

# Über künstliche Erzeugung verschiedenartiger Granulationsneubildungen und Zellwucherungen.

Von

Dr. S. Bergel.

Mit 8 Textabbildungen.

Es ist eine feststehende biologische Tatsache, daß der lebende Körper auf schädigende Reize mit Erscheinungen antwortet, die in günstigen Fällen die Entfernung oder Vernichtung dieser Schädigung zur Folge haben. Die Reaktion des Organismus ist im wesentlichen abhängig von der Qualität und Intensität des schädigenden Reizes, dem befallenen Organ und der Art, Stärke und Funktionstüchtigkeit der jeweilig in Wirksamkeit tretenden Gegenmittel. Die Reaktionen, die besonders sinnfällig sind bei entzündlichen und fieberhaften Infektionskrankheiten, sowie bei den primären und vor allem sekundären Wundheilungsvorgängen, sind verschiedenartiger, teils humoraler, teils cellulärer bzw. geweblicher, meist gemischter Natur. Bei gewissen Erkrankungen konnte bereits eine gesetzmäßige Arbeitsteilung der in Reaktion tretenden Elemente des Körpers festgestellt werden; ich habe experimentell nachgewiesen, daß Substanzen, Krankheitserreger bestimmter chemischer Konstitution auch bestimmte Arten der weißen Blutkörperchen chemotaktisch anlocken und in Aktion versetzen. Durch frühere Untersuchungen konnte ich feststellen, daß die Lymphocyten ein fettspaltendes Ferment enthalten und absondern<sup>1)</sup>, daß sie bei der Aufnahme und Verdauung von Fettsubstanzen eine hervorragende Rolle spielen<sup>2)</sup>, daß die Lymphocytose überhaupt eine ausgesprochene Reaktionserscheinung gegenüber Antigenen fettartigen oder lipoiden Charakters, seien diese belebter oder unbelebter Natur, darstellt<sup>3)</sup>. Klinisch beobachten wir daher auch eine ausgeprägte lymphocytäre Reaktion gerade bei solchen Krankheiten, deren Erreger fett- bzw. lipoidhaltig sind, bei der Tuberkulose, der Lepra, der Syphilis usw. Die reaktive Wirksamkeit der Lymphocyten beruht auf ihrem spezifisch einstellbaren lipolytischen Vermögen, mit Hilfe dessen sie die Fremdstoffe, die Krankheitserreger chemisch abbauen. Es konnte

<sup>1)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 2.

<sup>2)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 39 u. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1920, Bd. 21, Nr. 2.

<sup>3)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 32.

der strenge Nachweis geführt werden, daß durch Substanzen fettartigen Charakters elektiv die Lymphocyten chemotaktisch angelockt werden, da man an entsprechenden mikroskopischen Präparaten zeigen konnte, daß die in den neugebildeten Gefäßen zahlreich befindlichen polymorphkernigen Leukocyten nicht anwenden, während die Lymphocyten in großen Mengen austreten<sup>1)</sup>. Die gewöhnlichen, im wesentlichen eiweißhaltigen Eitererreger rufen dagegen eine polymorphe, proteolytische Leukocytose hervor, andere Krankheiten erzeugen eine Eosinophilie<sup>2)</sup>.

Wieder eine andere Art der Reaktion spielt bei der Wundheilung eine Rolle. Nach einer Verwundung, einem Knochenbruch entsteht ein Bluterguß, aus dem sich ebenso wie infolge der reaktiven Entzündung Fibrin abscheidet. Dieses Blut- und Exsudatfibrin ist sowohl eine Folge der Gewebsschädigung, als auch, wie ich nachweisen konnte, der Anreiz und die Vorbedingung für die Granulationsbildung und Vernarbung der Wunde, es regt bei einem Knochenbruch das Periost zur Knochenneubildung an. Wird die Wunde durch Eitererreger infiziert, so kommt es nicht bloß zu einer stärkeren Exsudation von Serum und einer massenhaften Auswanderung von weißen Blutkörperchen, sondern auch zu einem dickeren fibrinösen Belag, der infolge der bactericiden und granulationsanregenden Wirkung des Fibrins in diesen Fällen die Doppelaufgabe hat, einerseits bei der Desinfektion der Wunde mitzuwirken, und andererseits die Regeneration, die Granulationsbildung anzuregen<sup>3)</sup>, die Wunde sich „reinigen“ und vernarben zu lassen. Der Krankheitsreiz ruft hier eine fibrinöse Entzündung hervor, und diese bedingt in günstigen Fällen zusammen mit den anderen Faktoren die Desinfektion der Wunde und die Granulationsbildung, die pathologisch-anatomisch in typischer Weise verläuft und sich unter den Komponenten des Blutes und der „Entzündung“ nur durch Injektion von Fibrin künstlich genau nachahmen läßt. Wird die Heilung durch Fremdkörper, kleine Sequester, durch das Fortbestehen des Krankheitsreizes verzögert oder gehemmt, so verstärkt der Körper seine Reaktionsmaßnahmen, es kommt häufig sogar zu einer übermäßigen Granulationsbildung, die auch nach dem Abtragen der Granulationen solange anhält, bis die wirkliche Ursache für diese reaktiven Erscheinungen beseitigt ist.

Der Körper reagiert also auf verschiedene Schädlichkeiten in verschiedener Weise und mit verschiedenen Mitteln, und zwar gesetz-

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 39 u. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1920. Bd. 21, Nr. 2.

<sup>2)</sup> Deutscher Kongreß f. innere Medizin, Wiesbaden 1913, und Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 35.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 2; 1918, Nr. 35.

mäßig teils mit seröser und fibrinöser Entzündung, sowie mit Leukocytenansammlung verschiedener, und zwar bestimmter Art, teils, wenn auch nicht direkt und unmittelbar, mit Granulationsneubildungen. Es darf wohl als gesichert gelten, daß die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen dem jeweiligen Reiz und der Reaktion des Organismus, die geregelte Arbeitsteilung der Abwehrstoffe gegenüber den Schädlichkeiten bedingt ist einerseits durch die verschiedene chemische Beschaffenheit der Krankheitserreger und andererseits durch die verschiedenenartige biologische Funktion der einzelnen Blut-, Lymph- und Entzündungskomponenten, sowie Gewebelemente.

Es ist bekannt, daß der Organismus seine humoralen Gegenstoffe genau auf die jeweilige chemische Eigenart der Krankheitserreger einstellt, die Antikörper innerhalb gewisser Grenzen ihr entsprechend anzupassen und umzuformen imstande ist. Während des Immunisierungsprozesses treten z. B. im Serum Stoffe auf, die vorher nicht vorhanden bzw. in dieser besonderen Art und Menge nicht vorhanden waren, die, schließlich auch der Quelle von Zelltätigkeit entsprungen, sich spezifisch gegen die Krankheitsnoxe einstellen; bei der cellulären Reaktion konnten wir feststellen, daß mit der gesteigerten Funktion, mit der Bildung bzw. Absonderung dieser spezifischen Antistoffe auch rein morphologische Veränderungen der Reaktionszellen Hand in Hand gehen, und zwar derart, daß z. B. die Lymphocyten bei der chemischen Einstellung ihrer Lipase gegen das toxische oder infektiöse Lipoid gleichzeitig auch ihre morphologische Gestalt, Kern und Protoplasma, als Ausdruck ihres veränderten Zellechemismus ändern<sup>1)</sup>.

Ich konnte ferner experimentell nachweisen, daß nach mehrfacher Injektion von roten Hammelblutkörperchen in die Bauchhöhle von weißen Mäusen lymphocytenreiche Exsudate entstehen, die die Quelle der hämolytischen Immunstoffe bilden, und die auch außerhalb des Körpers, auf dem Objektträger, vermischt mit roten Hammelblutkörperchen eine schon makroskopisch sichtbare Agglutination und Hämolyse hervorrufen, die sich mikroskopisch ununterbrochen verfolgen läßt von der ersten Umlagerung einzelner ungranulierter basophiler lymphocytärer Zellen mit Erythrocyten bis zur starken Verklumpung, zum Schmelzen und zur schließlich Lösung der Lipoidhüllen, während dasselbe Exsudat, vermischt mit roten Rinderblutkörperchen, keine Reaktion der lymphocytären Elemente auf das chemisch verwandte, aber doch anders geartete Lipoid der Rindererythrocyten auslöst, keine Agglutination oder Hämolyse hervorruft, sondern wo Lymphocyten und Erythrocyten, gleichmäßig vermischt, unbbeeinflußt nebeneinander liegen. Die spezifische Lipase wird durch

<sup>1)</sup> Berl. Klin. Wochenschr. 1919. Nr. 39 u. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1920. Bd. 21, Nr. 2.

das homologe Erythrocytenlipoid völlig absorbiert, durch ein andersartiges nicht<sup>1)</sup>). Während des erhöhten Funktionszustandes der Lymphocyten bei der Agglutination und Hämolyse beobachtet man ebenso, wie ich es bei der Aufnahme und Verdauung von Fett nachweisen konnte, morphologische Veränderungen am Kern und am Protoplasma der Zellen, die sich in Vermehrung der Protoplasmamasse, in Krümmungen und Einkerbungen des Kernes, exzentrischer Lage desselben usw. äußern. Entsprechende Beobachtungen konnte ich auch nach Injektion von Tuberkelbacillen in die Bauchhöhle tuberkuloser stenter Tiere, z. B. weißer Mäuse, machen, wo nach mehrfacher Einspritzung von T.-B. die Lymphocytenlipase sich speziell gegen die Fettsubstanzen der Tuberkelbacillen einstellt und gleichfalls Veränderungen des morphologischen Aussehens der lymphocytären Zellen innerhalb bestimmter Grenzen auftreten<sup>2)</sup>. Gewisse Analoge zu diesen unser Anschauungen finden wir mehrfach in der Biologie, einmal die Änderung der Kerne von sezernierenden Drüsenzellen usw. infolge der Tätigkeit, und andererseits die Tatsache, daß es gelingt, z. B. Hefezellen durch Fütterung mit bestimmten Kohlenhydraten zur Produktion gerade gegen diese gerichteter Fermente zu zwingen, ferner die Möglichkeit, durch längere Zufuhr einseitiger Nahrung das Pankreas zur Absonderung speziell auf diese eingestellter Zellfermente anzuregen, sowie die aus der Immunitätsforschung bekannte Tatsache der spezifischen Einstellung der Immunkörper gegen das Antigen.

Durch die Erklärung der Entstehung der spezifischen Einstellung des lipolytischen Lymphocytenfermentes gegen das betreffende Antigen wird die Tatsache verständlich, daß die Lymphocyten der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker, in denen die Quelle der Reagine nach von Wassermann und Lange zu suchen ist, die Wassermannsche Reaktion geben, weil sie spezifisch gegen das Lipoid der Syphilisspirochäte gerichtet sind, während die Lymphocyten bei der tuberkulösen Cerebrospinalmeningitis, die auf das Fett der Tuberkelbacillen eingestellt sind, die Reaktion nicht geben. Wenn von mancher Seite gerade auch bei der tuberkulösen Cerebrospinalmeningitis das Vorkommen einer positiven Wassermannschen Reaktion im Liquor behauptet wird, so spricht das erst recht für die Verwandtschaft auch der Antistoffe gegenüber den chemisch verwandten lipoiden Antigenen. Auf der anderen Seite verstehen wir aber auch infolge dieser biologischen Erkenntnis die bekannte pathologisch-anatomische Tatsache, daß das eine lipoide Antigen, z. B. der Tuberkelbacillus, als Reaktionsprodukt eine mehr lymphocytäre Infiltration hervorruft, während ein anderes

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 27, H. 6. 1918.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Tuberkulose 22, H. 4; 23, H. 4. — Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 38.

lipoides Antigen, das der Syphilis, eine mehr plasmacelluläre Reaktion erzeugt. Die Plasmazellen sind, wie allgemein anerkannt ist, Abkömmlinge der Lymphocyten, entwickeln sich aus ihnen und stellen unserer Auffassung nach eine dem luetischen Antigen morphologisch angepaßte Form der lymphocytären Reaktion überhaupt dar. Auch z. B. bei den Xanthomen, deren einigermaßen charakteristische Zellen wieder andere Formen angenommen haben, ist es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß sie als eine Reaktion gegenüber dem durch ein wieder andersartiges Lipoid hervorgerufenen Reiz entstehen. Die Lymphocyten erscheinen dann eben bei der einen Krankheit in ihrer typischen oder nahezu typischen morphologischen Gestalt, weisen hier nur leichte Veränderungen am Kern und Protoplasma auf, bei anderen Erkrankungen zeigen sie schon stärkere Formveränderungen, bei wieder anderen treten Zellen mit noch andersartigem morphologischen Aussehen, als plasmazelluläre Reaktion auf; alle diese Differenzierungen innerhalb gewisser Grenzen sind eben dadurch bedingt, daß die ursprünglich rein lymphocytären Elemente als morphologischen Ausdruck einer bestimmten Funktionsausübung, der chemischen Einstellung ihrer Antistoffe auf das jeweilige Antigen auch eine entsprechend veränderte Gestalt annehmen.

Es entstehen also bei normal funktionierenden Abwehrvorkehrungen des Körpers mit der Sicherheit eines biologischen Gesetzes auf einen krankmachenden Reiz bestimmte celluläre Reaktionen, es bilden sich nicht bloß im Serum spezifische Substanzen heraus, die vorher nicht bzw. nicht gerade in dieser Konstitution und Menge vorhanden waren, sondern es treten Hand in Hand damit gehend auch gesetzmäßige morphologische Abweichungen gewisser Zellen vom gewöhnlichen Typus auf, die als Folge und Ausdruck der Umwandlung und Einstellung der von ihnen gebildeten Reaktionsprodukte, je nach der besonderen chemischen Natur der Krankheitserreger, zu deuten ist.

Es war unter diesen Umständen von vornherein zu vermuten, daß je nach der verschiedenen Konstitution der Krankheitserreger, selbst innerhalb einer chemisch verwandten Gruppe nicht bloß die humoralen und cellulären, sondern auch die geweblichen Reaktionsprodukte innerhalb gewisser, unter Umständen weiter Grenzen schwanken würden, wenn sie auch andererseits manche gemeinsame Reaktionsmerkmale aufwiesen. —

Es ist sehr bemerkenswert, daß gerade diejenigen entzündlichen Neubildungen, die als Granulome bezeichnet werden, und die schon deshalb als Reaktionserscheinungen anzusehen sind, weil die Krankheitserreger in ihnen mehr oder minder abgebaut werden, hervorgerufen werden durch Antigene fettartigen Charakters.

Es sollte nun aber der experimentelle Nachweis für die durch die pathologisch-anatomischen Befunde und unsere bisherigen Ergebnisse wahrscheinlich gemachten Anschauungen erbracht werden.

Gelegentlich früherer Untersuchungen konnte ich feststellen, daß, wenn man Lecithin in öliger Lösung in die serösen Höhlen von Tieren einspritzt, eine entzündliche Exsudation entsteht, deren zelluläre Elemente fast ausschließlich einkernige weiße Zellen sind, die die Fette in sich aufnehmen, verarbeiten, und nach mehrfacher Vorbehandlung sich speziell gegen dieses Fett einstellen, daß ferner als morphologischer Ausdruck dieser chemischen Einstellung auch gesetzmäßige Veränderungen am Kern und Protoplasma der Zellen eintreten, und daß eine Ausflockung von Lecithin entsteht, das sich, manchmal mit fibrinösen Beimengungen, als bröcklige, klumpige Masse von gelblicher bis gelblichbrauner Farbe auf den serösen Häuten niederschlägt<sup>1)</sup>. In diese Masse dringen hauptsächlich einkernige Zellen ein, es wachsen Gefäße hinein und aus diesen wandern fast ausschließlich Lymphocyten aus, die dann im Laufe der Zeit gewisse Veränderungen ihrer Zellstruktur durchmachen, so daß schließlich das ganze Substrat mikroskopisch von einer Zellwucherung durchsetzt ist, die zu einem sehr großen Teile aus typischen lymphocytären Zellen besteht, dem öfter mehrkernige Gebilde und adventitielle sowie endothiale Zellen beigesellt sind, und das vor allem in reichlicher Anzahl Zelltypen enthält, die, von Lymphocyten abstammend, verschiedenartige plasmacelluläre und polyblastenähnliche Veränderungen aufweisen.

Wenn man nun im Verfolg dieser Befunde die durch Injektionen von Fett- oder Lipoidsubstanzen, nicht in seröse Höhlen, sondern in verschiedene Gewebe experimentell erzeugten Reaktionsprodukte untersucht, so findet man bemerkenswerterweise nicht bloß, daß es gelingt, durch diese Substanzen überhaupt Zellwucherungen, Granulationsneubildungen hervorzurufen, die noch im Laufe der Entwicklung innerhalb gewisser Grenzen morphologische Veränderungen durchmachen, sondern daß man imstande ist, durch Injektionen verschiedenartiger Substanzen auch innerhalb einer chemisch verwandten Gruppe eine Differenzierung in der morphologischen Beschaffenheit der reaktiven Zellwucherungen künstlich zu erzeugen. Es haben sich in bezug auf die Reaktionsprodukte nicht unbeträchtliche Unterschiede ergeben, je nachdem man z. B. Lecithin in 10 proz. wässriger Emulsion oder in 10 proz. öliger Lösung oder reines Lecithin einspritzte, ferner war auch anscheinend die Menge der injizierten Substanz, bzw. die dadurch hervorgerufene Gewebsspannung innerhalb einer gewissen Breite von Einfluß auf die reaktiven Wucherungen.

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 39. — Dtsch. Archiv f. klin. Med. 116.

Wenn man Mercks 10 proz. wässrige Lecithinemulsion z. B. unter die Bauchhaut von Kaninchen in einer solchen Menge einspritzt, daß eine ziemlich starke Spannung entsteht, so erhält man nach einer schnell vorübergehenden polymorphkernigen Leukocytenanhäufung schon nach 1—2 Tagen ein sehr lymphocytenreiches Exsudat, dessen lymphocytäre Elemente sich weiterhin noch stark vermehren. Diese Ansammlung von Lymphocyten bildet nun nicht bloß einen flüchtigen Bestandteil einer lokalen, in wenigen Tagen verschwindenden Entzündung, sondern es entsteht oft eine lokale gewebsartige Zellwucherung, die man oft längere Zeit deutlich durch die Haut durchfühlen kann und die erst ganz allmählich wieder verschwindet. Wenn man z. B. nach acht Tagen eine derartige Injektionsstelle histologisch untersucht, Gefrierschnitte mit Osmium färbt, so findet man starke herdformige Ansammlungen von Lymphocyten teils vom kleinen und mittleren, teils vom Typus der sog. großen Lymphocyten, fast ohne sonstige Gewebselemente. Wo noch größere Lecithinpartikel vorhanden sind, sieht man schwarzgefärbte Stellen, um welche dichtgedrängt Lymphocyten gelagert sind; an den Stellen, wo derartige Lecithinpartikel ausgefallen sind, ist ein leerer Raum. In einer großen Anzahl von Lymphocyten sieht man im Innern größere oder kleinere schwarzgefärbte Körnchen. Die Lymphocyten nehmen eben die Lecithintröpfchen in ihren Zelleib auf und zeigen während der verschiedenen Stadien ihrer Funktion, während des intracellulären Abbaus des Lecithins die von mir früher geschilderten morphologischen Veränderungen des Kerns und des Protoplasmas, Krümmungen, Einkerbungen des Kerns und Vergrößerung des Protoplasmaleibes. Untersucht man eine solche in derselben Weise vorbehandelte Stelle nach 3 Wochen, so findet man meist ein Gewebe vor sich, das gleichmäßig aus Lymphocyten zusammengesetzt ist, und daß ein Stroma vollständig fehlt; der ganze Herd besteht ausschließlich aus lymphocytären Zellen, die hin und wieder noch einmal einen größeren, durch Osmium schwarzgefärbten Tropfen umschließen, und die sonst, was wesentlich ist, zum größten Teile in ihrem Innern mehr oder weniger zahlreiche schwarze Körnchen und Stäubchen enthalten (Abb. 1). Die Lymphocyten selbst sind von etwas verschiedener Größe, die meisten haben die Größe der sog. großen Lymphocyten, einige sind noch größer, manche kleiner. Der Kern ist ziemlich groß, manchmal gekrümmkt, gebogen, etwas eingebuchtet, oft ganz rund. Die reichliche Imprägnierung der Lymphocyten mit den Lecithinkörnchen ist jedenfalls ein sehr auffallender und bemerkenswerter Befund in dem lokalen Reaktionsprodukt. Bindegewebswucherung, Fibroblastenbildung, das Vorhandensein von richtigem Granulationsgewebe konnte hierbei nicht festgestellt werden. Nach der Injektion von wässriger Lecithin-

emulsion kommt also unter gewissen Voraussetzungen ein Reaktionsprodukt zustande, das lediglich aus Lymphocyten von etwas verschiedenem morphologischem Aussehen besteht, die die injizierte Substanz in fein verteilem Zustande in ihr Inneres aufgenommen haben.

Spritzt man 10 proz. Lecithin Merck in öliger Lösung unter die Haut des Bauches, des Rückens, der Oberschenkel, des Ohres oder in die Oberschenkelmuskulatur von Kaninchen, so findet man zuerst eine kurz dauernde polymorphkernige Leukocytose, die bald, schon nach 1—2 Tagen einer ausgesprochenen Lymphocytose Platz macht. Die Lymphocyten nehmen das Fett in mehr oder weniger fein ver-

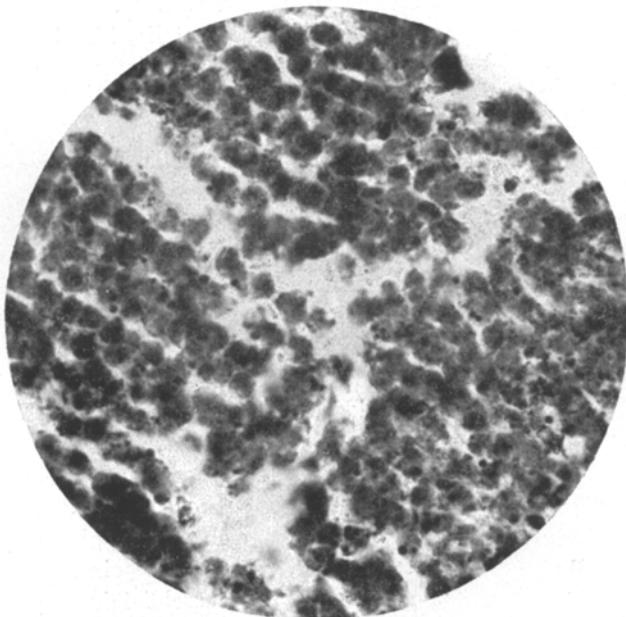


Abb. 1. Leitz, Obj. 7, Proj. Ocul. 3.

teiltem Zustande in ihren Zelleib auf, und zeigen während der verschiedenen Phasen der intracellulären Verdauung die bereits beschriebenen morphologischen Veränderungen an Kern und Protoplasma. Je nach der Menge der injizierten Lösung schwindet diese früher oder später ganz, und bei geringer Injektionsmasse findet man schon nach 8—9 Tagen eine fast völlige Durchsetzung derselben mit Lymphocyten meist der Ruheform, kleinen, einkernigen, ungranulierten basophilen Zellen mit großem runden Kern und kleinem Protoplasmasaum (Abb. 2), während an den peripheren Teilen entzündliches Granulationsgewebe auftritt, das entsprechend der Zeit nach der Injektion in den verschiedenen Entwicklungsstadien verschiedene Zellformationen zeigt,

das aber nicht bloß in der ersten Periode, sondern auch noch späterhin durch ein mehr oder minder starkes Überwiegen lymphocytärer Elemente ausgezeichnet ist. An den Stellen, die an das ausschließlich von Lymphocytēn eingenommene Zentrum der Injektionsmasse grenzen (Abb. 3), sieht man noch viele von den kleinen Lymphocytēn mit großem Kern und schmalem Protoplasma, daneben deutliche Lymphocytēn, deren Protoplasmaleib breiter ist und deren Kern mehr exzentrisch gelagert und von etwas ovaler oder gekrümmter Form ist; weiterhin sieht man Plasmazellen ähnliche Gebilde mit ihrer typischen Kernstruktur und polyblastenartige Zellen (Abb. 4). Diese verschiedenen Zellentwicklungsstadien findet man nicht bloß in zeitlich nacheinander untersuchten Präparaten, sondern oft gleichzeitig nebeneinander, bzw. schichtweise und durch Übergänge miteinander verbunden; Lymphocytēn, Plasmazellen und Polyblasten, die also aus- und nacheinander sich zu entwickeln scheinen, findet man vom Zentrum nach der Peripherie zu (Abb. 5), während an den ganz peripheren Zonen typisches Granulationsgewebe vorhanden ist, das aber auch dort noch durch seinen Gehalt an, wenn auch manchmal wenigen Lymphocytēn und durch seinen mehr zelligen als fibrillären Charakter überhaupt ausgezeichnet ist. An den Stellen, wo in das junge Granulationsgewebe Gefäße hineingewachsen sind, sieht man eine reichliche Menge ausgewanderter, sie umlagernder und manchmal wie mit einem Mantel umgebender Lymphocytēn. Je älter diese Herde werden, je später man die Injektionsstellen histologisch untersucht, um so mehr schwinden gewöhnlich die Lymphocytēn und die ausgesprochen lymphocytärenähnlichen Zellen, und an ihre Stelle tritt reines Granulations- und Bindegewebe, das aber immer noch durch einen gewissen Gehalt an Lymphocytēn und ihren verschiedenen Entwicklungsformen bzw. Abkömmlingen, sowie durch seinen Zellreichtum charakterisiert ist, im Gegensatz zum fibrillären Bindegewebe, wie es sich bei der Substitution fibrinösen Exsudates herausbildet. Die Zellen, aus denen sich das Reaktionsprodukt nach Lecithin-Ölinjektionen zusammensetzt, sind also auch hier vornehmlich Lymphocytēn, die teils durch Vermehrung der an Ort und Stelle vorhandenen sich bilden, meist eingewandert bzw. aus den jungen Gefäßen ausgewandert sind, und die sich dann im Laufe ihrer Tätigkeit und entsprechend der chemischen Beschaffenheit der injizierten Flüssigkeit auch morphologisch ändern, teils stammen sie von gewucherten jungen Bindegewebzellen ab.

Steigt man mit der Konzentration des Lecithins in öliger Lösung bis zur Injektion des reinen Lecithins von zäher Konsistenz und brauner Farbe, so kann man feststellen, daß mit der Abnahme des flüssigen Öles und der Zunahme des Lecithins die sehr starke reine Lymphocytēnfiltration und Durchsetzung abnimmt, bzw. daß die Lympho-

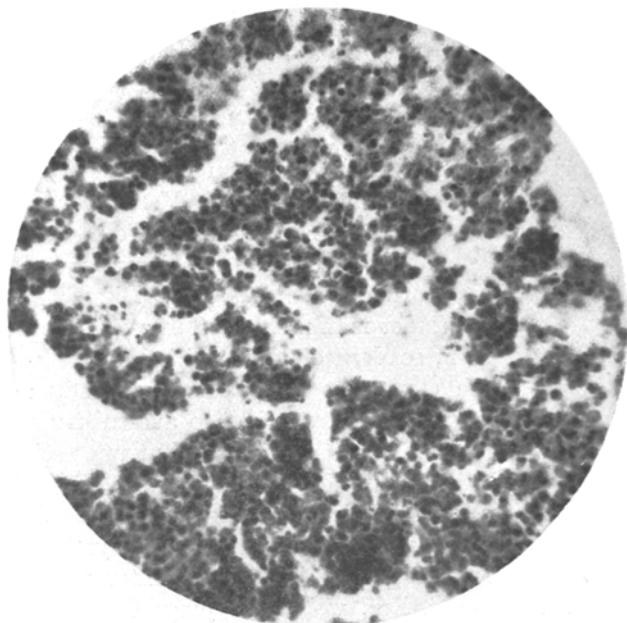


Abb. 2. Obj. 7, Ocul. 3.

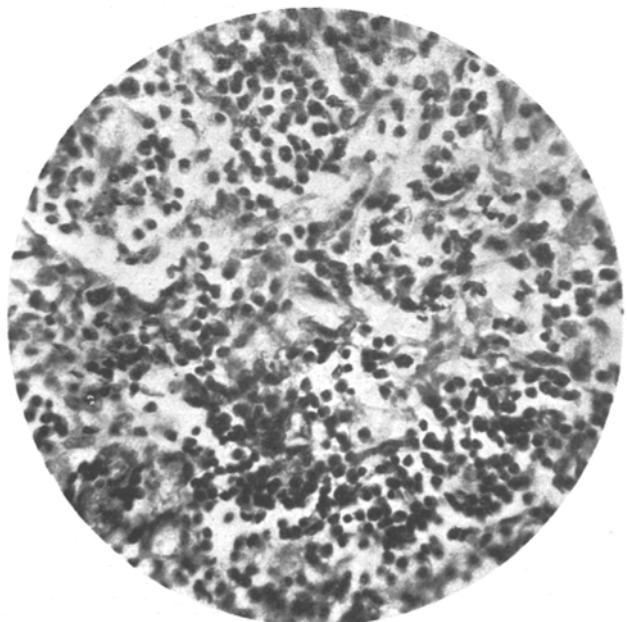


Abb. 3. Obj. 7, Ocul. 3.

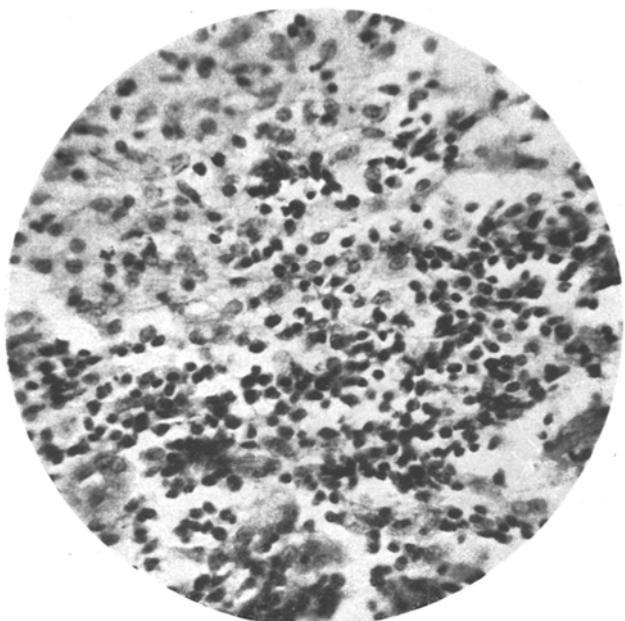


Abb. 4. Obj. 7, Ocul. 3.

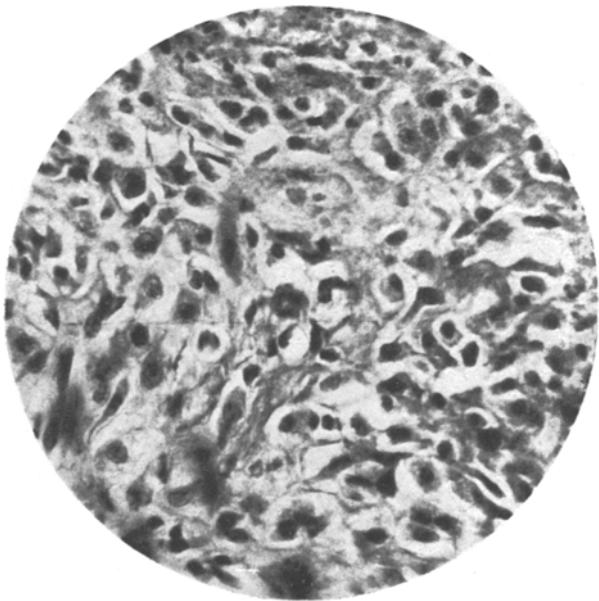


Abb. 5. Obj. 6, Proj. Ocul. 3.

cyten sich häufiger in plasmazellenähnliche und in großzellige Elemente umwandeln, und daß auch das Bindegewebe stärker zur Proliferation angeregt wird. Es ist hier ein auffälliger und häufiger Befund, daß einige Zeit nach der Lymphocyteneinwanderung große einkernige ungranulierte Zellen mit großem, wie aufgebläht oder gequollen erscheinendem Protoplasmaleib auftreten (Abb. 6), und die z. T. mit Lymphocyten infiltrierte Masse umgeben, Zellen, die manchmal, aber nicht immer, eine etwas vakuoläre, wahrscheinlich durch extrahierte Lipoidtröpfchen bedingte Struktur

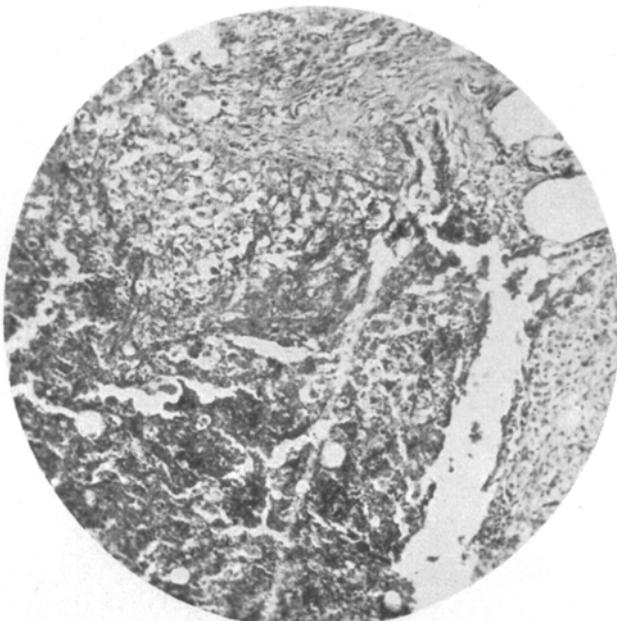


Abb. 6. Obj. 3, Proj. Ocul. 3.

haben, und die oft 2—3 oder auch mehr nebeneinander gelagerte oder sich deckende Kerne zeigen, Gebilde, die aber nicht wie die gewöhnlichen Fremdkörperriesenzellen aussehen, sondern sich schon durch das Größenverhältnis zwischen dem ziemlich großen Zelleib und dem einen oder den immerhin wenigen, stärker färbbaren Kernen, die meist zentral gelegen sind, von ihnen unterscheiden. Eine gewisse Ähnlichkeit haben diese Zellen teils mit den sog. Epitheloidzellen, teils mit den Xanthomzellen.

Die Art der Zusammensetzung des reaktiven Granulationsgewebes ist also, wie schon die bisherigen Untersuchungen ergeben haben, abhängig insbesondere von der chemischen Konstitution der injizierten Substanz und dem jeweiligen Funktionsstadium des Reaktionsgewebes,

das meist Hand in Hand geht mit dem Abbau des, sagen wir, Antigens. Die verschiedenen Zellformen im Granulationsgewebe sind also aufzufassen als morphologische Gestaltveränderungen einer oder mehrere Arten von Zellen, die durch bestimmte chemische Reize reaktiv, entsprechend ihrer biologischen Funktion, in Tätigkeit geraten, und als Ausdruck ihrer Funktion, ihres gesteigerten bzw. veränderten Biochemismus, und entsprechend den verschiedenen Phasen desselben auch verschiedene Formveränderungen aufweisen. Der Abbau des Antigens bedingt chemisch die Bildung neuer bzw. veränderter humoraler Reaktionsstoffe, und morphologisch in den den Abbau besorgenden bzw. vermittelnden Zellen auch entsprechende Strukturveränderungen. Ebenso wie nach Injektion von Ölen, Fetten oder Lipoiden in seröse Höhlen die Reaktionszellen, die Lymphocyten ihre Lipase diesen Substanzen gegenüber einstellen, und beim Übergang von der Ruhe in die Tätigkeit und in den verschiedenen Stadien derselben, also mit der Veränderung ihres Biochemismus, auch Änderungen ihres morphologischen Aussehens zeigen, so ändern sich auch die lokalen geweblichen Reaktionsprodukte entsprechend der chemischen Beschaffenheit des Antigens, und ihrem, die Produktion der Abbaustoffe bedingenden Funktionszustande, und wandeln sich in das jeweilig typische, charakteristische entzündliche Granulationsgewebe um.

Die Granulationsbildung ist aber nicht nur, innerhalb gewisser Grenzen, abhängig von der verschiedenen chemischen Beschaffenheit der injizierten Fette bzw. Lipide, sondern wird auch beeinflußt durch die typische Granulations- bzw. Bindegewebsbildung, die hervorgerufen und angeregt wird durch das Fibrin, das infolge der entzündlichen Exsudation in dem Krankheitsherde entsteht. Das Fibrin allein regt eine ausgesprochen polymorphe Leukocyteneinwanderung an, der erst später und spärlicher das Auftreten von einkernigen Zellen und eine Fibroblastenbildung folgt, die dann zu einer mehr fibrillären Bindegewebs- und Narbenbildung führt. Während also bei der Organisation des Fibrins eine polymorphe Leukocyteneinwanderung eintritt und dann eine mehr fibrilläre Bindegewebsneubildung resultiert, herrschen bei den Granulationsbildungen nach Injektionen von lipoiden Substanzen die lymphocytären Elemente und die zu einem Teil sich aus ihnen entwickelnden zelligen Bestandteile vor. Da aber, wie gesagt, die Injektion fettartiger Substanzen sekundär auch eine gewisse fibrinöse Entzündung hervorruft, so setzt sich das Granulomgewebe, das reaktiv entsteht, aus wenigstens zwei Komponenten zusammen, dem lipoiden Anteil, der im wesentlichen die lymphocytäre Reaktion hervorruft, und dem Anteil des Fibrins, das die Bindegewebswucherung anregt. Ob das Bindegewebe unmittelbar auf den Reiz der Fettsubstanzen reagiert, ist schwer zu sagen.

Die alte Anschauung, daß „akute“ Infektionskrankheiten eine poly-morphkernige Leukocytose, „chronische“ eine lymphocytäre Reaktion hervorrufen, ist, wie ich bereits bei früherer Gelegenheit ausgeführt habe<sup>1)</sup>, nicht richtig; die tatsächlichen Verhältnisse liegen vielmehr so, daß die Art der Reaktion wesentlich abhängig ist von der chemischen Zusammensetzung der Krankheitserreger, daß die gewöhnlichen, in der Hauptsache eiweißhaltigen Eitererreger die proteolytischen Leukozyten, die fettartigen und lipoiden Antigene die lipolytischen Lymphocyten chemotaktisch anlocken. Daß die durch die ersten hervorgerufenen Prozesse gewöhnlich einen mehr akuten, letztere einen mehr schleichenden, langsamen Verlauf nehmen, liegt an der chemischen Beschaffenheit der Krankheitserreger einerseits und der funktionellen Eigenart der Reaktionskörper andererseits, indem der Abbau der fett-haltigen Antigene nicht so schnell und wegen ihrer chemischen Struktur oder aus sonst unbekannten Gründen wahrscheinlich auch nicht so vollständig vor sich geht, jedenfalls aber die Reaktion eine längere Zeit in Anspruch nimmt, als der der eiweißartigen Antigene; vielleicht verhalten sich auch die entstehenden Fettaabbauprodukte im Organismus anders als die Eiweißspaltprodukte mit Bezug auf ihre reaktiven Eigenschaften.

Interessant ist der öfter von mir erhobene Befund von Kristallen in den von Lymphocyten durchsetzten Massen nach Lecithinemulsion-einspritzen (Abb. 7); sie sehen den sog. Spermakristallen auffallend ähnlich und dürften auch chemisch mit ihnen eine Ähnlichkeit haben, da auch diese höchstwahrscheinlich ein Zersetzungspunkt des Lecithins darstellen, Glycerinphosphorsäure oder Cholin. Derartige Krystalle sind in dem zur Injektion verwandten Lecithin natürlich vorher nicht gefunden worden. Es erinnert mich dieser Befund an die Bildung von Fettsäurenadeln bei der Einwirkung lymphocytenhaltigen lipolytischen Materials auf Wachs, die ich vor Jahren beschrieben habe.<sup>2)</sup>

In einer Anzahl von Fällen, aber bei weitem nicht immer, gelang es, durch Injektionen von 10 proz. Lecithin in öliger Lösung, und zwar nicht bloß durch subepitheliale, sondern auch durch subcutane Einspritzung unter die Haut des Ohres von Kaninchen Epithelwucherungen zu erzeugen (Abb. 8). Die injizierte Masse war bei der histologischen Untersuchung nach 2—3 Wochen nicht einfach resorbiert, sondern von meist einkernigen Zellen durchsetzt, die ein etwas verschiedenartiges Aussehen darboten, aber meist einen lymphocytären Typus hatten; unmittelbar angrenzend an diese Zellen, die in der äußeren Schicht gewöhnlich eine etwas größere Gestalt annahmen, wie gequollen und auf-

<sup>1)</sup> Berl. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 39 u. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1920, Bd. 21, Nr. 2.

<sup>2)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 2; 1919, Nr. 33.

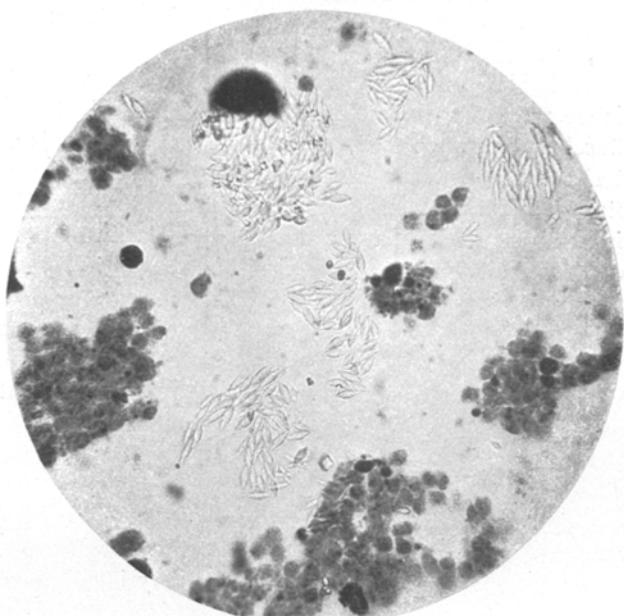


Abb. 7. Obj. 7, Ocul. 2.

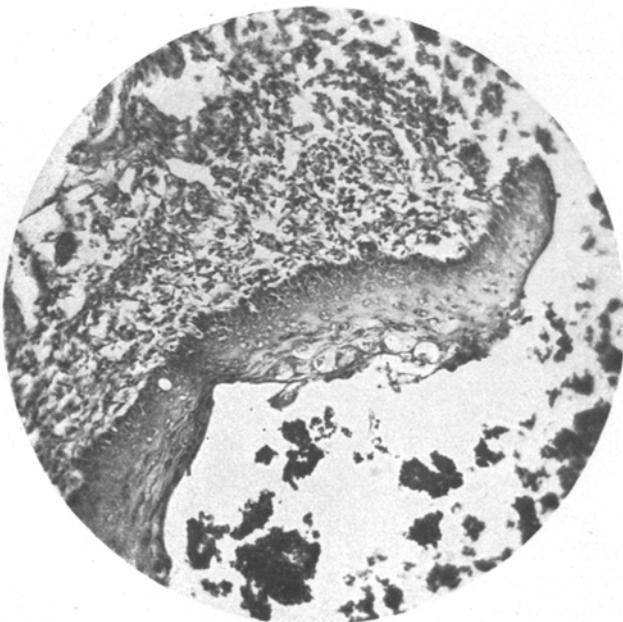


Abb. 8. Obj. 4, Ocul. 2.

gebläht aussahen, manchmal auch kleine Zelleinschlüsse zeigten, fand man lange, geschichtete Epithellager. Die den lymphoiden Zellen zugewandten Schichten waren Pflasterepithelzellen von mehrfacher Lage; ihnen folgten zylinderförmige Zellen, und die äußerste Zellschicht täuschte an manchen Stellen den Eindruck vor, als ob sie mit den Unterhautbindegewebszellen in direkter Verbindung stände; allein, trotzdem selbst bei Reihenschnitten ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den künstlich erzeugten Epithelzellwucherungen und dem Oberflächenepithel oder dem der Haarbälge sich nicht nachweisen ließ, müssen wir das eben als eine Täuschung ansehen, und den Übergang einer Epithelzelle in eine Bindegewebszelle und umgekehrt ablehnen. Die Pflasterzellschicht der Epithelwucherungen enthält merkwürdigerweise ziemlich häufig Einschlüsse, die den sog. „Vogelaugen“ merkwürdig ähnlich sehen, ein Zeichen dafür, daß diese Gebilde nichts mit „Krebsparasiten“ im eigentlichen Sinne zu tun haben. Eine Gesetzmäßigkeit des Entstehens dieser Epithelwucherungen nach Öl- und Lipoidinjektionen, wie sie ja öfter beschrieben wurden, konnte ich nicht feststellen; auffallend war, wie gesagt, der Befund, daß ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem physiologischen Körperepithel und dem künstlich erzeugten nicht gefunden werden konnte, was indessen nicht ausschließt, daß er dennoch bestand, und daß ferner auch nach subcutanen, nicht bloß nach subepithelialen Injektionen die Epithelwucherungen entstanden. In Betracht zu ziehen wäre noch die Möglichkeit der durch die Kanüle erfolgten Transplantation von Epithel von der Haut aus, das dann unter dem Einfluß der lipoiden Substanzen in Wucherung geriet.

Da es gelingt, durch Injektionen von Ölen und Lipoiden überhaupt granulomatöse Gewebsneubildungen zu erzeugen, und durch Variation dieser Substanzen auch Granulationsbildungen verschiedener Zusammensetzung, sowie Zellwucherungen lymphocytärer und epithelialer Natur hervorzurufen, so werden wir dem biologischen Verständnis der bei den in Betracht kommenden Erkrankungen festzustellenden pathologisch-anatomischen Befunde nähergeführt.

Wir finden nämlich in Bestätigung und als besten klinischen Prüfstein unserer Befunde und ihrer biologischen Deutung, daß diejenigen Krankheitserreger, welche entzündliche Granulome erzeugen, der Tuberkelbacillus, der Leprabacillus, der des Rhinoskleroms, die Syphilisspirochäte, der Actinomycespilz usw. als gemeinsames Merkmal eine fett- bzw. lipoidartige Beschaffenheit ihres Körpers besitzen, und daß auch die Reaktionsprodukte, die sie erzeugen, eben die Granulome, infolgedessen gleichfalls gewisse gemeinsame Merkmale aufweisen, aber nichtsdestoweniger auch charakteristische Verschiedenheiten ihres Aufbaues zeigen. Die biologische Ursache für diese im einzelnen bestehende Verschiedenartigkeit bei im

ganzen vorhandener Ähnlichkeit der morphologischen Struktur der Granulome ist darin zu suchen, daß die genannten Krankheitserreger als Gruppenmerkmal wohl eine fettartige Beschaffenheit ihres Körpers besitzen, daß aber im einzelnen doch die verschiedenen Antigene in mehr oder weniger weiten Grenzen durch chemische Eigenart von einander abweichen, und daher auch in ihren Reaktionsprodukten neben gewissen gleichartigen Eigenschaften in der morphologischen Zusammensetzung auch verschiedene charakteristische Eigentümlichkeiten zeigen, die wir anatomisch-diagnostisch in analoger Weise als Reagenz auf die verschiedenen Erkrankungen benutzen können, wie wir Körperflüssigkeiten chemisch- bzw. biologisch-diagnostisch verwerten. Es ändert sich eben mit der chemischen Verschiedenartigkeit des Antigens nicht bloß der Antikörper, das Zellsekret, chemisch, sondern, auch der Antikörperbildner, die Sekretionszelle wandelt ihre Gestalt morphologisch entsprechend der spezifischen Eigenart des Antigens gesetzmäßig um, ein Vorgang, den man als Chemomorphoplasie, kurz als **Chemorphie** bezeichnen könnte.

Inwieweit diese Untersuchungsergebnisse, die noch weiter fortgesetzt werden sollen, auch für das Verständnis der Entstehung und des Wesens der Geschwülste von Bedeutung sein könnten, müssen erst ausgedehnte Untersuchungen lehren. Daß gerade auch Lipoide bei ihnen eine Rolle spielen, dürfte bekannt sein. In den bei Paraffin- und Teerarbeitern häufig beobachteten Geschwülstern sind fettartige Stoffe festgestellt worden, es ist auch mehrfach experimentell gelungen, carcinomähnliche Epithelwucherungen durch Injektionen von Scharlachöl und sonstigen Fettsubstanzen hervorzurufen, die sich wieder zurückbilden, wenn man das injizierte Fett usw. aus dem Körper entfernt. Übergänge zwischen entzündlicher Granulombildung und wirklicher Geschwulst finden wir z. B. bei der Lymphogranulomatose, bei der von vielen Autoren als Ursache ein säurefestes Stäbchen angenommen wird, das Ähnlichkeit mit dem Tuberkelbacillus hat, und z. T. auch ein ähnliches Reaktionsprodukt wie dieses hervorruft, nur noch kombiniert mit anderen Elementen. Ähnliche Verhältnisse dürften wohl auch bei verschiedenen aleukämischen Lymphadenosen vorliegen. Bei den sog. Chloromen, die zu den Lymphosarkomen gehören, sind in den Zellen Kügelchen gefunden worden, die die Fettreaktion geben. Es ist interessant, sich einmal die verschiedenen wechselseitigen Beziehungen zwischen Lipoiden als evtl. ursächlichem Moment einer Geschwulstbildung und lipolytischen Substanzen als Reaktionserscheinung vor Augen zu führen. Es sind in malignen Tumoren vielfach Fettsubstanzen gefunden worden, die möglicherweise genetisch in Betracht zu ziehen sind, es ist oft sowohl eine lokale, als auch häufig eine allgemeine Lymphocytose mit ihnen vergesellschaftet. Im Serum

dieser Geschwulstträger wie in den Tumoren selbst ist dementsprechend auch öfter das Fettspaltungsvermögen erhöht gefunden und festgestellt worden, daß das Serum Tumorkranker ähnlich wie das Luetischer Leцитin ausflockt. Ferner kann in einer Reihe von Fällen für die Wassermannsche Reaktion, die höchstwahrscheinlich auf einer spezifischen Fettspaltung beruht, bei der jedenfalls die Lymphocyten als Quelle der Reagine von ausschlaggebender Bedeutung sind, anstelle des lipoiden Luesantigens Tumorextrakt, also ein ebenfalls als Antigen wirksames Lipoid, benutzt werden. Die Wassermannsche Reaktion wird übrigens bei manchen malignen Tumoren auch mit Luesextrakt zuweilen positiv gefunden. Die Meiostagminreaktion, die von einigen Autoren bei bösartigen Geschwülsten als charakteristisch angesehen wird, benutzt als Antigen ein Lipoid, und das Reagin stellt höchstwahrscheinlich einen lipolytischen Antikörper dar. Bei der v. Dungernschen Geschwulstreaktion wird gleichfalls ein Lipoid als Antigen benutzt und bemerkenswerterweise eine positive Reaktion außer bei Tumoren manchmal auch bei Syphilis und Tuberkulose beobachtet. Ohne die großen biologischen Zusammenhänge und deren Bedeutung gekannt zu haben, ist auch bereits den Lymphocyten und einer Bildungsstätte dieser Zellen, der Milz, ein gewisses immunisatorisches Vermögen bei Geschwülsten zugeschrieben worden. Es wäre verlockend, in diesem Zusammenhang auf die vielgerühmte Wirksamkeit des Radiums bei gewissen Geschwülsten einzugehen, das auf der einen Seite imstande ist, Lipide zu spalten, und auf der anderen Seite einen merkwürdigen Einfluß gerade auf die Lymphocyten und ihre Bildungsstätten, die Milz und die Lymphdrüsen ausübt; doch soll das bei anderer Gelegenheit geschehen.

---