode begnügen könnte. Die wertvollsten Präparate erhielten wir jedoch mittels Ehrlich'scher Triazidlösung für neutrophile Granulation (Grübler). Die auf den Objektträger geklebten Schnitte wurden auf 24 Stunden in die zehnmal mit destilliertem Wasser verdünnte Farblösung gebracht, wonach der Überfluß an Farbe mit Filtrierpapier entfernt und das Präparat in schwach mit Essigsäure angesäuertem Wasser (zwei Tropfen auf 50 ccm Aq.) ausgewaschen wurde. Sodann wurde das Präparat sorgfältig in Wasser ausgewaschen, mit Alkohol, dann Xylol behandelt und in Kanadabalsam eingebettet.

Die Giemsa'sche Färbung nach Schriddle ²⁾ wurde auch angewandt; in unserem Falle (Mausemilz) zeigte diese Methode jedoch keine besonderen Vorzüge vor der Triazidfärbung.

Welche Veränderungen zeigte nun die Milz eines Tieres, dem subkutan die Kultur von Schweinerotlaufbazillen verabreicht war? Da uns nicht die Veränderungen in der Milz nach der Infektion an und für sich interessieren, sondern im Verhältnisse zu denjenigen Veränderungen, welche nach der Infektion die Milz derjenigen Tiere zeigt, denen auch das spezifische Serum verabreicht worden war, so wird uns besonders das Bild interessant sein, welches wir nach dem Verlaufe der ersten 24 Stunden nach der Infektion erhalten. In den späteren Perioden, z. B. nach 48 Stunden,

¹⁾ Siehe meine oben zitierte Dissertation, S. 46, sowie dieses Archiv, Bd. 156, 1899, S. 425.

²⁾ Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. 16, S. 770. Ich halte es für meine Pflicht, Herrn Dr. Schriddle hier meinen aufrichtigen Dank für die lebenswürdige Mitteilung seiner Färbungsmethode vor deren Veröffentlichung auszusprechen.

stellt die Milz äußerst scharfe Veränderungen dar; da aber zu dieser Zeit die Infektion schon so weit gegangen ist, daß bald auch der Tod des Tieres eintreten würde, so haben diese Erscheinungen keine solche Bedeutung mehr für die uns jetzt interessierende Frage. Die Frage über die Veränderungen in der Milz in späteren Infektionsstadien denken wir in unserer nächsten Arbeit zu berühren.

Welches sind nun in wesentlichsten Zügen die Veränderungen in der Milz 24 Stunden nach der Infektion mit Schweinerotlaufbazillen?

Vor allem fällt uns der Blutreichtum in der Rindenschicht der Milz in die Augen. Diese Tatsache wurde schon früher von den Forschern konstatiert, die sich mit den Veränderungen in der Milz nach der Infektion beschäftigten, z. B. von Dominici¹⁾.

Es scheint an manchen Stellen, als ob die zelligen Elemente der Rindenschicht in bedeutender Anzahl verschwinden: sie liegen isoliert, als einzelne Zellen, oder zu kleinen Inselchen aus einigen Zellen bestehend, und der größte Teil des Gesichtsfeldes ist an diesen Stellen mit roten Blutkörperchen besetzt.

Zweitens konstatieren wir eine ungewöhnliche Menge von sich karyokinetisch teilenden Zellen zwischen den Elementen der Rindenschicht der Milz²⁾.

Drittens fällt in die Augen die starke Zunahme der Zahl der Riesenzellen — Megakaryocyten. Nimmt man an, daß man unter normalen Bedingungen in der Milz 8 bis 15 solcher Zellen auf einem Querschnitte begegnet, wie dies Karpow³⁾ annimmt, so können wir 24 Stunden nach der Infektion mit Schweinerotlaufbazillen an einem Querschnitte durch die Milz ca. 140 solcher Zellen zählen. Auf eine solche Zahlzunahme der Megakaryocyten bei der Infektion deutet Hess hin. Um dieselben in größerer Quantität beobachten zu können, infizierte Hess eine weiße Maus mit *Bazillus anthracis*⁴⁾. In den Kernen dieser Zellen beobachteten wir,

¹⁾ Dominici, Arch. de médecine expérim. t. 12, p. 736.

²⁾ Vergleiche die Abbildung S. 746 der eben zitierten Arbeit Dominici's.

³⁾ Karpow, W., Untersuchung über direkte Zellteilung. Moskau, 1904. Dissertation (russisch), S. 190.

⁴⁾ Hess, Über Vermehrung und Zerfallvorgänge an den großen Zellen in d. akut hyperplastischen Milz der weißen Maus. Ziegler's Beiträge, Bd. 8, 1890, S. 221.

wie auch Hess, die Erscheinung der multipolaren Karyokinese und Degenerationserscheinungen.

Viertens treten in der Milz bei der Infektion, worauf Domini i hindeutete, in großer Quantität Zellen mit azidophiler Granulation und charakteristischem hufeisenförmigem Kerne, welcher sogar in der Form eines geschlossenen Ringes mit einem Loch in der Mitte erscheinen kann, auf. Diese Zellen stellen erste Entwicklungsstadien der polynukleären Leukocyten dar, welche eine so große Rolle in dem Kampfe des Organismus mit den Bakterien spielen, die sogenannten Myelocyten.

Dies sind wesentlich die schärfsten Veränderungen, die wir in der Milz bei Infektion mit Schweinerotlaufbazillen 24 Stunden nach der stattgefundenen Infektion beobachteten. Erscheinungen der Phagocytose von roten und weißen Blutkörperchen durch die Elemente der Milz konnten wir auf unseren Präparaten nicht in dem geringsten bemerkbaren Maße (mehr darüber unten) beobachten. Dies ist ja auch begreiflich, da wir bei unseren Versuchen das Blut keinen groben Insulten unterwarfen.

Welche Veränderungen im Vergleich mit diesen zeigt nun die Milz eines Tieres, welchem gleichzeitig mit den Mikroben auch das spezifische Serum verabreicht wurde? Wesentlich sind die Veränderungen dieselben, der Unterschied besteht aber darin, daß der größte Teil der Erscheinungen sich durch eine schwächere Intensität auszeichnet. Um eine klarere Vorstellung zu gewinnen, versuchten wir, in Zahlen die in der Milz sich vollziehenden Veränderungen auszudrücken. Wie davon schon oben die Rede war, stellte das mikroskopische Präparat einen Querschnitt durch die Milz in der Mitte ihrer Längsachse dar. Bei genauem Studium des Präparates mittels des beweglichen Objektisches von Zeiß zählten wir die Zahl derjenigen Zellen, welche die größten und am meisten charakteristischen Schwankungen in der Zahl während des Versuches zeigten, d. h. der Megakaryocyten, sowie der Zellen mit azidophiler Granulation (Myelocyten). Parallel notierten wir uns auch diejenigen Zellen, welche verhältnismäßig selten auftraten, wie z. B. die eosinophilen, die polynucleären Leukocyten u. a. m.

In der folgenden Tabelle stellt jede Zahl das Mittlere von Zellenzahlen an fünf Milzquerschnitten dar. Diese Zahlen genügen möglicherweise nicht den Anforderungen einer strengen statistischen

Untersuchung, illustrieren jedoch sehr schön die von uns beschriebenen Erscheinungen.

I. Mäuse, denen ein Gemisch von Serum und Kultur verabreicht war.

No.	Zeit nach dem Moment der Infektion	Zahl der Megakaryo- cyten	Zahl der Myelocyten
69	1 Stunde nach	4	0 (0,2)
67	4 Stunden „	32	5
68	7 „ „	27	26
50	24 „ „	42	34
61	3 Tage „	5	111
63	5 „ „	11	37
62	9 „ „	14	5

II. Eine Maus, welcher nur Kultur verabreicht war.

48	24 Stunden nach	140	725
----	-----------------	-----	-----

Wie wir eben sagten, unterscheiden sich die Veränderungen in der Milz beim Tiere, dem mit der Kultur das Antirotlaufserum injiziert war, von denjenigen beim Tiere, dem nur die Kultur allein verabreicht war, dadurch, daß erstere nicht so intensiv ausgesprochen sind. So beobachtet man beim Tiere, welchem mit der Kultur auch das Serum injiziert war, auch in der Milzpulpa Anhäufungen von roten Blutkörperchen, die die zelligen Elemente der Milzpulpa ersetzen. Jedoch ist diese Anhäufung von roten Blutkörperchen nicht so scharf wie bei der Infektion allein ausgesprochen.

Ebenso scheint auch die Vermehrung der Zellen der Milzpulpa bei weitem nicht mit derselben Intensität zu gehen wie beim infizierten Tiere, welchem jedoch kein Serum verabreicht wurde. Während dort das Präparat von Mitosen wimmelt, sind sie hier zwar zahlreich, treten jedoch bedeutend seltener auf.

Bei der Maus, der gleichzeitig mit der Kultur auch Serum injiziert wurde, vergrößert sich auch stark die Zahl der Megakaryocyten. So fanden wir eine Stunde nach der Injektion des Gemisches auf dem ganzen Querschnitte durch die Milz deren nur vier. Schon nach vier Stunden aber stieg ihre Zahl auf 32, und nach 24 Stunden auf 42, um dann wieder schnell zu sinken. Jedoch erreicht diese Zahlzunahme der Megakaryocyten bei weitem nicht das,

was wir beobachten, wenn das mit Mikroben infizierte Tier kein Serum erhielt, indem die Zahl dieser Zellen an dem Querschnitte durchschnittlich 140 beträgt.

Außerdem kann man in beiden Fällen unter den Megakaryocyten auch morphologische Unterschiede nachweisen. Erstens beobachtet man ziemlich häufig in den Megakaryocyten derjenigen Tiere, welchen kein Serum injiziert war, Erscheinungen multipolarer Mitose; dagegen scheinen letztere in den entsprechenden Zellen derjenigen Tiere, welchen Serum injiziert war, nicht nachgewiesen zu sein. Zweitens beobachtet man in einer bedeutenden Zahl von Zellen bei den Tieren, denen kein Serum verabreicht wurde, Degenerationserscheinungen sowohl in den Kernen, wie auch in dem Protoplasma der Megakaryocyten. Dagegen haben die Zellen bei den Megakaryocyten in der Milz der Tiere, welchen nur Serum injiziert war, ein mehr oder minder einförmiges Aussehen. Alle Bestandteile des Kernes sind vorzüglich schön differenziert und schön wahrnehmbar. Der Kern ist vom Protoplasma durch eine regelmäßige Membran abgegrenzt; das Kerngerüst und die einzelnen Kernkörperchen sind schön zu sehen. Der Zellkörper hat eine mehr oder minder regelmäßige Form und ist ziemlich scharf von den ihn umgebenden Zellen abgegrenzt.

Im Vergleiche damit läßt sich fast jeder Kern der Megakaryocyten vom benachbarten, im Falle der Injektion der Kultur allein, ohne Serum, unterscheiden und stellt verschiedene Stufen von Degenerationserscheinungen dar. Man kann folgende Reihenfolge der Kernveränderungen beobachten. Eine scharf differente Färbung einzelner Bestandteile des Kernes gelingt nicht vollständig, er schrumpft etwas: sein Inneres färbt sich mehr oder minder diffus, und schließlich stellt sich uns der Kern in der Gestalt eines unregelmäßig geformten, diffus mit Safranin gefärbten Klümpchens dar.

Bei Mäusen, denen die Kultur allein ohne Serum verabreicht wurde, erscheint bei einer bedeutenden Anzahl von Megakaryocyten die äußere Zellgrenze äußerst unregelmäßig, gezackt, mit zahlreichen kurzen, spitzen Fortsätzen versehen, welche zwischen die benachbarten Zellen hineinragen.

Ebenso konnte ich bei diesen Tieren innerhalb der Megakaryocyten rote Blutkörperchen beobachten. Trotzdem kann ich jedoch in diesem Falle keine Phagoeytoseerscheinung anerkennen. Es

scheint mir in diesem Falle die Ansicht Karpows sehr wahrscheinlich, welcher die Anwesenheit roter Blutkörperchen in den Megakaryocyten für eine scheinbare hält; er sagt nämlich: „Überhaupt konnte ich mich nicht von dem Vorhandensein kleinerer Elemente im Innern der Riesenzellen überzeugen; wie ich schon zeigte, werden sie von Erythroblasten fest umfaßt, wobei letztere nach Abfallen der Hülle sich ziemlich tief in die äußere Schicht einprägen können; weiter geht aber das Eindringen nicht. Wenn man die Unregelmäßigkeit der Form der Megakaryocyten in Betracht zieht, so wird es ganz begreiflich, daß die in den Vertiefungen an der Peripherie liegenden Zellen an tangentialen Schnitten als innerhalb der Megakaryocyten liegend erscheinen werden; man kann sich davon nur beim Durchsehen einer Reihe durch eine und dieselbe Zelle geführter Schnitte überzeugen ¹⁾. Dazu kann ich hinzufügen, daß auf meinen Präparaten die Anwesenheit roter Blutkörperchen innerhalb der Megakaryocyten im allgemeinen eine seltene Erscheinung darstellt.

Bei Mäusen, welchen zugleich Kultur und Serum verabreicht worden, kann man ebenso wie bei Tieren, denen nur Kultur allein injiziert wurde, eine scharfe Vermehrung von Zellen mit azidophiler Granulation (Myelocyten) beobachten, obwohl bei letzteren diese Vermehrung nicht den Grad erreicht, wie bei den ersteren. Man ersieht nämlich aus der Tabelle (S. 118), daß eine Stunde nach der Injektion des Gemisches diese Zellen fast fehlen, d. h. es wurden deren nur zwei in zehn Schnitten gefunden; weiter vergrößert sich aber ihre Zahl so, daß man 24 Stunden nach der Injektion auf jedem Querschnitte 34 solcher Fälle, und 72 Stunden nach der Injektion — 111 aufzählen kann. Dann nimmt ihre Zahl rasch ab. So bedeutend die Zahlzunahme in diesen Zellen bei Mäusen, denen Kultur und Serum injiziert wurden, auch ist, so ist sie jedoch vielmal kleiner als bei Tieren, denen kein Serum verabreicht wurde, bei welchen nämlich auf einem Querschnitte 24 Stunden nach der Injektion durchschnittlich 725 solcher Zellen gezählt werden.

Wie wir oben sagten, zeichnen sich diese Zellen durch ihren nieren- oder hufeisenförmigen Kern, welcher auch in der Form

¹⁾ Karpow, a. a. O. S. 196.

eines geschlossenen Ringes auftreten kann, aus. Untersucht man die Rindenschicht der Milz an mit Hämatoxylin, Nigrosin, Eosin und Safranin gefärbten Präparaten, so zeigt sie eine Art alveolärer Struktur. Man nimmt in ihr größere Inselchen, aus verhältnismäßig großen Zellen bestehend, mit hufeisen- oder ringförmigem Kerne, wahr. Diese Kerne sind ziemlich groß, mit einer fein konturierten Membran, hellblauem Kernsaft, einem zarten Kerngerüst und einem oder zwei intensiv mit Safranin gefärbten Kernkörperchen. Der Zelleib ist von ziemlich großer Dimension; die einen dieser Zellen enthalten mit Eosin gefärbte Körnchen, anderen fehlen solche. Diese Granulationen färben sich an Präparaten, die mit Triazidfärbung tingiert waren, intensiv in derselben Weise wie die roten Blutkörperchen. Um größere Gruppen solcher Zellen herum sind Zellen von ganz anderer Gestalt in dünnen Zwischenleisten, welche solche Gruppen voneinander trennen, angeordnet. Sie sind mit einem runden, bedeutend kleineren Kern als bei den ersteren versehen, welcher von einer schmalen Protoplasmazone umgeben ist. Der Kern ist intensiv und diffus mit Safranin gefärbt, so daß man in ihm nur schwer das Kerngerüst unterscheiden kann. Unter der ersten Zellart begegnet man also verschiedenen Entwicklungsstadien der Myelocyten.

In diesen Zellanhäufungen sind sie in intensiver Vermehrung begriffen, was sich nach den reichlichen Mitosen beurteilen läßt. Vorzugsweise vermehren sich dabei diejenigen Zellen, deren Protoplasma keine Granulationen enthält. Man begegnet jedoch auch, obwohl selten, Zellen mit azidophiler Granulation im Protoplasma und mit einem sich karyokinetisch teilenden Kerne. So wurden z. B. bei einer 24 Stunden nach der Injektion von Kultur allein getöteten Maus, an einem Querschnitte durch die Milz unter 892 azidophil granulierten Zellen vier Asterstadien wahrgenommen.

Die Zellen mit azidophiler Granulation ordnen sich meist gruppenweise an. Das Vorhandensein einer solchen isoliert liegenden Zelle auf dem Querschnitte erklärt sich gewöhnlich dadurch, daß der Schnitt den Rand einer derartigen Anhäufung getroffen hat.

Der hufeisenförmige Kern, welcher die Myelocyten auszeichnet, stellt, wie bekannt, eine Übergangsform zu denjenigen gelappten, unregelmäßigen Kernen dar, welche für die Polynukleare so charakte-

ristisch sind. Diese Veränderungen sind sehr schön von Göppert¹⁾ verfolgt worden.

Die Ringform erscheint als Ausgangsform der weiteren Zerteilung des Kernes, welche zur Bildung von 2—8 Tochterkernen führt. Dabei vollzieht sich am häufigsten der Prozeß in der Art, daß der Ring durch Scheidewände in mehrere Stückchen geteilt wird. Diese Teile können sich völlig von einander trennen, oder sie bleiben durch dünne Brückchen verbunden.

Von anderen von uns in der Milzpulpa beobachteten Zellen mögen noch die eosinophilen, die polynukleären Leukocyten und die an die Hämatoblasten erinnernden Zellen erwähnt werden. Was die zwei ersten Zellarten anbetrifft, so sei bemerkt, daß sie nicht nur keine charakteristische Zellveränderungen während verschiedener Infektionsstadien zeigen, sondern überhaupt sehr selten vorkommen. So wurden z. B. bei einer 24 Stunden nach der Injektion von Kultur und Serum getöteten Maus an fünf Schnitten 168 Zellen mit azidophiler Granulation gezählt und es kam bloß eine eosinophile vor. Ebenso wurde bei einer drei Tage nach der Injektion des Gemisches getöteten Maus auf 556 azidophil granulierten Zellen (in fünf Querschnitten) nur eine einzige eosinophile Zelle konstatiert. Ebenso selten kommen auch Leukocyten mit lappigem Kerne (polynukleäre) vor.

Was nun die Morphologie dieser Zellen anbetrifft, so zeichnen sich — wie schon oben erwähnt — die eosinophilen Zellen der Maus durch die sehr großen Dimensionen der Körnchen aus, die sich in verhältnismäßig geringer Quantität im Protoplasma finden.

Was die Polynukleären anbelangt, so zeichnen sie sich auf unseren Präparaten, außer dem stark gelappten Kern, durch kleine Dimensionen und Mangel an Granulation aus. Das Protoplasma ist schwach und diffus mit saurer Farbe gefärbt. Wahrscheinlich deutet diese diffuse Färbung und das Fehlen der Granulation auf die Degeneration der Zellen hin.

An den mit Triazid gefärbten Präparaten begegnet man Zellen, welche an Hämatoblasten erinnern, mit rundem, intensiv mit der Grundfarbe gefärbtem Kern und einem Protoplasmasaum ver-

¹⁾ Göppert, Kernteilung durch indirekte Fragmentierung in der lymphatischen Randschicht der Salamandrinleber. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 37, S. 382 ff.

sehen; letzterer ist intensiv mit der sauren Farbe, in demselben Ton wie die roten Blutkörperchen, gefärbt. Natürlich stellt aber nicht jede derart morphologisch beschaffene Zelle unbedingt ein Entwicklungsstadium eines roten Blutkörperchens dar.

Bei der Anordnung unserer Versuche spielen die Veränderungen in den Malpighischen Körperchen keine große Rolle. Als scharfer Kontrast treten die intensiven Veränderungen, die wir in der Milzpulpa konstatieren, und dabei ein fast völliges Fehlen von Veränderungen in den Malpighischen Körperchen hervor. Jedoch ruft der akute Prozeß in der Milzpulpa eine gewisse Störung in der regelmäßigen Struktur der Malpighischen Körperchen hervor.

Wie bekannt, beschrieb Flemming in den Lymphdrüsen eine eigenartige Zeichnung: man kann nämlich an Querschnitten durch diese Drüsen einzelne Regionen unterscheiden, von welchen jede ein zentrales helleres Feld enthält, welches von einem dunkleren, nicht breiten Ringe umgeben ist; letzterer ist wieder von einem helleren Ring umgeben. Nach Flemming findet in dem helleren zentralen Felde Zellvermehrung statt. In dem dunkleren Ringe sind die jungen Zellen angeordnet, deren Kern verhältnismäßig viel Platz nimmt; in der äußeren Zone nimmt das Protoplasma den größten Teil der Zelle ein, wodurch dieser Teil auch heller¹⁾ erscheint. Dasselbe Bild fand in den Malpighischen Körperchen der Milz Flemmings Assistent Möbius²⁾.

Bei infizierten Tieren wird aber die Regelmäßigkeit dieses Bildes gestört. Noch völlig deutlich ausgesprochen ist sie auf dem Milzquerschnitte von einem Tiere, dem ein Gemisch von Kultur und Serum verabreicht und welches eine Stunde nach der Injektion getötet wurde. In weiteren Stadien verschwindet allmählich die Deutlichkeit dieser Zeichnung immer mehr und mehr. An Stelle des zentralen helleren Feldes, des dunkleren Ringes um dieses herum und des zweiten helleren Ringes sehen wir die helleren und dunkleren Stellen sich unregelmäßig in der Gestalt einzelner Inselchen anordnen. Später klärt sich das Bild auf, und schon am

¹⁾ Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. I. Die Zellvermehrung in den Lymphdrüsen und verwandten Organen und ihr Einfluß auf deren Bau. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 24, 1885.

²⁾ Möbius, Zellvermehrung in der Milz bei Erwachsenen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 24.

17. Tage nach der Injektion des Gemisches tritt äußerst deutlich die von Fleming beschriebene Anordnung der helleren und dunkleren Stellen auf.

Wohl kann man *Dominici* zustimmen, wenn er behauptet, daß Pulpaelemente — Myelocyten, Blutkörperchen u. a. — auch in die äußeren Schichten der Malpighischen Körperchen eindringen sollen. Ich kann aber nicht *Dominici's* Ansicht¹⁾ zustimmen, nach welcher das Malpighische Körperchen an der Produktion der Pulpaelemente teilnimmt, welche sich später in Myelocyten und andere Pulpazellen umwandeln. Eine Menge kariokinetischer Figuren in der Pulpa einerseits und anscheinend ein völliges Fehlen derselben in den Malpighischen Körpern bei unseren Experimenten veranlaßt uns zu der Annahme, daß es zwei in ihren Funktionen von einander völlig unabhängige Zellsysteme sind, wenn sie sich auch in unmittelbarer Nachbarschaft befinden und keine scharfe Grenze besitzen. Versuchen wir nun einzelne Erscheinungen zu erklären, welche das allgemeine, von uns schon beschriebene Bild lokaler Erscheinungen in der Milz bilden.

Erstens wiesen wir auf den Blutreichtum der Rindenschicht der Milz hin. Diese Erscheinung kann wohl auf der reichlichen Blutzuströmung in die Milzpulpa beruhen. Es scheint uns aber, daß dieses noch durch eine andere Ursache hervorgerufen sein kann. Man bekommt den Eindruck, als ob ein bedeutender Teil der Milzpulpazellen verschwinde und der dadurch leer gewordene Raum von Blut gefüllt sei. Wie bekannt, wird den Lymphocyten gegenwärtig die Fähigkeit amöboider Bewegungen zugeschrieben, und man kann sich vorstellen, daß die Zellen diese Stelle aktiv verließen. Viel einfacher läßt sich aber diese Erscheinung dadurch erklären, daß die Zellen von einem stärkeren Blutstrom weggebracht sind. Ähnliche Bilder lassen sich auch im Knochenmarke beobachten. So beschreibt *Lengemann*, daß das normale Gewebe im Knochenmarke in bedeutendem Maße nach der Injektion von zerriebenen Organen in das Bauchfell, oder subkutan, durch mit Blut gefüllte Räume ersetzt wird. Dies beruht darauf, sagt er,

¹⁾ Nous admettons donc, que les cellules en question (les représentants de la groupe myeloïde) naissent et dans les zones folliculaires et dans la pulpe de la rate. Arch. de médecine expérim. t. 13, 1901, p. 32.

daß die Elemente des Knochenmarks dasselbe aktiv verließen; parallel tritt ein passives Auswandern der übrigen Elemente auf“¹⁾.

Die Bildung derartiger mit Blut gefüllter Hohlräume hat eine große Bedeutung auch in unserem Falle, d. h. für die Milzpulpa, da auf diese Weise Hohlräume für die Entwicklung der Myelocyten frei werden.

Eine zweite wichtige Veränderung in dem von der Milz dargestellten Bilde besteht in der reichlichen Entwicklung von azidophil granulierten Myelocyten in der Milzpulpa. Wir haben offenbar in dem Auftreten und der Vermehrung der Zahl dieser Zellen das Wesentlichste der Veränderungen, welche bei der Infektion in der Milz derjenigen Tiere stattfinden, denen spezifisches Serum verabreicht wurde. Aus unseren Untersuchungen über die Frage der Veränderungen, die subkutan an der Stelle auftreten, wo das Gemisch von Bazillen und Serum injiziert war, wissen wir, daß der Genesungsprozeß derart vor sich geht, daß sich in dieser Stelle eine Menge von Leukocyten (Polynuklearen) ansammelt, von denen die Bazillen verschlungen und dann zerstört werden²⁾.

Die von uns in der Milz beobachteten Myelocyten stellen, wie wir schon sagten, ein Vorstadium in der Entwicklung der Polynuklearen dar. Offenbar nimmt die Milz am energischsten an der Produktion dieser Zellen teil, welche so unentbehrlich in dem Kampfe des Organismus gegen die Infektion sind.

Wenn man subkutan ein Gemisch von Bazillenkultur und spezifisches Serum einführt, so findet die intensivste Leukocytenanhäufung an der Infektionsstelle und die Phagocytose 10 Stunden nach der Injektion statt. 24 Stunden nach der Injektion kann man noch Leukocytenanhäufungen, welche Bazillen enthalten, begegnen. Später gelingt es meist nicht mehr, weder Leukocyten noch Bazillen zu konstatieren. Letztere gingen schon alle innerhalb der Phagocyten zugrunde. Nur verhältnismäßig selten gelang

1) L e n g e m a n n, Knochenmarkveränderungen als Grundlage von Leukocytose und Riesenkernverschleppungen. Zieglers Beiträge, Bd. 29.

2) J a r o t z k y, A., Sur l'action nuisible de grandes doses des serums antibacteriens. Arch. russes de Pathologie de P o d w y s s o t z k y, 1902, und Über den schädlichen Einfluß großer Dosen des Schweinerotlaufserums. Zentralblatt für Bakteriologie, I. Abt., Referate, Bd. 36, 1905, S. 473.

es uns, nach 48 Stunden subkutan kleinere Abszesse zu konstatieren, innerhalb welcher Bazillen sich frei vermehrten. Letztere waren von allen Seiten mit Granulationsgewebe aus Leukocyten umgeben, innerhalb welcher die von ihnen verschlungenen Bazillen beobachtet wurden. Später gelang es aber bei keiner Maus, an der Injektionsstelle weder Bazillen noch Leukocyten nachzuweisen.

Vergleicht man nun die Quantität der von uns in der Milz beobachteten Myelocyten (siehe die Tabelle), so werden wir ersehen, daß ihre Zahl sowohl nach 7 Stunden, wie auch nach 24 Stunden eine unbedeutende ist (26 und 34); erst nach 3 Tagen können wir eine größere Quantität derselben (111) konstatieren. Aus dem Vergleiche dieser Zahlen können wir schließen, daß bei unserer Experimentierungsmethode, bei der passiven Immunität in erster Linie, die nicht aus der Milz, sondern aus anderen Körperteilen (Knochenmark) stammenden Leukocyten sich am Kampfe gegen die Mikroben beteiligen. Und die meist energische Produktion der Polynuklearen in der Milz tritt zu der Zeit auf, wo der Kampf des Organismus gegen die Mikroben schon vollendet ist. In der Milz findet sozusagen eine Mobilisation der Reserven für den Kampf des Organismus gegen die Infektion statt. Ganz anderes sehen wir bei nicht immunisiertem Tiere. Hier erreicht die Produktion der Polynuklearen schon nach 24 Stunden kolossale Dimensionen.

Es ist ganz begreiflich, warum wir Polynukleare in der Milz nur in äußerst seltenen Fällen fanden, wenn die Myelocyten nach ihrer Reifung allmählich sich aus der Milz entfernten und nach der Injektionsstelle richteten.

Wie wird nun die Zahlvermehrung der Megakaryocyten in der Milz erklärt, welche sowohl bei Tieren, denen Serum injiziert, wie auch bei solchen, welchen kein Serum verabreicht war, beobachtet wurde, wie werden auch die in diesen Zellen bei Tieren, welche kein Serum erhielten, zur Beobachtung kommenden Degenerationserscheinungen erklärt?

Was nun die Natur und Bedeutung dieser Zellen anbetrifft, so existiert darüber eine ganze Reihe von Hypothesen. So nahmen Foa und Salvioli¹⁾ und dann auch andere an, daß sich

¹⁾ Foa e Salvioli, Sulla origine dei globuli rossi del sangue. Arch. sc. med., 4. Zitiert nach Karpow. — Pugliese, Über die phy-

innerhalb dieser Zellen Blutkörperchen entwickeln. Diese Lehre scheint aber keine Anerkennung bei der Mehrzahl der Forscher gefunden zu haben. Jedenfalls haben wir auf unseren Präparaten nichts, was auf die Möglichkeit der Bildung von Blutkörperchen innerhalb dieser Zellen hindeuten könnte, finden können.

Zweitens hat man diesen Zellen eine große Rolle in der Phagocytose sowohl der roten, als auch der weißen Blutkörperchen zugeschrieben. Wir sagten schon oben, daß wir diese Ansicht für unwahrscheinlich halten. Karpows Auslegungen des beobachteten Bildes entsprechen mehr der Wirklichkeit. Nach Karpow werden nämlich die Körper der alten Megakaryocyten zerdrückt und durch die von allen Seiten eindringenden Erythro- und Leukoblasten zerrissen, so daß nur nackte Kerne allein zurückbleiben, um ihrerseits zugrunde zu gehen.

Flemming hält die Megakaryocyten für „Entwicklungsanomalien“, für anomal erwachsene Leukocyten ohne besondere Funktion ¹⁾.

Howell vermutet, daß die Megakaryocyten Zellen mit sekretorischer Funktion darstellen, welche irgendeine Substanz in das Plasma ausscheiden; diese Substanz könnte vielleicht zur Ernährung der in Entwicklung begriffenen roten Blutkörperchen dienen ²⁾.

Endlich behauptet Wright (1906) ³⁾, daß die Rolle der Megakaryocyten in der Bildung von Blutplättchen, der dritten Formenelemente des Blutes, besteht. Auf seinen Präparaten sah er bei den Megakaryocyten zahlreiche Fortsätze, in welchen man zwei Schichten — eine äußere homogene und eine innere körnige unterscheiden konnte. Denselben Bau sollen nach seiner Meinung auch die Blutplatten haben. Letztere entstehen nach Wrights Ansicht aus Fortsätzen der Megakaryocyten in der Art, daß einzelne Stückchen sich von diesen Fortsätzen abtrennen und neue Platten

siologische Rolle der Riesenzellen. Fortschritte der Medizin, Bd. 15, Nr. 19, 1897 (Bildung von Leukocyten innerhalb der Riesenzellen).

¹⁾ Flemming, Zelle, Ergebn. d. Anat. u. Entwgesch. II, 1892, S. 57.

²⁾ Howell, Observation upon the accurence, structure and division of the giant cells of the marrow. Journ. of. Morph., 4. Zitiert nach Karpow.

³⁾ Wright, Die Entstehung der Blutplättchen. Dieses Archiv, Bd. 6, Folge 18, 1906.

bilden. Soviel man aus der Wrightschen Arbeit schließen kann, erscheint diese Behauptung zu jetziger Zeit nicht genügend begründet. Die von Wright benutzte Fixierung mit Methylalkohol ist eine ziemlich grobe. Die Färbungsmethode gibt er nicht genau an. Es konnte, nämlich bei der Methylalkoholfixierung, in den Gewebsspalten sehr leicht eine Zellfortsätze vortäuschende Gerinnung von Eiweißstoffen auftreten.

Wie schon oben beschrieben wurde, beobachteten wir in einigen Fällen an unseren Präparaten unregelmäßige kleine Fortsätze, welche in die Zwischenräume zwischen die benachbarten Zellen hineinragen, jedoch kamen uns solche Fortsätze, wie die von Wright beschriebenen, nicht zu Gesicht. Überhaupt können wir die Hypothese Wrights für sehr interessant, jedoch bis jetzt nicht genügend begründet, halten.

Die landläufigste Erklärung, sowohl für die Zahlzunahme der Megakaryocyten als auch für die in ihnen zur Beobachtung kommenden Degenerationerscheinungen, besteht in der Annahme einer Wirkung von durch Mikroben ausgeschiedenen Toxinen. Durch diese Toxine beeinflußt, beginnt ein Teil der Zellen sich zu vergrößern und in Megakaryocyten zu verwandeln; wenn aber dem Tiere kein spezifisches Serum verabreicht und die Toxine deswegen in größerer Quantität vorhanden sind, so treten in den Megakaryocyten Degenerationerscheinungen auf. Die Anwendung dieser schablonenhaften Hypothese hat den Nachteil, daß sie das Heranziehen einer zweiten Hypothese unentbehrlich macht, nämlich daß die Toxine eine spezifische Eigenschaft besitzen — genau auf die Megakaryocyten einwirken zu können. Und tatsächlich, während wir bei einem infizierten Tiere (nach 24 Stunden) in der Milz eine scharfe Zunahme der Zahl der Megakaryocyten, Erscheinungen multipolarer Mitose und Degenerationsprozesse in ihnen wahrnehmen, können wir gleichzeitig in den Leberzellen keine scharfen Veränderungen wahrnehmen. Ein genaues Studium der Leberpräparate von denselben Tieren kann höchstens die Ergebnisse liefern, daß die Grenzen zwischen den Leberzellen nicht so scharf ausgesprochen und daß das faserige Gerüst des Protoplasma viel dichter erscheint, indem die Fibrillen dichter zu einander angeordnet sind. Was nun die Kerne anbetrifft, so sind alle ihre Bestandteile schön differenziert und zeigen keine anomalen Abweichungen.

Es wäre hier ganz geeignet und wichtig, die in einer Arbeit von R. Hertwig enthaltene Kritik der schablonenhaften Anwendung komplizierter Theorien in der Biologie und der Medizin zu erwähnen¹⁾. Die Aufgabe jeder Hypothese ist die Hilfe bei wissenschaftlichen Untersuchungen, denselben neue Wege zu eröffnen, während die schablonenhafte Anwendung derselben umgekehrt dazu führt, daß uns solche Sachen einfach und begreiflich erscheinen, welche in Wirklichkeit kompliziert sind und deren sorgfältiges Studium uns ein völlig neues System von Verhältnissen eröffnet hätte.

Die Toxinentheorie gehört nämlich zu der Zahl solcher Theorien, welche dazu beitragen, daß die wissenschaftliche Untersuchung in dem Bereiche immer derselben Grenzen sich herumdreht, trotz ihrer reellen faktischen Basis. Da aber die Wirkung und Eigenschaften der meisten Toxine noch nicht genau untersucht sind, so können wir jede von uns aufgefundene Erscheinung der Wirkung der Toxine zuschreiben, sollte sie auch eine ganz andere Ursache haben. Wir versperren uns auf diese Weise selbst den Weg zum weiteren Studium der sich vor uns abspielenden Erscheinungen.

Bei seinen biologischen Untersuchungen an *Actinosphaerium Eichhorni*, einem niedrigeren, einzelligen, mehrkernigen Wesen, kam R. Hertwig zu dem Schlusse, daß nur intensive Ernährung eine Massenzunahme des Kernes und eine Verletzung normaler Verhältnisse²⁾ zwischen der Masse des Kernes und derjenigen des Protoplasma hervorrufen kann. Dieses normale Verhältnis ist nach R. Hertwig unentbehrlich für die Existenz der Zelle. Der Kernhypertrophie folgen Degenerationserscheinungen sowohl des Kernes selbst wie auch des Protoplasma, und schließ-

¹⁾ R. Hertwig, Über physiologische Degeneration bei *Actinosphaerium Eichhorni*. Festschrift zum 70. Geburtstag von E. Haeckel. Jena 1904.

²⁾ Mit der Frage über die Verhältnisse zwischen der Größe des Kernes und der Zelle beschäftigte sich viel die Schule von Professor Loukianow. Er selbst sowie seine Schüler machten viele Messungen der Kern- und Zellengröße bei verschiedenen Hungerformen. Siehe Loukianow, S. M., L'inanition du noyau cellulaire. Discours prononcé dans la séance générale du XII congrès international de médecine à Moscou. Revue scientifiq., 23. X. 1907, sowie meine oben zitierte Dissertation und ihre deutsche Übersetzung in diesem Archiv, Bd. 156, 1899.

lich geht die Zelle zugrunde. Besonders wichtig und interessant erscheint dabei die Tatsache, daß dieser ganze Zyklus von Erscheinungen als Resultat einer intensiven Ernährung erfolgt, welche unter natürlichen Existenzbedingungen von *Actinosphaerium* nicht stattfindet. *Actinosphaerium* stellt nämlich einen freilebenden Organismus dar, zeigt keinerlei Spuren von Parasitismus, und es ist nicht möglich, in diesem Falle die Anwesenheit irgendwelcher Toxine anzunehmen, die von außen auf die Zellen wirken könnten—kurz, die Degenerationserscheinungen können hier nach R. Hertwigs Ansicht nur auf übermäßiger Ernährung beruhen.

Wenn aber dies so ist, sagt er, so können auch viele Degenerationserscheinungen, welche man in Zellen höherer Tiere beobachtet und die gewöhnlich der Wirkung der durch Erreger von Infektionskrankheiten ausgeschiedenen Toxine zugeschrieben werden, in Wirklichkeit von übermäßiger Ernährung der Zellen abhängen.

Ein charakteristisches Beispiel solcher Degenerationserscheinungen sieht R. Hertwig in den Zellen der malignen Geschwülste. Früher wurde nämlich die Anwesenheit zahlreicher Degenerationserscheinungen für den Beweis eines parasitären Ursprungs der malignen Geschwülste angenommen, indem die verschiedenen intrazellulären Einschlüsse, welche die verschiedenen Degenerationsstufen des Kernes darstellen, für Erreger der malignen Geschwülste gehalten wurden. Für alle diese Degenerationserscheinungen kann aber auch eine andere Ursache gefunden werden.

R. Hertwig stellt sich vor, dass man in dem Leben eines jeden hoch organisierten Lebewesens zwei Ernährungs- und Wachstumsarten unterscheiden kann: eine cytotypische und eine organotypische. Das cytotypische Wachstum wird ausschließlich von Gesetzen des Zellebens reguliert und ist den Protozoen eigen; die Zelle ernährt und vermehrt sich, soweit Nahrungsmaterial vorhanden und solange in der Zelle keine Hemmungserscheinungen der Assimilationsprozesse auftreten. Auf dieselbe Weise vermehren sich die Zellen der Embryonen, jedoch nicht die Zellen des erwachsenen Organismus. Letztere zeigen eine „organotypische Wachstumsart“. Ihre Ernährung, Assimilation des aufgenommenen Nahrungsmaterials und Vermehrung hängt von

den Bedürfnissen des ganzen Organismus, von denjenigen Anforderungen, welche der Organismus seinen Organen stellt, ab. Ein nicht fungierender Nerv oder Muskel atrophiert, sowie auch Zellen, die sich an seinem Bau beteiligen, ungeachtet der Quantität des Nahrungsmaterials; dagegen wachsen die funktionierenden Teile, bei einem gewissen Grade sogar bei ungenügender Zufuhr von Nahrungssubstanzen, und in diesem Falle vollzieht sich ihr Wachstum auf Kosten benachbarter Gewebe.

In späteren Stadien des embryonalen Lebens und noch später geht nach R. Hertwigs Ansicht das cytotypische Wachstum in das organotypische über. Erst nachdem der Organismus seine normale Größe erreicht hat, hört das cytotypische Wachstum vollständig auf.

Charakteristikum der Geschwülste ist nach R. Hertwig ihre Rückkehr zur cytotypischen Wachstumsart. Ihre Zellen werden von den funktionellen Bedürfnissen des Organismus befreit und wachsen und wuchern fort, soweit es ihnen das zu ihrer Verfügung stehende Nahrungsmaterial und die Existenzbedingungen ihres intrazellulären Lebens gestatten ¹⁾).

Die Bedeutung der Beobachtungen R. Hertwigs an *Actinosphaerium* Eichhorni besteht darin, daß sie den Boden derjenigen Ansicht entzogen haben, nach welcher zahlreiche, in der malignen Geschwülsten beobachtete, Degenerationserscheinungen zum Schutze der parasitären Theorie der Entstehung dieser Geschwülste angeführt wurden. Hertwig beweist, daß ununterbrochene Vermehrung und Ernährung an und für sich die Existenz der Zelle gefährden und bei gewissen Umständen zur Degeneration führen ²⁾).

Auf dem Standpunkte seiner Theorie stehend, erklärt R. Hertwig, warum die malignen Geschwülste vorzugsweise in der zweiten Hälfte des Lebens auftreten. Das cytotypische Wachstum ist eine ursprüngliche Eigenschaft der Zelle, während das organotypische ein Resultat der späteren Differenzierung und Spezialisierung darstellt. Bekanntlich schwinden zuerst diejenigen Züge, welche am spätesten erworben sind. Deswegen wird es begreiflich, daß beim Altwerden des Organismus die Zellen vor allem die

¹⁾ a. a. O. S. 345, 346.

²⁾ a. a. O. S. 349.

organotypischen Züge ihres Lebens verlieren und sich cytotypisch, ganz unabhängig von den Funktionen und Bedürfnissen des ganzen Organismus, fortzupflanzen beginnen können. Sie werden auch zu Ausgangspunkten der Bildung der malignen Geschwülste.

Bei den infizierten Tieren stellen die Megakaryocyten in der Milz eine Reihe von Degenerationsveränderungen dar, welche eine völlige Analogie mit den von Hertwig bei reichlich sich ernährenden und fortzupflanzenden *Actinosphaerium* Eichhornii beobachteten aufweisen.

Von diesem Standpunkte aus können wir folgende Reihenfolge der in der Milz zur Beobachtung kommenden Erscheinungen entwerfen. Unter dem Einflusse der lokalen Infektion (in dem subkutanen Bindegewebe) tritt in der Milz Hyperämie ein, andererseits verschwinden aus der Milzpulpa in bedeutender Zahl Zellen, die sich dort gewöhnlich befinden, wodurch mit Blut gefüllte Hohlräume entstehen. Die zurückgebliebenen zelligen Elemente vermehren sich energisch, wobei ein Teil derselben zu Polynuklearen wird und sich aus der Milz entfernt, während andere Zellen, unter beginnender Hypertrophie, zu Riesen, Megakaryocyten, werden. Damit beschränkt sich der Zyklus der Erscheinungen bei einem infizierten Tiere bei passiver Immunität. In derselben Richtung; jedoch viel stürmischer, vollzieht sich dieser Prozeß bei einem Tiere, dem kein Heilserum verabreicht war: die Hyperämie ist schärfer ausgesprochen, die Mitosen treten in sehr großer Quantität auf. Diejenigen Zellen, welche sich in Polynukleare umwandeln, begegnen ausschließlich günstigen Existenzbedingungen. Erstens wird das ganze Gebiet reichlich mit Blut umspült, zweitens, da die neugebildeten Polynukleare von hier weggehen, so haben die zurückbleibenden Zellen nicht nur einen Überfluß an Nahrungsmaterial, sondern auch freien Platz für das Wachstum. Es findet eine reichliche Entwicklung von Megakaryocyten statt, wobei man in ihnen häufig Erscheinungen multipolarer Mitosen begegnet. Die Frage bleibt jedoch ungelöst, ob dieser Mitose auch die Teilung der Zelle selbst folgt, oder ob diese Mitose, wie auch Karpow meint, nur zu einer weiteren Zergliederung des Kernes führt. Jedenfalls führen intensive Ernährung und Wachstum des Protoplasmas und des Kernes, wie auch bei dem freilebenden *Actinosphaerium* Eichhorni, zu Degenerationserscheinungen, sowohl des Kernes, als

auch des Protoplasmas der Megakaryocyten und zum schließlichen Untergang der Zellen.

R. Hertwig deutet auf die Riesenzellen der Sarkome, als auf ein Beispiel der Hypertrophie der Zelle und des Kernes bei malignen Geschwülsten, hin ¹⁾).

Um eine Erklärung zu geben, warum nun die malignen Geschwülste an solchen Stellen auftreten, welche am häufigsten von äußeren Insulten getroffen werden, sowie auch, warum sie so häufig bei chronischen Entzündungsprozessen entstehen, sagt Hertwig, daß Insulte und Infektion die Zellen aus den Grenzen normaler Verhältnisse herausführen, und die Zellen zu cytotypischem Lebensprozesse wieder zurückkehren, welcher ihnen früher eigen war. In unserem Falle tritt das cytotypische Zellwachstum deswegen auf, weil die Infektion eine grobe Verletzung der gewöhnlichen Verhältnisse der Milzelemente hervorbrachte.

Die Erklärung, welche wir für die Entstehung der Megakaryocyten in der Milz anführen, ist auch für alle anderen Fälle anwendbar, wo die Megakaryocyten in Gesellschaft mit bluterzeugenden Elementen, z. B. im Knochenmark, auftreten. So lange für sie also keine bestimmte Funktion gefunden und begründet wird, müssen wir, im Einverständnis mit der oben zitierten Flemmingschen Ansicht, die Megakaryocyten für ein Nebenprodukt der Lebenstätigkeit bluterzeugender Organe halten.

Es sind Fälle beschrieben worden, wo bei Menschen in der Milz und den Lymphdrüsen zahlreiche Megakaryocyten, außerdem in der Leber Nester, aus mehreren Lymphocyten und auch wieder Megakaryocyten bestehend, beobachtet wurden ²⁾. Ein derartiges Bild wurde durch Einschleppen von Megakaryocyten aus dem Knochenmark und ihre Vermehrung an neuen Stellen (Bildung von Metastasen) erklärt. Uns scheint die Ansicht wahrscheinlicher zu sein, nach welcher diese Erscheinung durch Metaplasie des lymphoiden Gewebes in das Knochenmarkgewebe und Bildung von Megakaroyocyten an denselben Stellen und innerhalb des letzteren Gewebes erklärt wird.

¹⁾ a. a. O. S. 343.

²⁾ G. Jawein, Über die Ursachen einer akuten Vergrößerung der Milz bei Vergiftungen und Infektionskrankheiten. Botkins Spitalgazette (russisch), 1899. — Jawein, Über die Ursachen des akuten Milztumors usw. Dieses Archiv, Bd. 161, 1900.

Bekanntlich beteiligt sich die Milz sehr energisch an der Zerstörung beschädigter Blutelemente. Deshalb ist es auch begreiflich, daß bei denjenigen Infektionskrankheiten und Vergiftungen, bei welchen am meisten Blutelemente leiden, auch die stärkste Vergrößerung der Milz stattfindet ¹⁾.

Einer der wesentlichsten Schlüsse aus unserer Untersuchung besteht darin, daß die Milz bei der Infektion eine sehr wichtige Rolle spielt, indem sie einen sehr energischen Anteil in dem Kampfe des Organismus gegen Bakterien nimmt und eine der Stellen darstellt, wo Polynukleare massenhaft produziert werden. Indem wir die sehr wichtige Bedeutung der oben zitierten Arbeiten Dominicis in diesem Falle anerkennen, denken wir jedoch, daß seine Untersuchungen nicht definitiv die Frage über die Produktion der Polynukleare durch die Milz lösten, indem in seinen Experimenten die Milz selbst als Infektionsstelle (die Mikroben wurden in das Blut eingeführt) auftritt. Man konnte also die Entwicklung der Myelocyten in der Milz als das Resultat einer lokalen Infektion der Milz betrachten, wobei die Frage auftauchte, ob letztere auch auf einen entfernten Infektionsherd im Organismus reagieren würde? Unsere Untersuchungen haben dies bewiesen.

Vom Standpunkte Ehrlichs existiert, wenigstens unter normalen Bedingungen, eine scharfe Arbeitsteilung zwischen den bluterzeugenden Organen: das Knochenmark produziert nämlich Polynukleare, während die Milz Lymphocyten liefert. Dieser Vorbehalt hat aber — unter normalen Bedingungen — keine wesentliche Bedeutung, denn außerhalb der Infektionsperioden braucht der Organismus ja gar nicht die Menge der Polynuclearen, und das unbedeutende Bedürfnis an diesen kann auch durch die Tätigkeit des Knochenmarkes allein gedeckt werden. Erleidet aber der Organismus eine Infektion mit Mikroben, so beginnt, parallel mit der Steigerung der Intensität in der Tätigkeit des Knochenmarkes, auch die Milz zu fungieren. Wie wichtig dabei ihre Bedeutung ist, kann man aus ihrer bedeutenden Größe schließen. Freilich kann man einem infizierten Tiere ein infektionsfreies, normales

¹⁾ Siehe Michaelis, Ein Fall von riesenzelliger Degeneration der blutbildenden Organe. Verhandlungen des 19. Kongresses für innere Medizin, 1901, S. 573.

Tier gegenüberstellen. Man darf jedoch nicht vergessen, daß die Infektion etwas derartiges ist, was verhängnisvollerweise oft in die alltäglichen inneren Verhältnisse des Organismus eingreift und jedesmal eine verstärkte Produktion von Polynuklearen in der Milz veranlaßt.

Wohl kann man erwidern, daß man nicht die an einigen Tieren festgestellte Tatsache auch auf den Menschen übertragen darf. Es existiert aber schon eine Reihe von Untersuchungen, welche bewiesen haben, daß auch beim Menschen bei verschiedenen Infektionsprozessen und Anämien die Milz Myelocyten enthält ¹⁾. Wenn man dabei in einigen Fällen in der Milz des Menschen auch keine Myelocyten gefunden hat, so muß man in Betracht ziehen, daß wir die menschliche Milz in der Mehrzahl der Fälle nur dann untersuchen können, wenn der Kampf zwischen dem Organismus und der Infektion mit einer Niederlage des ersteren geendet hat. Natürlicherweise könnte in allen diesen Fällen die Produktion von Myelocyten auch entweder vollständig fehlen, oder es könnte dieser Prozeß schon gegen Eintreten des Todes des Organismus aufhören.

IX.

Gefäßmessungen und Arteriosklerose.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute zu Kristiania.)

Von

Dr. Olaf Scheel,

Erster Assistent des Instituts.

Mit 10 Kurven.

Diese Messungen umfassen etwa 500 Fälle und wurden mit gütiger Erlaubnis meines Chefs, des Herrn Professor Dr. med. Francis Harbitz, zu dieser Arbeit benutzt.

¹⁾ Hirschfeld, Über myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. Berlin. Klin. Woch., 1902, S. 702. — Kupjuweit, Über die Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie und einigen anderen Erkrankungen. D. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 80, 1904. — Sternberg, Über das Vorkommen von einkernigen, neutrophil granulierten Leukocyten in der Milz. Zentralbl. f. allg. Path., Bd. 16, 1905, Nr. 23 (Literaturangaben). — Erik Meyer und A. Heineke, Über Blutbildung in Milz und Leber bei schweren Anämien. Verh. d. D. Path. Ges. zu Meran, 1905.