

nichts anderes als eine Metastase auf lymphatischem Wege, die sich auch sonst in großen Sprüngen zu vollziehen vermag. Und warum soll es nicht möglich sein, daß, wie ein in kleine Lymphräume eingebrochener Krebs anderwärts oft in größerer Entfernung abermals die Endothelauskleidung der ihn beherbergenden Lymphspalten durchbricht und seine maligne Tätigkeit entwickelt, auch ein in den größten Lymphraum, die Bauchhöhle, eingedrungenes Karzinom an anderen Orten die Peritonealwand von neuem durchsetzt, ohne an seiner Malignität eingebüßt zu haben?

Ich würde jedenfalls das Vorhandensein von Implantationsmetastasen im ante- oder retrouterinen Raum bei der Frage, ob man den primären Tumor operativ angehen soll oder nicht, als prognostisch wenig erfreuliches Zeichen auffassen. Auch für die Erwägung, wie weit soll sich eventuell die Operation ausdehnen, scheint mir die Dignität der Implantationsmetastase nicht bedeutungslos.

L iteratur.

1. A b e s s e r , I.-Diss. 1887. — 2. B e n d a - L i l i e n f e l d , Berl. klin. Wschr. 1901, Nr. 27. — 3. B u c h e r , Zieglers Beitr. Bd. 14. — 4. C h i a r i , Prag. med. Wschr. 1890, 3 und 1902, 22. — E x n e r , I.-Diss. — 6. F r e u n d , W. A., Hegars Beitr. z. Geb. u. Gynäk. Bd. 1, 3; Virch. Arch. Bd. 64, 1. — 7. F r e u n d , H. W., Ztschr. f. Geb. Bd. 17. — 8. F r i e d r e i c h , Virch. Arch. Bd. 36. — 9. G l o c k n e r , Arch. f. Gynäk. Bd. 72. — 10. H a u s e r , Zylinderzellenkarzinom d. Magens u. Dickdarms. Jena 1890. — 11. K r a u ß , Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. Bd. 14, 1. — 15. R ö m e r , Arch. f. Gynäk. Bd. 66. — 12. M i c h e l s o h n , I.-Diss. Berlin 1889. — 13. R a t h e r t , I.-Diss. Greifswald 1901. — 14. R e i n s d o r f , I.-Diss. Berlin. — 17. S c h i m m e l b u s c h , Langenbeck's Arch. Bd. 39. — 18. S c h l a g e n h a u f e r , Monatsschr. f. Geb. u. Gynäk. Bd. 15. Erg. — 16. S c h e n k u. S i t z e n f r e y , Ztschr. f. Geb. u. Gynäk. Bd. 60. — 19. S e e l i g , I.-Diss. Straßburg 1894, Virch. Arch. Bd. 140. — 21. S t u r z e n e g g e r , I.-Diss. Zürich 1892. — 20. S t i c k e l , Arch. f. Gynäk. Bd. 79. — 22. T i l p , Berl. klin. Wschr. 1908, Nr. 25. — 23. V i r c h o w , R., Die krankhaften Geschwülste. — 24. V o l k m a n n , Sammlung klin. Vort. — 25. W a l d e y e r , Virch. Arch. Bd. 41 u. 55, Volkmanns Sammlung Nr. 33. — 26. W i n i w a r t e r , Beitr. z. Statistik der Karzinome. — 27. Z a h n , Virch. Arch. Bd. 117.
-

XXVII.

Durch spezifische Antisera bei Tieren experimentell erzeugte Spleno- und Myelopathien.

Von

Prof. Dr. A. B o n o m e
(Padua).

Eine Reihe experimenteller Untersuchungen über die Wirkung der Serum-hämolysine bei den Kaninchen und Hunden gab mir Gelegenheit festzustellen, daß die spezifischen Immunsera gegen das Blut und die hämolymphoiden Organe sich nicht in derselben Weise verhalten wie die chemischen, die roten Blutkörperchen zerstörenden Substanzen. Je nach der hämolytischen Wirksamkeit dieser

Sera und der Menge derselben, welche in die Adern der Versuchstiere eingeführt werden, kann man mehr oder minder immediate Wirkung erzeugen, nicht nur auf das Blut und auf die blutbereitenden Organe, sondern auch auf die Leber und die Niere.

Die von mir verwendeten Sera wurden von mir selbst bereitet und *in vitro* genau dosiert. Sie stammten von Tieren, welche mit defibriniertem Blute oder mit dreimal in physiologischer Na. Cl.-Lösung gewaschenen Blutkörperchen einer differenten Tiergattung behandelt waren (peritoneale Einspritzung). — In dieser Weise gelang es mir, bei mit Hundeblood behandelten Kaninchen gut gegen rote Blutkörperchen von Hunden wirksame Sera zu erhalten (von der hämolytischen Kraft von 1 : 500 bis 1 : 800). Doch konnte ich kein sehr wirksames Serum von Hunden erhalten, welche mit defibriniertem Kaninchenblut behandelt waren. Dagegen liefern Meerschweinchen, die mit Kaninchenblut ins Peritoneum eingespritzt wurden, ein sehr stark hämolytisches Serum gegen die roten Kaninchenblutkörperchen (1 : 800 bis 1 : 1000). Wenn ich hier die Resultate meiner zahlreichen Versuche über die Wirkung solcher hämolytischer Sera zusammenfassen will, kann ich folgende Sätze formulieren:

1. Die intravenöse Einspritzung von hämolytischen Sera erzeugt bei den Hunden und Kaninchen Veränderungen in den hämolyphoiden Organen und in der Leber und Niere, welche besonders, was die Struktur der Milz betrifft, eine gewisse Ähnlichkeit mit denjenigen der hämolytischen Spleno- und Myelopathien und mit einigen Formen von fibro-adenischen Splenomegalien des Menschen zeigen. — Eine solche Ähnlichkeit variiert aber je nach der Periode, in welcher die experimentelle Veränderung beobachtet wird.

2. In einer ersten Periode von 5—20 Tagen, während der ein bis drei Serum-einspritzungen ausgeführt werden, zeigt die Milz den Charakter des spodogenen Tumors, der aber von demjenigen, welcher durch rote Blutkörperchen zerstörende chemische Substanzen erzeugt wird, essentiell sich durch die große Neigung der roten Blutkörperchen unterscheidet, sowohl in den venösen Räumen als auch in den Billroth'schen Strängen sich zu agglutinieren, wo sich viele Makrophagen bilden, und auch durch eine Verminderung der pigmenthaltigen Zellen.

Die große Blutfülle der Milzpulpa, ohne eine bemerkbare Ausdehnung der lakunären Räume, ist nicht einer Zunahme des Blutzuflusses, sondern eher einer Verlangsamung des Kreislaufes in dem Milzgewebe zuzuschreiben, wegen der Anhäufung und der Agglutination der geschädigten Erythrozyten in den interstitiellen Räumen der Billroth'schen Stränge und der Anhäufung der Makrophagen. So erscheinen die Pulpastränge, obwohl die Zahl ihrer Zellen vermindert ist, stark angeschwollen, besonders als Folge der Anhäufung der nicht gut zirkulierenden Blutkörperchen, außer als Folge eines gewissen Grades von interstitieller Transsudation.

Die Pulpazellen zeigen ebenfalls, wie die Endothelialzellen, eine gewisse phagozytäre Tätigkeit. Die Mehrzahl derselben aber fällt in Nekrobiose, da sie nicht nur wegen der infiltrierten Erythrozyten ihre normalen gegenseitigen Verhäl-

nisse verlieren, sondern auch, da sie die Wirkung der toxischen Substanzen erleiden.

In einer zweiten Periode wird der typisch spodogene Milztumor von einer fibrösen Neubildung ersetzt, welche aus dem Retikulum der Pulpa und aus dem perivaskulären Bindegewebe stammt. Beide zeigen sich verdickt und proliferiert mit gleichzeitiger Rückbildung der Pulpazellen. — Es ergibt sich also ein fibro-adenisches Bild, demjenigen sehr ähnlich, welches die Splenomegalie der B a n t i - s c h e n Krankheit charakterisiert. Das Follikelretikulum zeigt durch ziemlich lange Zeit keine bedeutende Veränderung, es verdickt sich nur später. Die Fibro-adenie der Milzpulpa bei den Versuchstieren wird eher durch den fortdauernden Aufenthalt der Erythrozytenreste und der nekrotischen Milzzellen als durch die blutige Kongestion gereizt.

3. Die lymphoiden Follikel sind in der ersten Zeit zellenreich, und in den betreffenden Zellen gelingt es, viele Kerne im karyokinetischen Zustand zu erkennen. Die neugebildeten Elemente behalten nicht den Charakter der normalen Lymphozyten, sondern sie erscheinen viel größer und protoplasmareicher, weshalb sie eine gewisse Ähnlichkeit mit den Zellen der Germinalzentren, oder mit den epitheloiden Elementen zeigen. In einer späteren Zeit wird das interzelluläre Gerüst besser sichtbar, weil es sich verdickt und die epitheloiden Elemente zum Verschwinden neigen. Hier und da bilden sich kleine Herde von hyaliner Nekrobiose mit Infiltration von gelblichem Pigment, und die Wandungen der intrafollikulären Ästchen erscheinen verdickt.

4. In der Milz der mit hämolytischen Sera behandelten Hunde erscheint von den ersten Tagen an eine größere endotheliale Reaktion, welche mit der phagozytären Tätigkeit in Verbindung steht. Die neugebildeten Endothelien sind besonders zahlreich in den lakunären Räumen dieses Organes, außerdem in den Pulpasträngen (Retikulum-Endothelien), sowohl als Makrophagen, wie auch als neugebildete Elemente sichtbar, welche frei von phagozytiertem Material sind.

Solche Endothelialelemente wandern in die Leber, wo sie sowohl wegen ihrer Atypie als auch wegen ihres Verhaltens zu der Gefäßwand von den Verkleidungs-endothelien der Pfortaderverzweigungen und den intraazinösen Kapillaren unterschieden werden können. In diesen feinsten Ästchen bilden die eingewanderten Endothelialzellen manchmal zusammen mit granulösen Detriten kleine Thromben, welche das Lumen der Kapillaren verstopfen. In den etwas größeren Pfortadergefäß, d. h. in denjenigen der porto-biliären Zonen und in den K i e r n a s c h e n Räumen, finden sich solche Endothelzellen manchmal sehr zahlreich in den granulösen Thromben. Diese Endothelialneubildungen bemerkt man auch in den fibro-adenischen Splenomegalien des Menschen, und in einigen sehr seltenen Fällen zeigen sie sich so ausgeprägt und atypisch, wie in dem von mir beschriebenen Exemplar, so daß man von einer echten endotheloiden Splenomegalie sprechen kann. (Splenomegalie vom G a u e h e r s c h e n Typus.)

5. Die starke Zunahme der normalen erythrolytischen Tätigkeit der Milz infolge von destruktiven Prozessen der roten Blutkörperchen, in Übereinstimmung

zu dem, was unter dem Einfluß von spezifischen Sera geschieht, könnte durch die Annahme erklärt werden, daß die Zerstörungsprodukte der Erythrozyten in den Endothelialzellen verdaut werden, in denen sie phagozytiert worden sind, und durch die Hypothese, daß sich von einer solchen parenteralen Verdauung der Eiweißkörper neue toxisch-hämolytisch wirkende Produkte bilden. Diese Vermutung, welche mit der heutigen Auffassung über den Mechanismus der Anaphylaxie in Übereinstimmung steht (Schittenhelm, Weichard, u. a.) erklärt nicht nur die starke Hyperplasie der Milzelemente, welche als Phagozyten funktionieren, wie z. B. die Endothelzellen und bis zu einem gewissen Punkte die Splenozyten, sondern zeigt auch, daß die Bildung von Erythrolysinen in der Milz eher mit einer Tätigkeit lebender Zellen als mit der Zerstörung des Protoplasma verbunden ist, und endlich erklärt sie die heilsamen Erfolge der Splenektomie.

6. In dem Knochenmarke der mit hämolytischen Sera behandelten Hunde tritt eine myeloide und eine erythroblastische Reaktion hervor. Jene scheint viel stärker als die letztere zu sein, welche, wenn das Experiment durch wiederholte Einspritzungen von hämolytischem Serum sich verlängert, nach und nach aufhört.

Die myeloide Reaktion, verbunden mit der Bildung von zahlreichen Megakaryozyten und Polykaryozyten, ist so intensiv, daß die sie darstellenden unreifen Elemente, d. h. die Myeloblasten und die Prämyelozyten, in das zirkulierende Blut übergehen, in welchem sie ihrer Reife entgegenzugehen scheinen. Es kommt also davon ein Zustand von sehr ausgesprochener Leukozytose, d. h. ein subleukämisches Bild. In einem meiner Hunde war die myeloide Reaktion so stark, daß sie Infiltrationsherde in der Niere verursachte.

Auch in dem Knochenmarke setzt eine gewisse erythrolytische Tätigkeit ein. Sie ist aber viel schwächer als diejenige der Milz.

Bei einem Hunde, in welchem der hämolytische Zustand bis zu einer chronischen Periode von drei und einhalb Monaten getrieben wurde, gesellte sich zu einer starken myeloiden Reaktion das Erscheinen von nekrobiotischen elementaren Herden und von fibrösen Zonen.

Auch die Endothelien des Knochenmarkes reagieren mit einer Wucherung.

7. Die Veränderungen, welche in der Leber der mit hämolytischen Sera behandelten Hunde sich bilden, treten, im Unterschied zu denjenigen, welche durch destruktive Wirkung besitzende chemische Substanzen auf rote Blutkörperchen hervorgerufen werden, ohne irgendeine bedeutende Störung des biliären Kreislaufes hervor. Sie zeigen auch nicht die Bildung von biliären Konkretionen oder Thromben, sondern sie charakterisieren sich durch eine Veränderung in dem Blutkreislauf der Leberazini, d. h. durch Thrombose der intra- und periazinösen Pfortaderästchen, durch Hämorrhagie und Nekrose der Drüsenelemente¹).

¹⁾ Die mikroskopischen Belegpräparate sind der Mikroskopischen Zentralsammlung in Frankfurt a. M. überwiesen worden.

¹⁾ IV. = intravénös; stom. = stomachal; subk. = subkutan; ges. = gering; beg. = beginnende; gleichn. = gleichmäßig; vern. = vermehr.