

Über den Entzündungsbegriff.

Eine kritische Studie.

Von

Felix Marchand,

Leipzig.

(Eingegangen am 11. August 1921.)

Man bemüht sich noch immer vergeblich, sich darüber zu einigen, was man unter Entzündung verstehen soll, und es mehren sich die Stimmen, die nach dem Vorgang von Andral¹⁾ und Thoma²⁾ ernstlich vorschlagen, diesen Begriff, mit dem ein so verschiedener Sinn verbunden wird, ganz aus der wissenschaftlichen Sprache der Medizin zu streichen, da er entbehrlich und überflüssig sei und nur Unklarheit und Verwirrung anrichte.

In neuester Zeit kommt auch G. Ricker³⁾ zu dem Schluß, daß sogar der von ihm selbst entwickelte Entzündungsbegriff unbrauchbar sei und daher aufgegeben werden müsse, wie es dank dem Fortschritt des Wissens über kurz oder lang das natürliche Los eines Begriffes sei (l. c. S. 181).

Ist dieser Standpunkt, der eine so tief einschneidende Bedeutung nicht bloß für die Sprache der wissenschaftlichen, sondern noch vielmehr der praktischen Medizin haben würde, wirklich berechtigt? Sind die Versuche, eine dem Stand der Wissenschaft einigermaßen entsprechende Definition dieses Begriffes zu schaffen, aussichtslos und daher ein für alle Male aufzugeben, und was soll in diesem Falle an ihre Stelle treten? Hängen doch die von Alters her als Entzündung bezeichneten Vorgänge mit einem großen, vielleicht dem größten Teil aller pathologischen Prozesse zusammen.

Für die normalen Lebensvorgänge, soweit sie ohne besondere Untersuchungsmethoden sich beobachten lassen, wie die Atmung, die Verdauung, brauchen wir keine Definitionen, da jeder weiß, was man darunter versteht. Sobald es sich aber um die feineren Vorgänge handelt,

¹⁾ G. Andral, Précis d'anatomie pathologique. P. I. Paris 1829. (Avant-Propos u. P. I, S. 9 u. 49.)

²⁾ R. Thoma, Über die Entzündung. Berl. klin. Wochenschr. 1886, Nr. 6 und Lehrbuch der Allg. pathol. Anat.

³⁾ G. Ricker u. P. Regendanz, Beiträge zur Kenntnis der örtlichen Kreislaufstörungen. Virchows Archiv **231**, 1. 1921.

die erst nach eingehender Erforschung erkannt und nach dem jeweiligen Stand der Wissenschaft verschieden beurteilt werden können — ich erinnere nur an den Befruchtungsvorgang, an die Vererbung — ist eine bestimmte Definition zur Verständigung unerlässlich. Das gilt in fast noch höherem Maße von den Abweichungen von den normalen Lebensvorgängen, deren Erklärung von jeher die Laien und Ärzte beschäftigt hat, weil sie eben abnorm sind und dadurch überdies an die Ärzte die Aufgabe stellen, sie möglichst zu beseitigen, den normalen Zustand wieder herzustellen.

Man muß sich darüber verständigen, worin die Abweichung vom normalen Verhalten besteht und was für eine Bedeutung sie für den Organismus hat, man braucht dazu also eine Definition.

Es ist nicht meine Absicht, hier die verschiedenen im Laufe der Zeit versuchten Definitionen der „Entzündung“ nochmals zusammenzustellen. Die der neueren Zeit angehörigen kommen im wesentlichen darin überein, daß die Entzündung die Bedeutung eines reaktiven Vorganges, einer Abwehr- oder Schutzvorrichtung, im Anschluß an gewisse schädigende Einwirkungen hat, deren Folgen (bzw. auch deren Ursachen) dadurch mehr oder weniger beseitigt werden. Die Entzündung steht dadurch in nächster Beziehung zu den Heilungsvorgängen.

So lautete auch die von mir gegebene Definition: „Unter dem Ausdruck ‚akute Entzündung‘ verstehen wir diejenigen reaktiven Vorgänge, die durch bestimmte, den Organismus schädigende Einwirkungen am Zirkulationsapparat ausgelöst werden und die zur Bildung des entzündlichen Exsudates führen; als entzündliche Neubildungen sind die im Anschluß oder in Verbindung mit jenen auftretenden Gewebsbildungen (das sog. Granulationsgewebe) zu bezeichnen¹⁾.“

Im Gegensatz dazu könnte nach Ricker die Definition des Entzündungsbegriffes allein lauten: „Die Entzündung ist eine auf Nervenreizung entstehende, in verschiedenen Formen auftretende Hyperämie, die je nach ihrem Charakter verschiedenartige Exsudation und ebenfalls je nach ihrem Charakter verschiedene Gewebsvorgänge zur Folge hat.“ Ricker fügt hinzu, daß logisch gegen diese Definition als Produkt seiner vorausgehenden Beweisführung nichts einzuwenden wäre (l. c. S. 180). Da dieser Entzündungsbegriff aber nahezu sämtliche örtliche Kreislaufstörungen und sämtliche von ihnen abhängigen Gewebsveränderungen umfassen würde, und eine Einengung desselben nicht möglich sei, müsse er aufgegeben werden.

¹⁾ F. Marchand, Über die Entzündung. Med. Klin. 1911, Nr. 50, S. 13. Sep.-Ab. Siehe auch meine Antrittsvorlesung „Über die natürlichen Schutzmittel des Organismus mit besonderer Berücksichtigung des Entzündungsvorganges.“ Leipzig, Ambr. Barth, 1900, S. 26.

Gegen diese Schlußfolgerung wäre kaum etwas einzuwenden, vorausgesetzt, daß die Prämissen zutreffend sind; ob dies der Fall ist, wird weiterhin zu erörtern sein.

Mit der Ablehnung des reaktiven Charakters des Entzündungsvorganges, dessen notwendige Voraussetzung eine vorausgehende Schädigung ist, fällt naturgemäß auch die Beziehung desselben zu den Heilungsvorgängen; die Entzündung, die durch Einwirkung der Entzündungsursachen (Reize) auf die Nerven entsteht und die Gewebsveränderungen, nicht bloß die sog. progressiven, sondern auch die sog. regressiven zur Folge hat, würde selbst die Schädigung, also die Erkrankung darstellen.

Es ist eins der vielen Verdienste Aschoffs¹⁾, hervorgehoben zu haben, daß eine Definition des Entzündungsbegriffes entweder das Wesen des Prozesses, seine Bedeutung für den Organismus ausdrücken kann, oder seine Merkmale, seine Symptome. Die meisten bisherigen Definitionen haben den Nachteil, daß sie diese beiden Prinzipien vermischt enthalten. Wenn Aschoff aber sagt, daß beide einander ausschließen, so ist das wohl nicht ganz richtig, beide müssen sich vielmehr ergänzen.

Die objektive, symptomatische Definition, von der auch die Alten ausgingen, kann nur eine, nach den durch die Beobachtung festgestellten Merkmalen sein. Die biologische Definition ist eigentlich keine solche, sondern ein Werturteil über die Bedeutung des Vorganges, also etwas je nach der subjektiven Auffassung Verschiedenes, wie auch Lubarsch²⁾ hervorhebt; sie hängt aber ebenfalls von dem Ergebnis des objektiven Befundes, also von der Erforschung der feineren Vorgänge ab. Es macht z. B. einen großen Unterschied für die Beurteilung des Wesens des Vorganges, ob die Eiterkörperchen aus den Gefäßen stammen oder durch eine direkte Einwirkung auf die Gewebszellen entstehen, ob die Entzündungsröte auf einem Stillstand des Blutes oder auf einer beschleunigten Durchströmung mit Blut beruht. Insofern hängt die biologische Beurteilung von dem jeweiligen Stande der Forschung ab und kann ebenso wie die letztere nicht für alle Zeiten gelten. Der Prozeß, der durch gewisse, immer wiederkehrende Merkmale am kranken Menschen gekennzeichnet ist, bleibt derselbe; die Beurteilung seiner Bedeutung für den Organismus — und ebenso auch seine Benennung — wird immer Gegenstand einer Übereinkunft, einer Verständigung bleiben. Am schärfsten ist dies zum Ausdruck gekommen nach der Entdeckung der belebten Ursachen der Infektion, der häufigsten Ursache schwerer Entzündungsvorgänge. Sie hat zur Folge gehabt, daß von seiten der Kliniker, besonders der Chirurgen, aber

¹⁾ L. Aschoff, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3.

²⁾ Lubarsch, Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 47.

auch von Pathologen, der Begriff „Entzündung“ nicht selten auf die durch Infektionserreger hervorgerufenen Vorgänge willkürlich beschränkt worden ist.

Das hängt mit der alten, noch immer bei Ärzten und Pathologen verbreiteten Anschauung zusammen, daß die Entzündung eine Krankheit sei, während sie ein komplexer allgemein pathologischer Vorgang ist, der die verschiedensten Organkrankheiten begleitet, ebenso wie das Fieber, nur daß es sich bei der Entzündung um lokale Vorgänge handelt, beim Fieber um allgemeine, wie das schon R. Virchow vor mehr als 60 Jahren in seiner klassischen Darstellung der Entzündung in seinem Handbuch (Bd. I, S. 47) auseinandergesetzt hat. So lange man sich darüber nicht klar ist, ist keine Möglichkeit, sich über eine Definition des Entzündungsbegriffes zu verständigen.

In den älteren Definitionen kehrt gewöhnlich die Bezeichnung der Entzündung als „Krankheit“ wieder, so auch bei einem so exakten Forscher wie Thoma¹⁾, der für den Fall, daß man den Begriff der Entzündung aufrecht erhalten wolle, sie als eine lokale Erkrankung bezeichnet, welche sich aus den Erscheinungen der Zirkulationsstörung und denen der progressiven und regressiven Metamorphose der Gewebe zusammensetzt. Die Erkrankung besteht aber zunächst in der durch sehr verschiedene Ursachen hervorgerufenen Schädigung der normalen Funktionen; die Entzündungsvorgänge schließen sich daran als „reaktive Vorgänge“ an, d. h. solche, die durch Wirkung von Reizen auf gewisse nervöse Apparate und auf lebende protoplasmatische Elemente ausgelöst werden. Sie bilden zusammen mit den ersteren die entzündlichen Krankheiten, an welchen sich der ganze Organismus in sehr verschiedener Weise beteiligt, ohne daß man deswegen von einer „allgemeinen Entzündung“ sprechen kann (siehe unten). Daher ist auch die oft (schon seit Henle) wiederkehrende Definition, daß die Krankheit die Summe der Reaktionen ist, nicht ganz richtig; es gibt viele, z. B. toxische und infektiöse Krankheiten, die so gut wie ganz ohne lokale oder allgemeine Abwehrreaktion verlaufen, bei denen vielmehr die Schädigung bei weitem überwiegt, und die gerade dadurch auch um so gefahrbringender sind. Andererseits können die reaktiven Vorgänge, die sich an die Schädigung anschließen, so geartet sein, daß der Charakter des Krankhaften dabei gegenüber der Wiederherstellung des geschädigten Teils ganz zurücktritt²⁾.

Wenn wir also die Entzündung definieren, wollen wir keine Definition von entzündlichen Krankheiten geben, sondern wir wollen die

¹⁾ R. Thoma, Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie. 1894, S. 616.

²⁾ Siehe die treffende Definition der Krankheit als „Störung und ihre Ausgleichung“ bei W. Wundt, Logik Bd. 3, S. 633. 1907, 3. Aufl.

Abänderungen der normalen Lebensvorgänge bezeichnen, die bei den entzündlichen Krankheiten und bei Heilungsvorgängen nach gewissen Schädigungen mehr oder weniger übereinstimmend, wenn auch graduell sehr verschieden, wiederkehren.

Wenn Aschoff in seiner neuesten Arbeit „zur Begriffsbestimmung der Entzündung“¹⁾ auf Grund einer Äußerung von Thoma (l. c. S. 618) als Urheber der Beschränkung der Bezeichnung Entzündung auf die infektiösen Zustände den wohl nicht ganz mit Recht durch das Epitheton ornans „berühmt“ ausgezeichneten Karl Roser nennt, so ist daran zu erinnern, daß unter den deutschen Chirurgen der hochbegabte, aber ausgesprochen subjektiv beanlagte Karl Hüter²⁾ wohl zuerst die Entstehung einer akuten Entzündung lediglich durch Einwirkung von Mikroorganismen erklärt wissen wollte, eine Entzündung als Folge starker Hitze-wirkung z. B. durch glühendes Metall aber in Abrede stellte.

Auch K. Roser³⁾ wollte, ohne die Grundlage ausreichender eigener Untersuchungen, der „Konfusion“ dadurch ein Ende machen, daß man, die Ätiologie in den Vordergrund stellend, nur die auf Infektion durch Mikroorganismen beruhenden Prozesse zur Entzündung rechnet, alle übrigen nicht infektiösen, die auf Traumen folgen können, unter dem Namen „Reparationsvorgänge“ zusammenfaßt⁴⁾. „Wir müssen wieder mit Hunter die Entzündung als eine Krankheit auffassen und von dem Heilungsvorgang der Reparation streng unterscheiden“ (l. c. S. 9). Diese Anschauung beruht teils auf einem mangelhaften Verständnis Hunters, teils auf der alten Verwechslung des Entzündungsvorganges mit einer entzündlichen Infektionskrankheit. Hunter⁵⁾ unterschied eine gesunde und eine ungesunde Entzündung, betrachtete aber die erstere als Vorbereitung der Heilung; wenn er die ungesunde Entzündung als eine Krankheit auffaßte, so war das bei dem damaligen Stande der Wissenschaft erklärlich, da er die äußeren Ursachen der Infektion nicht kannte und die ungesunde Entzündung als Folge einer krankhaften „Disposition“ des Organismus auffaßte (z. B. Skrophulose).

Im Kapitel über die adhäsive Entzündung (l. c. S. 307) findet sich folgende treffende Bemerkung über die Bedeutung der „entzündlichen Neubildung“: „Jede neugebildete Substanz ist entweder zu einem heilsamen Zwecke bestimmt, oder sie ist krankhaft. Die erstere besteht entweder in Granulationen oder in Adhäsionen, sei es (bei der Heilung) nach der ersten oder nach der zweiten Intention. Alle diese können betrachtet werden als ein Wiederaufleben der natürlichen Gesetze und Kräfte des Wachstums, während die krankhaften Substanzen, sozusagen, Mißbildungen sind.“

¹⁾ L. Aschoff, Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 68, 1. 1921.

²⁾ C. Hüter, Der Arzt in seinen Beziehungen zur Naturforschung u. d. Naturwissenschaften. Referat i. d. allgem. Sitzung d. 51. Vers. d. Naturforscher u. Ärzte zu Cassel, 1876. Tageblatt S. 178.

³⁾ K. Roser, Entzündung und Heilung, eine historisch-kritische Studie, Leipzig 1886.

⁴⁾ Roser wollte sogar unter „Krankheit“ nur die örtlichen und allgemeinen Prozesse zusammenfassen, die durch Infektion entstehen (l. c. S. 53).

⁵⁾ J. Hunter, Treatise on the Blood etc. London 1794, S. 251; deutsche Übersetzung von Braniss, S. 486.

Die Entzündungstheorie L. Aschoffs.

Aschoff¹⁾ bezeichnet es als ein Verdienst Ribberts, die strenge Abgrenzung der rein entzündlichen Reaktionen von den regenerativen und reparativen durchgeführt zu haben, worüber auch unter den Autoren kein besonderer Widerspruch mehr bestehe (s. unten). Andererseits hebt er selbst hervor, daß es bei der Definition nach den Symptomen verschiedene Formen der Entzündung gibt, nämlich solche reparativer, regenerativer, organisatorischer und defensiver Art, die sich schwer voneinander abgrenzen lassen. Als Endglied in der Reihe der pathologischen Regulationen würde aber die *Inflammati*o oder *Defensio* alle defensiven Regulationen des Organismus gegen die Krankheitsursachen selbst umfassen.

Dann würde also auch die schwere Veränderung nach einer Verbrennung oder einer Erfrierung, die doch nach der bisherigen Auffassung zweifellos zum großen Teil ein reaktiver Prozeß ist, keine Entzündung (keine *Defensio*) sein, denn diese Reaktion dient nicht zur Abwehr der Entzündungsursache. Aschoff gibt selbst diese Schwierigkeit zu; die Annahme, daß es sich hier nicht um ein einmaliges Trauma, sondern um eine längerdauernde Nachwirkung eines solchen handelt, ändert doch tatsächlich nicht viel daran. Die Entscheidung, ob ein Vorgang wirklich eine *Defensio* bedeutet, oder nicht, hängt im wesentlichen nicht von dem symptomatischen Verhalten, sondern von der Natur der Ursache ab, die uns aber leider oft unbekannt ist, also nicht immer zur Definition herangezogen werden kann. Wir bleiben also auch bei der biologischen Beurteilung auf die Merkmale im Verlauf und dem Ausgang des Prozesses angewiesen. In seiner neuen Arbeit faßt Aschoff aber den Entzündungsbegriff sehr viel weiter, indem er darunter vom biologischen Standpunkt die gesamten, auf pathologische Reize hin erfolgenden Regulationsvorgänge des Organismus versteht. Die Beschränkung des Namens Entzündung auf die defensiven Formen bezeichnet er als häufigen Gebrauch von Seiten der Kliniker besonders für die infektiösen Prozesse.

Als lokale defensive Entzündung betrachtet Aschoff die örtlichen am Parenchym, Gefäßsystem und der Gerüstsubstanz sich abspielenden reaktiven Vorgänge (l. c. 1921, S. 21). Streitig ist hierbei die Bedeutung der parenchymatösen Veränderungen; sind diese ebenfalls als reaktive oder nur als degenerative (passive), durch direkte Wirkung der Schädigung entstandene aufzufassen? Bei einem Teil derselben, den Nekrosen durch direkte toxische Einwirkung auf die Gewebe, z. B. auf die gefäßlose Hornhaut, oder durch Abspernung der Zirkulation ist das letztere zweifellos, wie weit es für die ge-

¹⁾ Aschoff, l. c. 1917, S. 9 Sep.-Abdr.

ringeren Grade der Schädigung, die sog. „nekrobiotischen“ Prozesse gilt, kann zweifelhaft sein, da der weniger stark geschädigte Teil einer Zelle oder eines Zellerivates einer gewissen Reaktion fähig ist, die zur Beseitigung der Störung führen kann; auch die degenerativen Veränderungen sind Lebensvorgänge¹⁾.

Eine Ausdehnung der Begriffe Reiz und Reaktion auf die rein passiven Veränderungen, also die dauernde Lähmung der Funktion [s. Verworn²⁾], die Abtötung, ist m. E. unrichtig, da die Reactio doch den Begriff der Actio in sich schließt, die in diesem Fall aufgehoben ist. Die schädigende Einwirkung, die über einen gewissen Grad gesteigert wird, wirkt dann eben nicht mehr als Reiz, sondern nur als Läsion, die erst ihrerseits wieder zu einem Reiz für andere Vorgänge werden kann. Der pathologische Reiz (d. h. die äußere Einwirkung) unterscheidet sich eben dadurch von dem physiologischen, daß er mit einer Schädigung der Teile verbunden ist. Es werden dadurch ganz neue Bedingungen geschaffen, die auch andere Wirkungen veranlassen. Allerdings gibt es keine scharfe Grenze zwischen physiologischen und pathologischen Reizen.

Bekanntlich rührt der Begriff „parenchymatöse Entzündung“ von der Anschauung Virchows³⁾ her, daß die Entzündung eine von den Zellen ausgehende Ernährungsstörung mit vermehrter Ablagerung eiweißartigen und später fettigen Materials in den Zellen sei, die sekundär einen vermehrten Zufluß von Blut herbeiführen sollte (Attraktions-theorie). Diese Auffassung wurde durch die neuere vaskuläre Entzündungstheorie verdrängt.

In einem bemerkenswerten Aufsatz aus seinen letzten Lebensjahren kommt Virchow zu dem Ergebnis, daß die Entzündung kein einheitlicher Vorgang mit konstanten Merkmalen ist, und daß sich mindestens vier Arten derselben unterscheiden lassen, die exsudative, die infiltrative, die parenchymatöse oder alterierende und die proliferative. Jede derselben liefert andere Produkte.

Lubarsch⁴⁾ hat sich dieser Einteilung im wesentlichen angeschlossen.

¹⁾ So sehen wir bei der sogen. wachstartigen Degeneration der Muskelfasern — der Nekrose der contractilen Substanz — eine reaktive Wucherung von den erhaltenen kernhaltigen Teilen des Sarkoplasma ausgehen, die zur Beseitigung des abgestorbenen Gewebes — und sogar zur Neubildung führt, ähnlich, wenn auch nur teilweise, bei der Degeneration der markhaltigen Nerven. Hier hat aber eine fast vollständige Trennung des besonders differenzierten Teiles des Elementes von dem kernhaltigen Protoplasma stattgefunden.

²⁾ Max Verworn, Erregung und Lähmung, eine allgemeine Physiologie der Reizwirkung. Jena 1914.

³⁾ R. Virchow, Die Rolle der Gefäße und des Parenchyms in der Entzündung. Virchows Archiv **149**, 388. 1897.

⁴⁾ O. Lubarsch, Neuere zur Entzündungslehre. Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 32—35, S. 41. Sep.-Abdr.

sen und außer einer exsudativen (und infiltrativen) und einer proliferierenden, die degenerative oder alterative Entzündung (mit überwiegenden Zellalterationen) beibehalten. In den meisten älteren und neueren Definitionen der Entzündung spielt die Ernährungsstörung noch eine große Rolle. Das ist in einem gewissen Sinne berechtigt; es fragt sich nur, ob sie zum Wesen des Entzündungsvorganges gehört.

Virchow sagt am Schluß seines Aufsatzes: „Es gibt fieberhafte Krankheiten und entzündliche Krankheiten, aber es gibt keine Sonderexistenz von bloßem Fieber, wie es keine solche von reiner Entzündung gibt.“ Das heißt mit anderen Worten: Entzündung ist ein abstrakter Begriff, den wir aus zahlreichen konkreten Einzelfällen von entzündlichen Krankheiten (entzündlich erkrankten Organen) bilden, die sich durch eine Reihe von gemeinschaftlichen Erscheinungen auszeichnen, welche wir eben unter dem Namen Entzündung zusammenfassen, wenn sie auch keineswegs immer gleichmäßig ausgebildet sind. Immer gehören dazu charakteristische Zirkulationsänderungen (Störungen), Hyperämie, wenn auch oft nur minimale (wie bei einem nicht infizierten Trauma), Exsudation und Bildung von gerinnbarem, flüssigem Material, Emigration von farblosen Blutkörperchen, Neubildung von Gewebszellen. Diese einzelnen Erscheinungen (Symptome) zeigen aber so fließende Übergänge, daß man nicht von „Arten der Entzündung“ sprechen kann (was ja auch dem Wesen eines abstrakten Begriffes widersprechen würde). Es gibt wohl verschiedene Arten des Exsudates, doch gehen diese aus demselben Vorgang hervor; ihre Verschiedenheit beruht im wesentlichen auf ätiologischen Unterschieden, aus denen man dann unendlich verschiedene „Arten“ der Entzündung, d. h. von ebenso vielen entzündlichen Krankheiten machen könnte. Das Wesen der Exsudatbildung bleibt bei allen dasselbe.

Man kann je nach der Beschaffenheit des Exsudates, der Beimischung von Schleim, von roten Blutkörperchen usw. von bestimmten Exsudatformen und dementsprechend von katarrhalischem, hämorrhagischem und eitrigem Exsudat, und der Einfachheit wegen auch von katarrhalischer, eitrigem, hämorrhagischer Entzündung usw. reden, ohne daß darunter besondere, spezifisch verschiedene Arten der Entzündung zu verstehen sind. Ein anfangs seröses Exsudat, z. B. der Meningen, kann am nächsten Tag eitrig sein, ein entzündliches Exsudat der Lungen oder der Pleura kann in kurzer Zeit seinen Charakter ändern und stark hämorrhagisch werden; ist daraus eine andere Art Entzündung geworden?

Ich halte es daher auch nicht für richtig, wenn Tendeloo¹⁾ nicht bloß vier, sondern fünf verschiedene Entzündungsformen und Arten unterscheidet, von denen die erste, die mit vorwiegend vaskulären Ver-

¹⁾ Tendeloo, Allgemeine Pathologie, Berlin 1919, S. 67, 68, 365ff.

änderungen einhergeht, wieder in nicht weniger als sechs Unterarten zerfällt. Zu der zweiten Art mit vorwiegend regressiven Veränderungen rechnet Tendeloo die „trübe Schwellung“, die parenchymatöse oder die „degenerativ-nekrotisierende“ Entzündung. Dazu gehört auch die fibrinös-nekrotisierende sog. diphtherische Entzündung der Schleimhäute. Ich glaube nicht, daß eine so weitgehende schematisierende Einteilung zur Klärung beiträgt.

Hier handelt es sich um die Frage, ob an einer parenchymatösen oder alterierenden Entzündung (Virchow - Lubarsch) festzuhalten ist. Bekanntlich spielt diese Frage eine Hauptrolle in der Pathologie der Nieren, über welche die Ansichten der Kliniker und Pathologen noch immer erheblich auseinander gehen.

Unter dem alten Ausdruck „Parenchym“ — das zwischen die Gefäße „ergossene“ — werden hier nur die epithelialen Parenchyme verstanden, während das Parenchym (also auch die parenchymatöse Entzündung) der nicht oder nicht vorwiegend epithelialen Organe eine ganz andere Bedeutung hat. Mit dem Ausdruck Lungenparenchym meint man nicht allein die spärlichen epithelialen Bestandteile, sondern das gesamte Gewebe mit Ausschluß des „interstitiellen Bindegewebes“; dasselbe gilt von dem nicht epithelialen Parenchym der Milz, der Muskeln usw. Auf das Parenchym des Zentralnervensystems und der peripherischen Nerven könnte man mit Rücksicht auf seine ektodermale Herkunft mit einem gewissen Recht (analog den großen Drüsen) den Ausdruck „parenchymatöse Entzündung“ (Encephalitis, Myelitis, Neuritis) für die degenerativen, zum Zerfall führenden Prozesse anwenden, wie es vielfach noch geschieht, um so mehr als diese tatsächlich mit reaktiven, reparativen Vorgängen, Phagocytose, Aufnahme und Beseitigung von Zerfallsprodukten, jedoch ohne erhebliche vasculäre Reaktion, verbunden sind. Die ganz sachgemäße Einschränkung jener Bezeichnungen auf die mit vorwiegend vasculären und interstitiellen Veränderungen einhergehende Erkrankungen ist übrigens nicht erst ein Verdienst von Ribbert; auch ist diese Einschränkung noch verschieden von der allein auf die infektiösen Prozesse beschränkten Anwendung des Namens Entzündung (siehe die Anm. bei Aschoff l. c. S. 1). Schon aus diesen Gründen, die mancherlei Mißverständnisse veranlassen, wäre der Ausdruck „parenchymatöse Entzündung“ (tubuläre Nephritis), der mit dem gleichen Recht eine parenchymatöse oder degenerativ-zelluläre, oder „alterierende“ Hepatitis zur Seite zu stellen wäre; für die rein epithelialen Ernährungsstörungen besser ganz zu vermeiden. Warum soll man sich nicht mit der „parenchymatösen Entartung“ oder Degeneration begnügen?

Aschoff hat nun den ursprünglich von Aufrecht¹⁾ eingeführten Ausdruck „tubuläre Nephritis“ wieder aufgenommen, indem er die degenerativen Veränderungen der Epithelzellen infolge einer schädigenden Einwirkung als Ausdruck eines reaktiven Vorgangs in den Zellen betrachtet.

Wenn man dieser Auffassung eine gewisse Berechtigung nicht absprechen kann, möchte ich mich ihr doch nicht anschließen und daraufhin eine tubuläre Nephritis annehmen, weil die Hauptsache der

¹⁾ Aufrecht, Zum Nachweis zweier Nephritisarten. Arch. f. klin. Med. **53**, 544. 1894. — Die Genese der Entzündungen. Berlin 1919.

Veränderung doch die Schädigung ist, die primär unter Einwirkung der Ursache auftritt und von einer Beseitigung der Schädigung (Störung) durch die degenerative Veränderung der Zellen wohl nicht die Rede sein kann [so z. B. bei der Phosphorvergiftung]¹⁾. Auch Ribbert hat sich ausdrücklich für eine Trennung der „regressiven“ Prozesse von dem „gesteigerten vitalen“ bei der Entzündung ausgesprochen. Die Einwendung Herxheimers, daß die beiden Prozesse kausal miteinander verknüpft seien und daher zusammengehören,²⁾ (l. c. S. 43) halte ich nicht für zutreffend, denn die zu Grunde liegende Ursache wirkt im ersten Falle direkt schädigend, im zweiten indirekt erregend, reizend. In anderen Fällen, wo die degenerativen Prozesse im Anschluß an eine Schädigung des Gefäßapparates sekundär auftreten, kann man ihnen wohl ebenfalls nicht die Bedeutung von reaktiven Veränderungen zusprechen, wie z. B. bei der Hämoglobinausscheidung; in solchen Fällen können aber die degenerativen Prozesse sekundär entzündliche Vorgänge nach sich ziehen. Es handelt sich dann also um Kombinationen von degenerativen Prozessen mit entzündlichen, wie man sie schon lange als zweites Stadium der Nephritis oder auch parenchymatöse Nephritis [im Sinne einer Nephritis mit starken Parenchymveränderungen] bezeichnet hat. Ob man nun für solche Fälle den Namen Nephritis braucht oder nicht, scheint mir von geringer Bedeutung. Man wird sich nach dem Grundsatz „a potiori fit denominatio“ richten. Das anatomisch-histologische Bild und dementsprechend auch das klinische ändert sich beständig während einer längeren Dauer der Erkrankung; der Name kann also nur für das Gesamtbild gelten, wie auch Herxheimer meint. Wir werden darauf noch zurückkommen.

Zum Vergleich mit den entzündlichen Vorgängen möchte ich die (nicht komplizierte) Amyloidentartung der Niere wählen, bei der in gewissen Fällen eine sehr reichliche Menge Eiweiß ausgeschieden und eine große Menge von hyalinen Zylindern gebildet wird, die sich in den Kanälchen anhäufen, ohne daß die histologischen Zeichen einer Entzündung sich nachweisen lassen. In den ersten Anfängen, in denen

¹⁾ Etwas anders verhält sich die Sache in solchen Fällen, wo eine Abtötung eines Teils der Epithelzellen durch ein ausgeschiedenes Gift stattgefunden hat und der erhaltene Teil ähnlich wie bei den obenerwähnten Muskel- und Nervenfasern die abgestorbenen (z. T. verkalkten) Reste phagoeytisch einschließt und beseitigt (S. H. Heineke bei Sublimatvergiftung, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 45, 197. 1909). Hier kann man zweifellos von einer epithelialen Reaktion reden, die zur Heilung führen kann. Die ursprünglich reine bis zur Nekrose gesteigerte Degeneration des Epithels bei der Sublimatvergiftung kompliziert sich nach Ablauf weniger Tage bei schwerster Funktionsstörung (Anurie) mit entzündlichen Prozessen, reichlicher Eiweißausscheidung und Zylinderbildung, Infiltration mit Rundzellen und reparativen Veränderungen.

²⁾ Unklare Ausdrücke, wie Glomerulonephritis mit „nephrotischem Einschlag“ für diese konsekutiven Parenchymveränderungen sind zu vermeiden.

die Amyloidartung sich noch auf wenige Vasa afferentia und einige Schlingen der Glomeruli beschränkt, fehlt auch eine Beteiligung des epithelialen Parenchyms, die sich bei vorgeschrittener Veränderung der kleinen Gefäße teilweise infolge der Anämie, größtenteils durch toxische Einflüsse immer stärker ausbildet. Wenn sich im weiteren Verlauf der Erkrankung entzündliche interstitielle Veränderungen entwickeln, die schließlich auch unter schwerer Entartung des Parenchyms zu Schrumpfungsprozessen führen können (wenn solche nicht etwa vorher schon vorhanden waren), so ist das durch besondere, der Niere eigentümliche Bedingungen veranlaßt und nicht durch die Amyloidartung an sich, denn bei anderen parenchymatösen Organen (Leber, Nebenniere usw.) hat diese niemals entzündliche Veränderungen zur Folge. Mag man also die reinen Fälle als Amyloidnephrose, die komplizierten als Amyloidnephritis bezeichnen — die Hauptsache bleibt die amyloide Entartung der Gefäße und die sich anschließende Degeneration des Parenchyms.

Eine gewisse Berechtigung für die Beibehaltung einer „parenchymatösen Nephritis“ hat man daraus hergeleitet, daß ein Teil dieser Erkrankungen mit der Ausscheidung von Eiweiß und hyalinen Zylindern einhergeht, die oft als entzündliche Exsudatbildung aufgefaßt worden ist. Darauf beruht hauptsächlich die allgemeine Bezeichnung „exsudative Nephritis“, die P o n f i c k¹⁾ in seinem umfangreichen (nach seinem Tode erschienenen) Werk angewendet hat, leider ohne Begründung der Auffassung der Zylinder als entzündliches Exsudat durch die chemische Beschaffenheit. Auch in dem sehr gründlichen Werk Q u e n s e l s²⁾ über die Harnzylinder ist von dem Nachweis von Fibrin in den Zylindern kaum die Rede. Jene Auffassung könnte allein die sogen. hyalinen, auch als „Fibrinzylinder“ bezeichnen, nicht die Zellzylinder betreffen. Bei der reinen Amyloidartung ist die Beteiligung des Fibrins bei der Bildung hyaliner Zylinder nach S e n a t o r³⁾, dessen Angaben zur Zeit nicht mehr ganz zutreffen, und auch nach P. E r n s t⁴⁾ anscheinend sehr gering. Die Ausscheidung von Eiweiß (Albumin und Globulin) aus den Gefäßen der Glomeruli (abgesehen von den Produkten des Nierenepithels) und die Bildung hyaliner Zylinder ist an sich noch kein Zeichen von Entzündung, sondern nur von gesteigerter Durchlässigkeit der Gefäßschlingen (vielleicht auch des Epithels) der Glomeruli. Die Hyalisierung ist keine Fibringerinnung, wenn sie auch aus einer solchen hervorgehen kann. Die Beteiligung von Fibrin bei der Zylinderbildung, die man zeitweise sehr überschätzte, teilweise wieder ganz leugnete, ist namentlich nach den Untersuchungen von E r n s t auf einen Teil der als entzündlich betrachteten Fälle (Glomerulonephritis, chronisch interstitielle Nephritis) beschränkt und spielt nur selten eine größere Rolle. Daß in gewissen Fällen die Fibrinausscheidung mit blutiger Beimischung so reichlich werden kann, daß der Harn im ganzen spontan gerinnt, wie in dem von S e n a t o r beschriebenen Fall von Cantharidin-Nephritis (den ich zufällig selbst als Unterarzt in dem Charité-Krankenhaus i. J. 1870 beobachtet habe), ähnlich wie bei der tropischen Chylurie, ist eine seltene Ausnahme, die eine schwere entzündliche Gefäßschädigung voraussetzt. Bekanntlich gibt es schwere parenchymatöse Degenerationen der Niere (z. B. bei der Phosphorvergiftung), reine „Nephrosen“, die ohne jede Zylinderbildung und auch ohne Eiweißausscheidung verlaufen.

¹⁾ E. P o n f i c k, Untersuchungen über die exsudative Nephritis. Text u. Atlas, Jena 1914.

²⁾ U l r i k Q u e n s e l, Untersuchungen über die Morphologie des Harnsediments und über die Entstehung der Harnzylinder. Text u. Atlas. Stockholm 1918.

³⁾ S e n a t o r, Virchows Archiv **60**, 476. 1874.

⁴⁾ P a u l E r n s t, Über das Vorkommen von Fibrin in Nierenzylindern. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **12**, 553. 1893.

Im Anschluß an die sog. „parenchymatöse Entzündung“ sei es gestattet, einige Worte über den damit ziemlich identischen Begriff der „trüben Schwellung“ hinzuzufügen, der mit großer Pietät noch immer in der Pathologie beibehalten wird, obgleich er unter ganz anderen Voraussetzungen seinerzeit von Virchow aufgestellt wurde, ursprünglich von der makroskopisch trüben und geschwellenen Beschaffenheit der Organe hergeleitet, der auch mikroskopisch eine körnige Trübung und Schwellung der Elemente im frischen Zustand entsprach. Bei genauerer Untersuchung hat sich diese angeblich aus körnigen Eiweißmolekülen bestehende Trübung teilweise durch cadaveröse Gerinnung, teilweise durch verschiedene pathologische Veränderungen der Zellgranula bis zur Bildung vakuolärer Strukturen, teilweise als feinkörnige Verfettung verschiedener Art oder als Einlagerung anderer Stoffe herausgestellt, so daß ihre Bedeutung je nach der chemisch-physikalischen Beschaffenheit und je nach den einzelnen Organen eine sehr verschiedene, und ihre Vereinigung unter dem alten unklaren Namen sehr wenig berechtigte ist. Was man als trübe Schwellung des Nierenepithels als häufigen Folgezustand entzündlicher Prozesse bezeichnet, ist ein total anderer Prozeß als die sog. trübe Schwellung der Leber, die sehr oft auf den Anfängen feinkörniger Verfettung beruht, ähnlich wie bei den Muskeln, und wieder ganz verschieden von den feinkörnigen Fettinfiltrationen der Niere bei gewissen Vergiftungen (Phosphor, Coma diabeticum). Die alte Virchowsche Annahme von der Umwandlung der Eiweißkörnchen in Fett hat sich längst als nicht richtig herausgestellt. Die trotzdem noch immer übliche Aufzählung der „trüben Schwellung“ als besondere Art der Zelldegeneration oder gar der „Entzündung“ in den Lehrbüchern ist eine Quelle dauernder Mißverständnisse und Unklarheiten, so daß ihre endgültige Beseitigung nachdrücklich zu fordern ist.

Die sog. progressiven Prozesse, also die Wucherung der Gewebszellen und ihrer Derivate lassen sich von den akuten reaktiven Vorgängen nicht trennen, denn sie schließen sich unmittelbar an diese an und gehen vielmehr nebeneinander her. (S. auch Lubarsch, l. c. S. 40, Sep.-Abdr.) Eine scharfe Grenze zwischen den akuten Entzündungs- und den Heilungsvorgängen gibt es nicht. Das würde also der oben erwähnten, Ribbert zugeschriebenen Trennung der rein entzündlichen Reaktionen von den regenerativen und reparativen durchaus widersprechen.

Übrigens hat sich Ribbert selbst gerade entgegengesetzt ausgesprochen: „Entzündung und Regeneration sind eben nicht voneinander zu trennen. An jene schließt sich diese ohne scharfe Grenze an. Andererseits gibt es auch keine Regeneration ohne Entzündung, denn die absterbenden und degenerierenden Gewebs-

stücke geben zu einer entzündlichen Wucherung Veranlassung“¹⁾. E. Neumann²⁾ trennt beide Vorgänge etwas schärfer voneinander, indem er zwar keine Entzündung ohne Regeneration, wohl aber eine Regeneration ohne Entzündung annimmt. Beide Prozesse entwickeln sich nebeneinander, oder so, daß anfänglich nur die Entzündungserscheinungen auftreten. Mit dieser Auffassung können wir uns mit gewissen Einschränkungen einverstanden erklären. Die Regeneration ohne Entzündungserscheinungen beschränkt sich indes fast ganz auf gefäßlose Gewebe, z. B. das Epithel, auch führt die Entzündung nicht notwendig zur Regeneration.

Ribbert¹⁾ unterschied zwar eine reine Regeneration und eine entzündliche regenerative Wucherung, die sich jedoch von der ersteren nur dadurch unterscheiden sollte, daß sie über den normalen Ersatz hinausgehen kann, während die reine Regeneration nie über das Ziel hinauschießt.

Die Trennung der entzündlichen Zirkulationsstörung, der flüssigen Exsudation und der Emigration von der der Regeneration dienenden Zellwucherung, wie sie im Anfang von den Anhängern der Cohnheim'schen Lehre strengster Observanz durchgeführt wurde, mußte im Laufe der langen, seitdem verflossenen Zeit auf Grund sehr eingehender Untersuchungen wesentlich modifiziert werden.

Dem entsprechend kann man auch von einer „produktiven Entzündung“ als besonderer Art kaum reden, denn auch hier kommen beständig Übergänge zwischen den einzelnen Prozessen, Mischungen von exsudativen und produktiven Vorgängen, besonders in den verschiedenen Stadien, nebeneinander und nacheinander vor, wie z. B. bei der Tuberkulose, der Syphilis. Immerhin gibt es entzündliche Prozesse mit vorwiegender Gewebsneubildung, wie es solche mit vorwiegend exsudativem Charakter gibt, von denen die ersteren mehr den chronischen, die letzteren mehr den akuten Stadien entsprechen in offenkundiger Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden, meist infektiösen Ursache und der dieselbe modifizierenden Einwirkung des Organismus, wobei die verschiedene Widerstandsfähigkeit durch Anpassungs- und Immunisierungsvorgänge eine große Rolle spielt.

Es gibt Epithelwucherungen im Laufe der Entzündung, ebenso wie entzündliche Bindegewebswucherungen. Wie weit man dieselbe als „regenerativ“ bezeichnen soll, hängt im wesentlichen von dem Effekt ab, ob sie zum bleibenden Ersatz zerstörter Teile dienen oder nicht. Führt die Epithelwucherung am Rande einer granulierenden Fläche zur

¹⁾ H. Ribbert, Die Bedeutung der Entzündung. Bonn 1906.

H. Ribbert, Das pathologische Wachstum der Gewebe bei der Hypertrophie, Regeneration, Entzündung und Geschwulstbildung. Bonn 1896.

²⁾ E. Neumann, Ziegler's Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 64, 1. 1917.

Bildung einer neuen Epitheldecke, so hat sie zweifellos eine regenerative Bedeutung, ebenso wie die Bildung des Granulationsgewebes als Ersatz des zerstörten Bindegewebes; geht die Epithelwucherung regellos, „atypisch“ in die Tiefe, wie beim chronischen Lupus, so dient sie nicht zur Regeneration; man kann sie also mit Recht als chronisch entzündliche Epithelwucherung bezeichnen. Der Vorgang der Epithelwucherung ist dabei im wesentlichen der gleiche; dasselbe gilt auch für die Wucherung des Alveolar-Epithels bei der Lungentuberkulose und anderen ähnlichen Zuständen. Die Gewebswucherung ist durchaus nicht immer die Folge eines Defektes, daher auch nicht immer eine zum Ersatz eines solchen führende Regeneration.

Ernstliche Bedenken kann ich gegenüber der nach dem Vorgang von Ribbert (l. c.) von Aschoff vorgeschlagenen Ausdehnung des Entzündungsbegriffes auf das Fieber, die Leukocytose, die Schutzkörperbildungen als „allgemeine defensive Entzündung des Körpers“ nicht unterdrücken. Wie man früher die Entzündung auch als „lokales Gefäßfieber“ bezeichnet hat, so würde jetzt der umgekehrte Fall eintreten. Eine solche Verallgemeinerung des Entzündungsbegriffes würde die vielbeklagte Unklarheit oder schwierige Abgrenzung desselben in höchstem Maße vermehren. Es gibt eben Abwehrreaktionen von sehr verschiedener Art, lokale und allgemeine.

Eine allgemeine entzündliche Hyperämie ist ein Unding, — das könnte eben nur eine Polyämie, eine Plethora sein — eine „Entzündung“ des Blutes (Hämitis nach Piörny), gegen die schon Virchow kämpfte, ja eine „entzündliche Diathese“ gibt es nicht. Daher ist auch der jetzt in der Kinderheilkunde in so hohem Ansehen stehende Begriff der „exsudativen Diathese“ vom allgemein-pathologischen Standpunkt sehr angreifbar. Der Ausdruck „Entzündung“ muß auf den lokalen Prozeß beschränkt bleiben, wenn er überhaupt Bedeutung haben soll. Die Verallgemeinerung beruht wiederum auf der Verwechslung des Entzündungsvorganges mit der entzündlichen Krankheit, denn das Fieber und die übrigen allgemeinen Reaktionen sind nicht Folge der Entzündung, sondern der gleichzeitigen oder sekundären Einwirkung der Entzündungsursache oder deren Produkte auf das Zentralnervensystem, die blutbildenden Organe, den Stoffwechsel und andere Funktionen.

Im Gegensatz zu seinem Lehrer Aschoff will Gräff¹⁾ den Ausdruck Entzündung (wie Andral und Thoma) ganz aus der Sprache der Medizin streichen und auch bei den infektiösen Prozessen nur von „Defensio“ reden. Zweifellos kann man bei einer wissenschaftlichen Beschreibung auf den Ausdruck Entzündung verzichten, aber was ist damit gewonnen? Eine Übereinstimmung der Sprache der patholo-

¹⁾ S. Gräff, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**. 1918.

gischen Wissenschaft mit der der Klinik, der medizinischen Praxis ist doch durchaus wünschenswert. Das Verständnis wird aber durch den Ersatz des Wortes „Entzündung“ durch „Defensio“ schwerlich erleichtert.

Die neuropathologische Entzündungstheorie von G. Ricker.

Die sehr viel wichtigeren, weil prinzipiellen Einwendungen Rickers¹⁾ gegen die Beibehaltung des Entzündungsbegriffes betreffen sowohl die biologische Bewertung als die Auffassung der einzelnen Merkmale des Entzündungsvorganges. Ricker ist der ausgesprochene, man darf aber wohl sagen, einseitige Verteidiger einer neuropathologischen Entzündungslehre, im scharfen Gegensatz zu der cellular-pathologischen Auffassung. Alle normalen und pathologischen Reize greifen das Nervensystem an; die Reizung der Gefäßnerven ist die alleinige Ursache der Zirkulationsstörung, der Verlangsamung und der Beschleunigung der Zirkulation, der Auswanderung der farblosen, der Diapedese der roten Blutkörperchen und endlich auch der von jener allein abhängigen Veränderungen des Parenchyms.

Zweifellos hat Ricker durch eine große Zahl mühevoller experimenteller Untersuchungen mit einer bewundernswerten Technik und Methodik das Verständnis der Bedeutung der Gefäßnerven für den Entzündungsprozeß sehr gefördert; seine Untersuchungen gehören schon wegen ihres Umfanges zu den hervorragenden Leistungen auf diesem Gebiete, denen vom histologischen Standpunkt die Arbeiten Maximows und Homéns und seiner Schüler gegenüber zu stellen sind. Die aus seinen Beobachtungen gezogenen Schlüsse widersprechen aber der bisherigen Lehre von der Entzündung in vieler Hinsicht und verlangen daher eine eingehendere Erörterung, die ihnen bisher von seiten der Pathologen in der Literatur der Entzündung auffallend wenig zuteil geworden ist²⁾.

Ricker wendet sich „vom streng naturwissenschaftlichen Standpunkt“, ähnlich wie Lubarsch und Jores³⁾ gegen die biologische

¹⁾ Die Arbeiten Rickers und seiner Schüler bis 1905 sind in seinem Entwurf einer Relationspathologie, Jena 1905, zusammengestellt. Siehe besonders die letzte größere Arbeit: Ricker u. Regendanz, Virchows Archiv **231**. 1921.

²⁾ Ich verkenne keineswegs die Berechtigung der Ansicht Rickers (l. c. S. 3), daß die morphologische Methode in den Untersuchungen über die Entzündung „nach langer Unterbrechung zweckmäßig wieder einmal von der Beobachtung am lebendigen Körper“, wenn auch nicht „abgelöst“, so doch ergänzt wird. — Immerhin muß darauf hingewiesen werden, daß dies auch vor Ricker durch andere Pathologen in hervorragender Weise geschehen ist, ich nenne ganz besonders Klemsiewicz, den Ricker selbst gar nicht erwähnt. Ferner muß darauf hingewiesen werden, daß auch die physiologische Methode bei nicht ausreichender Berücksichtigung der morphologisch-histologischen zu falschen Schlüssen führen kann, wie sich aus dem folgenden ergeben dürfte.

³⁾ L. Jores, Einwände gegen den Aschoffschen Entzündungsbegriff. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **23**. 1921.

Auffassung der Entzündung als Schutz- oder Abwehrvorrichtung, gegen eine teleologische Deutung, die schon in dem Ausdruck „Reaktion“ und noch mehr in der Bezeichnung „zweckmäßig“ angedeutet sein sollte. Es ist nun bereits oft, u. a. neuerdings von Aschoff darauf hingewiesen, daß wohl niemand bei diesem Wort an etwas anderes denkt, als an eine für den Organismus bis zu einem gewissen Grade nutzbringende Einrichtung¹⁾. Gerade vom naturwissenschaftlichen Standpunkt soll dadurch ausgedrückt werden, daß der Entzündungsvorgang nur eine Modifikation normaler Vorgänge und nicht etwas für den Organismus an sich schädliches, wie etwa die Infektion ist. Auch gilt jene Bezeichnung nicht als Definition, sondern, wie oben bemerkt, als Werturteil, welches nicht als Forschungsprinzip, sondern als Anhalt für die praktische Beurteilung in Betracht kommt. Ob diese, *sit venia verbo*, zweckmäßige aber durchaus kausal gesetzmäßig verlaufende Reaktion sich rein mechanistisch erklären läßt, oder wie Ricker sagt, „physiologisch“ durch alleinige Vermittlung der Nervenreizung, oder durch Mitwirkung der Reizbarkeit des Protoplasmas der Gewebszellen und Leukocyten, die Ricker seinerseits ablehnt, ist eine Frage, auf die noch zurückzukommen sein wird.

Der wichtigste Unterscheid in der Beurteilung der objektiven Merkmale (Symptome) der akuten Entzündung durch Ricker von der bisher fast allgemein angenommenen betrifft das alte Cardinalsymptom der Röte; die entzündliche Hyperämie, die wir, im Gegensatz zu der älteren Anschauung, in dem akuten Stadium bekanntlich als aktive arterielle betrachten, wenn sie auch weiterhin in Stagnation oder Stase, ja sogar in Anämie höchsten Grades, [wie z. B. in der grauen oder gelben Hepatisation der Lunge]²⁾ übergehen kann.

Es ist nicht meine Absicht, hier die verschiedenen älteren Ansichten über die Entstehung der entzündlichen Hyperämie zu besprechen, ich verweise hierüber auf meine Darstellung in dem Kap. Störungen der Blutverteilung in unserem Handbuch Bd. 2, Abt. 1, 1912. Ich erwähne hier nur die mechanische Theorie von Landerer³⁾, der im Gegensatz zu allen anderen die Entstehung der Hyperämie in das Gewebe außerhalb der Gefäße, durch Abnahme der Elastizität (Spannung) verlegt, wodurch der normale, der Ausdehnung der Gefäße sich entgegensetzende Widerstand schwinden soll. Ritter⁴⁾ hält diese Erklärung für die allein richtige. Die Abnahme der

¹⁾ Diese Auffassung der Entzündung als reaktive Abwehrfunktion ist bekanntlich schon sehr alt, wenn auch lange in den Hintergrund getreten; siehe die Bemerkungen darüber in Virchows Handbuch der spez. Path. u. Ther. **1**, 20 u. 55. 1854.

²⁾ Nach Ribbert, dem sich auch Winternitz anschließt, infolge von Fibrinpfropfen in den kleinen Gefäßen, nicht durch Druck des Exsudates in den Lufträumen.

³⁾ Landerer, Die Gewebsspannung. Leipzig 1884. Volkmanns klin. Vortr. 1885, Nr. 259.

⁴⁾ C. Ritter, Die Entstehung der entzündl. Hyperämie, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **12**, 642. 1903; und **14**, 235. 1905.

Gewebsspannung (Elastizität) ist aber sicher nicht oder nicht allein die Folge einer primären Ernährungsstörung des Gewebes durch die Entzündungsursache — das könnte wohl nur für die thermischen oder aktinischen Ursachen gelten — sondern Folge der vermehrten Transsudation von Flüssigkeit. Diese kann aber in einem nicht allseitig geschlossenem Raum, wie das lockere Bindegewebe, unmöglich der Ausdehnung der Capillaren und Venen einen erheblichen Widerstand entgegensetzen — auch nicht in der Schädelkapsel — weil überall Gelegenheit zu Verschiebungen der Gewebsflüssigkeit vorhanden ist. Überdies findet man auch hier trotz stärkster Drucksteigerung durch Exsudatbildung die Blutgefäße in den entzündlich infiltrierten Häuten oft gewaltig ausgedehnt. Der Blutdruck ist bekanntlich imstande, sehr starke Widerstände zu überwinden.

Nach Ricker ist die Stase das wesentliche Moment der von der Reizung der Gefäßnerven abhängigen Zirkulationsstörung, die nach seinem „Stufengesetz“ verschiedene Formen je nach der Stärke der Reizung zeigt. Bei schwacher Reizung tritt Erweiterung und Beschleunigung durch Dilatatoren-Reizung ein, wobei die Konstriktoren erregbar bleiben (Fluxionärer Zustand, l. c. S. 151). Mittlere Reizung ruft durch Konstriktoren-Erregung Verengerung der Arterien und Capillaren mit Verlangsamung des Capillar- und Venenstromes hervor, bis zum Stillstand des letzteren; stärkere Reizung hebt die Erregbarkeit der Konstriktoren auf, auch die länger erregbar bleibenden Dilatatoren verfallen der Lähmung; aus der anfänglichen Erweiterung und Beschleunigung geht infolge vorgeschalteter Arterienverengerung Verlangsamung bis zur Stase hervor.

Die Gruppierung der Zirkulationsstörung um die Stase kommt denn auch in der ziemlich komplizierten Nomenklatur Rickers zum Ausdruck, denn er spricht erstens von einer Erythrostase (Rubrostase) und einer Leukostase, einem dieser vorausgehenden und nachfolgenden peristatischen (perirubro- und perileukostatischen) Zustand, welche beide wieder in einen prä- und poststatischen Zustand der Weite und Geschwindigkeit zerfallen. In dem prärubrostatischen und dem rubrostatischen Zustand kommt es zur Diapedese der roten Blutkörperchen; die Ausfüllung der Capillaren und kleinen Venen mit Leukocyten und der Austritt der Leukocyten aus den letzteren charakterisiert den albostatischen oder leukodiapedetischen Zustand, der aus einem rubrostatischen oder auch aus einem prärubrostatischen hervorgeht.

Die Anhäufung, die Wandstellung und der Austritt der Leukocyten erfolgt nur an den kleinen präcapillaren Venen im erweiterten Teil der Strombahn und bei Verlangsamung unter dem alleinigen Einfluß des Gefäßnervensystems, bei einer Reizwirkung von bestimmter Stärke und dadurch bedingter Zusammensetzung des Blutes. Unter dem Einfluß des Blutdruckes tritt das aus, was sich an der Wand befindet, Blutflüssigkeit und weiße Blutkörperchen.

Wie man sieht, wird hierbei die Reizbarkeit und die aktive Reaktion der Leukocyten auf chemotaktische Einwirkungen vollständig ausgeschlossen¹⁾.

¹⁾ Siehe darüber auch G. Ricker, Beiträge zur Kenntnis der toxischen Wirkung des Chlorkohlenoxydgases (Phosgens). — Sammlung klin. Vorträge n. Folge, **13**, Nr. 226—260, S. 770 (44) 1919. Ferner: Ricker und A. Harzer, Zur Kenntnis der ödem- und gangränerzeugenden Wirkung anaërober Bacillen. *Bruns Beitr. z. klin. Chirurg.* **112**, 310. 1918.

Wenn Ricker auch das Vorhandensein einer aktiven arteriellen Hyperämie als Einleitung der Entzündung nicht ganz in Abrede stellt, so schreibt er ihr doch nur eine sehr geringe Bedeutung zu, so z. B. bei der akuten Pneumonie, die nicht mit einer aktiven Hyperämie, sondern mit einem prärubrostatischen Zustand beginnen soll, ebenso wie das akute Panaritium (S. 162), die Diphtherie und die Dysenterie; weil bei der ersteren schon in frühem Stadium reichlicher Austritt roter Blutkörperchen vorkommt, muß die Zirkulationsstörung schon im Anfang Stase sein. Dabei ist aber zu berücksichtigen, was auch Ricker selbst betont, daß die Zirkulationsstörung in einem so großen Organ, wie die Lunge (oder in einem Lappen derselben) keineswegs gleichmäßig ist; wir wissen durch die histologische Untersuchung, daß in der hepatisierten Lunge ein Teil der Alveolen reichlich rote Blutkörperchen enthält, ein anderer Teil sehr viel mehr weiße, ein anderer vorwiegend Fibrin; erst allmählich kommt eine gleichmäßige Füllung mit fibrin- und zellreichem Exsudat zustande. Ribbert¹⁾ hat sehr schön gezeigt, daß einzelne Teile des Capillargebietes der Lunge dichte Anhäufungen von Leukocyten (also Rickers Leukostase) zeigen, während der größte Teil nur wenige bei augenscheinlich besserer Strömung enthält; nur in den ersteren findet starke Auswanderung statt. Ähnliche sehr große Verschiedenheiten der Strömung zwischen Beschleunigung und Verlangsamung bis zur Stase, kann man auch schon am Frosch-Mesenterium beobachten, wo von einer gesetzmäßigen Reihenfolge nicht die Rede sein kann, wenn auch im allgemeinen auf die anfängliche Beschleunigung allmählich Verlangsamung folgt. Übrigens macht auch diese nach Ablauf einer etwas längeren Erholungszeit, z. B. beim Nachlaß der Curarewirkung nicht selten einer fast gleichmäßigen schnellen Strömung Platz, wobei die Emigration noch nicht ganz zum Stillstand kommt, und die Residuen einer vorausgegangenen Stase in Gestalt zahlreicher in den Gefäßwänden fixierter roter Blutkörperchen noch erhalten sind. Es liegt näher anzunehmen, daß dieser Wechsel nicht durch beständige Änderung der Innervation der einzelnen Gefäßabschnitte, sondern durch lokale Verhältnisse mechanischer Art bedingt wird, die sich nie ganz vermeiden lassen²⁾.

Bei einem beginnenden Panaritium kann man bekanntlich — am besten an sich selbst — das starke Pulsieren und die Erweiterung der Fingerarterien bis weit über den Entzündungsherd hinaus beobachten. Eine so weitgehende Fluxion mit Gefäßdilatation ist schlechterdings nicht mit einer Stase zu vereinigen, zu der auch die örtliche Temperatursteigerung schlecht passen würde.

¹⁾ H. Ribbert, Über die Emigration usw. Virchows Archiv **209**, 456. 1912.

²⁾ Dabei ist selbstverständlich die Mahnung Kühnes (Unters. a. d. Physiol. Institut Heidelberg **2**, 467. 1878) zu berücksichtigen, daß die Erscheinungen des Blutlaufs bei den Amphibien nicht ohne weiteres auf die Säuger und den Menschen übertragen werden dürfen.

Von Interesse ist, besonders in methodologischer Hinsicht, die Beobachtung des entzündeten Kaninchenohres und der Conjunctiva mit Hilfe des Cornealmikroskopes. Ricker bestätigt an der letzteren die auch von uns angenommene reflektorische Entstehung der Entzündungsröte, die jedoch nach Ricker durch Durchschneidung des Trigemini nicht abgeschwächt wird (l. c. S. 121). In den oberflächlichen Capillaren ist nach Ricker sofort nach dem Eintritt der Röte Stase zu beobachten; die Exsudation stammt aus den tieferen Gefäßen, die also im prästatischen Zustand verbleiben sollen. Ricker bestätigt die die Exsudation hindernde Wirkung des Chlorcalciums, lehnt aber die Erklärung von Chiari und Januschke¹⁾ ab, ebenso wie die Brucese Erklärung der reflektorischen Hyperämie durch einen sogen. Axon-Reflex (siehe darüber unten).

Es ist unmöglich, in engem Raum, auf die außerordentlich zahlreichen wichtigen Beobachtungen, die in den umfangreichen Arbeiten von Ricker und seinen Schülern niedergelegt sind, im Einzelnen einzugehen, um so mehr als eine Nachprüfung zum großen Teil ausgeschlossen ist. Vielleicht wird man auch mir aus diesem Grunde die Berechtigung abstreiten, eine Kritik an diesen Untersuchungen zu üben. Indes halte ich mich doch auf Grund eigener und fremder Erfahrungen zu der Ansicht berechtigt, daß Ricker manche widersprechende Ergebnisse der objektiven Beobachtung zu Gunsten seiner immer wieder in den Vordergrund gestellten Theorie über Gebühr zurücktreten läßt. Erstens möchte ich hervorheben, daß eine selbständige nervöse Reizung der Capillaren unabhängig von der der kleinen Arterien und Venen noch immer hypothetisch ist, so lange Nervenendigungen an den Capillaren noch nicht sicher nachgewiesen sind, was doch bisher nur bei einem kleinen Teil derselben der Fall ist, wenn auch viele Capillaren von feinen Nerven begleitet werden. Die Erregung der Wandzellen der Capillaren ohne nervöse Einwirkung, wie bei isolierten Gefäßzellen, ist doch nicht auszuschließen (s. unten). Ich verweise in dieser Beziehung auf die Zusammenstellung in meinem Kapitel Störungen der Blutverteilung in unserem Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. II, S. 221.

Die Behauptung, daß die Auswanderung der Leukocyten nur aus den kleinen Venen, und nicht aus den Capillaren erfolgt, widerspricht allen Erfahrungen an Kalt- und Warmblütern; die Annahme, daß sie nur vom Druck abhängt, und nicht von einer aktiven Tätigkeit der Leukocyten ist bekanntlich oft verteidigt, aber ebensooft widerlegt worden, unserer Ansicht nach mit vollem Recht; daß die Lymphocyten nicht contractil seien und daher das Gefäß nur infolge des Blutdruckes verlassen können, ebenso wie die roten Blutkörperchen, widerspricht ebenfalls direkt den bekannten, im Laufe der letzten Dezennien viel erörterten Tatsachen, ebenso die überraschende Behauptung, daß die aus den Gefäßen austretenden Leukocyten bei den Warmblütern (Kaninchen) nicht die amöboiden Formen, wie bei Fröschen zeigen, sondern nur in Kugelform austreten [ich verweise nur beispielsweise auf die klassische Darstellung der Emigration der Leukocyten bei Warmblütern und die

¹⁾ R. Chiari u. M. Januschke, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmacol. **65**. 1911.

dazugehörigen Abbildungen bei Thoma¹⁾ und bei Engelmann]. Wie sollten die Leukocyten durch die dickeren Wände der Venen hindurchgelangen ohne amöboide Veränderungen?

Es ist in hohem Grade bedauerlich, wenn die grundlegenden Tatsachen der neueren Entzündungslehre, die durch mehr als fünfzigjährige immer wiederholte Untersuchungen bestätigt worden sind, ohne ausreichenden Grund in Zweifel gezogen werden, da hierdurch unnötige Verwirrung erzeugt wird. Es war nicht meine Absicht, hier nochmals auf die strikte Ablehnung der Leukocytenemigration durch P. Grawitz und seine Schule und die damit zusammenhängende „Schlummerzellenlehre“ zurückzukommen und verweise auf meine Erörterungen in der Frankfurter Zeitschrift und in Virchows Archiv²⁾. Da jedoch Grawitz neuerdings den Gegenstand wieder zur Sprache gebracht hat³⁾, sehe ich mich veranlaßt, hier kurz zu wiederholen, daß Grawitz ursprünglich unter jenem Ausdruck die Entstehung von Chromatinsubstanz in elastischen und Collagenfasern und Neubildung von Protoplasma aus der amorphen Grundsubstanz verstanden hat, und nicht, wie es gelegentlich dargestellt wird, das Wiedersichtbarwerden von vorher bis zur Unkenntlichkeit geschwundenen Kernen, die sich mit neuen Zellkörpern umgeben. Jene Auffassung war also nicht weit entfernt von der alten Schwannschen Lehre von der Entstehung von Kernen und Zellen aus einem formlosen Blastem, während es sich in dem anderen Fall um einen Vorgang handelt, der sich mit unseren jetzigen histologischen Vorstellungen wohl vereinigen läßt. Ich selbst habe ein, wie ich glaube, beweisendes Beispiel dieses bisher noch wenig beachteten Prozesses beschrieben, das in seinen Einzelheiten noch mancher Aufklärung bedarf, aber für die Erklärung der „kleinzelligen Infiltration“ von großer Wichtigkeit zu sein scheint⁴⁾. Neuerdings hat Grawitz nun von einer „abortiven“ Neubildung von Zellkernen ohne fertigen Zellkörper gesprochen, worunter offenbar nichts anderes zu verstehen ist, als die zerfallenen Kerne von eingewanderten Leukocyten in abgestorbenem Gewebe. Die angebliche Bildung von leukocytenähnlichen Rundzellen aus der Grundsubstanz, die durch die Beobachtungen an Plasmakulturen von Herzkappen endgültig bewiesen sein sollte, war bereits 1914 von Aschoff auf Grund seiner Beobachtungen in Abrede gestellt und ist seitdem durch die eingehenden Untersuchungen von Rhoda Erdmann⁵⁾ wesentlich anders erklärt worden. Es handelt sich auch hier um das Wiedersichtbarwerden von vorhandenen Zellkernen mit Fragmentierung und Bildung neuer Zellkörper, also ähnlich wie in meinem obenerwähnten Falle.

Ricker wendet sich gegen den unklaren Begriff der erhöhten Durchlässigkeit der Gefäße infolge molekularer Veränderung (nach Samuel u. Cohnheim) und

¹⁾ R. Thoma, Lehrbuch l. c. S. 395 u. 394 ff. z. Taf. I sowie dessen grundlegende Arbeit über entzündliche Störungen des Capillarkreislaufes bei Warmblütern. Virchows Archiv **74**. 1878, sowie Engelmann, Über das Verhalten des Endothels bei der Auswanderung der Leukocyten, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **13**.

²⁾ F. Marchand, Meine Stellung zur Grawitzschen Schlummerzellenlehre. Virchows Archiv **229**, 3, 628. 1911 und Erwiderung an Dr. Friedrich Kauffmanns Nachprüfung des Cohnheimschen Entzündungsversuches. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol., 24. Bd., Erg.-Heft 1920.

³⁾ Paul Grawitz, Über abortiven Abbau des fibroelastischen Gewebes. Virchows Archiv **232**, 35. 1821.

⁴⁾ F. Marchand, Über die Veränderungen des Fettgewebes nach der Transplantation in einen Gehirndefekt usw. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**, 1. 1918.

⁵⁾ Rhoda Erdmann, Die Bedeutung der Gewebszüchtung für die Biologie. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 48, S. 1327.

kommt dagegen auf die vom Nervenreiz abhängige wechselnde Schließung und Öffnung der „sicher vorhandenen“ Stomata der Capillaren zurück, deren Vorhandensein doch von der Mehrzahl der Beobachter (Eberth, Thoma, Engelmann u. a.) mit guten Gründen in Abrede gestellt wird¹⁾. Wenn man auch eine molekulare Veränderung im alten Sinne als unklar mit Recht ablehnt, so ist doch ein Auseinanderweichen der Endothelzellen bei der bekannten Struktur derselben je nach dem Dehnungszustand bei einer gesteigerten Nachgiebigkeit des Protoplasmas ohne jede Nervenwirkung verständlich, die erhöhte Durchlässigkeit durch den Nachweis eines eiweißreichen Exsudates (wenn dies auch nicht ausschließlich aus den Gefäßen stammt) objektiv zu beweisen. Wie veränderlich sind die Endothelzellen z. B. der Lebercapillaren unter der Einwirkung der im Lumen vorbeifließenden kleinen Fremdkörper und Mikroorganismen, wobei an einen Nerveneinfluß nicht zu denken ist?

Die Verlangsamung der Strömung und die Erweiterung der Gefäßbahn im prä- oder poststatischen Zustand ist nach Ricker die notwendige Bedingung für den Austritt der Leukocyten, doch ist die erstere nicht die Folge der Erweiterung, bei der auch starke Beschleunigung stattfinden kann; die Ursache der Verlangsamung und des schließlichen Stillstandes ist in der Strombahnwand selbst zu suchen, obwohl sie weder sichtbar noch mikroskopisch nachweisbar ist, sondern nur eine funktionelle Störung durch den starken (nervösen) Reiz sein kann, der die Weite der Strombahn und die Geschwindigkeit bestimmt.

Ricker gibt selbst zu (Phosgen S. 40), daß diese von den Nerven abhängige „Arbeitsleistung der Gefäßwand“ hypothetisch bleibt, so lange nicht nachgewiesen ist, ob sie allein von den Muskelfasern der Arterien und Venen oder auch von den Capillarzellen geleistet wird; alle anderen Theorien seien aber unannehmbar. Eine solche Arbeitsleistung der Gefäßwand, die überdies auch einen richtenden Einfluß auf den flüssigen und corpusculären Teil des Blutes, vielleicht unter dem Einfluß des spezifischen Gewichtes (nach Schklarewsky) haben soll, bleibt aber ebenso unverständlich, wie die „molekulare Alteration“ der Gefäßwand.

Ricker nimmt an, daß die gleichen Reize, die bei einer bestimmten beträchtlichen Stärke die prästatische Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung hervorrufen, bei geringerer Stärke die entzündliche Kreislaufstörung mit Austritt von flüssigem Exsudat und weißen Blutkörperchen entstehen lassen — selbstverständlich unter ausschließlicher Vermittlung der Gefäßnerven (l. c. S. 22). Näher liegt m. E. die bisherige Erklärung, daß durch die Einwirkung der Schädlichkeit (in diesem Fall des giftigen Gases) zunächst auf das Alveolar-Epithel, sodann auf das Protoplasma der Gefäßwandzellen, besonders der Capillaren eine Schädigung dieser Elemente eintritt, die nach Ablauf einer gewissen Zeit scheinbarer Gesundheit (die manchmal mehrere Stunden beträgt) zum Austritt von Flüssigkeit (Ödem) und weiterhin auch zu entzündlichen Erscheinungen, an anderen Stellen zur Stase

¹⁾ Siehe Marchand, Handb. d. allg. Pathol. 2, 1, S. 294.

führt, ohne daß eine Einwirkung von Gefäßnerven, die trotz der von Ricker und Hesse¹⁾ eingehend analysierten Untersuchungen für die Capillargefäße der Lungen nicht erwiesen sind, erforderlich ist.

Unter den neueren Autoren über die giftigen Kampfgase hat Groll²⁾ dieselben Bedenken gegen die Auffassung Rickers geäußert.

Fast noch größere Bedenken als die vorstehenden erweckt in seiner Allgemeinheit der zweite Hauptsatz Rickers, „das die Gewebsveränderungen abhängig von den Kreislaufveränderungen auf Grund der durch sie veränderten Beziehungen zwischen dem Blute und den Geweben entstehen und verlaufen“ (l. c. S. 170). Auch die physiologischen Gewebsveränderungen kommen nach Ricker dadurch zu Stande, daß Reize am Nervensystem (und den sekretorischen Nerven) angreifen; ein direktes Angreifen der Reize an den Gewebszellen sei nicht nachweisbar, ebenso bei den pathologischen Gewebsveränderungen (l. c. S. 144). Die Flüssigkeit, die z. Z. einer poststatischen Hyperämie aus den Gefäßen austritt, enthalte alle Bestandteile gelöst, die man im Gewebe, in der Zellsubstanz findet. Es bestehe also ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der auf Nervenreizung auftretenden Hyperämie und der Hyperplasie im Verhältnis von Ursache und Wirkung.

Das ist teilweise richtig und längst anerkannt, denn vermehrtes Wachstum verlangt vermehrte Zufuhr von Nährmaterial, andererseits ist aber auch ebenso sicher, daß gesteigerte Stoffzufuhr an sich noch nicht zur entzündlichen Gewebsneubildung ausreicht.

Die Ansicht, daß „Zell- und Faservermehrung nichts anderes darstellt als eine in bestimmten Strukturformen erfolgende Anlagerung von Substanzen, die aus einem strukturlosen flüssigen Medium, einem Transsudat hervorgehen“, und daß also die Hyperämie mit ihrer verstärkten Bildung von Transsudat die Grundlage des im einzelnen unbekannten Vorganges ist (Ricker und Goerdeler³⁾ S. 33) widerspricht allen auf sehr gründliche Untersuchungen gestützten Erfahrungen über die normale, wie die entzündliche Bindegewebsneubildung.

Diese Frage steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Auffassung der Intercellularsubstanzen, die bekanntlich nach sehr erheblichen Wandlungen jetzt fast übereinstimmend gegenüber der ursprünglichen Ansicht Virchows als integrierende lebende Teile des Gewebes betrachtet werden, die durch Differenzierung aus der protoplasmatischen Substanz entstehen. Die ursprüngliche Annahme, die Grundlage der Cellularpathologie, daß die Lebensvorgänge auf die Zellen beschränkt und daß die Intercellularsubstanzen lediglich leblose Abscheidungen derselben sind, ist fast ausschließlich von C. Weigert und seiner Schule (jetzt wohl nur noch von Moenckeberg) vertreten worden. Neu ist allerdings die erwähnte Ansicht Rickers, daß auch die Zellvermehrung als Resultat der Ablagerung lebloser Teile hingestellt wird. Die untrennbare Teilnahme der Intercellularsubstanzen

¹⁾ Virchows Archiv **217**, 267. 1914.

²⁾ Virchows Archiv **231**, 505. 1921.

³⁾ G. Ricker und G. Goerdeler, Gefäßnerven, Tuberkel und Tuberkulinwirkung nach mikroskop. Unters. des Bauchfelles usw. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. Bd. 4, 1914.

und gewisser nicht protoplasmatischer Bestandteile der Zellerivate, z. B. der Markscheiden der Nervenfasern ebenso wie die der Blutflüssigkeit an den Lebensvorgängen, wenn diese auch zweifellos ihre Zentra in den Zellkernen und dem Protoplasma haben, ist eine fundamentale Tatsache der normalen, wie der pathologischen Biologie, die selbstverständlich auch den größten Einfluß auf die Entzündungslehre hat. Als leblos sind nur die strukturlosen Einlagerungen von Nahrungs- oder exkrementitiellen Substanzen und die wirklich abgestorbenen Teile der Gewebe zu betrachten, obwohl auch diese sich nicht immer scharf von dem lebenden Gewebe abgrenzen lassen.

Wenn wir auch längst nicht mehr an der alten cellularpathologischen Lehre festhalten, so ist es doch andererseits unmöglich, alle die unendlich mannigfaltigen Gewebsveränderungen bei der Entzündung lediglich von vermehrter Stoffzufuhr durch Erregung der Gefäßnerven abzuleiten, was übrigens auch Ricker selbst anerkennt (S. 181). Weit größeren Einfluß als die vermehrte Blutzufuhr hat bekanntlich die chronische Lymphstauung auf die Bindegewebswucherung, bei der eine nervöse Einwirkung schwerlich eine große Rolle spielen dürfte; wenigstens ist darüber nichts näheres bekannt.

Wenn wir von den frei lebenden Zellen, Leukocyten und anderen absehen, denen Ricker die chemotaktische Erregbarkeit sehr willkürlich abspricht, so ist doch auch bei den in Gewebsverbänden zusammenhängenden Zellen keineswegs eine direkte richtungsbestimmende und wachstumerregende Wirkung durch chemische Substanzen, Mikroorganismen, mechanische Ursachen (z. B. Fremdkörper) in Abrede zu stellen. Wir werden darauf weiter unten zurückkommen.

Auch die Tuberkelknötchen im Mesenterium sollen nach Ricker und Goerdeler l. c. S. 35) aus den in Bewegung befindlichen Leukocyten entstehen, deren bewegende Kraft die Strömung der aus den Capillaren ergossenen und in die Lymphgefäße aufgenommenen Gewebsflüssigkeit ist, die die extravasierten Zellen durch das ganze Mesenterialgebiet befördert; es sei erklärlich, daß die Zellen hier und dort zusammentreffen und miteinander verkleben (?). Auch die fixen Zellen könnten daran teilnehmen. Die Bacillen oder Bacillenhäufchen könnten ebenfalls die in Bewegung befindlichen Leukocyten rein mechanisch oder durch eine gewisse Klebrigkeit ihrer Substanz (?) aufhalten und von ihnen umgeben werden. Eine chemotaktische Wirkung der Tuberkelbacillen im Tierkörper sei nicht nachgewiesen, „ganz abgesehen von den sie unannehmbar machenden Einwänden, denen die Lehre der Chemotaxis im tierischen Körper überhaupt ausgesetzt ist“.

Thoma, der seinerzeit dem Transsudatstrom einen Einfluß auf die Beförderung der ausgewanderten Leukocyten zugeschrieben hatte, nahm doch die amöboide Bewegung derselben zu Hilfe.

Entzündung und Nekrose.

Die oben schon erwähnte Frage des Verhältnisses der sog. regressiven Gewebsveränderungen zu der entzündlichen Zirkulationsstörung ist oft zur Sprache gekommen und in verschiedenem Sinne beantwortet worden, ganz besonders bezüglich der Nekrose und der Gangrän, die schon bei Galen als ein Ausgang

der Entzündung bezeichnet worden ist. Die Frage ist auch keineswegs immer leicht zu entscheiden, da eine Nekrose oft erst im Laufe eines schweren Entzündungsprozesses nachweisbar wird, wenn sie auch vorher schon entstanden war.

Mit Recht weist Ernst¹⁾ auf die große Mannigfaltigkeit der Beziehungen zwischen Entzündung, Infektion und Nekrose hin; man werde sich hüten müssen, sie auf eine einseitige und einfache Formel zu bringen.

Bei einer Verbrühung der Haut, z. B. des Kaninchenohres oder der menschlichen Haut durch kurze Einwirkung von Wasser von 50—60° C, ist mit Sicherheit festzustellen, daß die Epidermis z. T. auch der Papillarkörper je nach der Stärke der Einwirkung bis zu einer gewissen Tiefe abgetötet wird, wobei natürlich auch die kleinen Gefäße und Capillaren direkt geschädigt werden. Am Ohr tritt sehr bald diffuse Rötung, starke Schwellung mit Blasenbildung und starke Erwärmung ein, die sicher auf vermehrte Durchströmung mit Blut hinweist und sich nach der gewöhnlichen Annahme durch reflektorische Reizung der größeren zuführenden Gefäße erklärt. Geht die anfängliche fluxionäre Hyperämie in Stase über, so kommt es sehr bald zur totalen Nekrose.

Ricker legt bei seinen Hitzeversuchen am Ohröffel das Hauptgewicht auf die infolge von Kontraktion und zeitweiligem Verschuß der größeren Arterien frühzeitig eintretende Stase, deren Vorhandensein er — abgesehen von anderen Beweisen — durch den Ausgang in Nekrose völlig sichergestellt betrachtet (l. c. S. 39), was doch erst zu beweisen wäre, und diese Stase soll durch veränderte Innervation der Gefäße bedingt sein, während eine direkte Schädigung der Gefäßwand — ebenso wie die des umgebenden Gewebes — doch sehr viel näher liegt und histologisch nachweisbar ist. Die frühzeitig eintretende Blasenbildung mit schweren Veränderungen des Epithels, Austritt von Leukozyten und auch roten Blutkörperchen kann m. E. nur auf die Hitzebeschädigung zurückgeführt werden. An der menschlichen Haut finde ich z. B. nach einer 30 Stunden alten oberflächlichen Verbrennung der Fußsohle durch eine Wärmflasche unter der beginnenden Abhebung der sehr dicken Epidermis pralle Füllung der Capillaren des Papillarkörpers mit roten Blutkörperchen, aber auch sehr zahlreiche ausgewanderte Leukocyten in der Umgebung, besonders auch im Grunde der interpapillären Epitheleinsenkungen, aber auch in dem Epithel selbst und in dem fibrinreichen Exsudat unter der Hornschicht, also zweifellose Zeichen einer Entzündung und nicht solche einer einfachen Stase, Erscheinungen, die ja allgemein bekannt sind.

¹⁾ Krehl-Marchand, Handb. d. allgem. Pathol. Bd. 3, 2. 1921. Kap. Nekrose.

Ricker hat auch bei Verbrennungsversuchen an sich selbst am Boden einer kleinen, schon wenige Minuten nach oberflächlicher Hitzewirkung entstandenen Blase mit dem Corneal-Mikroskop Stase in den Capillaren beobachtet. Daß eine solche schon sehr früh zustande kommen kann, während dicht darunter noch Strömung besteht, ist wohl nicht zu bezweifeln, aber daß diese Stase schon nach wenigen Minuten Nekrose des Epithels und Blasenbildung machen sollte, widerspricht doch allen sonstigen Erfahrungen selbst bei sehr viel länger dauernder (mechanischer) Stase.

Schwieriger ist die Entscheidung bei der Erfrierung, der Frostgangrän, da die untere Grenze der ohne Schaden ertragbaren Herabsetzung der Temperatur bei weitem nicht so genau festzustellen ist, wie die obere Grenze bei der Erhitzung. Sicher können Gewebsteile in situ und noch sicherer nach Abtrennung vom Körper (wie die Versuche Wentschers und anderer erwiesen) hart gefrieren ohne ganz abzusterben, wovon wir uns oft genug überzeugt haben.

Bei der gewöhnlichen Erfrierung bei geringen Kältegraden handelt es sich zweifellos zunächst um eine Wirkung auf die Gefäße, anfangs um Ischämie durch Kontraktion der Arterien [und auch der Venen]¹⁾, die dann in das Gegenteil, Lähmung der Gefäßwand und schließlich in Stase übergehen kann, auf die Wieting den Hauptwert zur Erklärung der Nekrose als gefäßparalytische Kältegangrän legte²⁾. Daran schließt sich sehr bald blasige Abhebung der Epidermis und tiefere Nekrose an, an der sich auch die Knochen, z. B. der Zehen beteiligen. Am Kaninchenrohr tritt nach dem weißen Hartfrieren durch niedrige Kältegrade (-18 — -20°C) nach sehr kurzer Zeit intensive Rötung aller Gefäße, starke Schwellung, Erwärmung und Blasenbildung ein, wie nach der Hitzewirkung; sodann kommt es zur Stase an den peripheren Teilen mit Nekrose. Doch bleiben auch hier Teile des Gewebes, sowohl der Epidermis als der tieferen Teile, z. B. des Knorpels erhalten, von denen eine mehr oder weniger vollständige Regeneration ausgehen kann.

Daß die intensive Kältewirkung (Temperaturen von -15 — -20°) an sich — ebenso wie die Hitze — schon in sehr kurzer Zeit eine starke Schädigung des Gewebes zur Folge hat, geht schon aus den Versuchen von Fürst³⁾ (unter Ribbert) hervor, der als Folgen einer nur 15 Sekunden dauernden Erfrierung schwere Veränderungen der Epidermis, starke Verdickung mit Bildung der merkwürdigen Riesenzellen fand, die auf eine vorausgegangene Schädigung hinweisen (wenn auch die Erklärung der Riesenzellenbildung streitig sein kann). Die sehr eingehenden Untersuchungen von

¹⁾ S. F. Marchand, Die thermischen Krankheitsursachen; Erfrierung, in Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Pathol. Bd. 1, Kap. 2, S. 115. 1908.

²⁾ J. Wieting-Pascha, Centralbl. f. Chir. 1913/14; u. Über einige Nekrose- und Gangränformen. Hamburg. med. Überseeh. Nr. 6. 1914.

³⁾ E. Fürst, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 24, 415. 1898.

Rischpler¹⁾ (aus meinem Marburger Institut) ergaben, daß schon 20 Minuten bis $\frac{3}{4}$ Stunde nach der Erfrierung eine sehr reichliche Vakuolisierung der Zellen der Epidermis, des Endothels der Gefäße und Degeneration der Muskelfasern der kleinen Arterien vorhanden war, die nach Ablauf einiger Tage zum Verlust der Muskelfasern, andererseits zur Bildung großer vielkerniger Zellen in den erhaltenen Teilen der Epidermis und in dem Endothel der geschädigten Arterien führten. Auch hier kann also an der schweren, von einer Stase durch nervösen Einfluß unabhängigen Kälteschädigung nicht gezweifelt werden.

Ob nun bei der Entstehung der Frostgangrän durch geringere Kältewirkung der Hauptwert auf der Ischämie oder auf der nachfolgenden Gefäßerweiterung beruht, zu der sich auch Stase und Thrombose hinzugesellen kann, oder ob auch hier Gewebsschädigung durch die Kälte eine Rolle spielt, ist nicht leicht zu entscheiden. Da aber bekannt ist, wie schnell empfindliche Gewebe (der Nieren, des Herzens usw.) durch mechanische Absperrung der Blutgefäße leiden, so ist wahrscheinlich, daß eine etwas länger anhaltende Ischämie durch Kälte (verbunden mit Druckwirkung) schon ausreicht, um die Gewebe so schwer zu schädigen, daß die hinzukommende Gefäßparalyse die Nekrose nur vervollständigt. Charakteristisch ist, daß Wiederherstellung der arteriellen Zirkulation in diesem Stadium noch die Nekrose verhindern kann. Dabei ist auffallend, daß das Absterben des ischämischen Gewebeteiles ungleich schneller erfolgt, wenn sich derselbe noch in Zusammenhang mit der Umgebung befindet, als nach der vollständigen Ablösung, was sich wohl nur dadurch erklären läßt, daß in ersterem Falle zu der Anämie eine Durchtränkung der Zellen mit schädlichen (fermentativen?) Stoffwechselprodukten hinzukommt (Ursache der Coagulationsnekrose und des Kernschwundes nach Weigert). Das ist ähnlich und wohl in noch höherem Grade der Fall bei der Stase.

Es ist aber keineswegs ausgeschlossen, daß auch die längere Einwirkung von Nässe und Kälte oberhalb des Gefrierpunktes an sich schon eine erhebliche Ernährungsstörung des Gewebes, besonders der Epidermis herbeiführen kann; die Folgen der Zirkulationsstörung (Ischämie) können durch die hierdurch verminderte Widerstandsfähigkeit der Gewebe gesteigert werden. Daß auch andere Ursachen (mangelhafte Ernährung), hierzu beitragen, geht aus dem sehr gehäuften Vorkommen der Frostgangrän bei geschwächten Individuen, Rekonvaleszenten (nach Cholera, Fleckfieber, Ruhr, Typhus) hervor, während andererseits allmähliche Anpassung die Widerstandsfähigkeit in hohem Maße erhöht. Ich erinnere an die große Verschiedenheit der Empfindlichkeit der Pflanzen gegenüber der niedrigen Außentemperatur (S. Pfeffer, Pflanzen-Physiol. II, S. 297). Auch Nägelsbach²⁾ nimmt an, daß bei Einwirkung niederer Temperatur unter ungünstigen Verhältnissen Kältegangrän durch Ischämie zustande kommen kann; dabei handelt es sich nach den Untersuchungen Schade³⁾ in allen Fällen von Erfrierung, nicht bloß unter-, sondern auch oberhalb des Gefrierpunktes um Veränderungen des Kolloidzustandes des Zellprotoplasmas. Meistens kommt aber, wie Nägelsbach übereinstimmend mit Schade annimmt, die Herabsetzung der Gewebstemperatur erst zustande durch ein Versagen der reaktiven Gefäßerweiterung infolge innerer oder äußerer Ursache, wogegen Nägelsbach die Erklärung der Kältegangrän aus einer Gefäßblähung ablehnt.

¹⁾ A. Rischpler, Über die histologischen Veränderungen nach der Erfrierung. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **28**, 541. 1900.

²⁾ E. Nägelsbach, Die Entstehung der Kältegangrän. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **160**, 207. 1920.

³⁾ H. Schade, Beiträge zur Umgrenzung und Klärung einer Lehre von der Erkältung. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **7**, 235. 1919.

Die reaktive rote Hyperämie, die auf die anfängliche Blässe der Haut in der Regel folgt (zuweilen auch ohne diese sich einstellt), wird bekanntlich meist auf eine Erschlaffung (Lähmung) der Gefäßwand zurückgeführt, die schließlich in Stase mit livider Färbung übergehen kann. Die reaktive Rötung, die wegen der oft bläulichen roten Farbe als „venös“ aufgefaßt wird, hat mit einer mechanischen Stauung jedenfalls nichts zu tun, vielmehr ist eine vermehrte Durchströmung mit Blut dabei sicher anzunehmen. Ritter hebt sogar hervor, daß bei künstlicher Stauung die reaktiv geröteten Stellen die arterielle Rötung behalten. Ob die Erweiterung der Gefäße tatsächlich auf Lähmung der Constrictoren oder auf einer Reizung der Dilatoren beruht, ist schwer zu sagen; das letztere nicht unwahrscheinlich. Gegen die Lähmung spricht, wie schon Hastings¹⁾ vor 100 Jahren nachwies, daß die Gefäße sich im Zustand starker Ausdehnung nach längerer Kältewirkung bei neuem Wärmereiz wieder zusammenziehen (siehe auch Ritter²⁾.) Die Annahme Nägelsbachs, daß Kältengangrän nicht entstehen kann, wenn die reaktive Erweiterung genügend statthat, ist durchaus wahrscheinlich; sie kann verhindert werden durch ungenügende Anpassung des Gefäßsystems, Krankheit und Schwäche, Druck von Kleidungsstücken. Das Primäre bei dem Erfrierungstod ist nach Nägelsbach in Übereinstimmung mit Schade die Gewebsschädigung, die Stase das begleitende Sekundäre; „der Gewebstod ist schon entschieden, wenn die Stase eintritt“ (S. 228). Die reaktive Hyperämie geht ohne Grenze in eine entzündliche über, wenn die Gewebe (z. B. die Epidermis) bereits stärker geschädigt sind; es treten dann die Zeichen der Entzündung, die Exsudation, Auswanderung von Leukocyten ein, bevor von Stase (abgesehen von ganz vorübergehender [s. Uschinsky]³⁾) etwas zu finden ist. Auch die intensive, mit starker Schwellung der Finger und Zehen, selbst der ganzen Hände verbundene Rötung, die bei empfindlichen, anämischen, vasomotorisch erregbaren Individuen schon bei geringer Kälte immer wieder eintritt und lange andauert, ist keine Stase, da sie bei leichtem Fingerdruck sofort hell wird und ohnedies mit starkem subjektivem und objektivem Hitzegefühl einhergeht, augenscheinlich gleichmäßige Erweiterung sämtlicher Gefäße, besonders der Capillaren mit vermutlich verlangsamter Störung.

Diese Tatsachen sprechen durchaus gegen die Theorie von der primären Stase Rickers, der zwar die seiner Theorie günstig erscheinenden aber später widerlegten Untersuchungen Krieges⁴⁾ anführt, die durch Uschinsky, Fürst, Rischpler, nachgewiesenen primären Gewebsschädigungen aber nicht berücksichtigt.

Ich wüßte nicht, wie man die verschiedenen Phasen des Prozesses durch den Wechsel zwischen schwacher, mittlerer und starker Reizung der Gefäßnerven erklären wollte.

Das Auftreten der entzündlichen Veränderungen weist darauf hin, daß die Wand der kleinen Gefäße noch nicht in dem Maße geschädigt ist, daß die vaskuläre Reaktion ausbleibt, wie es bei der totalen Stase

¹⁾ Hastings, C., Disput. physiol. de vi contractili vasorum. Edinb. 1818. Ausgezogen von Heusinger, Dtsch. Arch. f. Physiol. **6**, 224. 1820.

²⁾ C. Ritter, Entstehung der entzündlichen Hyperämie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **12**, 642. 1903; und **14**, 235. 1905. — Entstehung der Erfrierungen usw. Münch. med. Wochenschr. 1907, 933.

³⁾ N. Uschinsky, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **12**, 115. 1893.

⁴⁾ Kriege, Virchows Archiv **116**. 1889.

und Nekrose der Fall ist, sei sie mechanisch durch Verschuß der Gefäße oder chemisch durch direkte Einwirkung von starken Säuren oder Alkalien auf den Gefäßinhalt entstanden (vgl. z. B. die Veränderungen der Magenschleimhaut durch Schwefelsäure, Natronlauge usw. nach Schall¹⁾). Auch die Bildung der Blasen, die Ablösung der Epidermis bei der Gangrän ist ein anderer Prozeß, als bei der Entzündung. Die sog. Brandblase durch Stase enthält meist eine schmutzig rötliche, nicht gerinnbare Flüssigkeit ohne Leukocyten, wie bei dem mazerierten Foetus in utero, also ein Transsudat aus den abgetöteten Gefäßen, ebenso wie das die tieferen Weichteile durchtränkende (Brandjauche). Die Unterscheidung wird nicht selten erschwert dadurch, daß sich Blasen der Haut auch im Bereiche der Demarkationszone bilden können, bei denen bereits entzündliche Veränderungen mitwirken. In solchen Fällen gehen also entzündliche Veränderungen und Nekrose sehr nahe nebeneinander her²⁾).

Trotz dieses innigen Zusammenhanges zwischen Nekrose und Entzündung sind beides doch ganz verschiedene Vorgänge, die nicht miteinander parallelisiert werden dürfen. Einerseits ist die Nekrose die häufigste Ursache einer reaktiven Entzündung, andererseits kann aber auch die entzündliche (wie die mechanische) Zirkulationsstörung Absterben des Gewebes zur Folge haben. Eine Stufenleiter, wie sie Lubarsch³⁾ analog den drei bekannten Stadien der Verbrennung aufstellt, nach der dieselbe Ursache in schwächster Potenz unbedeutende Entzündung, in stärkerer schwere Entzündung und in stärkster Brand hervorruft, entspricht zwar dem Schema, wirft aber doch verschiedene Vorgänge durcheinander. Da auch die Gefäße zum Gewebe gehören, sind sie der Schädigung desselben unterworfen, wenn diese intensiv genug ist. Die sofort auf die geringste das Gewebe schädigende Einwirkung eintretende Hyperämie ist aber eine reaktive Erscheinung, die bei geringem, Grade ohne Folgen vorübergeht, sich aber bei intensiverer Schädigung steigert, und dann von den übrigen Zeichen der Entzündung, Exsudation und Emigration begleitet

¹⁾ Schall, Die Veränderungen des Verdauungstractus durch Ätzgifte. Ziegler's Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **45**, S. 458.

²⁾ In einem sehr lehrreichen Fall, der mir zur gerichtlichen Begutachtung vorlag, war Gangrän des Fußes mit ausgedehnter Ablösung der Epidermis und der Zehennägel durch blutige Flüssigkeit, beginnender Nekrose der Knochen bei einem jungen Mädchen nach einer doppelseitigen Malleolarfraktur eingetreten, bei welchem der Arzt Eisumschläge verordnet hatte; 5 Tage nach der Verletzung war der Fuß kalt, livide („schwarz“), geschwollen und gefühllos. Das vorausgegangene ischämische Stadium war unbeachtet geblieben. Die mikroskopische Untersuchung des amputierten Fußes ergab überall in den mehr oder weniger nekrotischen Teilen, besonders unter der teilweisen kernlosen Epidermis und in den Muskeln starke entzündliche Infiltration. Das bräunliche Exsudat unter dem Nagel der zweiten Zehe, welche an Schnitten untersucht wurde, war frei von zelligen Elementen und von Fibrin; auch das Mark der Phalangenknochen war abgestorben und mit roten Blutkörperchen durchsetzt, die Gefäße des Nagelbettes im Zustand stärkster Stase mit sehr geringer entzündlicher Infiltration in der Umgebung; die Stase war also auf diesen am meisten peripherischen Teil beschränkt.

³⁾ O. Lubarsch, Artikel „Brand“ in Eulenb. Real-Encyclop., 4. Aufl., 2, 1901.

wird. Die bis zur Abtötung gesteigerte schädliche Einwirkung auf das Gewebe ist aber kein reaktiver Prozeß und ebenso auch die von stärkerer Schädigung der Gefäßwand und des Inhalts abhängige Stase, die man lange Zeit als das Wesentliche bei der Entzündung betrachtet hat. Man kann also nur folgende Reihe aufstellen: Schwache Reizung der sensiblen Nerven und geringe Schädigung des Gewebes hat geringe Reaktion, Hyperämie; stärkere Schädigung bis zur oberflächlichen Nekrose (der Epidermis) stärkere entzündliche Reaktion (Blasenbildung, also Exsudation); stärkste Schädigung tiefergreifende Nekrose des Gewebes und der Gefäße (Brand) dementsprechend auch stärkere reaktive (demarkierende) Entzündung zur Folge. Die Trennung der beiden verschiedenen Vorgänge wird nur dadurch erschwert, daß beide in demselben gefäßhaltigen Gewebe verlaufen; sie wird sofort klar, wenn die Schädigung ein empfindliches, aber gefäßloses Gewebe trifft wie die Hornhaut, wo der leichteste Grad der Schädigung — einfaches Reiben oder der Reiz eines kleinen Fremdkörpers — vorübergehende reflektorische Hyperämie der Conjunctiva und vermehrte Transsudation hervorruft, während schwere toxische Schädigung bis zur Abtötung des Gewebes (Ätzung mit Arg. nitr.) stärkere Hyperämie mit geringer Exsudation, schwere infektiöse Schädigung mit Nekrose sehr viel intensivere Hyperämie und Exsudation zur Folge hat. Von einer Steigerung von leichter zu stärkerer Entzündung bis zur Nekrose (Brand) ist nicht die Rede, denn die Schädigung verläuft in der Hornhaut, die entzündliche vasculäre Reaktion in dem Nachbargewebe.

Als Ursache der demarkierenden Entzündung an der Grenze eines nicht infizierten Nekroseherdes betrachten wir, wie bekannt, die bei dem Zerfall des absterbenden oder abgestorbenen Gewebes entstehenden toxischen Produkte, die einerseits chemotaktisch auf Leukocyten (und andere Elemente), andererseits aber auch schädigend, lähmend, oder dilatierend auf die Gefäßwand wirken können, vielleicht aber auch, ohne Vermittlung derselben, auf den Inhalt (Ribberts Aleuronatversuch).

Bei den Entzündungen durch infektiöse Ursachen verhält sich die Sache ganz ähnlich; während Ricker den Prozeß lediglich durch die Reizung der Gefäßnerven erklärt, spielt nach unserer Meinung, entsprechend der herkömmlichen Anschauung die chemotaktische Wirkung der toxischen Substanzen eine große Rolle, so daß ich mich (ebenso wie Leber) zu dem Ausspruch berechtigt hielt „die Chemotaxis beherrscht die Entzündung“¹⁾. Daß eine toxische Wirkung direkt auf die Gefäßwand sich bis zur Abtötung, ohne nachweisliche Veränderung, steigern kann, ist bekannt.

Die progressiven Veränderungen.

Was die progressiven Veränderungen der Gewebszellen anlangt, die hauptsächlich und in erster Linie die Elemente der Stütz- oder Zwischensubstanzen betreffen, so ist ihre Abhängigkeit von dem akuten Prozeß, also auch von der Zirkulationsstörung insofern wohl sicher, als sie sich erst im Anschluß an diese entwickeln, aber anderer-

¹⁾ I. c. Med. Klin. 1911.

seits ist ebenso sicher, daß gerade sie zum großen Teil auf die Einwirkung der Entzündungserreger auf die zelligen Elemente zurückzuführen sind. Ich wüßte nicht, wie man die Entstehung der Riesenzellen bei Infektionen verschiedener Art und bei Fremdkörpern erklären wollte, ohne Einwirkung der Erreger auf die Zellen. Gerade die Bildung der Fremdkörperriesenzellen scheint mir ein sicherer Beweis für die Existenz derartiger Reizwirkungen, bei denen die Mitwirkung der Gefäße und Nerven, abgesehen von der Lieferung des Ernährungsmaterials ebenso wenig in Frage kommen kann, wie der Wegfall eines Gewebswiderstandes. Eine gewisse Schädigung der Zelle ist wohl stets mit dem Eindringen einer reizenden Substanz, z. B. eines Tuberkel-Bacillus verbunden, aber diese braucht keineswegs eine partielle Abtötung des Protoplasma herbeizuführen, sondern erregt vielmehr gesteigertes Wachstum des Protoplasma (also vermehrte Nahrungsaufnahme und Vermehrung der Kerne, eine celluläre und nucleäre Reaktion).

Die Reizbarkeit ist und bleibt eine allgemeine Eigenschaft der lebenden Substanz, nicht bloß der Nerven, sondern auch der Zellen und ihrer sonstigen lebenden Derivate. Das gilt ebenso wie für die tierischen Zellen auch für die pflanzlichen, bei denen doch von einer Abhängigkeit von nervösen Einwirkungen nicht die Rede sein kann. Wer daran zweifeln wollte, möge sich des Verhaltens der Zellen gegenüber Fremdkörpern in den Gewebskulturen erinnern, [Lambert¹⁾], deren autonome, von Gefäß- und Nerveneinflüssen völlig unabhängige Protoplasma-Tätigkeit selbstverständlich ist.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf die Frage der formativen Reizbarkeit der Zellen bei der Entzündung näher einzugehen, die in neuerer Zeit wiederholt, unter anderen von Borst²⁾ und Herxheimer³⁾ sehr eingehend behandelt und in wesentlich ablehnendem Sinne zu Gunsten der bekannten Weigertschen Anschauung entschieden worden ist. Ich kann mich dieser Auffassung nicht anschließen und verweise hier auf eine demnächst erscheinende kleine Arbeit über das Verhalten der Deckzellen des Peritoneums auf Grund älterer, früher nur kurz mitgeteilter Untersuchungen⁴⁾.

Weigert bezeichnet es als eine prinzipiell zu bekämpfende Ansicht, daß ein schädliches Agens auf die Zellen als „Reiz“ wirke und so direkt eine vermehrte Tätigkeit anrege. Es bestehe ein tiefgehender Gegensatz zwischen den beiden Gruppen der Zellreizungen, der nutritiven und formativen einerseits, der funktionellen andererseits. „Man könnte wohl sagen, die Funktion dient als nutritiver

¹⁾ R. A. Lambert, The Production of foreign-Body Giant Cells in vitro. Journ. of med. Sc. **15**, 20. 1912. — Derselbe u. Fr. Hanes, Virchows Archiv **211**, 89. 1913.

²⁾ M. Borst, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **63**, 725. 1917.

³⁾ G. Herxheimer, Ziegler Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **65**, 1. 1919.

⁴⁾ F. Marchand, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **69**, 1. 1921.

resp. formativer Reiz, aber nicht direkt, sondern indirekt, indem sie Körperbestandteile zugrunde richtet, und dies wird erst der wirkliche Reiz zur Gewebsproduktion.“ Bei der Gewebefunktion wird lebendes Material verbraucht, bei den beiden anderen Formen der Reizungsvorgänge wird lebende Zellsubstanz neu erzeugt. Wir sind nicht gezwungen, hierzu eine andere Kraft anzunehmen, als die eine einzige durch die Verbindung des Ovulum mit dem Sperma für das ganze Leben festgesetzte. Wir werden eine direkte formative Reizung, also eine von dem physiologischen Typus abweichende, so lange nicht annehmen, bis sie wirklich positiv nachgewiesen ist. Nun, dieser Beweis ist durch die bekannten Versuche von J. Loeb über die parthenogenetische Entwicklung des (unbefruchteten) Eies durch bestimmte chemisch-physikalische Einwirkungen bekanntlich erbracht worden. Was den Stoffverbrauch bei der normalen Funktion betrifft, so ist einzuwenden, daß dabei, soviel wir wissen, ein Abbau der lebenswichtigen spezifischen Formbestandteile der Zellen und ihrer Derivate nicht stattfindet, sondern nur ein solcher der sogen. paraplasmatischen Substanzen, daß also bei der Muskelkontraktion die Substanz der Fibrillen nicht geschädigt wird, ebensowenig auch die der Nervenfasern durch die Leitung der Reize. Gehen die Muskelfasern durch degenerative Prozesse zugrunde, so können sie durch zugeführte Reize von neuem aus dem Sarkoplasma wieder hergestellt werden. Warum soll nicht durch Zufuhr von chemischer, thermischer, elektrischer, photischer Energie vermehrte Assimilation und damit formative Tätigkeit herbeigeführt werden, die sich natürlich nicht von der eigenen erbten allgemeinen funktionellen Tätigkeit des lebenden Elementes trennen läßt? Ich verweise auf die treffende Bemerkung von Villemin (siehe die Anmerk. in meinem Aufsatz in der Münch. med. Wochenschr. Nr. 24, 1920, sowie die Erörterung von W. Roux über das Reizgeschehen.)

Die moderne rein mechanistische Auffassung der Lebensvorgänge wie sie u. a. durch J. Loeb¹⁾ und Ed. Uhlenthuth²⁾ vertreten wird, will den Begriff des Reizes, der Reizbarkeit bereits ganz aus dem Wortschatz der Physiologie streichen und lediglich durch die Beschreibung der physikalisch-chemischen Vorgänge ersetzen. Nur muß man dabei berücksichtigen, daß damit nicht bloß die Reizbarkeit des Protoplasmas der Zellen, sondern auch die der Nerven in Wegfall kommen würde. Man muß ferner bedenken, daß es keinen Fortschritt der Erkenntnis bedeutet, wenn man eine Unbekannte durch eine andere ersetzt, denn eine rein physikalisch-chemische Erklärung des Wesens der Nervenreizung wie der Protoplasma-Tätigkeit gibt es vorläufig nicht. Wenn wir auch in dem Bestreben fortfahren müssen, die Lebensvorgänge der Zellen auf bekannte physikalisch-chemische Kräfte zurückzuführen, so werden wir uns wohl noch einige Zeit mit den Begriffen der Reizung und der Reizbarkeit begnügen müssen.

Gegenüber der einseitigen Rickerschen Erklärung der Abhängig-

¹⁾ J. Loeb, Chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies. 1909, S. 10. — Über das Wesen der formativen Reizung. Vortrag, Berlin 1909.

²⁾ Ed. Uhlenthuth, Studien zur Linsenregeneration bei den Amphibien mit Bemerkungen über den Wert der Reizphysiologie. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **46**, 149. 1920. — Siehe auch W. Roux, Bemerkungen zur Analyse des Reizgeschehens. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **46**, 485. 1920.

keit der Gewebswucherung von der Wirkung der Gefäßnerven sei nur darauf hingewiesen, daß doch gerade in dieser Zeit von allen Seiten Reizstoffe, Hormone, zur Erklärung der Wachstumsvorgänge der verschiedensten Art herangezogen werden, die doch aller Wahrscheinlichkeit nach unmittelbar auf die Gewebszellen einwirken und nicht durch Vermittlung der Innervation, wenn diese auch dabei nicht ganz unbeteiligt sein mag.

Daß wir zur Erklärung dieser Wachstumsvorgänge durch Hormone, wie Herxheimer annimmt, einen direkten formativen Reiz hier ebensowenig nötig haben wie überall sonst, und das negative Hemmungen, beseitigende Moment zur Erklärung des Wachstums, wenn auch an sekundären Orten (!) genügt (l. c. S. 13), kann ich nicht zugeben. Eine Aufhebung von natürlichen Wachstumswiderständen durch Hormone würde mindestens ebenso schwer, ja noch viel schwerer verständlich sein, als das Gegenteil und ist überhaupt nicht zu beweisen.

Sehr wichtig ist daher auch für die tierische und menschliche Pathologie der neuerdings von Haberlandt¹⁾ erbrachte Nachweis von Wundhormonen bei den Pflanzen in Form von Zerfallsprodukten der Zellen (Gewebebrei), die an den frischen Schnittflächen von Kohlrabi und Kartoffelknollen sehr reichliche mitotische Zellteilung hervorriefen. Ausgewachsene vegetative Pflanzenzellen, die von intakten Zellen umgeben sind, werden durch lokale Verletzung experimentell zur Teilung angeregt, wie z. B. die ein- und mehrzelligen Pflanzenhaare. Die Erklärung der Zellneubildung als Folge der Aufhebung eines Wachstumswiderstandes nach Weigert ist in den Fällen der ersteren Art mit Sicherheit auszuschließen, bei den letzteren mindestens sehr unwahrscheinlich²⁾. Die Annahme Haberlandts, daß auch im Tierreich Wundhormone als Erreger von Zellteilungen eine wichtige Rolle spielen, ist durchaus berechtigt und zur Erklärung der Wucherung des Epithels am Rande von Defekten schon von Klemensiewicz³⁾ und ganz besonders von A. Bier⁴⁾ herangezogen, der den Körper- und gewebe-eigenen Reizen großen Einfluß auf die Gewebswucherung, Regeneration und Wundheilung zuschreibt⁵⁾. Bekanntlich ist die Annahme einer

¹⁾ G. Haberlandt, Zur Physiologie der Zellteilung. 6. Mitt. Über Auslösung von Zellteilungen durch Wundhormone. Sitzungsber. d. Preuß. Akad. d. Wissensch. I. II. 1921, Nr. 8. — Derselbe, Wundhormone als Erreger von Zellteilungen. Beitr. z. allg. Bot., 2. I. 1921. — E. G. Pringsheim, Naturwissenschaften 9, 26, 1921.

²⁾ Dasselbe gilt von dem oft zitierten Beispiel der Gallenbildung als Produkt tierischer formativer Reizstoffe (H. Pfeffer, Pflanzenphysiologie II, 212), während von anderer Seite (z. B. Herxheimer) auch hier auf die Schädigung, Aufhebung einer Wachstumshemmung der Hauptwert gelegt wird.

³⁾ Klemensiewicz, Entzündung. Jena 1908, S. 108.

⁴⁾ A. Bier, Beobachtungen über Regeneration beim Menschen. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 27—30.

⁵⁾ In der Anwendung der Wundhormone auf die Teilung der Eizelle nach dem Eindringen des Spermatozoon kann ich Haberlandt nicht folgen, da von der Bildung ähnlicher Stoffe dabei schwerlich die Rede sein kann.

direkten wachstumserregenden Wirkung gewisser chemischer Stoffe durch B. Fischer und viele seiner Nachfolger zur Erklärung der bekannten atypischen Epithelwucherungen (sogar bis zur Erzeugung von malignen Neubildungen) nach Injektion von Scharlachöl und ähnlichen Substanzen verwertet, von anderen mit Unrecht bezweifelt worden. Längst bekannt als ein die entzündliche Gewebswucherung erregender Stoff — selbst ein Entzündungsprodukt — ist das Fibrin, welches allem Anschein nach durch eine chemotaktische Wirkung auf die Gewebszellen und ganz besonders auf die Gefäßwandzellen das Eindringen der jungen Gefäßsprossen in die entzündliche Auflagerung und in das entzündlich infiltrierte Gewebe veranlaßt. [Marchand¹⁾, Bergel²⁾].

Im Gegensatz dazu erklärt Ricker die Neubildung der Gefäße in der entzündlich infiltrierten Cornea als direkte Folge der Gefäßerweiterung mit verlangsamer Strömung, die nur nach Einwirkung stärkster Reize (durch Senföl und nach hoher Temperatur) beobachtet wurde, während sie bei Stase des Inhaltes (selbstverständlich!) ausbleibt (l. c. S. 142). Die Capillarneubildung ist nach Ricker und Goerdeler (l. c. S. 33) abhängig von der Hyperämie durch Dilatatorenerregung bei Aufhebung der Erregbarkeit der Konstriktoren, während sie bei der Hyperämie ohne Aufhebung der Konstriktoren-Erregbarkeit nur gering bleibt. Mit der starken und dauerhaften Beziehung der Mutterzellen zu der Blutflüssigkeit in ersterem Fall steht das starke Wachstum der Endothelzellen und Capillaren in ursächlichem Zusammenhang; wodurch diese Verschiedenheit bedingt sein soll, ist schwer erklärlich!

Die Verff. nehmen an, daß bei der Hyperämie der ersten Art, abgesehen von der verlangsamen Durchströmung mit Blut auch der Seitendruck gesteigert ist, wie Lapiński an der Frohschwimmhaut nach Durchschneidung des N. ischiadicus nachwies (wenn auch nicht konstant, M.). Die Neubildung der Capillaren, die übrigens nach R. und Gr. ganz außerordentlich schnell, schon nach wenigen Tagen, eintrat, würde demnach sich mechanisch durch Druckwirkung und gesteigerte Ernährung erklären. Dabei ist schwer verständlich, daß, wie R. und Gr. selbst es darstellen, die neugebildeten Gefäße genau die Richtung zu den tuberkulösen Zellanhäufungen einschlagen (siehe die Abb. S. 32). (Auch G. Herzog fand in Netz und Mesenterium an Kieselgurpräparaten sehr reichliche Gefäßneubildung schon nach 4—5 Tagen.)

Gegenüber dem hier erörtertem Verhältnis zwischen primärer (äußerer) Schädigung und Entzündung, worauf sich die Auffassung derselben als reaktiver Prozeß gründet, ist aber die (schon früher aufgeworfene) Frage berechtigt, ob tatsächlich alle Entzündungsprozesse in diesem Sinne aufzufassen sind, ob dieselben Erscheinungen

¹⁾ F. Marchand, Prozeß der Wundheilung. Dtsch. Chir. Lief. 16, S. 94. 1901.

²⁾ F. Bergel, Die biologische Bedeutung des Fibrins für die Wundheilung und Knochenneubildung. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 31 und a. a. O.

der Entzündung nicht auch vom Zentrum aus hervorgerufen, gewissermaßen an die Peripherie projiziert werden können, wie das namentlich bei dem Herpes zoster infolge von primären Läsionen der Spinalganglien und neuritischen Zuständen und bei manchen anderen ähnlichen Vorkommnissen, Bildung von Pemphigusblasen bei Gehirnerkrankungen der Fall zu sein scheint, wo sich Hyperämie und Exsudation mit Ernährungsstörung bis zur Nekrose verbindet¹⁾. Dahin gehören auch die sehr merkwürdigen, oft bezweifelten aber durchaus beglaubigten Fälle von Hautentzündungen mit Blasenbildung infolge von hypnotischer Suggestion¹⁾.

So große Skepsis auch auf dem Gebiete der Suggestion geboten ist, so ist doch an der Zuverlässigkeit einer größeren Anzahl derartiger, exakt ausgeführter Versuche mit histologischer Untersuchung der excidierten Hautstücke, nicht zu zweifeln. Namentlich erwähne ich die Versuche von Doswald und Kreibich²⁾ (Rötung und Blasenbildung nach Berührung mit kaltem Zündholz) und von Heller und Schulz³⁾ (Auflegen eines kalten Markstückes unter Suggestion einer Verbrennung in hypnotischen Zustand), die Mitteilungen von Kreibich⁴⁾ und das Referat von Günther⁵⁾.

Die lokale vasomotorische Reaktion.

Theoretisch ist wohl nichts dagegen einzuwenden, daß eine entzündliche Hyperämie mit Folgezuständen auch durch eine zentrale Ursache am peripherischen Gefäßapparat ausgelöst werden kann. Andererseits ist es aber auch hier fraglich, ob eine solche zentrifugale Einwirkung primär die Gefäße oder vielleicht das Gewebe, z. B. die Epidermis trifft, hier eine trophische Störung und dadurch erst sekundär die Gefäßreaktion hervorruft.

In dieser Beziehung sind die Untersuchungen des Physiologen Ebbecke⁶⁾ von besonderem Interesse und vielleicht sogar fundamental wichtig gegenüber der einseitigen Betonung der neuropathologischen Theorie.

¹⁾ Hier ist indes der Zweifel berechtigt, ob etwa eine trophische Störung der Haut infolge einer Veränderung der Innervation das Primäre ist, die Zirkulationsstörung das Sekundäre. Nach Ebbecke würde eine anormale rückläufige Erregung und Veränderung des Hautstoffwechsels eine Erklärung abgeben (l. c. S. 78). Nach den neuen Mitteilungen von H. Vörner (Arch. f. Dermatol. u. Physiol. **132**, 1921) ist die Ätiologie des Zoster eine doppelte, eine toxische Einwirkung auf die Haut und eine Steigerung der Reaktionsfähigkeit durch die Nervenläsion.

²⁾ Doswald und Kreibich, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **43**, Nr. 11. 1906.

³⁾ Heller und Schulz, Münch. med. Wochenschr. Nr. 41. 1909.

⁴⁾ K. Kreibich, Die angioneurotische Entzündung. Wien 1905.

⁵⁾ H. Günther, Mechanische Erregbarkeit der Hautmuskeln u. Hautgefäße. Ergebn. d. inn. Med. **15**, 620. 1917.

⁶⁾ U. Ebbecke, Die lokale vasomotorische Reaktion. Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 1917. — Derselbe, Gefäßreflexe. Die Naturwissenschaften 1921, **9**, H. 20 und Münch. med. Wochenschr. Nr. 20, S. 624. 1921.

Die ursprüngliche neuropathologische Theorie der Entzündung, wie sie hauptsächlich durch J. Henle, Stilling und Rokitansky vertreten wurde, beruhte bekanntlich auf der Annahme eines Antagonismus zwischen den sensiblen Nerven und der Gefäßwand; Reizung der ersteren sollte Paralyse der letzteren und dadurch Erweiterung der Gefäße, Stagnation und Austritt von Flüssigkeit, Exsudation und schließlich Stase zur Folge haben — das damalige Bild der Entzündung¹⁾.

In neuerer Zeit ist diese Lehre nach ihrer Ablehnung durch Virchow, Samuel und Cohnheim von G. Spieß²⁾ wieder aufgenommen und als neue Entzündungstheorie besonders für die Therapie verwertet worden mit der Begründung, daß die Entzündung ein durch Reizung sensibler Nerven ausgelöster Reflexvorgang sei, und daß folglich die Ausschaltung der ersteren der Entzündung entgegenwirke. Sie werde nicht zum Ausbruch kommen, wenn es gelingt, die vom Entzündungsherd ausgehenden Reflexe auszuschalten; eine bestehende Entzündung werde durch Anästhesierung des Entzündungsherdes rasch der Heilung entgegengeführt. Dementsprechend würde also auch die endzündliche Hyperämie als Schutzeinrichtung, wenigstens in der Regel, nicht in Betracht kommen, vielleicht sogar nachteilig, also zu bekämpfen sein.

Wie Spieß' Mitarbeiter A. Feldt³⁾ sehr eingehend erörtert, ist nach dieser Anschauung der Begriff der Reaktion, des Nutzens, der „Zweckmäßigkeit“ bei der Betrachtung der Entzündung ganz auszuschalten.

Für die reflektorische Entstehung der Entzündungsrötung (zunächst vermutlich durch Reizung der Dilatatoren) infolge einer Reizung der sensiblen Nervenendigungen, die Cohnheim ganz in Abrede gestellt hatte, habe ich mich schon früher ausgesprochen und ich glaube auch, daß in sehr vielen Fällen die Reizung der sensiblen Nerven eine große Rolle bei der Hervorrufung der Hyperämie spielt, besonders bis einer räumlichen Entfernung zwischen beiden Teilen, wie bei der Hornhaut und der Conjunctiva, wo eine direkte Einwirkung der Schädigung auf die Gefäße ziemlich sicher ausgeschlossen ist.

Bruce⁴⁾ hat, wie bekannt, diese Annahme durch den Fortfall der Entzündungserscheinungen durch Anästhesierung (bei nachfolgender Applikation von Senföl) bestätigt und die Vermittlung durch Annahme eines Axon-Reflexes (nach Bayliss) erklärt, was eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Die Annahme peripherer Reflexe zur Erklärung der lokalen vasomotorischen Reaktion gibt nach Ebbecke kein befriedigendes Resultat,

¹⁾ J. Henle, Pathologische Untersuchungen. 1840.

²⁾ G. Spieß, Die Bedeutung der Anästhesie in der Entzündungstherapie. Münch. med. Wochenschr. Nr. 8. 1906 und an anderen Orten.

³⁾ G. Spieß u. A. Feldt, Die Bedeutung der Anästhesie in der Entzündungstherapie. Beiheft z. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 21.

⁴⁾ Bruce, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 424. 1910.

denn die Reaktion bleibt erhalten, wenn die Nerven gelähmt sind. Aber auch eine direkte Reizung vasomotorischer Nerven könne nicht in Betracht kommen. Die Reaktion beschränkt sich übrigens nicht auf die Haut, sondern sie läßt sich ebenso deutlich auch an den inneren Organen, der Leber, den Nieren, auch am Peritoneum nachweisen.

Eine Gefäßreizung kann direkt durch Reizung der Gefäßwand mit Einschluß der darin liegenden Nervenendigungen zustande kommen; stärkere Reize bringen die Arterien, ganz schwache die Capillaren durch direkte Reizung der contractilen Wandung zur Kontraktion; das Verhalten der Capillaren ist in vielen Fällen von dem der Arterien unabhängig, zuweilen ihm entgegengesetzt (vgl. Ricker und Natus, Ricker und Goerdeler). Die Füllung der Capillaren ist ein Kennzeichen für den Zustand des Gewebes selbst und dementsprechend ist die lokale Gefäßreaktion als funktionelle Hyperämie verschiedenen Grades aufzufassen, also abhängig von dem je nach der Tätigkeit verschiedenen Stoffwechsel. „Ein tätiges Organ scheidet Stoffwechselprodukte aus, die gefäßerweiternd wirken.“ Durch Einwirkung chemischer Stoffe würden demnach auch in der Haut lokale Gewebsveränderungen und Stoffwechselstörung hervorgerufen, die ihrerseits auf die Gefäße wirken, eine Erklärung, die nach Ebbecke besser ist, als die von Ricker durch wechselnde Reizung von Konstriktoren und Dilatatoren.

Neuere interessante Beobachtungen von Breslauer¹⁾ am Menschen und Ergänzung derselben durch Tierversuche, ergaben in Bezug auf die Abhängigkeit der Entzündungserscheinungen von den sensiblen Nerven überraschende Widersprüche, die sich aber z. T. in befriedigender Weise aufklären ließen. Die lokale Reaktionsfähigkeit der Gefäße nach Einwirkung reizender Substanzen (Senföl) auf die Haut blieb bei frischer Nervendurchtrennung erhalten, war aber bei älterer regelmäßig erloschen. Die Applikation von Senföl hatte in diesem Falle weder lokale Hyperämie noch entzündliche Reaktion zur Folge, wie bereits Bruce festgestellt und durch Degeneration der afferenten Fasern erklärt hatte. Dagegen wurde, im Gegensatz zu der Behauptung von Spiess, durch die Aufhebung der zentralen Schmerzempfindung durch allgemeine Narkose oder durch Unterbrechung der Leitung durch Lokalanästhesie eines peripheren Nervenstammes die lokale Reaktion nicht aufgehoben, wohl aber durch Oberflächen-Anästhesie der Haut durch Novocain-Infiltration. Auch beschränkt sich der

¹⁾ Breslauer, Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach der Nervenverletzung. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 45, S. 1073. 1918. — Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach der Nervenverletzung. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 150, 50. 1919 und Centralbl. f. Chir. 1919.

Zusammenhang von Entzündung und Sensibilität lediglich auf die aktive Hyperämie; „die andere Gefäßkomponente der Entzündung, die passive Hyperämie, die Emigration, die Stauung hat nichts mit der Sensibilität zu tun.“

Breslauer weist darauf hin, daß an Stelle der Bruceschen Annahme eines sog. Axon-Reflexes eine andere Möglichkeit für die Erklärung des Gefäßverhaltens näher liegt, und zwar die Vermittlung von direkten Reflexen zwischen den Nervenendigungen der Haut und den Gefäßen — oder am wahrscheinlichsten durch „eine direkte Einwirkung des Hyperämiereizes auf spezifisch innervierte Teile der Gefäßwand oder auf die Endorgane dieser spezifischen Nerven selbst.“

Die Frage, welches der Zusammenhang von Entzündung und Innervation (oder welches die Bedeutung der letzteren für den Ablauf der ersteren ist), beantwortet Breslauer dahin, daß das Gewebe durch Ausfall der aktiven Hyperämie seine Schutzmittel gegenüber den täglichen Verletzungen verliert. Breslauer konnte durch vorläufige Tierversuche feststellen, daß Hautdefekte und Verbrennungen einen ganz anderen Verlauf am anästhetischen Fuß nehmen als am gesunden, und daß auch beim Menschen Verbrennung und ihre Demarkation im anästhetischen Gebiet ganz spezifische Veränderungen gegenüber den normal innervierten Teilen zeigen. Diese Beobachtungen stimmen ganz überein mit dem bekannten, sehr langsamen und ungünstigen Verlauf der Verletzungen bei der Lepra anæsthetica und der Verbrennungen bei der sog. Morvanschen Krankheit (Syringomyelie), bei denen die reaktiven Entzündungs- und dementsprechend auch die Heilungsvorgänge außerordentlich mangelhaft sind.

Gleichzeitig erklären sich durch das Verhalten der Gefäße in diesen und anderen Fällen von Sensibilitätsverlusten die bekannten trophischen Störungen, besonders der Haut, wie beim akuten Decubitus, dem Mal perforant und vielen ähnlichen Zuständen, vielleicht auch bei der Keratitis neuroparalytica.

Die oben erwähnte Annahme Breslauers kommt, wie man sieht, derjenigen von Ebbecke am nächsten, nur mit dem Unterschied, daß dieser unter Hyperämiereiz nicht (oder nicht immer) die Reizung sensibler Nervenendigungen der Haut im Sinne hat, sondern Stoffwechselprodukte, die direkt oder durch Gefäßnerven gefäßerweiternd wirken.

Hauptsächlich handelt es sich hier um die Wirkung auf die Capillaren, die sich doch in vieler Beziehung wesentlich anders verhalten als die mit Muskelfasern und nachweisbaren motorischen Nervenendigungen versehenen kleinen Arterien und Venen [das Vorkommen von contractilen, umspinnenden Zellen an gewissen Capillaren nach Steinach und Kahn, welches immer wieder verallgemeinert wird,

kann ich nur als ein auf einzelne Teile beschränktes betrachten]¹⁾. Gerade das Verhalten der Capillargefäße, ihre hervorragende Bedeutung für die normale Ernährung aller (blutführenden) Gewebe und dementsprechend auch für die Entzündungsvorgänge hat durch die neueren Untersuchungen von Dale²⁾ und die von Krogh³⁾ wichtige Aufklärung gefunden, die mir leider z. T. nur aus Referaten bekannt geworden sind. Nach Krogh ruft an der Froschzunge (bei Urethan-Narkose) lokale mechanische Reizung starke Dilatation der Capillaren hervor, die auch nach Kompression der zuführenden Arterien, also bei geringstem Blutdruck eintritt. Verschiedene Substanzen (Urethan u. a.) veranlassen Erweiterung der Capillaren, ohne auf die kleinen Arterien einzuwirken, während die Mehrzahl beide beeinflußt. Diese Reaktion wurde durch Durchschneidung der Zungenerven nicht aufgehoben, wohl aber durch Degeneration derselben, so daß es sich also um lokale Reflexe handeln muß, die durch die umschriebene Verzweigung sensibler Nerven in der Wand der Capillaren (und kleinen Arterien) bedingt sind, deren Reizung Aufhebung des normalen Tonus zur Folge hat. Starke mechanische Reize rufen Hyperämie der kleinen Arterien hervor, elektrische Reizung der Nerven aber nur Reaktion der Arterien, nicht der Capillaren. Nach längerer Unterbrechung der Zirkulation tritt starke Erweiterung der Capillaren ein. Die Erscheinungen an den Capillaren sind also dem Axon-Reflex nach Reizung der hinteren Wurzeln der Spinalnerven analog (doch mit dem Unterschied, daß der Reflex hier auf kleinste Strecken des Gefäßes beschränkt ist, M.).

Bemerkenswert ist, daß Adrenalin-Applikation keine Verengung, sondern Erweiterung der Capillaren (auch der kleinen Arterien) herbeiführt.

Die Untersuchungen von Dale und seinen Mitarbeitern ergaben, daß das Histamin (Derivat der Aminosäure Histidin), welches im Körper unter gewissen Umständen besonders im Gefolge von ausgedehnten Gewebszerstörungen durch Traumen oder weitverbreiteten Entzündungsprozessen vorkommt, durch sein Eindringen in die Zirkulation die Hauptursache des derartige Zustände begleitenden Shocks zu sein scheint. Das Histamin hat eine lokale Giftwirkung auf alle Capillaren, Dilatation des Lumens und verstärkte Durchlässigkeit der Wand zur Folge. Die hierdurch bedingte Anhäufung des Blutes im Capillarsystem, mangelhafter Rückfluß des Venenblutes zum Herzen soll einerseits die Erscheinungen des Shocks, andererseits Verlangsamung der Blutströmung, Neigung zur Stagnation, Austritt des Plasma

¹⁾ Auch die von Siegm. Meyer seinerzeit behauptete „Muskularisation der Capillargefäße“ (siehe Anat. Anz. **21**, 449, 1902) beruht meiner Ansicht nach größtenteils auf Verwechselung von adventitiellen Zellen mit verästelten Muskelfasern.

²⁾ H. H. Dale u. Richards, Journ. of physiol. **52**, 110. 1918—19. — Derselbe, und Leidlav, Journ. of physiol. **52**, 355. 1918—19.

³⁾ August Krogh, Contractilité et Innervation des Capillaires. Compt. rendus Soc. de Biol. vol. **32**, Nr. 13, 1920. Ref. von Voelkel in Berichten über die ges. Physiol. von Oppenheimer und Rona. 1920. — Capillary mechanism. Journal of Physiol. Vol. **53**, 399.

erklären, und dadurch auch große Bedeutung für die entzündliche Hyperämie erhalten. Da die direkte mikroskopische Beobachtung durch Dale und seine Mitarbeiter noch kein hinreichendes Ergebnis hatte, stellte A. Rice Rich¹⁾ unter W. G. Mac Callum²⁾ eine Anzahl sorgfältiger Versuche mit diesem Capillargift am ausgebreiteten Omentum von Katzen an, doch gelang es auch ihm nicht, weder bei allgemeiner noch bei lokaler Applikation unter dem Mikroskop am lebenden Tier Veränderungen der Weite der Gefäße durch Messung festzustellen. Dagegen konnte er am ausgebreiteten, sorgfältig fixierten und gefärbten Omentum sowohl bei dem Shock durch intravenöse Injektion, als bei lokaler Applikation die starke Erweiterung und Schlängelung, gleichmäßige Anhäufung von Blut in den normalerweise oft auf große Strecken gar nicht sichtbaren Capillaren (z. B. in den perivascularären Zellhaufen) nachweisen, so daß an der schnellen und fortschreitenden Dilatation der sichtbaren und der verborgenen Capillaren, sowie der angrenzenden Arterien und Venen mit starker Verlangsamung des Blutstromes nicht zu zweifeln war. Ähnliche Erscheinungen hatte auch die lokale Applikation einer Anzahl von entzündungserregenden Stoffen (Cantharidin, Crotonöl) zur Folge.

„Diese Beobachtungen stimmen ganz überein mit dem Nachweis von Krogh, daß normal jederzeit nur ein relativ kleiner Teil des ganzen Capillarstrombettes für den Blutstrom geöffnet ist, indem viele Capillaren zusammengefallen sind und mikroskopisch unsichtbar bleiben, und diese collabierten Capillaren sich unter Bedingungen öffnen, die ihre Erweiterung erregen“ (l. c. S. 293).

Dadurch erklären die Verfasser den (scheinbaren) Widerspruch, daß aus der Beobachtung des unter dem Einfluß des Histamin stehenden Omentum im Leben noch keine Schlüsse gezogen werden können, und daß die Capillaren sich erst erweitern durch die bei der Ausbreitung nötigen Manipulationen. Hier wäre allerdings der Einwand möglich, daß die Erweiterung mindestens zum Teil erst durch die infolge der Exposition des Omentum veränderten Bedingungen entstanden und nicht Nachwirkung des Histamin ist, ebenso wie bekanntlich auch die Gefäße des ursprünglich vollkommen blassen Froschmesenteriums sich kurze Zeit nach der Ausbreitung an der Luft ohne Vorbehandlung sehr stark und fast gleichmäßig erweitern.

Es sei hier daran erinnert, daß die gefäßerweiternden Capillargifte, „phlogogenen Substanzen“, sogen. Ectasine, z. B. Tuberkulin, zur Erklärung der entzündlichen Hyperämie schon von Bouchard und seiner Schule herangezogen worden sind, die in zweierlei Art, 1. durch Reizung der Nervenenden und reflektorische Gefäßerweiterung, 2. durch Übererregbarkeit der zentralen und peripherischen Dilatatorenzentren wirken sollten. Im Gegensatz dazu sollten andere Substanzen deren Reizbarkeit herabsetzen (sogen. Anectasine, z. B. Bac. pyocyaneus). Ferner sei hier an die bekannten, die Capillarwand schädigenden, lähmenden und ihre Durchlässigkeit steigenden Capillargifte von W. Heubner erinnert, zu denen u. a. auch die hämolytischen Mikroorganismen, z. B. Streptokokken, auch Bac. Anthracis, gehören. Dazu gehört auch das „Vasodilatin“ Popielskis³⁾, welches schon in sehr kleinen Mengen gefäßerweiternd und blutdruckerniedrigend wirkt und nach Zertrümmerung aus allen normalen Organen zu extrahieren ist; es würde also in vieler Beziehung dem Histamin Dales gleichen.

¹⁾ Arnold Rice Rich, Condition of the Capillaries in Histamine Shock. Journ. of experim. med. **33**, 287. 1921.

²⁾ Herrn Prof. Mc Callum bin ich für die Zusendung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

³⁾ L. Popielski, Über physiol. Wirkungen von Extrakten des Verdauungskanaals usw. Arch. f. d. ges. Physiol. **128**, 191. 1909.

Auch die neuen, vorläufig mitgeteilten Untersuchungen von Groll¹⁾ führten zu dem Ergebnis, daß die Reize auch ohne Reflexbogen direkt auf den peripheren Vasomotoren-Apparat einwirken können. Eine Hemmung der initialen irritativen und neuroparalytischen Hyperämie durch Anästhesie konnte an der Froschschwimmhaut nicht festgestellt werden, ebenso auch am Auge bei dem Senfölvorsuch. „Die einzelnen Entzündungsphasen können unabhängig von reflektorischen Vorgängen durch direkte Einwirkung des Entzündungsreizes auftreten.“ Darunter würden auch die Emigration, die Wucherungsvorgänge der Gewebszellen und Gefäßwandelemente zu verstehen sein.

Nach Durchschneidung des N. ichiadicus blieben alle untersuchten Substanzen an der Schwimmhaut gleich wirksam, ohne daß eine Reizung sensibler Nervenendigungen erforderlich war. Die Reize greifen also am neuromuskulären Apparat direkt an; die Gefäßreaktionen traten auch dann noch ein, wenn die Durchschneidung Monate zurücklag, also Degeneration sicher war; von einer Hemmung dieses ersten Stadiums der Entzündung durch Anästhesie konnte entgegen den Angaben von Breslauer nichts festgestellt werden. Änderung der Intensität der Blutzirkulation nach Nervendurchtrennung hatte nur quantitative, nicht qualitative Änderungen des Entzündungsvorganges zur Folge. Groll kommt zu dem Schluß, daß ein reflektorischer Eintritt der Hyperämie keine Rolle spielt; die Hyperämie ist in allen Fällen von beträchtlicher Entzündung eine paralytische, wie durch die Unwirksamkeit der Anwendung von Atropin (1%) und Elektrizität auf die Gefäßwand erwiesen wird. Auch die Hyperämie der Conjunctiva nach Senfö-Applikation ist nach Groll zweifellos eine arteriell-neuroparalytische, die auch durch die stärkste Adrenalineinträufelung nicht aufgehoben wird. Sie kann auch bei völliger Anästhesie eintreten; die Chemosis der Conjunctiva wird indes stark herabgesetzt, wahrscheinlich durch eine Änderung des Quellungsdruckes der Eiweißkörper.

Wenn auch die Hyperämie im Höhestadium der Entzündung sicher eine paralytische ist, wie auch Klemensiewicz²⁾ annahm, so ist doch der anfängliche reflektorische Eintritt derselben z. B. bei zentraler Ätzung der Cornea, als irritative (dilatatorische) Hyperämie nicht ausgeschlossen, ohne daß ich in der Lage bin, dies beweisen zu können (s. oben). Auch die oft schnell vorübergehenden Hyperämieen durch psychische Einwirkungen oder durch leichte mechanische Traumen

¹⁾ J. Groll, Experimentelle Studien über die Beziehungen der Entzündung zum nervösen Apparat. Verh. d. Dtsch. pathol. Gesellsch. 1921, S. 109; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Nr. 21, S. 562. 1921; Münch. med. Wochenschr. Nr. 28, S. 869. 1921.

²⁾ Klemensiewicz, Die Entzündung, Jena 1908.

machen durchaus den Eindruck einer solchen; wenn behauptet wird (u. a. von Cohnheim), daß diese Hyperämieen ihrer Natur nach verschieden von der entzündlichen Hyperämie sein sollten, so dürfte sich das nur auf die späteren, zweifellos paralytischen Stadien der letzteren beziehen, während die Anfangsstadien, wie bei einem leichten traumatischen Reiz oder auch einer toxischen Nekrose (Arg. nitr.) sich nur durch ihre geringere Intensität und Dauerhaftigkeit von diesen unterscheiden. Es ist zu berücksichtigen, daß sich auch die ausgebildete entzündliche Hyperämie, wie sie bei infektiösen Prozessen (z. B. Staphylokokkeninfektion der Hornhaut oder bei starken chemischen Einwirkungen eintritt, in ihren Folgen (Exsudatbildung, Emigration, Neigung zur Stase) von der reinen paralytischen Hyperämie des Ohres nach Durchschneidung des Halssympathicus unterscheidet, was wohl durch eine stärkere toxische oder physikalische Schädigung der Gefäßwand und chemotaktische Einwirkung von Bakterientoxinen und Zerfallprodukten erklärt werden kann.

Gleichzeitig kommt dabei noch eine weitere wichtige Erscheinung in Betracht, die in nächster Beziehung zu den Entzündungsvorgängen steht. Die Einwirkung von Entzündungsreizen auf die Sekretion der Drüsen, wie sie ganz besonders bei der katarrhalischen Entzündung der Schleimhäute, aber auch an anderen Teilen eine so große Rolle spielt. Sie weist darauf hin, daß die auf das Gewebe einwirkende und gleichzeitig die sensiblen Nervenendigungen reizende Schädlichkeit nicht bloß die Gefäßnerven (resp. die Capillarwand), sondern auch die Sekretionsnerven reflektorisch erregt.

Die starke Schwellung der Respirationsschleimhaut im asthmatischen Anfall, die durch eine myotonische und vasomotorische Störung eingeleitet wird, wird wesentlich gesteigert durch eine enorme Schleimanhäufung in den Zylinderzellen der Oberfläche und der Schleimdrüsen, die erst beim Nachlassen des Anfalls in der Regel zu starker Absonderung des bekannten zähen Schleims führt. Allem Anschein nach veranlaßt eine an sich oft unbedeutende Schädigung (Reizung) die Schleimhautoberfläche bei besonders empfänglichen (konstitutionell veranlagten) Individuen die in diesem Falle wohl sicher paralytische Hyperämie bis zur Stase bei gleichzeitigem Krampf der Bronchialmuskulatur und stärkerer Anhäufung eosinophiler Zellen im Gewebe und Austritt derselben an die Oberfläche zusammen mit polymorphkernigen Leukocyten [Marchand]¹⁾. Wie weit die erstere, wie behauptet wird, durch einen vagotonischen Zustand oder aus anderem Grunde (chemotaktische Einflüsse) entsteht, ist schwer zu entscheiden, die erstere Annahme aber schwer erklärlich. Jedenfalls hängt die Hypersekretion innig zusammen mit der Gefäßinnervation, wenn sie auch keine einfache Folge der Hyperämie ist. Ob auch die dünnflüssige, fast seröse Absonderung bei dem akuten Schnupfen mehr vom Oberflächenepithel oder aus den Schleimdrüsen stammt, ist schwer zu sagen. Jedenfalls setzt sie ebenfalls die gleichzeitige Erregung von Sekretionsnerven und vaso-

¹⁾ Marchand, Pathologie und pathologische Anatomie des Asthma bronch. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **61**, 251. 1915. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. **129**, 184. 1918.

motorischen Nerven voraus, die entweder von einer direkten Einwirkung auf die Oberfläche der Schleimhaut oder reflektorisch von der Körperoberfläche aus erfolgt.

Auch die lokale vasomotorische Reaktion der Haut kann sich mit Absonderung der Schweißdrüsen verbinden, wie ich vor Jahren an der eigenen Hand infolge einer Berührung mit Nesselquallen im Seebade beobachten konnte. Die stark gerötete und brennende Hautstelle bedeckte sich nach dem Abtrocknen sehr bald mit einer neuen Schicht wäßriger Flüssigkeit, die sich stets erneute, solange die Rötung anhält. Bei Betrachtung mit der Lupe sah man aus jeder Schweißdrüsenpore ein kleines Tröpfchen hervortreten. Die Reizung der sensiblen Nervenendigungen hatte also außer der Schmerzempfindung eine lokale Reflexwirkung nicht bloß auf die kleinen Gefäße (Capillaren), sondern auch auf die Schweißdrüsen gehabt, ähnlich wie bei Erwärmung der Haut, nur daß die Dilatation der Capillaren und die Schweißabsonderung durch die toxische Einwirkung sehr viel stärker und lokal war.

Ich möchte für diese Vorgänge die Bezeichnung „Intracutaner vasomotorischer Reflex“ anwenden, bei dem die fein ausgebildete Sensibilität der Haut (und ebenso der Schleimhäute) eine große Rolle spielt; doch ist nicht zu bezweifeln, daß auch ohne Mitwirkung derselben Stoffwechselprodukte der Gewebe und andere chemische und infektiös toxische Substanzen (Capillargifte, Ektasine) durch direkte Einwirkung, unabhängig von den kleinen Arterien, Erweiterung der Capillargefäße herbeiführen, die in leichteren Graden nur lokale Hyperämie mit Ödem, in höheren Graden entzündliche Veränderungen der Gefäßwand zur Folge haben. Bei der Bildung des Ödems (Quaddel) scheint die Retention von wässrigem Transsudat (Gewebsflüssigkeit) durch Quellung der Kolloidsubstanzen eine Rolle zu spielen.

Im Falle der stärkeren toxischen und infektiösen Einwirkung wird die zunehmende Erweiterung des Capillarsystems durch zentralwärts verbreitete (reflektorische) Einwirkung auf die zuführenden Arterien eine vermehrte Blutzufuhr veranlassen.

Wenn wir also der alten Attraktionstheorie wieder ihre Existenzberechtigung teilweise einräumen, wie es besonders durch Bier von neuem angebahnt und auch durch W. Roux anerkannt worden ist, so geschieht es doch immer in dem Sinne, daß von dem Orte der primären Einwirkung (Schädigung) auf das Gewebe und die kleinen Gefäße die Reize durch Vermittelung der Nervenendigungen zentralwärts fortgeleitet werden, die hier tonushemmend auf die Wand der zuführenden Arterien einwirken.

Im weiteren Verlauf geht sehr bald diese irritative Hyperämie in eine mehr oder weniger vollständige paralytische Hyperämie über, unter gleichzeitiger chemotaktischer Einwirkung der Toxine auf die kleinen Venen und Capillaren und Übertragung der reflektorischen Erregung auf die Sekretionsnerven.

Für den ausgebildeten Entzündungsprozeß ist die frühzeitige aktive Hyperämie, die wir im wesentlichen als „reflektorisch“ auffassen, charakteristisch. Keineswegs gilt diese Entwicklung des Entzündungs-

prozesses gleichmäßig für alle entzündlichen Krankheiten, sie wechselt je nach der Art der Ursache und ihres Angriffes; das Hautorgan nimmt hier augenscheinlich eine besondere Stellung ein; während in einem Falle die schädigende Ursache von außen einwirkt und hier eine exquisite reaktive Entzündung hervorruft, wie bei der Verbrennung und Erfrierung, werden in anderen Fällen (bei den akuten Exanthemen) heftig wirkende Entzündungserreger durch die Blutgefäße eingeführt und verursachen mehr oder weniger diffuse oder fleckige Hyperämie, Gefäß- und Gewebsschädigung (Desquamation), wie bei Scarlatina und Morbilli, oder zahlreiche verstreute lokale Degenerations- oder Entzündungsherde, die durch Mischinfektion eitrige Exsudate in der Cutis und der Epidermis veranlassen (pustulöse Exantheme, Variola).

Es ist ausgeschlossen, daß die diffuse oder fleckige Hyperämie in diesen Fällen durch eine primäre Erweiterung (aktive Hyperämie) der Hautarterien zustande kommt; sie geht vielmehr von den kleinen Gefäßen und Capillaren aus, die zunächst von der infektiösen Schädigung getroffen sind. Damit stimmen auch die bekannten Befunde E. Fraenkels und anderer bei der Roseola typhosa und dem Exanthem des Fleckfiebers überein. Auch die neuen Untersuchungen über das Masernexanthem von Abramow¹⁾ zeigen, daß zunächst Degeneration der tieferen Epidermiszellen eintritt, an die sich dann die entzündlichen Veränderungen anschließen, ähnlich wie es Weigert für die Variolapustel nachwies.

Bildung von Exsudatzellen aus Gewebszellen; Lymphocyten.

Die Anschauungen über die Beteiligung des Gewebes bei der Entstehung der zelligen Elemente des entzündlichen Exsudates haben sich im Laufe der Zeit sehr erheblich geändert.

Außer den Exsudatzellen (Eiterkörperchen) im eigentlichen Sinne, d. h. den aus den Gefäßen stammenden polymorphkernigen Leukocyten, denen ursprünglich allein diese Rolle zugeschrieben wurde, und den ebenfalls auswandernden einkernigen Lymphocyten, mononucleären und eosinophilen Leukocyten und Mastzellen beteiligen sich an der Bildung der zelligen Elemente des Exsudats mehr oder weniger reichlich die Epithelzellen der Schleim- und serösen Häute, der Lungenalveolen, die Bindegewebszellen und ihre Abkömmlinge, die Neuroglia- und Muskelzellen, ohne daß man diese weder morphologisch noch funktionell den Eiterkörperchen gleichstellen darf²⁾.

¹⁾ S. Abramow, Zur pathologischen Histologie des Masernexanthems. Virchows Archiv 232, 1. 1921.

²⁾ Es ist nicht möglich, an dieser Stelle näher auf die Geschichte der eitrigen Entzündung mit ihren mannigfaltigen Wechselfällen, wie die angebliche Entstehung von Eiterkörperchen aus der Zwischensubstanz einzugehen. Ich verweise hierüber auf meine Bemerkungen auf S. 264. Es sei hier aber hervorgehoben, daß es ein unbestreitbares Verdienst von P. Grawitz war, vor der Geburt der neuen Lehre, gegenüber der einseitigen Leukocytentheorie, die starke Beteiligung der Binde-

In viel höherem Grade, als man früher angenommen hat, sind aber die Gefäßwandzellen selbst beteiligt. Eine Ablösung der Endothelzellen von der Innenfläche, Umwandlung in einkernige Rundzellen und Auswanderung wurde schon von Borst¹⁾ an den kleinen Gefäßen des Omentum nachgewiesen.

In sehr viel ausgedehnterem Maße geschah dies durch Mallory²⁾, der die als „große Mononucleäre“ bekannten Zellen von dem Endothel der Blutgefäße und des Lymphgefäßsystems herleitet und sie als „endotheliale Leukocyten“ bezeichnet; Zellen mit ungranuliertem Protoplasma und ovalem exzentrischen Kern, der nie in einzelne Teile geteilt, weniger intensiv färbbar als der der gelapptkernigen Leukocyten ist, und sich nach der Auswanderung aus den Gefäßen mitotisch teilt. Wenig deutlich bei den intensiven akut entzündlichen Prozessen erscheinen sie erst später, wenn die polymorphkernigen Zellen vermindert sind und das schädliche Agens abgetötet oder abgeschwächt ist; sie bilden die hauptsächliche oder einzige Zellreaktion bei der Entzündung durch Lepra-, Typhus- und Tuberkelbacillen, häufen sich in großer Zahl in Blut- und Lymphgefäßen an, um gegen die Mikroorganismen (auch Protozoen) und ihre Toxine zu wirken. Sie sind in hohem Maße phagocytisch und bilden (nach Mallory) einen großen Teil der sog. Makrophagen, besonders auch die Fremdkörper- und andere vielkernige Riesenzellen (was jedoch nur teilweise zutrifft). Diese Zellen waren schon längst bekannt als Typhus- und Tuberkelzellen, epitheloide Zellen, Leprazellen usw., doch wurden diese meist, und zwar teilweise mit Recht, als Abkömmlinge der endothelialen und Bindegewebszellen des Gewebes, nicht als emigrierte Zellen betrachtet, vielfach auch für große Lymphocytenformen gehalten. Andererseits ist das Auftreten der großen einkernigen Zellen mit phagocytischen Eigenschaften bei akut entzündlichen Zuständen im Anschluß an die zuerst erscheinenden gelapptkernigen Leukocyten eine bekannte Erscheinung [Marchand³⁾, v. Büngner⁴⁾, Kiener und Duclert⁵⁾, G. Herzog⁶⁾ Zieler⁷⁾ u. a.). Daß große einkernige (stark basophile) Zellen bei entzündlichen Zu-

gewebszellen, die Bildung einkerniger Zellen durch mitotische Teilung und Entstehung leukocytenähnlicher Kernformen durch Zerfall auch bei bakteriellen Eiterungen (akuter Streptokokkenphlegmone beim Menschen) durch exakte Untersuchung nachgewiesen zu haben. Virchows Archiv **118**.

¹⁾ M. Borst, Würzburger Verhandlungen **30**, I, 46. 1897.

²⁾ Fr. B. Mallory, The Principles of Pathological Histology, Philad. a. London 1914, S. 37. — Derselbe, Journ. of exper. Path. **3**, 611. 1898 (Typhus).

³⁾ F. Marchand, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **4**. 1889.

⁴⁾ v. Büngner, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **19**, 33.

⁵⁾ Kiener et Duclert, Arch. de méd. expériment. **5**, 705. 1893.

⁶⁾ G. Herzog l. c.

⁷⁾ Zieler, Archiv f. Dermat. u. Syphilis. **85**, 1—3, 1907.

ständen der verschiedensten Art und auch schon bei Gegenwart kleinster indifferenten Fremdkörper (auch Fetttropfen) in großer Zahl aus den Endothelzellen der Lymphgänge der Lymphdrüsen entstehen und daraus in die Zirkulation übergehen können, ist lange bekannt. Neuerdings ist wiederholt auf das auffallend reichliche Auftreten großer endothelialer Zellen im Blut bei septischen Prozessen, ulceröser Endocarditis, wie es scheint, unter dem Einfluß mechanischer Einwirkung hingewiesen. (Bittorf, O. Hess.)

Es sind augenscheinlich dieselben Zellen, die Aschoff mit Kiyono¹⁾ als Histiocyten, d. h. aus dem Gewebe stammende Leukozyten, bezeichnete und außer vom Endothel der Blutgefäße (besonders der venösen Sinus der Milz und von den Sternzellen der Leber) von den Reticulumzellen der Lymphdrüsen, der Milz und des Knochenmarks herleitete, mit denen zusammen sie den sog. reticulo-endothelialen Apparat bilden. Diese Zellen sind besonders, abgesehen von ihren phagocytischen Eigenschaften, in hohem Grad durch ihre Fähigkeit der vitalen Farbstoffspeicherung ausgezeichnet, durch die sie sich identisch mit einem Teil der Pyrrolzellen Goldmanns erweisen.

Die bei allen entzündlichen Prozessen am Peritoneum, bes. dem großen Netz der Warmblüter, außer den Deckzellen, den Mutterzellen eines großen Teiles der „Makrophagen“ beteiligten Adventitialzellen der kleinen Gefäße konnte ich schon früher als Quelle der eigentümlichen, vielgestaltigen, teils langgestreckten, spindelförmigen und verästelten, teils rundlichen Zellformen des Netzes nachweisen²⁾, die Ranvier für unbeweglich gewordene, ausgewanderte Lymphocyten erklärt und Clasmatozyten genannt hatte, ein Name, der zu vielen Mißverständnissen geführt hat und daher besser zu vermeiden ist. (Sie sind auch im Bindegewebe anderer Organe, besonders bei Amphibien verbreitet und hier nach Ranvier z. T. sehr groß.) Die Adventitialzellen der kleinen Gefäße sind sehr verschieden beurteilt worden; anfangs für Bindegewebszellen, wenn auch vielleicht besonderer Art, gehalten (François, Marchand), die dem Endothel der sprossenden Capillaren schon in frühen Stadien der Entwicklung (z. B. bei neugeborenen Kaninchen) anliegen, sich von ihm ablösen und sie dann in einigem Abstand begleiten. Später haben sie sich immer sicherer als Abkömmlinge des Endothels selbst herausgestellt, die sich von dem Endothelrohr schon normalerweise und besonders bei Entzündungsprozessen (G. Herzog) durch Teilung abspalten und z. B. am Omentum einen Teil der sog. Makrophagen, allem Anschein nach auch verschiedene Formen von granulierten und ungranulierten Zellen („leukoctoide Zellen“) und vielkernige Riesenzellen liefern. Unserer Ansicht

¹⁾ Kiyono, Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914.

²⁾ F. Marchand, Verhandl. der Dtsch. pathol. Gesellsch. I. 1898 u. IV. 1901.

nach sind sie die Hauptquelle der großen einkernigen Wanderzellen der Peritonealhöhle.

Die Methode der Vitalfärbung, der wir so viele Aufschlüsse auch für die Entzündungslehre verdanken, hat sich auch bei dem Studium der Adventitialzellen als sehr wichtig erwiesen, wie mir sehr zahlreiche eigene, noch nicht veröffentlichte Versuche gezeigt haben. Die Capillargefäße und größere Gefäße werden nach Pyrrolinjektion in die Bauchhöhle und in das Unterhautgewebe von mehr oder weniger stark vergrößerten blauen spindelförmigen Zellen umgeben, die sich von der Endothelwand ablösen und nicht selten dann noch durch feine Ausläufer damit zusammenhängen, worauf sie sich dann als unregelmäßig gestaltete und rundliche Zellen, die durch die Anfüllung mit Farbstoffkörnern ihre Herkunft deutlich erkennen lassen, in dem umgebenden Gewebe verbreiten und auch dichte Anhäufungen bilden. Die Ansicht von Maximow-Tschaschin¹⁾, daß diese Zellen von außen an die Gefäßwand angelagerte „ruhende Wanderzellen“ sind, läßt sich m. E. durch ihre Beziehungen zu den Endothelzellen der Gefäße sicher widerlegen²⁾.

Maximow schrieb mit E. Ziegler den ausgewanderten, z. T. auch den von Mesenchym stammenden Lymphocyten eine große Umwandlungsfähigkeit mit Vergrößerung der Kerne und des Protoplasmas zu (daher Polyblasten genannt). Sie sollten sich nicht bloß den Gefäßen anlegen, sondern auch weiterer Umwandlungen, z. B. in Fettzellen, fähig sein.

Daß die Lymphocyten solcher Umwandlung fähig sind durch Vergrößerung des Protoplasmas und Veränderung der Kernform, ist nicht zu bezweifeln. Ob aber alle als „Polyblasten“ bezeichneten Zellen wirklich denselben Ursprung von Lymphocyten haben, ist mindestens zweifelhaft. Ein großer Teil der sogen. Makrophagen (Metschnikoffs) hat jedenfalls anderen Ursprung, denn die Eigenschaft Fremdkörper aufzunehmen kommt vielen Zellen zu. Daher kann die Bezeichnung „Makrophag“ nur als Sammelname für Zellen mit gleicher Funktion gelten. Maximow schrieb seinen Polyblasten die Umwandlungsfähigkeit in Fettzellen durch Aufnahme von Fett aus den Zellen des Fettgewebes zu und leugnete sogar die Regeneration der zugrunde gehenden Fettzellen (auch K. Ziegler). Obwohl die letztere vollkommen gesichert ist, ist doch andererseits die Umwandlung von Zellen, die ganz den eingewanderten Lymphocyten gleichen, aber z. T. doch anderen Ursprungs sein können, in große vacuoläre Zellen mit Fetttröpfchen nicht

¹⁾ S. Tschaschin, Über die „ruhenden Wandzellen“ und ihre Beziehungen zu den anderen Zellformen des Bindegewebes und zu den Lymphocyten. *Fol. haematol.* **17**, 317. 1913 u. Marchand, daselbst, 1914.

²⁾ In meinem Lymphocyten-Referat (l. c. S. 34) ist ein bedauerliches Versehen vorgekommen, indem bei der Gegenüberstellung der Annahme einer Abspaltung der Adventitialzellen und der nachträglichen Anlagerung an die Gefäßwand die letztere als die wahrscheinlichere bezeichnet worden ist. Ich habe mich ursprünglich gerade für die Abspaltung ausgesprochen. Der sichere Beweis durch Nachweis der Mitosen der Endothelzellen bei der Abspaltung gelang erst später.

zu bestreiten¹⁾. Andererseits bilden sich ähnliche große sog. Pseudoxanthomzellen, z. B. durch Aufnahme von Lipoidsubstanzen bei Cholesterinfütterung, sehr reichlich im Gewebe (Anitschkow²⁾), ohne daß deren Herkunft von eigentlichen Lymphocyten nachweisbar ist. Hier ist an die sog. indifferenten Zellen des Bindegewebes (einkernige Wanderzellen) zu denken, die den Lymphocyten sehr nahe stehen und bei entzündlichen Zuständen eine beständige Quelle von solchen im Gewebe bilden. Im übrigen verweise ich auf mein Referat über die Lymphocyten³⁾.

Französische Forscher, bes. Dominici, wie schon früher François, leiteten sogar die sämtlichen Zellen der Gefäßwand, die Bindegewebsmuskul- und Fettzellen vom Gefäßendothel ab. Während diese Auffassung noch sicherer Beweise ermangelt, ist schon im Fötalleben und bei Neugeborenen die Bildung großer einkerniger (neutrophiler, eosinophiler und basophil granulierter) Zellen in der nächsten Umgebung der Gefäße des Omentum nachweisbar. Die für diese gemischten Zellhaufen, welche auch an anderen Stellen des Bindegewebes in der Umgebung der Gefäße in der Leber wie im Dottersack nach den Untersuchungen Saxers⁴⁾ schon in frühen Stadien des Embryonallebens und im späteren Leben sehr verbreitet sind, oft gebrauchte Bezeichnung als „myeloisches Gewebe“ ist ungerechtfertigt, da sie mit dem Knochenmark nichts zu tun haben. Es ist erklärlich, daß diese Zellhaufen auch bei entzündlichen Zuständen und leukämischen Prozessen als Wucherungsherde eine Rolle spielen. Die gleiche Umwandlung beschrieben Gg. Herzog und Weill in der nächsten Nachbarschaft der Gefäße des Mesenteriums, letzterer auch in der Thymusdrüse. Der erstere konnte die Entwicklung großer einkerniger neutrophiler und eosinophiler Zellen und Übergänge zu gelapptkernigen Leukocyten in der Scheide der kleinen Gefäße auch bei der akuten Entzündung des

¹⁾ F. Marchand, l. c. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**, 1. 1918.

²⁾ N. Anitschkow, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**, 927. 1914.

³⁾ Verhandl. in der Path. Gesellschaft zu Marburg XVI. 1913.

⁴⁾ Franz Saxer, Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen. Merkel-Bonnet, Anat. Hefte I. **19**, 1896. Wann wird man sich endlich davon freimachen, in jeder großen einkernigen granulierten farblosen Zelle im Gewebe außerhalb des Knochenmarkes eine Markzelle zu sehen und in jeder Anhäufung solcher Zellen, Erythroblasten und Riesenzellen von myeloischem Gewebe zu sprechen, während doch alle diese Elemente beim Embryo reichlich vorhanden sind, bevor von Knochenmark überhaupt die Rede ist? Auch H. Jaffé spricht sich in seiner neuen sorgfältigen Arbeit über die extramedulläre Blutbildung bei anämischen Mäusen (Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **68**, 224. 1921) für die wahrscheinliche Herkunft dieser Zellformen in der Leber aus dem Knochenmark aus, obwohl diese Bilder vollständig mit meinen Abbildungen in der Saxerschen Arbeit von jungen Embryonen übereinstimmen. Dieselben Zellformen finden sich bekanntlich reichlich in der Leber bei kongenitaler Syphilis (S. Armin Müller, Arch. f. klin. Med.).

Pericards beim Menschen beobachten¹⁾, so daß an der Entstehung solcher Elemente außerhalb des Knochenmarkes, wie sie namentlich für die eosinophilen Zellen bei sog. lokaler Eosinophilie oft behauptet wurde (u. a. bes. von Barbano²⁾), kaum mehr zu zweifeln sein dürfte. Die große Anhäufung der eosinophilen Zellen im Gewebe, z. B. in der Nasen-, Bronchial- und Trachealschleimhaut beim Asthma, ohne besonders reichliche Anhäufung dieser Zellen in den benachbarten Gefäßen spricht sehr zugunsten dieser Anschauung. An der Peripherie der Lymphknötchen sind in diesen Fällen reichlich einkernige Zellen verschiedener Größe angehäuft, die spärliche α -Granula enthalten und wohl als Übergangsformen von Lymphocyten betrachtet werden können. Ich habe mich bisher noch nicht mit Sicherheit für diese Deutung aussprechen mögen, da sich diese Formen vielleicht auch anders deuten lassen³⁾. Bekanntlich sind bei diesen Zuständen die eosinophilen Zellen im Knochenmark und im Blut vermehrt, deren primäre Entstehung im Mark kaum zweifelhaft sein kann. Daß die bei vielen akuten, ganz besonders aber bei den chronisch entzündlichen Prozessen in so großer Zahl auftretenden Lymphocyten und die denselben nahestehenden Unnaschen Plasmazellen zum großen Teil an Ort und Stelle im Gewebe, in der Umgebung der kleinen Gefäße entstehen und sich durch fortgesetzte Teilung bis zur Bildung großer Zellinfiltrate vermehren können, ist zweifellos. Dennoch knüpfen sich an diese Elemente noch manche Probleme, wenn auch die Auswanderung der Lymphocyten aus den Gefäßen und ihre weitere Umwandlung in Plasmazellen deutlich genug nachweisbar ist, und andererseits die von Unna⁴⁾ noch zuletzt behauptete Entstehung seiner Plasmazellen aus gewöhnlichen Bindegewebszellen (sogar durch endogene Bildung!) nicht zu beweisen ist. Dagegen haben oft wiederholte Untersuchungen in unserem Institut den Beweis liefern können für die schon früher von uns angenommene lokale Entstehung von Lymphocyten und Plasmazellen in der Lymphscheide der kleinen Gefäße des Gehirns und Rückenmarkes bei vielen entzündlichen Affektionen, die ziemlich übereinstimmend durch dichte Mäntel von einkernigen Rundzellen um die kleinen Gefäße der Häute und in der Substanz ausgezeichnet sind, so bei der Schlafkrankheit, der akuten Poliomyelitis und ganz besonders auch bei der Encephalitis lethargica, wo eine Herkunft der kleinen Lymphocytenformen von großen einkernigen, oft mitotisch

¹⁾ G. Herzog, Granulocytenbildung bei der Entzündung. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**, Nr. 18. 1921.

²⁾ Barbano, Virchows Archiv **217**, 214. 1914.

³⁾ F. Marchand, Bronchialasthma. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **61**, 251. 1915; u. dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, Nr. 3/4, S. 201. 1918.

⁴⁾ M. P. Unna, Virchows Archiv **214**, 1913.

sich teilenden Adventitialzellen durch Gg. Herzog¹⁾ nachgewiesen ist; dieselbe Herleitung scheint auch für die Plasmazellen der Gehirnrinde bei der Dementia paral. gesichert [H. Roth²⁾], bei der zugleich die eigentümlichen, von den kleinen Gefäßen hervorsprossenden „Stiftzellen“ vorkommen.

Auch die Zellen der vielumstrittenen Taches laiteuses im großen Netz junger Tiere und Menschen, welche in der Regel als Lymphocyten aufgefaßt werden, lassen sich bei jungen Kaninchen, wenig er leicht beim menschlichen Kinde, auf Endothelzellen der Capillargefäße zurückführen, von denen sie durch Abspaltung als große einkernige polygonale Elemente entstehen; die dichten vascularisierten Haufen können sich dann in einzelne sehr verschieden gestaltete Zellen auflösen, die sich, abgesehen von ihrer Form und Größe, namentlich bei der Vitalsfärbung mit Neutralrot durch eine gleichmäßig rötlichbraune Granulierung von Lymphocyten unterscheiden. Ob solche aus ihnen werden, ist daher sehr zweifelhaft³⁾.

Die Lehre von den Lymphocyten schien in ein neues Stadium gerückt zu sein, seitdem diesen Elementen durch S. Bergel⁴⁾ eine besonders große biologische Bedeutung zugeschrieben worden ist und zwar auf Grund ihrer Eigenschaft, ein fettspaltendes Ferment zu bilden und dadurch verdauend und zerstörend auf fett- und lipoidhaltige Substanzen, besonders auch auf die fettartige Hülle der säurefesten Bakterienformen, zu wirken.

Soweit diese Eigenschaften bei der Beteiligung der Lymphocyten an dem Entzündungsprozeß in Frage kommen, sind sie hier zu erwähnen. Dabei ist zunächst zu bemerken, daß Bergel die entwicklungsgeschichtliche sowie die normal- und pathologisch-histologische Seite der Frage gegenüber der biologisch-chemischen verhältnismäßig wenig berücksichtigt hat, und daß gerade in ersterer Beziehung nicht unerhebliche Bedenken gegen die Darstellung Bergels sich geltend machen.

Die große Bedeutung, welche Bergel zunächst den Lymphocyten bei der Phagocytose fettiger Substanzen in der Peritoneal- und Pleurahöhle zuschreibt, charakterisiert sich außer durch starke Vergrößerung des Zellkörpers durch die schnelle Aufnahme der Fettsubstanzen, durch morphologische Veränderungen des ursprünglich kleinen, runden Zellkernes (Vergrößerung, ovale Form, Einkerbung), denen Bergel ebenfalls besonderen funktionellen Wert beilegt. Schon die kleineren und mittleren Lymphocyten sollen durch pseudopodienartige Fortsätze Fetttröpfchen aufnehmen. Bergel hebt selbst die große morphologische und tinktorielle Ähnlichkeit dieser Zellen mit Übergangsformen und großen Einkernigen hervor.

Hierzu ist zunächst zu bemerken, daß diese großen einkernigen Zellen als „Makrophagen“ in der Peritonealhöhle und an anderen Stellen schon seit langer Zeit

¹⁾ G. Herzog, Med. Ges. Leipzig, 1920. — Münch. m. W. Nr. 6, 1921. — D. Zeitschr. Nervenheilk., Verhandl. path. Ges., Jena, 1921.

²⁾ H. Roth, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **60**, 533. 1915.

³⁾ Auf die Lehre der französischen Histologen (bes. Renault und seiner Schüler), daß die Lymphocyten die Urform der sämtlichen Bindegewebszellen sind, und im Peritoneum als „rhagiokrine“ Zellen bei der inneren Sekretion eine große Rolle spielen, kann hier nicht eingegangen werden.

⁴⁾ S. Bergel, Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 2. — Derselbe, Beiträge zur Biologie des Lymphocyten. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **21**, 2. 1920. — Derselbe, Die Lymphocytose, ihre experimentelle Begründung. Berlin 1921.

bekannt sind und keineswegs auf die Resorption von Fettsubstanzen gewissermaßen eingestellt sind, wie Bergel annimmt, denn dieselben Zellformen treten in großer Zahl im Anschluß an die Einwanderung der gelapptkernigen granulierten Leukocyten und der kleinen einkernigen Lymphocyten bei der Einführung verschiedenartigster Substanzen, kleiner Fremdkörper usw. auf. Ob aber diese Zellformen aus den kleinen Lymphocyten hervorgehen, ist durchaus zweifelhaft, wenn auch kleinste Lymphocytenformen durch fortschreitende mitotische Teilung aus den größeren entstehen können, wie ich früher nachgewiesen habe. Die Makrophagen, die in sehr kurzer Zeit z. B. die Resorption von frisch in die Peritonealhöhle eingeführter Nervensubstanz bewirken, sind identisch mit den bei Injektion von Stärke auftretenden.

Was die von Bergel für so besonders wichtig gehaltene Tätigkeit der Lymphocyten gegenüber den säurefesten Bacillen, und ferner die Behauptung anlangt, daß die Fetthülle von Bacillen und sogar von Syphilisspirochäten das Hauptlockmittel für die Lymphocyten darstellen soll, woraus dann auch weitere Schlüsse auf eine Antigenbildung usw. gezogen werden, so ist hervorzuheben, daß erstens die minimale Menge dieser Fettsubstanz in ganz vereinzelt Tuberkelbacillen die große Anhäufung von Lymphocyten an der Peripherie der Knötchen gar nicht erklären würde, während andererseits die Lymphocyten bei sogar außerordentlich reichlichen Spirochäten (z. B. in der Darmwand bei kongenitaler Syphilis) so gut wie ganz fehlen können.

Vorläufig stehen also die Schlußfolgerungen Bergels auf sehr unsicheren Grundlagen.

Die wichtige Frage, die die Hämatologen noch immer in zwei Lager spaltet, ob Übergänge zwischen den ungranulierten Lymphocyten und den granulierten, in der Regel vom Knochenmark ausschließlich hergeleiteten Formen vorkommen, ist m. E. dahin zu entscheiden, daß eine solche Umwandlung, wie sie beim Embryo normalerweise stattfindet, auch im ausgebildeten Körper noch vorkommt, die einkernigen ungranulierten Zellen sind die einzigen beim Embryo vorkommenden farblosen Zellen, die dann im Knochenmark (aber auch an anderen Stellen) die Bedingungen zu ihrer weiteren Umwandlung finden. Überall, wo sich Knochenmark bildet, nicht bloß im Skelett, sondern auch bei der pathologischen Verknöcherung, entstehen dieselben Markzellen.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung ist ersichtlich, daß die Frage der Herkunft der bei der Entzündung im Exsudat und im Gewebe auftretenden Zellformen im Laufe der Zeit außerordentlich kompliziert geworden ist. B. Reinhardt¹⁾ stellte schon im Jahre 1846 die beiden Gruppen der Exsudatzellen und der Zellen der granulierenden Schicht gegenüber, von denen die ersteren ganz den farblosen Blutkörperchen gleichen, die letzteren meist einkernige Zellen sein sollten, die zum Aufbau der Granulationen dienten; beide sollten aus einem formlosen Blastem entstehen, die ersteren im flüssigen Exsudat und gemischt mit den aus den Gefäßen extravasierten farblosen Blutkörperchen. Virchow lehrte die Herkunft auch der ersteren von den Bindegewebs-

¹⁾ B. Reinhardt in Traubes Beiträgen z. experim. Pathol. u. Physiol. H. 2, S. 145. 1846.

(und anderen) Gewebszellen; v. Recklinghausen entdeckte sodann die Wanderzellen des Bindegewebes als einen regelmäßigen Bestand desselben, aber auch nach der Entdeckung der Auswanderung der Leukocyten bedurfte es noch einer langen Zeit, bis man sich überzeigte, daß damit noch keineswegs die Herkunft der so verschiedenartigen bei der Entzündung auftretenden Zellformen geklärt war, daß auch das eitrige Exsudat im Gewebe keineswegs allein und in allen Stadien aus ausgewanderten Leukocyten bestehe und noch viel weniger die bei den nicht eitrigen, akuten und chronischen Entzündungen auftretende Infiltrate einkerniger Zellen, wie sie beim Typhus, bei der Ruhr, bei Tuberkulose, Myocarditis, interstitieller Nephritis, Hepatitis und Diphtherie eine so große Rolle spielen. Sie erweisen sich als Lymphocyten, die teilweise aus den Gefäßen stammen, größtenteils aber an Ort und Stelle gebildet werden. Dazu kommen die erwähnten größeren endothelialen Zellformen.

Als wichtiges Ergebnis kann aus diesen, noch nicht allseitig abgeschlossenen Untersuchungen der Schluß gezogen werden, daß alle die bei der Entzündung in und an den Gefäßen auftretenden Zellen, mit Ausnahme der ursprünglich aus dem Mesenchym stammenden Wanderzellen des Bindegewebes (indifferenten Zellen) — aus Blutgefäßwandzellen hervorgehen, also wesentlich Elemente der vaskulären Reaktion darstellen. —

Diese Abkömmlinge der Gefäßwandzellen nehmen zugleich mit den ebenfalls sehr bald in Wucherung geratenden Bindegewebszellen teil am Aufbau der entzündlichen Neubildung, die entweder zur relativen Heilung (Vernarbung, Verwachsung) führt, oder im Falle dauernder Schädigung die mehr oder weniger hinfälligen Gebilde der infektiösen produktiven Entzündung, die früher sog. Infektionsgeschwülste liefert. Eine scharfe Trennung zwischen den akuten exsudativen Prozessen und den sog. produktiven gibt es weder örtlich noch zeitlich, wenn auch die letzteren, entsprechend ihrer langsameren Entwicklung, naturgemäß auf die ersteren folgen. Daher ist auch die jetzt wieder in den Vordergrund gerückte Virchowsche Dualitätslehre der Lungentuberkulose, die Gegenüberstellung von exsudativen und proliferativen (produktiven) Prozessen pathologisch-anatomisch nicht begründet, wenn auch allgemein bekannt und unbestritten ist, daß zwischen den extremen Fällen, z. B. einer akuten verkäsenden Pneumonie und einer chronischen knötchenförmigen Tuberkulose sehr große (natürlich auch klinische) Unterschiede bestehen. Beide sind aber entzündlich und gehen in vielen, sogar den meisten Fällen ohne scharfe Grenze ineinander über¹⁾. Auch die hämatogen entstandenen Miliartuberkel, die sich

¹⁾ Ich verweise hierüber auf meinen Aufsatz in der Münch. med. Wochenschr. 1920. Nr. 24. S. 681—686.

zunächst als kleinste produktive Entzündungsherde darstellen, umgeben sich bei etwas längerer Dauer (besonders schnell bei Kindern) mit exsudativen Veränderungen in den Nachbaralveolen und gehen weiterhin in bronchopneumonische und lobulärpneumonische Herde über, die sich nicht von solchen exsudativen Herden aërogenen Ursprunges unterscheiden. Auch bei diesen sog. exsudativen Prozessen spielt bekanntlich die Wucherung der epithelialen Gewebszellen eine größere Rolle als die Einwanderung von Leuko- oder Lymphocyten in die Alveolen (sog. Desquamativ-Pneumonie Buhls), wenn auch die letzteren fast allein die zellige Infiltration der Alveolenwände und des interstiellen Gewebes sowohl bei den exsudativen, als den proliferativen Formen liefern.

Schlußfolgerungen.

Wollen wir im Anschluß an die vorstehenden Erörterungen zu einer Definition der „Entzündung“ gelangen, so kann eine solche nur durch Übereinkommen unter den Pathologen formuliert werden, sie soll aber auch den klinischen Bedürfnissen möglichst Rechnung tragen. Ich schlage daher vor, sich darüber zu einigen, daß man die durch eine schädigende Ursache unmittelbar herbeigeführte degenerative Veränderung von den Entzündungsvorgängen trennt.

Wir verstehen demnach unter „Entzündung“, „entzündlich“ eine Reihe von reaktiven Vorgängen an den Gefäßen und dem Gewebe, die nach Einwirkung von Schädlichkeiten physikalischer, chemischer und infektiöser Art in gesetzmäßiger Weise verlaufen und im günstigen Falle zur Beseitigung der Schädigung und dadurch zur Heilung führen (Biologische Definition).

Die akute Entzündung wird eingeleitet und charakterisiert durch lokale Hyperämie, Erweiterung der kleinen Gefäße, irritative arterielle Hyperämie mit vermehrter Durchströmung mit Blut, daran sich anschließende Verlangsamung der Zirkulation, Lähmung und erhöhte Durchlässigkeit der Wand der kleinen Gefäße, die, unter steter Beteiligung der Gewebselemente, zur Bildung eines gerinnbaren, mehr oder weniger zellreichen Exsudates führt.

Als chronisch entzündlich bezeichnen wir krankhafte Vorgänge und Zustände, diesowohl mit andauernder Exsudatbildung, als mit vorwiegender Gewebswucherung, besonders der Gefäße und Stützgewebe verlaufen und entweder aus akuten Entzündungen hervorgehen, oder ohne solche, bei andauernder Schädigung des Gewebes, sich allmählich entwickeln.

Die Gewebswucherung (entzündliche Neubildung) führt einerseits zur Beseitigung der geschädigten Teile, andererseits aber zu ihrem Ersatz, also zu einer mehr oder weniger vollkommenen Heilung, oder, je nach der noch fortwirkenden Ursache, zur Bildung eines hinfälligen oder andernfalls eines dauerhaften (Narben-) Gewebes, unter zunehmender Schädigung der Funktion und Ernährungsstörung¹⁾.

Eine entzündliche Krankheit setzt sich zusammen aus den degenerativen Folgen einer schädigenden Krankheitsursache, den akuten und chronischen reaktiven Vorgängen an den Gefäßen und am Gewebe, den proliferativen und reparativen Gewebsveränderungen einerseits, sekundären funktionellen und morphologischen Schädigungen andererseits. Je nachdem diese Veränderungen mehr an dem spezifischen Gewebsparenchym oder im Zwischengewebe verlaufen, sind die Bezeichnungen für die Organkrankheit im ganzen als parenchymatöse oder als interstitielle Erkrankung gerechtfertigt.

Aus einer anfänglich rein parenchymatösen Entartung (z. B. der Niere, der Leber) kann eine entzündliche Krankheit werden. Von dem Grad der degenerativen und der entzündlichen Veränderungen wird es also abhängen, ob man die Krankheit als eine rein parenchymatöse Entartung (der Leber, der Niere, des Gehirns und Rückenmarkes) oder als parenchymatöse oder interstitielle Nephritis, Hepatitis, Pneumonie oder Encephalitis usw. bezeichnen will. Da der tödliche Ausgang in jedem Stadium der Krankheit eintreten kann, wird die pathologisch-anatomische Beurteilung und die Bezeichnung davon abhängen, ob der Organ sich noch im Zustand einer einfachen (fast reinen) Entartung befindet (wie z. B. die akute Fettleber und Niere bei der Phosphorvergiftung oder die akuteste parenchymatöse Degeneration der Leber oder die der Niere bei der Sublimatvergiftung oder der Cholera), oder ob bereits reaktive Veränderungen das Bild beherrschen. Eine scharfe schematische Abgrenzung läßt sich in den seltensten Fällen durchführen. Eine abgelaufene Erkrankung ist nicht mehr die Krankheit selbst, am wenigsten eine „Entzündung“. Auch einfache Gewebswucherungen (z. B. der Knochen, der Knorpel, des Bindegewebes, der Uterusschleimhaut) haben nichts mit Entzündung zu tun, wenn sie auch zweifellos aus der Einwirkung von „Reizen“ entstehen können, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann.

Die klassischen Kardinalsymptome des Celsus haben für unsere Definition der Entzündung nur noch teilweise Bedeutung, da sie nur der Beobachtung der

¹⁾ Im allgemeinen dürfte die kürzere biologische Definition der Entzündung zur Verständigung ausreichen, die weitläufigere symptomatische (beschreibende Definition), die sich natürlich noch mehr ausdehnen ließe, dient gewissermaßen als Kommentar zu jener.

äußeren Teile, ohne genaue Kenntnis der zugrunde liegenden Vorgänge entnommen waren, und daher weder auf die Veränderungen der inneren Organe, noch auf die entzündlichen Vorgänge an den wechselwarmen Tieren, die gerade für die experimentelle Forschung so wichtig sind, ohne Einschränkung anwendbar sind. Namentlich gilt das für das Symptom des *Calor*, welches doch dem ganzen Prozeß seinen Namen gegeben hat, aber nicht mehr als wesentlich zu betrachten ist, seitdem die alte *Huntersche* Erklärung seiner Entstehung durch gesteigerte Wärmegefahr infolge der stärkeren Durchströmung mit Blut sich als zweifellos richtig herausgestellt hat, und daher auch gerade dies „Kardinalsymptom“ für die wechselwarmen Tiere so gut wie ganz wegfällt. Auch der Schmerz als wesentlich subjektives Symptom kommt für die Definition nicht in Betracht, sondern nur für seine (weitere) klinisch-diagnostische Bedeutung und seine oben näher erörterten Beziehungen zur entzündlichen Hyperämie. Auf der anderen Seite ist auch die durch *Metschnikoff* in sehr geistreicher Weise durchgeführte Ausdehnung des Entzündungsbegriffes auf die einfachen zellulären Reaktionen gegenüber Schädigungen bei den wirbellosen und sogar den einzelligen Tieren nicht gerechtfertigt, wenn sie auch für die allmähliche Entwicklung der Abwehrfunktionen in der Tierreihe von großem Interesse ist. Ausschlaggebend bleibt für den Begriff Entzündung unter allen Umständen die Zirkulationsänderung und die damit innig zusammenhängende Exsudatbildung, die sonderbarer Weise von einzelnen den Kaltblütern abgesprochen worden ist.

Wenn es sich nun bei der „Entzündung“ im allgemeinen (vielleicht nicht immer) um „reaktive“ Vorgänge handelt, die für die Heilung einer primären Schädigung von Bedeutung sind, so ist die Frage gerechtfertigt, ob therapeutische Einwirkungen, antiphlogistische Therapie bei Entzündungsprozessen, also auch bei entzündlichen Erkrankungen berechtigt, unter Umständen sogar geboten sind. Daß solche Einwirkungen instande sind, die reaktiven Prozesse in hohem Maße einzuschränken, ja sogar ganz zu verhindern, ist nicht zweifelhaft. Die sehr eingehenden Untersuchungen von *Schäffer*¹⁾ haben ergeben, wie sich die einzelnen entzündlichen Prozesse, die Hyperämie, die Auswanderung der Leukocyten im akuten Stadium gegenüber verschiedenen Agentien physikalischer und chemischer Art verhalten. Nicht zu unterschätzen ist dabei für den Verlauf der Prozesse und für das subjektive Verhalten die Beseitigung des Entzündungsschmerzes.

Da die sog. reaktiven Veränderungen nicht teleologisch aufzufassen sind (wenn man sie auch im übertragenen Sinne oft als nützlich, zweckmäßig für den Organismus bezeichnet), sondern streng nach dem Kausalitätsgesetz sich entwickeln, ist es erklärlich, daß der Grad der „Reaktion“ über dasjenige Maß hinausgehen kann, was zu Beseitigung einer Schädigung erforderlich ist. Die anfänglich aktive Hyperämie kann sich unter intensiver Einwirkung der Schädlichkeit zur gefährlichen Stase steigern, die proteolytische Wirkung der im Übermaß zerfallenden Leukocyten beschränkt sich nicht bloß auf die zur Heilung erforderliche Demarkation abgestorbener Teile, sondern sie verbreitet sich (infolge

¹⁾ Jean Schäffer, Der Einfluß unserer therapeutischen Maßnahmen auf die Entzündung. Stuttgart 1907.

der Verbreitung der Infektionserreger) darüber hinaus, zerstört größere Gefäße, bevor ein Verschluß eingetreten ist; die Schädigung der Gefäßwand verursacht Eindringen von Mikroorganismen, Bildung infizierter Thromben, Metastasen, die nicht dem Entzündungsprozeß als solchem, sondern einer nicht ausreichenden Vernichtung der Infektionserreger zur Last fallen. Läßt sich die letztere also durch einen geringeren Grad entzündlicher Reaktion, durch Zuhilfenahme äußerer physikalischer Einwirkungen, Förderung der Blutdurchströmung, immunisierende Maßnahmen allgemeiner oder lokaler Art erzielen, so kann das für den Erfolg von großem Vorteil sein. Man darf dabei aber nicht von dem Standpunkt ausgehen, daß die Entzündungsvorgänge an sich schädlich und deswegen zu unterdrücken sind, was in vielen Fällen gerade den entgegengesetzten Erfolg für die Heilung haben kann.
