

(Aus der Parasitologischen und Vergleichend-Pathologischen Abteilung des Pathologischen Institutes der Universität Berlin [Direktor: Geheimrat Professor O. Lubarsch].)

## Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen.

I. Teil.\*)

Von

Dr. phil. et med. **Max H. Kuczynski.**

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juli 1921.)

Wenn jede Lehre von der Gestalt der Dinge ihren Inhalt aus vergleichenden Betrachtungen gewinnt, so kann, wie Tschulok mit Recht feststellt, keine sich unter dem Druck der täglichen Einrichtungen absondernde Forschungsrichtung etwa das Moment des Vergleichens sich irgendwie als Sondercharakter zuordnen und sich damit von andern prinzipiellen Stellungen den Naturdingen gegenüber abzugrenzen versuchen. „Mit Vergleichen, Unterscheiden, Identifizieren hebt alles bewußte Empfinden erst an.“ Wenn wir daher beim Studium der Phänomene des „Lebens unter abnormen Bedingungen“ den „vergleichenden“ Charakter unserer Untersuchungen hervorheben, so kann dies nur des Inhaltes verstanden werden, daß wir auf Grund ganz bestimmter Vorstellungen vom Charakter der pathologischen Prozesse diese bei Versuchstieren — als unserm Willen unterworfenen Objekten — unter unsern Händen neu entstehen lassen und nun die Prozesse als Ganzes wie ihre Unterschiedlichkeit im einzelnen auf das sorgfältigste zum Gegenstand unseres Studiums machen, aber nicht allein durch Vergleich der Einzelstadien zur Kenntnis des vorliegenden Geschehens,

---

\*) Die vorliegenden Untersuchungen wurden bereits Ende Dezember 1920 abgeschlossen. Aus diesem Grunde sind gleichgerichtete Versuche von Murphy und seinen Mitarbeitern nicht mehr berücksichtigt. Ich glaube, von einer nachträglichen Besprechung um so eher Abstand nehmen zu können, als die in unserer Arbeit aufgeworfenen Fragen inzwischen durch analytische Experimente weiter gefördert sind. Sie werden in kürzester Zeit in diesem Archiv mitgeteilt werden und mir Gelegenheit geben, auch die inzwischen erschienenen Arbeiten ausführlich zu diskutieren. Die weiteren Mitteilungen werden es sich auch zur Aufgabe stellen, die Lücken unserer Beweisführung zu schließen.

sondern des Ganzen und seiner Teile in Rücksicht auf das Verhalten des Menschen, zu dessen Aufklärung erst die Versuche und Betrachtungen angestellt wurden.

Wir gehen forschend nicht ohne Absicht im Kreise und durchmessen so oft aufs neue die Bahn, die menschliches Pathos und das tierische von uns gesetzte durchlaufen. Die jeweils auf der zurückgelegten Strecke errungene Erfahrung beleuchtet in eigenartiger Weise die vor uns liegende Wegstrecke, und unser Vorstellungsinhalt beeinflußt maßgebend unsere weiteren Wahrnehmungen. So gestattet uns die Erfahrung am kranken Menschen, in bestimmt gerichteten Versuchen das Wesentliche des vermuteten Prozesses (möglichst vereinfacht und geklärt) am Tier nachzubilden und aus diesem neuartigen Geschehen wieder Vorstellungen hypothetischer Art abzuleiten, die wir dann am menschlichen Verhalten aufs neue prüfen, dies dadurch zugleich wieder einer weiteren Analyse zuführend. Diese entscheidende Rolle des Experimentes, welche die Ergebnisse des pathologisch-anatomischen Kalküls zur Tatsache heben, hat Virchow in seinen Untersuchungen über Thrombose und Embolie erwiesen und ausdrücklich anerkannt.

Darüber hinaus noch stellen wir fest, daß die Organismen auf mannigfache Einwirkungen ähnlich oder sogar anscheinend identisch reagieren. Der Organismus — jeder Organismus — ist ein armseliger Gegenspieler der Wirklichkeit, weil die Fülle des feststellbar Tatsächlichen ihm nicht in diesem Umfange lebt und wirkt, weil er selbst sie nicht handelnd erleben kann, sie nicht in seinen körperlichen Reaktionen in ihrer Differenziertheit auszudrücken vermag. Lubarsch hat dieser Tatsache für das pathologische Geschehen neuerdings Ausdruck verliehen. So trifft der Organismus von sich aus eine „Ordnung“ nach gruppenweise für ihn gleichen Erlebnissen als Anlässen zu besonderen Verhaltensweisen. Wie nun, wenn sich für bestimmte Beziehungen des Organismus und seiner Teile bestimmte körperliche Zustände ausfindig machen lassen? Es ist allbekannt, daß dem so ist, denn darauf beruht ja die Möglichkeit, überhaupt Morphologie pathologischer Leistungen zu treiben. So ergibt sich die weitere, dort, wo wir gleiche abgeleitete Zustände sehen, auf eine relativ gleiche Ursache dieser Zustände zu schließen, d. h. auf Alterationen, die für den betreffenden Organismus „gleich sind“. Wir kommen damit zu einer sehr bemerkenswerten Ordnung des pathologischen Reizgeschehens an einem Organismus, die es uns z. B. gestattet, prinzipiell und praktisch gleiche Leistungen als Erfolg scheinbar so verschiedenartiger Einwirkungen wie Infektion und Tumorgenese festzustellen. Dies führt natürlich mit Notwendigkeit dazu, rück-sichtlich der untersuchten Wirkung ein Gemeinsames in der Ursache aufzusuchen oder doch zu fordern, welches der Körper allein

„wahrnimmt“. Dieser Versuch stellt keine wissenschaftliche Spitzfindigkeit dar, sondern ist von größtem Wert, weil er für die pathogenetische Auffassung und eine auf sie gegründete rationelle Therapie und Prophylaxe die Unterlage bildet. Solche Untersuchungen behalten ihren humanpathologisch gemessenen Wert, selbst wenn sie an einem dem Menschen fernstehenden und andersgearteten Organismus angestellt werden. Es ist nur erforderlich, die ganze Reihe analysierender Versuche an der gleichen Tierart vorzunehmen; denn dann darf man schließlich doch hoffen, bestimmten Prinzipien der Reaktion auf die Spur zu kommen. Später erst gibt dann die vergleichende Durchführung entsprechender Versuche an anderen Organismen eine Reduktion der prinzipiellen Vorstellungen und damit eine stetig wachsende Näherung an unser Ziel: die Erkenntnis überindividueller und überartlicher Normen, welche für ganze Strukturtypen wesentlich sind. Wir möchten im Gegensatz zu Becher durchaus im Sinne Rickerts meinen, daß in der Naturwissenschaft die Kenntnis des Einzelnen nur eine Vorstufe darstellt zur Bildung allgemeiner Begriffe, niemals Selbstzweck ist.

Diese Andeutung darf nicht so verstanden werden, als wollten wir einen irgendwie infektiösen Ursprung der Neoplasmen vertreten\*). Wir fassen nur die Veränderungen ins Auge, welche bestimmte Alterationen wie ein wachsender Tumor oder eine bakterielle Infektion am Individuum, etwa an seinem Bindegewebsapparat, seiner Milz, seinem Gefäßsystem hervorrufen. Hier suchen wir ein beständiges Verhältnis der Erscheinungen zu erschließen, „welches die Möglichkeit der Zusammenfassung einer Gruppe derselben zu einer Einheit bedingt“. Wir stellen — dieser treffenden Wortgebung Ràdl-Childs folgend — vorliegende Korrelationen fest. Sehen wir bei verschiedenen Vorgängen, welche das Individuum als Pathos treffen, an seinem Gefäßapparat, an der Milz gleiche Prozesse ablaufen, so schließen wir also auf ein Gemeinsames in jenen Vorgängen auf Grund gleicher korrelativer Beziehung zu dem Organ oder System, das wir untersuchen. Die Korrelationsmorphologie tritt neben die Hormonpathologie, die mit chemisch-physiologischer Methodik betrieben wird, und ergänzt die üblichen pathologischen Feststellungen durch Betonung der Gesamtheit der Vorgänge am Individuum, so daß zu-

---

\*) Unser Standpunkt ist mit dem von Jensen und Ehrlich identisch, welche die Carcinomzelle als solche mit einem koloniebildenden Parasiten analogisieren. Wir halten diese Auffassung für besonders wichtig gegenüber den Bestrebungen in pathologischen Kernprozessen (im Anschluß an Th. Boveri) oder in „invisiblen“ Virus die Ursache tumorhafter Veränderung zu sehen. Wir werden in einer experimentellen Untersuchung ausführlich auf diese Frage zurückkommen.

gleich den klinischen Interessen im Sinne einer Rekonstruktion des Krankheitsgeschehens entsprochen wird.

Untersuchungen, die wir in den letzten zwei Jahren teils in Gemeinschaft mit E. Wolff, teils in eigenen Versuchen über den Verlauf und die Ausdrucksformen von Infektionen der Maus mit wenig virulenten Streptokokken durchführen konnten, liefern die eine Gruppe von Beobachtungen, die den folgenden Ausführungen zugrunde liegen. Daneben treten Erfahrungen an spontanen und Impftumoren dieser

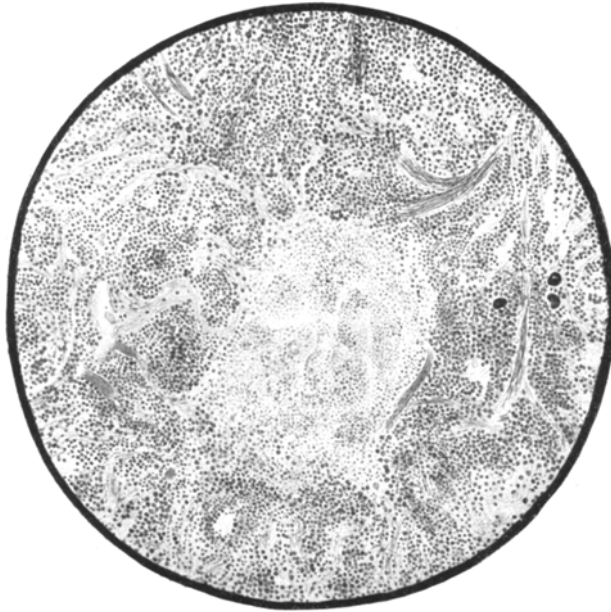


Abb. 1. Jugendliche Milz mit zahlreichen Plasmazellen in der Pulpa. Spärliche Riesenzellen. (Maus.) Keimzentrum. Übersichtsbild.

Tiere, welche studiert wurden, um Grundlagen für neuartige analytische Experimente zur Erzeugung echter Geschwülste zu gewinnen.

Nachdem wir uns in früheren Arbeiten einen Überblick über den Ablauf der gekennzeichneten Kokkeninfekte verschafft hatten, mußte das nächste Ziel die Kenntnis der Störungen und Reaktionen sein, welche durch sie im Mäuseorganismus hervorgerufen werden.

Spritzt man nicht „mäusesepতিকämische“, grünwachsende Kokken Mäusen längere Zeit (etwa 8—14 Tagen hintereinander) in indifferenter Kochsalzlösung in eine Schwanzvene, so kann man bei einzelnen dieser Tiere eine endokardiale Affektion beobachten. Man erhält eine nicht sehr umfängliche Nekrose der Herzinnenhaut (die niemals mehr Kokken nachweisen ließ), unter der sich eine polsterartige, relativ

umfangreiche Ansammlung typischer Plasmazellen findet. Bevorzugt sind die Klappen des linken Herzens, daneben ist auch zuweilen die Kammerwand beteiligt. Stärkere Veränderungen fehlen. Nur zuweilen stößt man im Herzmuskel auf kleine umschriebene Zellvermehrungen um Gefäße herum, die aus lymphoiden und adventitiellen Elementen zusammengesetzt erscheinen. Parallel mit diesen örtlichen Veränderungen am Herzen gehen starke in der Milz, zuweilen auch in der Leber.

Die Milz vergrößert sich sehr schnell, und das Organ nimmt häufig einen sehr beträchtlichen Umfang an, wenn auch im allgemeinen die Blutgiftanämien noch stärkere Schwellungen (spodogene Milztumoren Ponficks) veranlassen. Die Gefäße füllen sich strotzend, Erythrocyten treten in die Pulpa über. Die Reticulumzellen, welche bereits wenige Minuten nach einer intravenösen Injektion von Keimen (ebenso wie die Endothelien von Leber, Lunge, Knochenmark) Phagocytose ausüben, proliferieren gleichzeitig. Nach der zweiten oder dritten Einspritzung wird auch eine Reaktion des lymphatischen Milzgewebes deutlich. Die Umgrenzung der Follikel wird verwaschen; allenthalben, besonders aber unter der Milzkapsel, entlang den Trabekeln, aber anscheinend auch in kleinen Herden inmitten der Pulpa vermehren sich die lymphoiden Zellen, deren viele als Plasmazellen erscheinen, oft nesterartig zusammengelagert. In engem Zusammenhang hiermit fällt bald eine sehr starke Vermehrung der normal nur spärlichen Megakaryocyten im Milzgewebe auf. Der Begriff des „Normalen“ ist auch hier kein durchaus feststehender und erscheint an die gewährleistete Lebenshaltung in später ausführlich zu begründender Weise auf das engste geknüpft. Daher kommt es besonders auf die Verschiebung der allgemeinen Verhältnisse unter dem Einfluß der Versuchsbedingungen an, für die wir in einer späteren Mitteilung zahlenmäßige Unterlagen geben werden.

In der Leber beobachteten wir gleichfalls starke endotheliale Bakterienverarbeitung. Daneben kam es zuweilen, durchaus nicht in allen Fällen zu erheblichen Wucherungen adventitieller Zellen, in frischen Fällen knötchenförmig im Gewebe, später übergehend in eine die Läppchen umscheidende, auch unregelmäßig furchende Bindegewebswucherung mit erheblicher Einlagerung lymphoiden Gewebes, so wie wir es früher im Verlaufe toxisch-infektiöser Erkrankungen des Menschen beschrieben haben. Der recht erhebliche Blutuntergang, der nach Grad und Charakter dem von Lubarsch bei Sepsis-lenta-Kranken gefundenen entspricht, braucht nur erwähnt zu werden.

Die anatomisch nachweisbaren Veränderungen bei der Maus sind ein Ausdruck einer — allerdings zeitlich eng umgrenzten — erheblichen Resistenzsteigerung; denn die geeignete Einverleibung vollvirulenter Streptokokken nach mehrfacher intravenöser Vaccination (mit

grünen Keimen) zeigt, daß die vorbehandelten Tiere einen nicht unbeträchtlichen Schutz genießen.

Vergleichende Experimente, Tiere verschiedenen Resistenzgrades mit hämolytischen vollvirulenten Streptokokken (intraperitoneal) nachzuinfizieren, zeigten, daß geschützte Tiere sich wesentlich anders verhalten als solche, deren Resistenz noch keinen hohen Grad erreicht hat. Hatten wir schon in unsern ersten Versuchen wiederholter subcutaner Einverleibung wenig virulenter hämolytischer Kokken in der Niere



Abb. 2. Bild einer normalen Mäusemilz mit scharfer Sonderung von Pulpa und Follikulargewebe. Giemsa-Färbung. Übersichtsbild.

glomeruläre Reaktionen nach Wesensart der Endothelreaktionen an Leber und Milz erhalten, die in Sklerose übergingen und am Gefäßbindegewebe die Ausbildung von Lymphomen veranlaßten, — so kann die hochvirulente Nachimpfung je nach dem Resistenzgrad und besonderen später noch zu behandelnden Bedingungen zu gar keinen, zu den eben geschilderten Reaktionen oder aber zu echten eitrigen Prozessen, zur Absceßniere führen. Ebenso verhält es sich im Herzen, nur daß hier in sehr bemerkenswerter Weise, wenn auch nur in einem geringen Prozentsatz der sehr zahlreichen Mäuseversuche, das Haften kreisender virulenter Keime an den Klappen oder in den Coronargefäßen zu stärkeren endothelialen Wucherungen, fibrinöser Ausscheidung in das Klappengewebe, das dadurch steif und dick wird, zu stärkeren Thrombosen besonders in den Kranzgefäßen führt. Oder die

schon früher von uns betonte häufige Ansiedlung kreisender Keime im Herzen, d. h. in den feinen Ästen der Kranzgefäße, ruft bei hochresistenten Individuen sehr ausgesprochene interstitielle Reaktionen um die Gefäße hervor, wieder zusammengesetzt aus adventitiell-lymphoiden Elementen. Auch umschriebene Schäden der Gefäßwand sowie anliegender Muskelfasern werden beobachtet. Darüber wird in anderem Zusammenhang ausführlich berichtet.

Ist das Individuum dagegen wenig geschützt, so tritt Eiterung in schönster Form ein. Auch dies noch ein Zeichen gehobener Resistenz, da das ganz schutzlose Tier viel früher stirbt, als es zu diessr Gewebsleistung kommen kann. In den Fällen einer guten Abwehrleistung begegnen wir den verschiedensten Graden örtlicher und in der Milz zu findender makrophag-lymphoider Reaktion. Setzen wir die Einspritzungen lange fort (3—4 Wochen), so kommt es häufig in der Milz zur Verödung der Pulpa, während die unregelmäßig gestalteten Knötchen mehr oder minder gut erhalten bleiben. So wird die Milzhistologie zum Grad- und Zeitmesser des Reizgeschehens in diesem Organ.

Die von uns hier allein in Betracht gezogenen spontanen Mäusecarcinome trafen wir bei 26 Mäusen verschiedener Zucht als mannigfach gelagerte Mammacarcinome an. Eine Reihe davon wurde in ausgedehnten Transplantationsserien auf Mäusen weiter studiert. Dabei leitete uns die allgemeine Vorstellung, daß es histologisch selten ohne weiteres möglich erscheint, bestimmten Zustandsbildern als „Querschnitten“ parallel laufender und miteinander verknüpfter Prozesse ohne weiteres anzusehen, in welchem Verhältnis der Folgeverknüpfung sie zueinander stehen. Auch lassen sich aus scheinbar reinen Wirkungen, wie wir an Hand der Streptokokkenpathologie andeuteten, noch wesentliche Voraussetzungen ihres allgemeinen Zustandekommens entnehmen. Daher gibt jede pathologische Reaktion in einem gewissen Umfange die Voraussetzungen der Veränderungen wieder, welche die Reaktion hervorrufen.

Wenn wir daher gewohnt sind, gewisse Erscheinungen als Folgezustände z. B. von Carcinomen aufzufassen, und diese Anschauung auch ganz richtig sein mag, so muß man doch einmal sehr ernsthaft in Erwägung ziehen, wieweit diese Folgezustände uns nicht Einblicke gestatten in die notwendigen Voraussetzungen positiver und negativer Tumorentwicklung beim spontanen wie beim transplantierten Gewächs.

[Wir müssen ausdrücklich hervorheben, daß der Tumorentwicklung parallelgehende Infektionen ebenso wie voraufgegangene pathologische Prozesse bei unseren Mäusen ausgeschlossen werden konnten, was für die Beurteilung der aufgefundenen Beziehungen eine notwendige Voraussetzung darstellt.]

Nur zwei unserer Originaltumoren zeigten erheblichere Virulenz beim Übertragungsversuch, die sich schnell weiter steigern ließ. (Anfänglich 30, später etwa 70% Ausbeute.) Im allgemeinen waren alle Geschwülste, die uns vorgelegen haben, als „wenig virulent“ zu bezeichnen. An Stellen nicht erfolgreicher Impfung, namentlich nach wiederholten Einspritzungen, kommt es zu stärkeren zelligen Reaktionen, an denen histiogene Wanderzellen und Plasmazellen neben lymphoiden Elementen starken Anteil haben. Dieselben findet man sehr häufig, namentlich bei stärkeren Zerfallerscheinungen an der Peripherie des Tumors, aber auch in geringerer Anzahl sogar in seinem Inneren, seine Gefäße begleitend. [Wir betrachten nur einen ganz kleinen Ausschnitt von Erscheinungen und verweisen besonders auf die zusammenfassende Darstellung von Woglom 1913.]

Edwin Goldmann (1911) hat in seinen Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen aufs genaueste die plasmacelluläre Reaktion bei den Impftumoren (Carcinom, Chondrom) der Maus studiert. Es ist bekannt und des näheren von Goldmann ausgeführt worden, daß auch beim Menschen „Plasmazellen einen konstanten Bestandteil des ‚kleinzelligen Infiltrationswall‘ von Carcinomen in jeder Entwicklungsstufe und jeder Lokalisation darstellen“. Ihre Existenz auch bei den Impfcarcinomen der Ratte und Maus wurde von Da Fano nachgewiesen und zur Grundlage einer weitausschauenden hypothetischen Erwägung gemacht, des Inhaltes, daß sie den „morphologischen Ausdruck eines organischen Verteidigungsprozesses“ darstellen soll.

Goldmann wendet sich sehr ausführlich gegen die Da Fanoschen Ausführungen. Er widmet dem Nachweis große Sorgfalt, daß die Plasmazellreaktionen für Carcinom nicht spezifisch sind, denn sie finden sich z. B. wesentlich stärker bei Chondromen. Zweitens hebt er die Beziehungen örtlicher Reizzustände zu örtlichen Ansammlungen von Plasmazellen hervor. Er glaubt, damit den Nachweis geführt zu haben, daß diese Reaktionen nicht ausreichen, den cellulären Ursprung der Immunitätsreaktionen abzuleiten. Hierin ist ihm unzweifelhaft beizupflichten. Es scheint aber keineswegs dadurch erwiesen, daß nun diese plasmacelluläre Reaktion überhaupt keine Bedeutung für die Abwehrprozesse besäße.

Es ist z. B. von den Entzündungen des Eileiters her bekannt, welch große Rolle histologisch die Plasmazellansammlungen dort spielen, wo der Körper die Bekämpfung eingedrungener Keime, seien es nun Gonokokken (Schridde) oder Streptokokken (Miller), erfolgreich durchführt.

Wir selbst haben den gleichen Nachweis bei der Maus geführt, daß die örtlich erfolgreiche Abwehrleistung gegen Streptokokken allent-



haben — auch ganz übereinstimmend mit den grundlegenden Angaben Königers für die menschlichen Verhältnisse — am Endokard zu ausgesprochen plasmacellulären Polsterbildungen führt. In bester Übereinstimmung mit diesen Befunden konnten wir in systematisch betriebenen Untersuchungen für das Fleckfieber den Nachweis führen, daß die lymphatisch-plasmacellulären peri- und paravasculären Infiltrationen im engsten Anschluß an einen endothelialen Resorptionsprozeß entstehen, welcher unter Untergang der die Abwehr leistenden Zelle auch den eingedrungenen oder aufgenommenen Parasiten vernichtet. Konnte sich diese Anschauung, auf sehr schwierige histologische Untersuchungen gegründet, anfangs nur sehr schwer Anerkennung verschaffen, so sprechen heute die — zwar im Ausgang der lokalen Alteration abweichenden, aber im Prinzip der Entstehung identischen und viel leichter zu erforschenden — Veränderungen des amerikanischen Fleckfiebers auf Grund der Ergebnisse der schönen Untersuchungen Wolbachs durchaus für unsre eigene Darstellung.

Wir sehen aber die örtliche zellige Reaktion übergreifen auf die Milz. Die Reaktionen der Leber schalten wir hier aus unsern Betrachtungen weitgehend aus. Sie gleichen, wie wir schon bei den Streptokokkenerkrankungen erwähnten, prinzipiell und formal denen der Milz. Bei der von uns gewählten subcutanen Transplantation treten sie aber gegenüber der von Goldmann geübten intraperitonealen Verpflanzung durchaus zurück. Goldmann erwähnt in seiner letzten großen Arbeit (1912) die lebhafte Bildung von Plasmazellen in den Malpighischen Körperchen der Milz und ihre Anhäufung im Gebiete der Pulpa. „In einzelnen Fällen ist mir aber eine andre Erscheinung aufgefallen, welche allerdings zu wenig konstant ist, als daß ich sie für einen charakteristischen Milzbefund bei meinen Tieren bezeichnen möchte. Die Pulpa erscheint in ein kern- und zellarmes Bindegewebe umgewandelt zu sein. Ich erwähne ferner, daß in der Milz immuner Tiere sehr häufig ein ungewöhnlich großer Reichtum an ‚Riesenzellen‘ angetroffen wird.“ (E. Goldmann: Neue Untersuchungen 1912.)

Es ist uns sehr wahrscheinlich geworden, daß Goldmann die von ihm gewählte intraperitoneale Verimpfung die Deutlichkeit und Deutung seiner Milzbilder sehr erschwert hat. Für uns war die prinzipielle Parallele begleitend, die sich zwischen den Milzveränderungen bei der chronischen Kokkenabwehr und bei der Verimpfung carcinomatösen Materiales nachweisen läßt. Sie ist kurz dahin zusammenzufassen, daß einer morphotischen Reizung ein Zustand geminderter formaler Leistungsfähigkeit folgt.

Die gestaltliche Reizung äußert sich einmal in Hyperämisierung und in immer stärkerer Wucherung der sinuösen Wand- oder retikulo-



Abb. 3. Carcinommas. Reizungsphase der Milz bei einem Impftumor in der 6. Woche nach der Verimpfung beobachtet. Breite Knötchen. Vermehrung der Riesenzellen.



Abb. 4. Pulpasklerose, beobachtet bei einem Impftumor in der 8. Woche nach der Verimpfung. (Sehr schnell wachsender Tumor Nr. 7 F2.)

endothelialen Zellen; dann in sehr starker Vermehrung der follikulären lymphatischen Elemente. Da wir später noch auf die Ontogenese

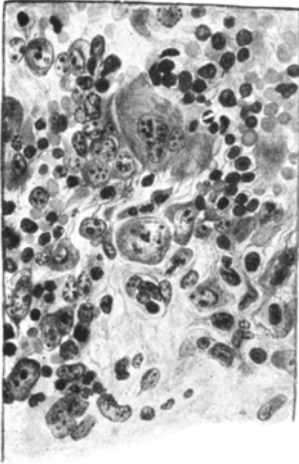


Abb. 5. Carcinommaus. Teil unter der Milzkapsel. Lymphoide Elemente verschiedener Größe bis zu Riesenzellen. Diese und die folgenden Bilder sind auf Grund von nach Giemsa gefärbten Präparaten mittels des Zeichenapparates in Objekttischhöhe ausgeführt. Optik: Zeiss Apochromat Immersion 2 mm, 1,4 num. Ap; Komp.-Ok. 6.

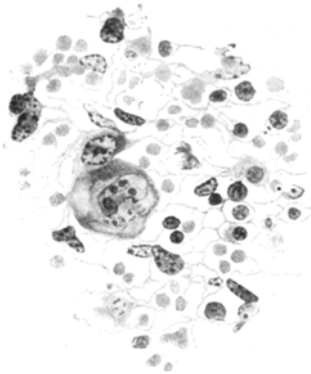


Abb. 6. Ausschnitt aus der blutüberfüllten Pulla. Plasmazellartige Lymphoidzelle und junge Riesenzelle. Endothelmitose. (Sehr schwach färbbar.)

der Milzstruktur eingehen, erinnern wir hier nur an die mesenchymale Entstehung des Organes, während der es zu der Herausbildung eines bindegewebigen Maschenwerkes kommt, aus dem später der retikuloendotheliale Apparat der Milz hervorgeht. Dieser ist daher nur ein besonderen Bedingungen der Zirkulation usw. unterworfenen Teil des großen mesenchymalen Zellapparates. Wie allenthalben in diesem der Proliferation die narbige Verödung folgt, so ist es auch in der Milz, in den Lymphknoten, Nierenglomeruli. Die wuchernden Zellen verlegen sich selbst den Nahrungsstrom, und so kommt es allmählich unter Streckung der Zellen, Rudimentierung von Kern und Plasma dazu, daß die geschwellten Reizzellen in Fibroblasten übergehen: Pulpasklerose. Andererseits sehen wir überall an den Trabekeln und oft in einer dünnen, 8—20 Zellen umfassenden, zusammenhängenden Schicht unter der Milzkapsel eine Reaktion am lymphatischen Gewebe eintreten.

Die bald gedrängten, bald locker gelagerten Lymphzellen zeigen zahlreiche Mitosen. Unter ihnen tauchen zunehmend mehr und mehr größere Zellen auf mit stark basophiler Plasmareaktion und teils noch dicht wolkig gefärbtem, zum Teil aber auch radspeichenartig aufgebautem Kern. Häufig sieht man paranucleär gelegene Vakuolen, auch sonst das Plasma feinschäumig fixiert. Es liegen also Zellformen vor, die Plasmazellen nahestehen oder zum großen Teil sogar typische Plasmazellen vorstellen. Die Zelleiber sind dabei sehr unregelmäßig gestaltet und oft mit langen Fortsätzen versehen. Eine ununterbrochene

Reihe von Zellformen führt dann weiter zu noch größeren Zellen. Die Kerne blähen sich auf, verlieren die ebenmäßig kuglige Run-

und dellen sich zunächst noch wenig auffallend ein. Vorübergehend kann die Innenstruktur abblassen, bald wächst aber der Gehalt stark färbbarer Nucleolarsubstanz, welche in mehr oder minder feinen

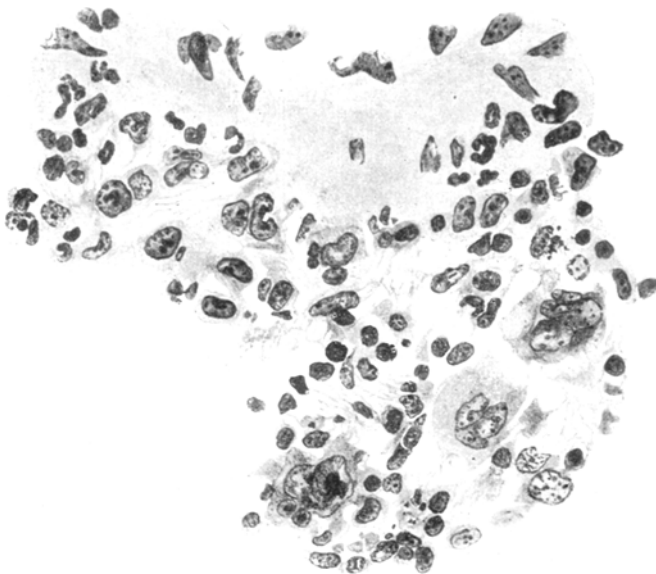


Abb. 7. Ausschnitt unterhalb der Kapsel. Ausgeprägtes Reizbild.



Abb. 8. Einzelbilder von Plasmazellen und etwas größeren lymphoiden Zellen, eine mit mitotischer Kernteilung.

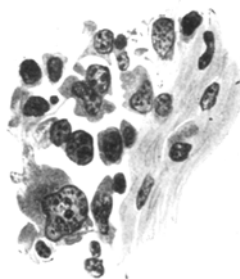


Abb. 9. Zellen an einem Milztrabekel. Verschieden gestaltete lymphoide Zellen, eine größere Zelle zeigt die ersten Andeutungen azurophiler Färbung in einer Zone am Kern.

Brocken in dem wolkigen Kerninhalt verteilt fixiert gefunden wird. Die Basophilie des Plasmas bleibt dabei im allgemeinen gut erhalten. Die zahlreichen Mitosen dieser Zellen, die anfangs noch normal ablaufen, bald aber mit zunehmendem Größenwachstum der Zelle immer verwickeltere Pluripolarität zeigen, fallen durch stärkere Färbung gegenüber den endothelialen Teilungsfiguren auf. Wo — wie es häufig beobachtet

wird — Blutabbaupigmente gestaut werden, vermißt man sie in den lymphoiden Zellen und ihren Abkömmlingen und findet sie in den eigentlichen Pulpazellen, den retikuloendothelialen Elementen.

Während im Laufe der uns hier angehenden pathologischen Prozesse die große Mehrheit der lymphoiden Zellen auf einer Entwicklungsstufe verharret, die normalen großen Körperzellen entspricht, mit großen runden oder mäßig gebuchteten Kernen von der beschriebenen und aus

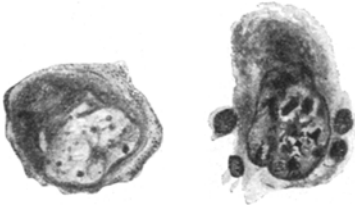


Abb. 10. Junge Riesenzellen mit typisch basophiler Randzone.

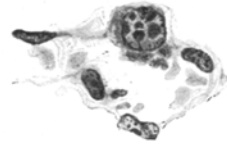


Abb. 11. Fortsatzbildung an einer großen Plasmazelle.

den Abbildungen ersichtlichen Beschaffenheit, geht ein Teil (wie bereits hinsichtlich der Mitosen angedeutet wurde) in der Umbildung weiter. Es tritt zunächst in umschriebenem Bezirk am Kern eine wolkig azurrote Einlagerung im Giemsapräparat zutage, die sich mehr oder minder unregelmäßig und streifig in dem basophilen Protoplasma ausbreitet.



Abb. 12. Phagozytose basophiler Tropfen durch eine Zelle eines Sinus.

Dabei wächst das Zellvolum noch immer, die Zelle vermag sich auch noch in unregelmäßiger Weise zu teilen. Häufiger allerdings sind mehrspindlige Kernteilungsfiguren, die nur zu einer Fragmentation des Gesamtkernes innerhalb des Zelleibes führen. Schließlich umgibt das basophile Protoplasma oft wie ein Sekretbecher die azurophil durchtränkte Zone, in der der Kern zu liegen pflegt. Derartige

Zellen sind in den Milzen sowohl der mit Kokken infizierten wie der Carcinommäuse in den mannigfachsten Formen anzutreffen. Schließlich schwindet der Rest des basophilen Zelleibes, es bleibt nur eine mächtige azurrot gekörnte Masse, die den Kern umgibt, der jetzt alle bekannten Züge des typischen Megakaryocyten angenommen hat. Daneben sieht man gleiche Riesenzellen mit ganz kümmerlichen völlig chromatolytischen Kerntrümmern, Zellen mit mächtigem Zelleib und solche, die fast nur aus dem Kern mit spärlichen Plasmaresten bestehen. All diese Beobachtungen wurden ausschließlich an lebenswarm fixiertem Material angestellt, so daß postmortale Veränderungen durchweg auszuschließen sind. E. Goldmann hat als erster darauf hingewiesen, daß die Plasmazellen Fortsätze mit Endknospen bilden, die sich als „selbständige Körnchen und kugelförmige Gebilde“ abstoßen. Sie gelangen, wie wir selbst durchaus bestätigen können, in die Blutgefäße, wo ihr färberischer

Nachweis leicht gelingt, und werden auch von endothelial-makrophagen Zellen phagocytär aufgenommen. Sodann konnte Goldmann aufs deutlichste verfolgen, „wie der knopfförmige Fortsatz der Plasmazellen die Gefäßwand derartig durchsetzt hatte, daß das Ende im Lumen des Gefäßes sich befand, während der den Zellkern enthaltende Plasmaabschnitt noch extracellulär gelegen war“. Er hebt, wie unsre vielfältigen Beobachtungen uns gezeigt haben, mit Recht hervor, daß sich auf diese Weise der Zelleib der Plasmazelle rudimentieren kann. Weidenreich (1911) hat gleichfalls bereits in seiner kurzen Zusammenfassung über die „Blutkörperchen und Wanderzellen“ hervorgehoben, „daß die Plasmazellen nicht als dauernde Differenzierungen der Lymphocyten anzusehen sind, sondern eine passagere Erscheinungsform darstellen, der wahrscheinlich die Aufgabe zukommt, besondere Stoffe zu verarbeiten und in gelöstem Zustande oder in Form von Substanzabschnürungen wieder an die Umgebung abzugeben“. Das sind natürlich zunächst Ausdeutungen\*).

Marchand (1901) hat in seinen Untersuchungen über den „Prozeß der Wundheilung“ betont, daß die Plasmazellen sich vornehmlich dort finden, wo der chronisch entzündliche Prozeß sich noch in den ersten Anfängen befindet, zurücktreten, wo die Infiltration weiter fortgeschritten ist. „Eine Trennung der sog. Plasmazellen von den kleinen lymphocytenartigen Zellen der sog. kleinzelligen Infiltration ist nicht ausführbar; beide gehen ineinander über.“ Auch Schaffer, auf den sich auch Goldmann bezieht, kommt zu dem Schluß, daß es sich bei den Plasmazellen um funktionelle Fortentwicklungsstadien von Lymphocyten handelt, welche der Fortschaffung und intracellulären Verarbeitung von Zerfallsmaterial dienen. Auch diese Aussage ist natürlich hypothetisch, und es muß im Sinne Vaihingers unsre Aufgabe sein, „sie aus dem Felde der Möglichkeiten über das der Wahrscheinlichkeiten in das der Tatsächlichkeiten“ zu führen (J. Schultz). In erster Linie läßt sich gegen diese Anschauung einwenden, daß der Nachweis der „Fortschaffung“, des Charakters der Plasmazellen als Transportzellen nicht in genügendem Umfange geführt ist. Für die „histiogenen Wanderzellen“, früher von ihm Pyrrhollen genannt, hat Goldmann ihn geliefert. Diese scheinen aber zum mindestens im postfötalen Leben nicht mehr in einem unmittelbar genetischen Zusammenhang zu stehen, wie z. B. auch dem Verhalten der Blutpigmentspeicherung gegenüber zu entnehmen ist. Unter genetischem Zusammenhang wollen wir hier verstehen, daß eine Zellform unschwer

\*) Es sei auf die Angabe von Bunting verwiesen, wonach in einigen Fällen der epidemischen Influenza im Blutausschlag Bilder gesehen wurden, die als Abschnürung plättchenähnlicher Gebilde von plasmareichen Lymphzellen gedeutet werden konnten.

in die andre übergehen kann. Andererseits kann aber auch gar nicht bezweifelt werden, daß Zellen vom Typus echter Plasmazellen zuweilen sogar in großer Anzahl z. B. bei Röteln, vgl. bei Naegeli) im strömenden Blut gefunden werden.

Viel gesicherter als ihre Leistung als Stoffwechselkurier ist die Annahme einer resorptiv-sekretiv-abbauenden örtlichen Tätigkeit, wie aus der Gesamtheit der histologischen Erfahrungen abzuleiten ist, eine Ausnahme, welche auch durchaus in der Richtung jener Vorstellungen liegt, welche den Lymphocyten bei verschiedenen Infektionskrankheiten eine aktive fermentative Leistung in den Heilbestrebungen des Körpers einräumen möchten. (Vgl. zuletzt bei Bergel 1921.)

[Ich möchte allerdings ganz im Sinne der von Schilling erhobenen Einwände meinen, daß es nicht ohne weiteres gerechtfertigt erscheint, lymphocytäre und zweifellos makrophage, d. h. histiocytäre Elemente als wesensgleich zu behandeln. Wenn früher hierüber mangels ganz strenger mikroskopischer Unterschiede eine Diskussion möglich war, und dementsprechend die Meinungen der Forscher auseinandergingen, so hat die vitale Speicherung saurer Farbstoffe ein jederzeit zu benutzendes Mittel an die Hand geben, die Indikatoren zu schaffen, die an der Grenze des Normalen durch Speicherung von Blutabbauschlacken übernommen werden. Es ist ganz unzweifelhaft, daß ein überwiegender Teil der von Bergel abgebildeten Zellformen echt makrophager Natur ist und von den Zellen der Milchflecke abstammt, deren Elemente wohl dem Endothel wesentlich näher stehen, als den lymphocytären Blutzellen. Gleichzeitig kommen wir damit auf die Abschnürungsphänomene und die Verteilung der Plasmazellen zurück.]

Die Abschnürung von Teilen des Zelleibes kann weder unter dem Gesichtspunkt des Zweckes noch dem der Zufälligkeit betrachtet werden. Ist das Phänomen vielmehr derartig verbreitet, wie bei den Plasmazellen, so muß man die Tatsache als solche hinnehmen und die Frage stellen, was sie möglichenfalls bedeutet, und wenn wir sie nicht beantworten können, ob sie nicht Parallelen im Organismus hat, die zur weiteren Aufklärung herangezogen werden können. Eine solche besteht in den Lebenserscheinungen der „Myeloplaxen“, der „Knochenmarksriesenzellen“. Sie ist um so wertvoller, weil durch den von uns geführten Nachweis der Ableitbarkeit dieser ganz einzigartigen Gebilde von lymphoiden Stammzellen die hier wie dort zu beobachtenden Abschnürungserscheinungen in die Kategorie homologer Bildungen treten. Die Annahme liegt aber nahe, daß es sich nicht nur um gleichsinnige, homologe, sondern auch um gleichwertige, analoge oder funktionell vergleichbare Prozesse handelt. Denn die infektiösen wie die tumorhaften Gelegenheiten bestimmten Charakters führten in der Maus in gleicher Weise in der Milz zu plasma-

cellulären und gigantocellulären Proliferationen, und diese stellen nur eine besondere Ausprägung und Fortbildung der ersten dar. Die Maus bietet für diese Verhältnisse ein unentbehrliches Studienobjekt, da bei den in Frage stehenden pathologischen Abläufen diese Reaktionen in ihrer Milz sehr regelmäßig und in größter Ausbreitung erfolgen, während andererseits die bei anderen Organismen das histologische Bild verwickelnden myeloischen und leukocytären Elemente ganz zurücktreten, praktisch oft fehlen (vgl. hierzu die Abbildungen). Auch das gleichfalls zum Studium mit Erfolg herangezogene Meerschweinchen bietet selten so günstige Strukturen, hier ist auch die gigantocelluläre Reaktion nicht in gleicher Weise leicht und reichlich beobachtet worden, wenn auch im Prinzip (gegenüber dem Menschen und dem Hund z. B.) die Bildungsfähigkeit der Milz die gleiche ist wie bei der Maus.

Über die Entstehung und die funktionelle Bedeutung der Riesenzellen herrschen noch vielfach Unklarheiten. In dem Lehrbuch von Aschoff geben Borst und Schridde an verschiedenen Stellen der Meinung Raum, sie pflanzten sich durch mitotische Teilung, also aus ihresgleichen fort. Auch bei der Maus gelingt es unter normalen Verhältnissen nicht, die Cytogenese dieser Gebilde aufzuklären; wir sind dazu nur befähigt, weil sich bei diesem Tier unter den besprochenen Bedingungen diese Bildung überstürzt gleichsam und zusammengedrängt auch in der cytologisch leicht zu verarbeitenden Milz vollzieht. Es ist nach unsern Beobachtungen sehr wahrscheinlich, daß im allgemeinen die vollentwickelte Riesenzelle bei starker Inanspruchnahme zugrunde geht und keinesfalls imstande ist, noch erfolgreich Teilungsvorgänge einzugehen. Jedenfalls gilt dies für jene Reizzustände, die die Differenzierung dieser Zellgebilde nach Extensität wie Intensität gewissermaßen auf die Spitze treiben, während bereits hervorgehoben wurde, daß gewisse jugendliche Riesenzellen sehr wohl einer gewissen Vermehrung durch Zellteilung unterliegen können. Die mögliche Entstehung der eigenartigen polymorphen und polyvalenten Riesenkerne durch eine Dissoziation der Teilungsleistungen von Centriol, Kern und Plasma soll hier als wohlbekannt nicht weiter ausgeführt werden. F. Levy gibt neuerdings an, in mehrfacher Wiederholung bei Knochenmarksriesenzellen Kernteilung — Verschmelzung — Teilung beobachtet zu haben; aber diese Befunde, die einen Ausdruck der in der Zelle herrschenden Unordnung darstellen können, berühren unser Problem nicht. Sie mahnen nur noch zu größerer Vorsicht in der Deutung histotechnischer Zustandsbilder als Anzeichen einer echten Zellteilung. Auch beim Menschen findet man (vgl. bei Schridde) bei nicht völlig metamorphosierten Riesenzellen nicht ganz selten, ganz wie bei der Maus und beim Meerschweinchen, den „basophilen, granulafreien Randsaum“, den Rest des ursprünglichen Zelleibes. Wir sehen hierin



einen Hinweis auf eine gleichartige Entstehung in beiden Fällen. Die Morphologie dieser Gebilde, d. h. das Wesen und Zustandekommen ihrer Form, muß daher noch eingehender behandelt werden.

M. Heidenhain (1907) hat die von Howell so benannten Megakaryocyten in seiner „allgemeinen Anatomie der lebendigen Masse“ fast ausschließlich rücksichtlich ihrer Zentren behandelt. Während die meisten Gewebszellen dem normalen Rhythmus der Gestaltung unterworfen sind, in Heidenhains Wortgebung *orthomorph* sind, weichen diese *heteromorphen* Gebilde von dem sonst gültigen Schema ab, indem sie in eigenartiger Weise eine Vielzahl von Centriolen verbinden mit eigenartigen schalen- und hohlkugelförmigen Kernen, die nach den Erfahrungen des Verfassers am Kaninchen „aus Leukocyten durch interkurrente Mitosen hervorgehen, welche jedoch nie zur Teilung führen, sondern . . . von der Muttersternfigur an rückläufig werden“. „Charakteristisch ist hierbei für den Kern, 1. daß die Chromatinvermehrung offenbar nach jeder Mitose aufs neue einsetzt; 2. daß nach jeder Mitose die Nucleolen *de novo* entstehen und zwar jedesmal in größerer Anzahl. Es korrespondiert also die Massenzunahme des Chromatins mit der Zunahme der Nucleolarsubstanz.“

Die Verhältnisse der Nucleolen sind unzweifelhaft sehr bemerkenswert und werden bei der sehr großen Schwierigkeit einer Analyse des Zellgeschehens durch vergleichend morphologische Betrachtungen gefördert. Arthur Meyer (1920) hat kürzlich in seiner „Analyse der Zelle“ für die Eizellen das regelmäßige Verhalten festgestellt: Die Nucleolen dotterarmer Eier besitzen ein relativ kleines, die dotterreicher ein relativ großes Gesamtvolum. Er betrachtet die Substanz der ergastischen Nucleolen als einen Reservestoff, welcher ganz allgemein zum Betrieb eines jeden Protoplasten nötig ist. Die verschiedensten Forscher stimmen darin überein, daß die Zu- und Abnahme der Nucleolarsubstanz dem allgemeinen Stoffwechsel der Zelle entspricht. Wenn den Zellen reifer Individuen zumeist eine bestimmte Kernplasmarelation zukommt (R. Hertwig, vgl. auch R. h. Erdmann), so wird diese in gerade den Pathologen interessierender Weise gestört, einmal durch das Eindringen von Parasiten (Siedlecki 1911), wie wir selbst für die endothelialen Abwehrleistungen bei Kokkeninfektionen oder bei der Infektion der Nierenepithelien mit *Clossiella* beobachten konnten —, dann durch abnorm gesteigerten Umsatz der Zelle, und hierin liegt die Parallele zwischen den Erscheinungen z. B. bei dotterreichen Eiern einerseits, der gestaltlichen Entwicklung der Plasmazelle und ihrer Abkömmlinge andererseits.

Wir sind also in unserm Falle bis zu einem gewissen Grade berechtigt, aus der Kernstruktur und ihren Wandlungen vom dichten

Lymphoidzellenkern über den aufquellenden Radspeichenkern zu den groß und größer werdenden, sich höhlenden und buchtenden und kerbenden, immer größere Oberfläche und immer reicheren Nucleolarbestand entwickelnden Kernen ausgebildeter „Riesenzellen“ den Schluß zu ziehen, daß diese gestaltlichen Wandlungen intensivste Leistungen der Zelle widerspiegeln. Aber hier handelt es sich im wesentlichen wenigstens nicht um die Bewältigung phagocytärer und ähnlicher Aufgaben der Resorption mikroskopisch nachweisbarer Gebilde, sondern allem Anschein nach eher um die Bewältigung von Aufgaben, welche die kreisenden Körpersäfte an die Zellen stellen. Damit mag auch die von anderen und uns beobachtete Häufigkeit kleinerer und größerer Zellsaftvakuolen in den Plasmazellen wie in den Jugendformen der Riesenzellen zusammenhängen.

Über die Ursachen des „heteromorphen“ Verhaltens der Riesenzellen, richtiger über die eigenartige Entfaltung gewisser lymphoider Zellen zu solchen, wissen wir zunächst nichts Unmittelbares. Es scheint aber recht bemerkenswert, daß wir eine ähnliche Störung der normalen, d. h. art- und gewebsspezifischen Beziehungen zwischen Zellwachstum und Zellteilung allenthalben dort beobachten, wo wir Zellen unter ungewöhnliche Stoffwechselverhältnisse geraten sehen. Wir finden sie daher bei chronischen Entzündungen, besonders wenn die Zellen selbst von Infektionserregern befallen werden (Tuberkulose, Syphilis, Rotz usw.), überhaupt bei allen gesteigerten Absorptionsleistungen (Fremdkörperriesenzellen, Osteoclasten), wobei vielfach schwer von Regenerationerscheinungen (Gefäßsprosse als Resorptionsorgane nach Schaffer; ebenso manche Riesenzellen, sogar in Tuberkeln, vgl. Lubarsch) zu trennende Bilder gesehen werden. Die gleichen Ursachen, die wir an der Wurzel der Plasmazellreaktion finden, leiten also die als abnorm erscheinenden Hypertrophien der Knochenmarkriesenzellen und ähnlicher Elemente ein. Die plasmacelluläre Reaktion ist damit in den Prinzipien ihres Zustandekommens und in der Art ihrer Ausbreitung im Organismus verständlich, wenn auch eine völlige Klärung eine spätere physiologische Analyse dieser Zellen voraussetzt. Die gigantocelluläre Reaktion kann als schon „normal“ durch die Stoffwechselreize gegebene, unter bestimmten „pathologischen“ Bedingungen wesentlich verstärkte Fortbildung der plasmacellulären betrachtet werden, die wiederum in ihrem Zustandekommen allgemeinen Prinzipien der Zelleistungen unter krankhaft gesteigerten Anforderungen entspricht\*).

Es liegt einer physiologischen Betrachtung der Relation, die ganz allgemein zwischen Orten der Resorption und lymphadenoide Gewebe

\*) Hierzu wird die zweite Mitteilung experimentelle Unterlagen geben.

besteht, nahe, den Milzbau und die Milzentwicklung unter diesen Gesichtspunkt zu fassen. Die Pulpa ist das normale Resorptionsorgan im Kreislauf verbrauchter Blutkörperchen. Im dritten Embryonalmonat füllen sich die venösen Milzräume bereits stärker mit roten Blutkörperchen, so daß das Organ seine blaurote Farbe annimmt. Naegeli hebt ausdrücklich hervor, daß Blutuntergang und Pigmentbildung in Makrophagen der Erythropoese in der Milz stets parallel geht, „ebenso die Zahl der Riesenzellen“. „Bei 24 cm langen Embryonen ist die Funktion eine recht intensive“, (Naegeli). Zu gleicher Zeit etwa werden ganz unsern allgemeinen physiologischen Erwartungen entsprechend nach Minot die Malpighischen Körperchen mikroskopisch sichtbar (vgl. Bromann).

Es ist unverkennbar, daß die Ausbildung der „chromatischen“ oder azurophilen Substanz, richtiger der unbekannten Veränderung, welche diese Färbung bedingt, außerordentlich an die Dotterbildung in manchen Eiern erinnert (vgl. Korschelt und Heider, 1902). Dies drückt sich nicht allein in den frühesten Stadien ihrer Entwicklung aus, sondern auch in der späteren Ausbreitung, die u. a., wie bei manchen Eiern, noch ein körniges „Exoplasma“ erkennen läßt. Ebenso wie man, besonders früher, innige, mikroskopisch erkennbare Beziehungen zwischen Kern und Dotterbildung annahm, hat Pappenheim (nicht Benda, wie Naegeli irrtümlich angibt) bei den Lymphocyten die Azurgranula als „chromidiale Kernsekretion“ auffassen wollen. Unserer Ableitung entsprechend dürfte man dann auch die gleiche Annahme für die Riesenzellen machen. Jedoch scheint uns durch eine derartig symbolisierende Umschreibung mikroskopischer Bilder für die Erkenntnis nicht allzuviel gewonnen.

Unsere histogenetische Ableitung bildet eine volle Bestätigung der von Maximow (1909) angegebenen Entstehung der Megakaryocyten (gleichzeitig mit Erythroblasten) aus Lymphocyten durch Hypertrophie von Plasma und Kern\*). Minot (1911) erwähnt, daß Wright bei jungen Embryonen von Säugetieren im Blut kreisend kleine Zellen antraf, „die in ihrem färberischen Verhalten und im Bau ihres Cytoplasmas den Riesenzellen späterer Stadien sich ähnlich zeigen, doch aber an Größe nur den roten Körperchen gleichkommen“. „Nach Maximow

---

\*) Es sei nur kurz darauf hingewiesen, daß auch die Darstellung von Kiyono und Nakano in wesentlichen der hier vertretenen Auffassung entspricht. Auch diese Arbeit gelangte erst kürzlich durch die Freundlichkeit des Herrn Professor Kiyono in unsere Hände. Im übrigen werden natürlich ähnliche Anschauungen in der hämatologischen Literatur seit langem verfochten. Wir können hier auf die Pappenheimschen Besprechungen in den *Folia haematol.* und besonders auch auf das Lymphocytenreferat von Marchand (*Dtsch. Pathol. Ges.* 1913) verweisen.

entstehen die Riesenzellen beim Kaninchen und andern Säugetieren aus den primitiven Mesamöboiden („primitiven Wanderzellen“), wodurch die Ansicht Wrights bestätigt wird.“ (Minot.)

Es ist nach unsern Ausführungen kaum mehr nötig, in eine Erörterung darüber einzutreten, ob die Megakaryocyten dem myeloischen oder lymphatischen System zuzurechnen sind, oder ob sich diese Frage dadurch erledigt, daß wir als Ausgangspunkt auch ihrer Entwicklung die „Mesamöboiden“ annehmen. Ihre (der Megakaryocyten) Entwicklung geht derjenigen zweifellos lymphatischer Zellen parallel, so daß man — wenn man eine direkte Ableitung vermeiden möchte — nur sagen könnte, daß sich beide aus dem gleichen zelligen Blastem entwickeln, das unter den hier bestehenden Versuchsbedingungen jedenfalls keine leukocyitären Zellen aus sich entstehen läßt, obwohl das gleiche Zellager unter anderen Bedingungen unzweifel-

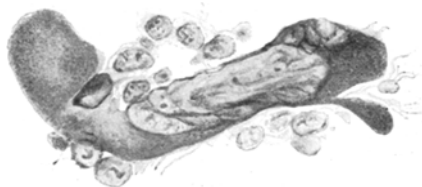


Abb. 13. Voll ausgebildete Riesenzelle.

haft auch Fortbildung in der Richtung der Erythropoese oder Leukopoese zeigen kann. Das zunächst umschriebene Auftreten färbbarer Substanz im Zelleib teilen die Riesenzellen mit gekörnten Blutzellen. Mit der Färbbarkeit selbst kann man aber histogenetisch-differentialdiagnostisch nach dem übereinstimmenden Urteil erfahrener Forscher (Minot, Nägeli) nichts anfangen. „Bis jetzt fehlt der Beweis gänzlich, daß die Färbung in diesem Falle morphologische Bedeutung hat oder auch nur einen Rückschluß auf chemische Spezifität der Körnchen gestattet“ (Minot). Zweifellos muß man auch in der Verwertung der verschiedenen Formen der Phenolreaktion in genetischer Hinsicht vorsichtig sein. Allerdings entsprechen die tabellarischen Angaben Kiyonos unserer vorwiegend auf andere Charaktere gegründeten Ableitung. Andererseits bestehen hier Widersprüche, die eine erneute Untersuchung unter Berücksichtigung der neueren Angaben Loeles nötig erscheinen lassen. Für unsere Betrachtung genügt unzweifelhaft die Feststellung, daß den Riesenzellen unserer Beobachtungsreihe, ebenso wie den Blutplättchen stabile Oxydasen, d. h. formolbeständige naphtholpositive Granula abgehen. Den labilen Zelloxydasen Gierkes kommt aber unzweifelhaft keine derartige Bedeutung zu, daß sie die Einordnung irgendwelcher Zellen in diese oder jene Gruppe durch Vorhandensein oder Fehlen ermöglichen.

Jedenfalls kann man bezüglich der Riesenzellbildung in der Mäusemilz unter pathologischen Umständen folgendes aussagen:

1. Die Bildung entsteht außerhalb der sinuösen Räume und geht nicht von retikulo-endothelialen Elementen, sondern von einem stets nachweisbaren Lager lymphoider Zellen, aus.

2. Sie geht einer Wucherung dieser Zellelemente parallel, wobei das gegenseitige Verhältnis durch die pathologische Gesamtlage bestimmt wird.

3. Die farbwolkige Einlagerung entsteht innerhalb eines oft stark basophilen Protoplasten. Dies läßt sich bei allen jugendlichen Formen feststellen. Die basophile Hülle bleibt auch in späteren Stadien der Ausdifferenzierung oft in mehr oder weniger deutlichen Resten erhalten, um schließlich ganz zu verschwinden. Welche Bedeutung einer sehr zarten, leicht schrumpfenden, hyalin erscheinenden äußersten Schicht zukommt, die auch bei der Maus zuweilen sichtbar ist, läßt sich noch nicht mit Bestimmtheit sagen.

Helly hat auf der Naturforscherversammlung 1908 die pathologischen Wucherungen der Knochenmarksriesenzellen (Megakaryocytomatosen) ausführlich besprochen. Bereits aus der Zusammenstellung Aschoffs geht hervor, daß ursächlich Prozesse in Frage kommen, die zu Zelluntergang im Organismus führen, „wobei Lösungsprodukte dieses untergehenden Materiales teils unmittelbar, teils durch Vermittlung der Lymphbahnen in die Blutzirkulation und daher auch ins Knochenmark gelangen müssen“. „Wir hätten sonach in den Megakaryocyten jene Elemente zu erblicken, welchen die Verarbeitung in die Blutzirkulation gelangter Produkte absterbender oder mortifizierter Gewebelemente zufällt, so daß gegenüber den andern Blutzellen eine Art Arbeitsteilung vorhanden wäre, wie in so vielen andern Beziehungen im Organismus.“

Danach könnte man die Plasma- und Riesenzenen als reine Resorptionszellen des Mesenchyms auffassen. Da aber die Resorption sich auf art-, körper- oder gewebefremde Elemente erstreckt, auf kranke oder dem Partialtode [R. Hertwig\*)] verfallene Körperbestandteile, so handelt es sich unzweifelhaft um eine Erscheinung, welche als ein immunisatorisches Geschehnis aufzufassen ist. Immunität fällt für uns, wie dies Pfeiffer kürzlich noch in seinem Lehrbuch zum Ausdruck gebracht hat, zusammen mit der Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegen ein „Antigen“, gleichgültig ob belebt oder nicht. Alles, was aber Störungen ausgleicht, oder in Verbindung mit diesen Ausgleichsversuchen (denn die Immunitätslehre umfaßt ja nicht allein die erfolgreichen Reaktionen!) in Gang gesetzt wird, ist in diesem Sinne immunisatorisches Geschehen.

Die Durchforschung der Tierexperimente hat uns gelehrt, daß sogar die unmittelbar resorptive Leistung (des Endothels) nur eine sehr geringe zu sein braucht, wie z. B. bei den Reaktionen am Endokard streptokokkenkranker Mäuse, so daß man darauf hingewiesen wird, daß die lymphatischen Zellen der sekundären plasmacellulären Reaktion über

\*) Von „partielltem Tode“ in Analogie des allgemeinen Todes hat wohl zuerst Bichat (1800) in seinen physiologischen Untersuchungen gesprochen.

das unmittelbar nötige Maß hinaus aktiviert werden. Auch dies ist bekanntlich ein Wesenszug immunisatorischer Prozesse. Wir sehen, wir knüpfen an das Leitmotiv Ehrlichs an, daß „die Immunitätsreaktion nur die Reproduktion gewisser Vorgänge des normalen Stoffwechsels ist, und daß ihre anscheinend so wunderbare Zweckmäßigkeit nichts anderes darstellt als das Widerspiel uralter Protoplasmaweisheit“ (1904).

Die bisher allein zugängliche Grundlage des funktionellen Verständnisses der Riesenzellen bilden die Abschnürungserscheinungen, die von Wright zuerst beschrieben und zu der Entstehung von Blutplättchen in einleuchtende, von Ogata bestätigte Beziehung gebracht worden sind. Auf Grund einer in unserm Laboratorium von Klaschen durchgeführten Untersuchung haben wir uns davon überzeugen können,

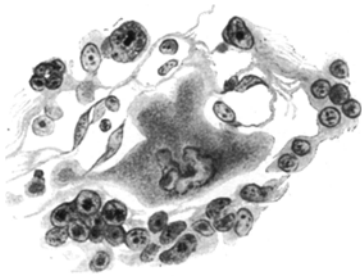


Abb. 14. Fortsatzbildung einer typischen Riesenzelle in einen Milzsinus mit Abschnürung.

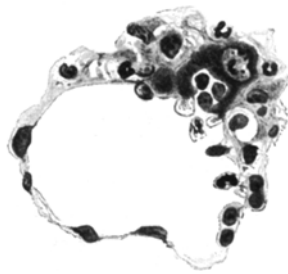


Abb. 15. Plättchenabschnürung von Riesenzelle in einen Sinus. Der Megakaryocyt umlagert 3 Lymphzellen mit seinen Fortsätzen.

daß einmal Abschnürungen der beschriebenen Art unzweifelhaft in reichstem Maße auftreten, daß in „überreifen“ Riesenzellen der ganze Zelleib, wie es Ogata abgebildet hat, sich parzelliert, derart daß die kleinsten Elemente von Blutplättchen in keiner Weise zu unterscheiden sind. Vielfach sah ich die Riesenzellen unmittelbar die Sinus umgreifen, wobei sich (in einer Abbildung wiedergegeben) in die Sinus nicht allein größere Abschnitte ihres Leibes, sondern auch kleinste, völlig Plättchen gleichende Elemente abschnüren: sezerniert werden. Dabei zeigen diese auf das allerdeutlichste die Unterteilung in „Chromomer“ und „Hyalomer“, in chromatische Binnenzone und hyaline Hüllschicht! Weiter haben uns diese Beobachtungen an bestfixiertem Material niemals Bilder geliefert, die im Sinne einer erythrocytogenen Abstammung der Plättchen sprächen, wie sie von V. Schilling mit so großem Nachdruck vertreten wird. Aber selbst wenn wir einen Augenblick annahmen, die Blutplättchen wären nicht identisch mit diesen Produkten der Gigantocyten, so bliebe die höchst bemerkenswerte und viel zu wenig studierte Tatsache bestehen, daß stets, je nach dem Zustande des Individuums, bald mehr, bald weniger Riesenzellsubstanz im Blute

kreist; d. h. der Prozeß des Kreisens dauert nicht sehr lange, da sich verfolgen läßt, daß diese sehr klebrigen Plasmateile leicht adhäreren und reichlich von Endothelien aktiven Charakters aufgenommen werden. Wir sind auf Grund sehr ausgedehnter Beobachtungen der gleichen Meinung wie Naegeli, daß die Identität der Plättchen mit den Abschnürungen der Riesenzellen anzunehmen ist, wenn es überhaupt irgendwie gestattet erscheint, derartige Schlüsse auf morphologische Charaktere aufzubauen, und wenn wir den auch von Naegeli hervorgehobenen und von uns für das Versuchstier immer wieder festgestellten Parallelismus der Plättchenzirkulation und der Riesenzellreizung Beweiskraft beimessen dürfen.

Es ist äußerst bezeichnend, daß man bei dem Studium dieser Vorgänge an der Maus gar nicht selten sieht, daß bereits in azurophiler Umwandlung begriffene Zellen auch von dem noch tief basophilen Teil ihres Leibes Fortsätze abschnüren, die also den von Plasmazellen gelieferten durchaus entsprechen. Plättchenartige Gebilde entstammen also wenigstens bei der Maus unzweifelhaft auch Plasmazellen, wenn sie sich auch durch ihr färberisches Verhalten sowohl frei im Gefäß, wie bereits von Makrophagen aufgenommen, von den typischen Blutplättchen unterscheiden lassen. [Vgl. den oben gegebenen Hinweis auf Bunting\*)].

Hier muß noch einmal des Momentes der Verteilung der reagierenden Zellen (Plasma- und Riesenzellen) bei der Maus gedacht werden. Wir sahen, daß der schnell und intensiv einsetzenden örtlichen Zellreaktion später und immerhin mit einem gewissen „Übertragungsdekrement“ die von uns vornehmlich studierte Milzreizung folgt. Ganz wie bei der primären örtlichen finden sich auch bei der sekundären „allgemeineren“ Reaktion nebeneinander die makrophag-endothelial-pulpöse und die lymphatisch-plasmacellulär-follikuläre Komponente.

Von den lymphatisch-plasmacellulären Wucherungen kann man mit voller Sicherheit sagen, daß sie im wesentlichen autochthone Vorgänge im Milzgewebe vorstellen, vermittelt durch die Zirkulation des Blutes, da die regionären Lymphknoten im allgemeinen an diesen Veränderungen keinen sehr starken Anteil nehmen (vgl. bei Goldmann).

Beim Menschen spielt bekanntlich eine heterotope Bildung von Knochenmarksriesenzellen keine große Rolle. Die Verschleppung von Riesenkernen und degenerierten Knochenmarksriesenzellen ist aber „von allen Gewebszellenembolien entschieden die häufigste“

---

\*) Auch R. Stahl (Münchn. med. Wochenschr. 1921) beschreibt letzthin beim Menschen junge basophile Blutplättchen, die er von Megakaryocyten ableitet. Wir hätten demnach bei Mensch und Maus entsprechende Verhältnisse: 1. Eigentliche oder azurophile (Riesenzell-) Plättchen, 2. basophile unreife (Riesenzell-) Plättchen, 3. plättchenartige Plasmazellenknospen.

(Lubarsch). Aschoff hat zuerst nachgewiesen, daß es nicht mechanische, sondern chemische Umstände sind, die für die verstärkte Ausschwemmung ursächlich in Betracht kommen. Die Untersuchungen von Lubarsch, Lengemann und P. Foa führten weiter zu einer klaren Auffassung von den verschiedenartigen Veranlassungen der Knochenmarksriesenzellenembolien, die Lubarsch zusammenfaßt als:

1. Reizung des Knochenmarks durch Bakterien oder ihre Gifte;
2. Zerfall von normalen oder krankhaften Körperzellen in der Blutbahn;
3. Resorption positiv chemotaktischer Stoffe von irgendeiner Stelle des Körpers aus.

Bei dem Meerschweinchen kann man bereits viel deutlicher als bei der Maus erkennen, daß bei der überstürzten Bildung von Riesenzellen große Fetzen von ihnen wie auch ganze Individuen in die sinuösen Knochenmarksräume geraten, so daß wir umgekehrt auch durchaus begründet behaupten dürfen, daß der Prozeß auch der embolisierenden Ausschüttung dieser Elemente beim Menschen in vielen Fällen als ein Anzeichen vermehrter Ausbildung gelten darf.

Die Parallelen sind also sehr weitgehend und für die menschliche Pathologie wertvoll. Wir möchten nur auf die letzte Darstellung bei Naegeli verweisen. Er konnte „im Blut bei Myelose mit massenhaft Knochenmarksriesenzellen Protoplasmakugeln dieser Riesenzellen und alle Übergänge zu Plättchen nachweisen und die volle morphologische und färberische Übereinstimmung der azurophilen Granulation in den Megakaryocyten und Plättchen in gleichem Medium beweisen. Kaznelson sah diese Abschnürung auch im strömenden Blut. Wir verstehen jetzt auch, wieso nicht selten viel größere Plättchen (Riesenplättchen), wurstähnliche Gebilde (Plättchenwürstchen) und enorm lange Plättchenschwänze (bis 30—40  $\mu$  Länge) im Blut gefunden werden, und daß derartige Anomalien besonders bei großem Plättchenreichtum (Hyperaktivität der Riesenzellen des myeloischen Systems) wie bei Myelosen und Chlorosen und anderen Anämien in der Rekonvaleszenz gefunden werden.“

Wir sehen also, daß das hervorgehobene übereinstimmende Verhalten der Riesenzellenreizung bei Mensch und Tier sich sowohl in ihren Folgen wie in ihren Ursachen zeigt, und daß hier wieder volle Übereinstimmung mit den Bedingungen der plasmacellulären Reaktion besteht, die nach Da Fanos von Goldmann bestätigten Angaben dort auftritt, „wo Degenerationszustände sich vorbereiten oder in der Entwicklung begriffen sind“. In anderer Ausdrucksform: die studierten Veränderungen sind irgendwie mit den (cyto-)lytischen Leistungen des Organismus verknüpft. (Wie weit hier nicht nur in der prinzipiellen Auffassung, sondern auch in der morphologischen Grundlegung Übereinstimmung mit Bergel besteht, wird, wie oben bemerkt, in einer späteren Mitteilung näher untersucht werden.)



In der Mäusemilz kommt eine metastatische Riesenzellentwicklung nicht in Frage. Dabei mögen auch Größenverhältnisse der Capillaren wesentlich mitwirken. Bei den bakteriämischen Prozessen ist ja die Milz unmittelbar beteiligt, bei der Carcinomerkrankung dagegen erst relativ spät, und stets nur mittelbar, und die Folge leichter — starker — erloschener Zellreaktion zeigt hier auf das deutlichste, daß zunächst der örtliche Zellschutz ausreicht; mit weiterem Wachstum der Geschwulst — aber ganz unabhängig von einer Metastasierung von Tumorzellen — werden weitere „Abwehrfronten“ geschaffen: Milzreaktion. Die Verstopfung auch dieses Filters führt zur bindegewebigen Verödung der Pulpa mit unregelmäßigen Lymphknoten und einigen Riesenzellen in den capillararmen hyalinisierten Pulpabezirken als Resten der schon Goldmann aufgefundenen vorangegangenen Riesenzellreizungsphase. Nur nebenbei sei bemerkt, daß nach unsern Beobachtungen die Metastasierung der Geschwulst nicht in sicherer und unmittelbarer Beziehung zu dieser Ausbreitung der plasmacellulären Reaktion zu stehen scheint.

Es liegt uns natürlich durchaus fern, die Abwehrleistungen (Immunitätsverhältnisse) des carcinomatösen Organismus ausschließlich durch die beschriebenen Reaktionen dargestellt wissen zu wollen. Wir möchten aber glauben, daß die berechtigte Kritik Goldmanns durch die neuen Befunde in ihrer Schroffheit wesentlich gemildert wird. Man stößt sich immer an dem Umstand, daß so verschiedenartige „Antigene“ die gleiche plasmacelluläre Reaktion auslösen, und wir können in den lymphoiden Zellen die Träger höchst vollendeter Abwehrleistungen erblicken, Leistungen, die z. T. wenigstens als „spezifisch“ eingestellt zu gelten haben. Dieser Widerspruch ist nur ein scheinbarer. Nehmen wir mit Ehrlich und v. Behring an, daß die antitoxischen Potenzen (oder „Stoffe“) nur fortgebildete normale, schon physiologisch vorhandene Potenzen (oder „Bestandteile“) von Zellen darstellen, und wissen wir seit der grundlegenden Arbeit von Pfeiffer und Marx, daß die Zellen der hämopoetischen Organe diese Leistung im wesentlichen vollbringen, — so ist es bei der Fülle möglicher Antikörper eine selbstverständliche Forderung, daß ein Zelltyp scheinbar ganz verschiedene Aufgaben erfüllen muß.

Ich glaube, daß in dieser Hinsicht kaum ein Mißverständnis aufkommen kann. Ganz allgemein pflegt jede Formeinheit einer Mehrheit von Leistungen direkt oder indirekt zu genügen, Leistungen teils generellen Charakters, wie z. B. der Stützfunktion, oder mehr besonderen, wie verschiedenen assimilatorischen oder dissimilatorischen Verrichtungen. Die mannigfachen normalen Prozesse schaffen durch ihr Zusammenklingen die normale „innere Umwelt“, welche ihrerseits die normalen Leistungen der einzelnen Elemente gewährleistet. Eine Änderung, sei es in diesem Getriebe oder an seiner Peripherie, wirkt als Reiz für solche Elemente, für welche diese Änderung lebenswesentlich wird, d. h. ihre Tätigkeit merklich in ihrer Gesamtheit oder in Teilfunktionen beeinflußt.

Änderungen, welche die Gesamtleistung beeinflussen, sind wohl im allgemeinen eingreifender und weniger abgestimmt, daher gröber und für viele Einwirkungen gleichförmiger. Jedoch mag auch hier feinere Untersuchungstechnik noch weiter führen. Im Gegensatz dazu tragen die Störungen der Partialfunktionen mehr den Charakter von Reizen, die Regulationen auslösen. Sie wirken daher für den Beobachter spezifischer. Sie sind es um so mehr, je unmittelbarer sie einwirken. Hingegen gelangen viele Reize erst auf dem Umwege des zwischengeweblichen Stoffwechsels, des Blutdruckes, von Schwankungen der Alkalireserve usw. an den Ort des Reizerfolges. Es ist wiederum klar, daß viele Schädlichkeiten in solchen Fällen gleichsinnig wirken müssen, da sie durch die zwischengeschalteten Faktoren wirkungsgleich gestaltet werden. So fanden wir in den Folgen einer Cytolyse den gemeinsamen Faktor sehr verschiedenartiger pathologischer Prozesse. Diese eigentlich regulativen funktionellen Reize führen schließlich dazu, daß der Körper hinsichtlich der betroffenen Elemente hypertrophiert und hyperplasiert. Die Steigerung innerhalb der Leistungseinheit ist vielfach schwer oder gar nicht mit morphologischer Methodik zu erkennen, wenn sie nicht etwa irgendwie zu vermehrtem Fett- oder Glykogengehalt führt. Die Neubildung entsprechend funktionierender Elemente ist der Betrachtung ohne Schwierigkeit zugänglich, aber nur insoweit spezifisch, als etwa die Elemente selbst funktionell eindeutig sind, scheinbar unspezifisch aber, wenn, wie meist, eine Mehrheit von funktionellen Möglichkeiten in einer Zellform gegeben ist. So aber steht es um die Abbau- und Abwehr leistenden Tätigkeit des Blut-Bindegewebsapparates, so auch um die Funktion der lymphatischen Zellen im besonderen. Damit sind im Rahmen der Gestaltung die Grenzen der Spezifität auf einen andern Ausdruck gebracht als wir es eingangs versucht haben.

Die Abstammung der Riesenzellen — als der Plättchenlieferanten — von lymphoiden, plasmacellulären Zellformen scheint eine Möglichkeit zu gewähren, der cellulären Antikörperbereitung auf den Grund zu gehen. Wenn nämlich die Plättchen abgelöste, plasmatische Teilchen jener Zellen darstellen, so müssen sie unzweifelhaft auch die fermentativen Eigenschaften jener Zellen erkennen lassen. Tatsächlich sind ja nicht nur in den Blutplättchen mancher Tiere bactericide Stoffe [Plakanthraccocidine von Gruber und Futaki), sondern auch proteolytische Fermente (vgl. bei Abderhalden) nachgewiesen worden. Wenn Löwit-Bayer letztlich in dem Umstande einen inneren Widerspruch erblicken, „daß das gleiche morphologische Element, die Blutplättchen, bei den verschiedenen Tieren eine verschiedene Wirkung gegen die Milzbrandbacillen besitzen sollen“, so erscheint uns gerade dieser Einwand auf Grund der beigebrachten Erwägungen hinfällig. Eigne Untersuchungen zum vorliegenden Problem sind in Gang gesetzt.

Wenn wir also dazu neigen, allen Plasmazellen, nicht zum mindesten auch auf Grund der Goldmannschen Befunde, die wir erweitern konnten, den Charakter sezernierender Zellelemente zuzuerkennen, so leitet uns hierbei die Überzeugung, daß die Riesenzelle die Verhältnisse der Plasmazelle nur in übertriebener Form, aber wesensgleich wiedergibt. Die Möglichkeit der Sekretbeförderung ist nachge-

wiesen, das Sekret selbst aber, als spezifisches, noch nicht, wenn auch die Nachweisbarkeit aspezifischer proteolytischer Fermente in den Plättchen suggestiv wirkt. Wäre diese unsre Auffassung richtig, so hätten wir als Bereiter gewisser (sicher nicht aller) Abwehrstoffe in ihrer Leistung höchst variable „Drüsen“-Zellen — nämlich die Zellen des lymphatischen Gewebes — anzunehmen. Damit kommen wir allerdings zu einer sehr wesentlichen Erweiterung des Begriffes der Drüsenzelle, die wir im allgemeinen als ein in seinen Leistungen eng umgrenztes Gebilde zu betrachten geneigt sind, so daß man besser wohl nur von Sekret bereitenden Zellen spricht.

Goldmann hat bereits einen weiteren Nachweis dafür erbracht, daß von der wachsenden Geschwulst Reize ausgehen, die das labile Gleichgewicht des Körpers stören, indem er die Neubildung der Blutgefäße untersuchte und hieran eine allgemein physiologisch belangvolle Erörterung knüpfte.

Die Übergangszellen zu den Gigantocyten und diese selbst vermögen übrigens auch Phagocytose auszuüben. Man sieht zuweilen in ihnen verschiedenartige Blutelemente im Untergehen begriffen, sowie auch spärlich, aber doch zuweilen nachweisbar, in die Blutbahn eingespritzte Keime, deren Bewältigung in der Hauptsache vom endothelialen System geleistet wird. Die mikroskopischen Bilder lassen auch vermuten, daß lebende Riesenzellen äußerst lebhaft Fortsätze aussenden, so daß damit auch Körper umflossen werden können. Die Möglichkeit einer Makrophagennatur für die größeren Lymphocyten wird auch von Naegeli ausdrücklich anerkannt. Die Tatsache, daß auch an den Riesenzellen kreisende Bakterien adhärieren, deckt sich sehr gut mit den bemerkenswerten Ergebnissen von Le Fèvre de Arrie. Er fand, daß in flüssig gehaltenem Blut schwach virulente Keime ohne weiteres, virulenter bei Gegenwart von Immunserum auf den Blutplättchen niedergeschlagen werden (Thigmophilie). Es gelang dem Autor, wahrscheinlich zu machen, daß die Serumkräfte, welche die Phagocytose befördern und diejenigen, welche die Bakterien an die Blutplättchen heften, identisch sind. Er neigt nicht ohne Grund dazu, einen entsprechenden Akt der „Anheftung“ auch als Einleitung der Phagocytose zu fordern. Wir erinnern uns in diesem Zusammenhange, daß er tatsächlich gelang, bei 0° die Anlagerung von Bakterien an Leukocyten getrennt von einer Phagocytose zu erzielen, die erst bei höherer (Körper-)Temperatur statthat. [Barikine, Levaditi und Mutermilch.] Die Entdeckung Le Fèvre de Arrie spricht außerordentlich für die von Wright begründete Anschauung der Plättchennatur und macht es u. E. ganz unabhängig von allen anderen Erfahrungen äußerst unwahrscheinlich, daß die Plättchen Kernreste von Erythrocyten darstellen.

Es ist dabei zu bedenken, daß die kreisenden Plättchen ja ausnahmslos „Zellen im Reizzustand“ entstammen, deren besondere Eignung zur

Aufnahme bestimmter Körper bekannt ist. Es wird unzweifelhaft zu wenig beachtet, daß die Fähigkeit der Zellen zu phagocytärer Betätigung an einem derartigen Reizzustand gebunden erscheint. Er tritt vor allem bei den endothelialen Makrophagen in die Erscheinung, derart daß überhaupt nur gewisse aktivierte Strecken der Gefäßprovinz, besonders Lunge, Milz, Leber, Knochenmark phagocytär arbeiten, wenigstens in sehr erheblichem Umfange. Wir konnten demgemäß bereits früher darauf hinweisen, daß physikalisch-chemische Änderungen der Oberfläche des Endothels für das Eintreten phagocytärer Betätigung ernsthaft in Betracht zu ziehen sind.

Dies gilt besonders für die Erscheinung des „Wanderns der endothelialen Abwehrleistungen im Körper“. Bei der Besprechung der plasmacellulären Reaktionen waren wir bereits der Tatsache begegnet, daß eine bestimmte Reaktion zunächst nur an bestimmtem Ort, z. B. um die Geschwulstniederlassung nachweisbar ist, dann aber auf andre Organe, z. B. die Milz, übergreift. Wir haben dafür weniger eine Verschleppung von Zellen verantwortlich machen müssen, als eine Proliferation durch Übergreifen örtlichen Reizes auf entferntere Gebiete mittels des Kreislaufes infolge eines Versagens der örtlichen Leistungen zur Bekämpfung des „Reizes“. Dieser Gedanke findet sich bereits bei Ehrlich angedeutet (1903).

Deutlicher sind aber derartige Erscheinungen am Endothel und bilden eine wichtige, bisher völlig verkannte Grundlage bestimmter Krankheiten. Die Abwehrleistung als Wesen der „akuten Splenitis“, der akuten infektiösen oder toxischen „spodogenen“ Milzschwellung ist wohlbekannt. Sie bildet nach Bail (1911) das Beispiel aktiver Krankheit. „Zur aktiven Krankheit rechnen wir alle jene Maßnahmen, welche der Organismus zur Abwehr der Infektion in Gang bringen und in einer solchen Weise steigern kann, daß die Steigerung selbst als Krankheit empfunden wird und abnorme Zustände hervorruft.“ Die nosologische Bedeutung der Milzschwellung ist im allgemeinen keine sehr hervorragende. In der letzten Zeit hat man dem Übergreifen der lienalen Reaktion auf die Leber besondere Bedeutung beigelegt (Mc. Nee, M. B. Schmidt Lepehne). Eigene Beobachtungen, die neuerdings von R. H. Jaffé erweitert wurden, zeigten auch bei infektiös-toxischen Prozessen Aktivierungen des phagocytären Apparates in der menschlichen Leber in Gestalt knötchenartiger Wucherungen von Sternzellen. Ganz entsprechend unsern eignen Ausführungen verweist Jaffé auf die Neigung französischer Kliniker (auch Naunyn hat ähnliches mitgeteilt), wonach dem Typhus eine Rolle in der Ätiologie der Lebercirrhose einzuräumen wäre. Hier wie überall im Körper sehen wir die Wucherung der makrophagen Elemente in Narbenzustände übergehen. Der ständige Begleiter reger örtlicher endothelialer

Leistungen ist eine lymphoide Infiltration. Sie kann uns direkt als Indicator des abnorm geleiteten Stoffwechsels durch jene Prozesse dienen. Lubarsch machte mich auf eine in dieser Hinsicht äußerst wertvolle und ihm oft bewährte Erfahrung am Menschen aufmerksam. Man findet in der Leber an Scharlach Verstorbener äußerst häufig die lymphoiden Wucherungen im periportal Gewebe, sie fehlen aber zuweilen (und zwar öfter als sie vorhanden sind) oder treten doch völlig zurück bei solchen Fällen, welche unter Ausbildung einer Nephritis verstorben sind. Diese Beobachtung legt die Annahme sehr nahe, daß hier die endotheliale Leistung der Leber nicht genügend in Gang gekommen ist, und daß der Prozeß statt dessen auf die Nieren übergegriffen hat. Ganz entsprechend fanden wir bei unsern experimentellen Nephritisstudien an der Maus: 1. daß die Milz stets eine weitgehende morphologische Erschöpfung (Pulpasklerose, hyaline Entartung) zeigte, die sich oft auch in Anfängen in der Leber nachweisen ließ, wenn es zu ausgedehnten glomerulären Reaktionen kam. Hier wäre also die Leber zwar in Funktion getreten, aber allmählich erschöpft; 2. zeigten die Versuche, daß auch im Sinne der menschlichen Glomerulonephritis typisch erscheinende Glomerulusaffektionen einem aufs höchste gesteigerten phagocytären Prozeß der Glomerulusendothelien entspringen und 3. wie in der Milz in Sklerose und hyaline Verödung münden, während 4. im Interstitium die typischen lymphoiden Infiltrate, ausgehend von Gefäßscheiden, sich entwickeln.

Es ist für die Pathogenese der Glomerulonephritis in unserm Sinne sehr bezeichnend, daß Lubarsch und ich bei Sepsis lenta in einer Niere eine typische Glomerulonephritis, in der zweiten multiple Absceßbildung beobachteten, Befunde, die in ganz ähnlicher Form Wolff und ich einmal bei der experimentellen Infektion der Maus sahen. Es braucht kaum noch betont zu werden, daß damit die sog. akute Glomerulonephritis (die von uns sog. „glomeruläre Reaktion“) tatsächlich nicht sowohl als Organ-, denn als allgemeine Endothelerkrankung erscheint, wie es die klinische Auffassung mit Vorliebe lehrt, wenn auch die Zusammenhänge auch noch andere und verwickeltere sein werden als die hier angedeuteten (siehe Festschrift für Lubarsch).

Wenden wir uns noch einmal kurz der logischen Seite der aufgewiesenen Phänomene zu, so liegt hier unzweifelhaft eine Restitution durch Kompensation vor, „d. h. das Entnommene (hier das funktionell Versagende oder Erschöpfte) wird durch Umbildung eines nicht entnommenen besonderen Organes oder durch abnorme, aber jetzt in das Ganze passende Ausbildung einer vorhandenen Organanlage ersetzt“ (Driesch 1911). Die umgebildete Organanlage ist in unserm Fall eine normal nicht als Abwehr leistendes Organ tätige Strecke der Gefäßprovinz, und der Prozeß erhält seine besondere Prägung durch die

Wendung ins Pathologische. Hierfür konnten wir früher bereits die Wichtigkeit des heterologen Moments der Reaktion im Sinne Virchows dadurch erläutern, daß wir die unnachgiebige Kapsel des Glomerulus und der Niere selbst für das so überschnelle Versagen der Reaktion und ihren Umschlag ins Verderben des Organismus (aktive Krankheit) verantwortlich machen durften. Daher erklärt sich auch der Nutzen der Nierenspaltung. Im Rahmen dieser pathomorphologischen Gegebenheiten spielen sich dann die feineren physikalisch-chemischen Prozesse ab, die den Gegenstand so vieler lehrreicher hypothetischer Erörterungen der letzten Jahre gebildet haben.

Wir fordern also einen Restitutionsreiz, der an abnormem Ort die Bereitschaft der Zellen zur Anlagerung und Resorption von Keimen oder zu noch unbekannten gleichwertigen Prozessen erhöht, so daß dann dort wie unter einem nutritiven Reiz die Zellen ihre Lebensprozesse aufs höchste steigern und so die „aktive Krankheit“ einleiten.

Faßt man die Gesamtheit der Beobachtungen über die spontanen und von Organismus zu Organismus übertragenen Tumoren zusammen, so kehrt man notwendig zu der uralten Vorstellung vom Parasitismus der Neubildungen zurück, die schon Rudolf Virchow als vollkommen gerechtfertigt anerkannte, da alle, besonders aber die heteroplastischen in der Zusammensetzung des Körpers mehr oder weniger ungehörig sind und durch die von Anfang an einsetzende Zerstörung normaler Teile „sowohl destruktiv im Beginn als auch räuberisch im Verlaufe“ wirken.

Jedoch kommt dieser Auffassung in ihrer allgemeinen Form nur insoweit Bedeutung zu, als sie früh auf den Gedanken der Exstirpation der Geschwulst leitete. Darüber hinaus sehen wir aber neue Umstände hervortreten wie „Virulenzsteigerung“ von Impftumoren durch Tierpassage, Abhängigkeit der Überpflanzbarkeit (Infektion) vom allgemeinen Zustand des Individuums (Alter, Gravidität), gleichsinnige korrelative Beziehungen zu bestimmten Organen (Milz), wie sie manche Infektionen aufweisen, Umstände, die es gestatten, die Parallele zwischen Tumor und infektiösem Keim in weitere Einzelheiten zu treiben. Existiert aus irgendeinem Grunde ein Tumor in einem Organismus, so kann er ganz ähnlich wie ein Infektionsherd wirken: durch räumliche Ausdehnung, durch Störung des örtlichen und allgemeinen Stoffwechsels, durch Reizung und Lähmung der humoralen und cellulären Abwehrleistungen. Ganz entsprechend Prozessen, die sich bei Infektionen beobachten lassen, zieht die Reaktion immer weitere Kreise, und die zuerst rein örtliche Alteration greift etappenweise (wohl eine Erschöpfungserscheinung) weiter um sich.

Lassen sich hieraus praktische Gesichtspunkte für die experimentelle Tumorforschung ableiten, die zugleich die Pathogenese der menschlichen Tumoren erhellen? Für den Fall des Carcinoms sprechen alle positiven Ergebnisse im Sinne der Reiztheorie. Unter zumeist un-

übersehbar verwickelten „natürlichen“ oder experimentell gesetzten Bedingungen entwickelt sich im Verlaufe einer „chronischen Entzündung“ das Carcinom. Wir sahen, daß allenthalben der Reizung durch die „Tumorkonstitution“ die Lähmung folgte, in der Milz so der aktiven Reaktion (plasma- und gigantocelluläres Reizbild) die Sklerose der Pulpa. Daher ist es wahrscheinlich, daß auch im Brennpunkt der späteren Tumorentwicklung nicht sowohl die Reizung als vielmehr die Lähmung zur *Causa propria* des heterologen Wachstums wird. An die Stelle der Reizungstheorie träte die Erschöpfungstheorie der Gewächse. Die pathogenetische Grundfrage lautet dann: Führt im Anfange der Tumorentstehung die gewebliche Erschöpfung dazu, daß der Körper die Steuerung der Stoffwechsel- und damit Wachstumsprozesse einzelner, eben der späteren Tumorzellen verliert; oder aber: entstehen unter diesen Bedingungen durch irgendeinen „anaplastischen“ Akt im Sinne Hausers, Hansemanns oder Boveris „von innen heraus“ zum Tumorhaften gewandelte Zellen?

Vermutlich sind dies aber nur zwei Betrachtungsweisen eines Prozesses. Denn jeder parasitäre Zustand stellt in Wirklichkeit ein dauerndes Ringen um die Möglichkeit der Lebenshaltung mehrerer einander widerstrebender Einheiten in dem durch den Wirt gegebenen Lebensraum dar. Daher ist ein echt infektiöser Prozeß mit stetigen Veränderungen beider Teile verknüpft. Für den Wirt kündigt sich dies als Immunität bzw. „Allergische Reaktion“ an. Hinsichtlich des Parasiten werden diese Verhältnisse in klassischer Weise erläutert durch die Arbeiten Ehrlichs und seiner Mitarbeiter über die Recidivstammbildung bei Trypanosomen. Wir selbst konnten sehr ähnliches kürzlich für die Entstehung der Pneumokokkenform aus dem Streptococcus viridans nachweisen. Wesentlich ist, wie schon Ehrlich hervorhob, vorhandene, aber unvollkommene Abwehrleistung, die dem Parasiten ein Ausweichen gestattet. Hier hat unseres Erachtens die Weiterarbeit hinsichtlich des Tumorproblems einzusetzen. Sie wird gemäß dem Ausgangspunkt dieser Betrachtungen in inniger Fühlung mit der eigentlichen Infektionspathologie zunächst in klarer Versuchsanordnung die gehemmte und daher unvollständige Gegenwehr, die Hemiantikinese des Körpers gegen Zellen seines Wirkungsbereiches zu studieren haben, welche in nicht vollkommener physiologischer Korrelation stehen.

Es war unzweifelhaft eine besonders glückliche Leistung Childs, die „physiologische Isolation von Teilen des Organismus“ als Problem hinzustellen. „Im allgemeinen können wir sagen, daß alles, was auf irgendeine Weise zu einer Schwächung der physiologischen Korrelation, der physiologischen Einheit des Organismus führt, soweit es nicht den Tod bedingt, zur physiologischen Vielheit leitet. Ob eine Vermehrung im gewöhnlichen

Sinne, eine Wiederholung von Teilen, eine pathologische Bildung oder nur ein Wachstumsvorgang daraus erfolgt, hängt von den Bedingungen des besonderen Falles ab“ (Child).

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> Aschoff, Pathologische Anatomie. 4. Aufl. 1919. — <sup>2)</sup> Bail, Problem der bakteriellen Infektion. 1911. — <sup>3)</sup> Becher, Geisteswissenschaften und Naturwissenschaften. 1921. — <sup>4)</sup> Bergel, Die Lymphocytose. 1921. — <sup>5)</sup> Boehme, Oponine und Vakzination. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* **12**. 1913. Lit. — <sup>6)</sup> Bromann, Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. 1911. — <sup>7)</sup> Boveri, Zur Frage der Entstehung der malignen Tumoren. 1914. — <sup>8)</sup> Bunting, *Bull. of the John Hopkins hosp.* **31**. 1920. — <sup>9)</sup> Child, Die physiologische Isolation von Teilen des Organismus usw. *Roux' Vortr.* **11**. 1911. — <sup>10)</sup> Doflein, Das Problem des Todes und der Unsterblichkeit. 1919. — <sup>11)</sup> Driesch, Die Biologie als selbständige Grundwissenschaft. 1911. — <sup>12)</sup> Erdmann, *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **20**. 1912. Lit. — <sup>13)</sup> Ehrlich, a) *Münch. med. Wochenschr.* 1903; b) *Ges. Abhandl. z. Immunitätsforsch.* 1904; c) *Arb. a. d. Inst. f. exp. Therap.* **1**. 1906. — <sup>14)</sup> Fevre de Arrie, *Le, Compt. rend. de la soc. de biol.* **83**. 1920. — <sup>15)</sup> Goldmann, a) *Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen.* 1911. Lit.; b) *Neue Untersuchungen über die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus.* 1912. — <sup>16)</sup> Gruber und Futaki, *Münch. med. Wochenschr.* 1907. — <sup>17)</sup> Hanseemann, *Zeitschr. f. Krebsforsch.* **5**. 1907 u. **7**. 1909. — <sup>18)</sup> Hauser, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms. 1890. — <sup>19)</sup> Heidenhain, *Plasma und Zelle.* 1907. — <sup>20)</sup> Helly, *Megakaryocytomatosen.* *Autoref. in Fol. häm.* **10**. 1911. — <sup>21)</sup> Jaffé, R. H., *Virchows Archiv* **228**. 1920. Lit. — <sup>22)</sup> Kiyono und Nakanoin, *Acta scholae med. Kyoto* **3**. 1919. — <sup>23)</sup> Korschelt, *Lebensdauer, Altern und Tod.* 1917. — <sup>24)</sup> Korschelt und Heider, *Lehrb. d. vergleich. Entwicklungsgesch. d. wirbellosen Tiere.* 1902ff. — <sup>25)</sup> Königer, *Arbeiten aus dem Leipziger Pathologischen Institut.* H. 2. 1903. — <sup>26)</sup> Kuczyński, a) *Pathol. Zentralbl.* **29**. 1918; **30**. 1919; b) *Virch. Arch.* 1920. *Festschr. f. Lubarsch.* — <sup>26a)</sup> Kuczyński und Wolff, a) *Berl. klin. Wochenschr.* 1920 u. 1921; b) *Ber. d. dtsh. pathol. Ges.* 1921; c) *Zeitschr. f. Hyg.* **92**. 1921. — <sup>27)</sup> Levy, Fritz, *Berl. klin. Wochenschr.* 1921, Lit. — <sup>28)</sup> Löwit-Bayer, *Infektion und Immunität.* 1921. Lit. — <sup>29)</sup> Lubarsch, a) *Die allgemeine Pathologie.* 1905. Lit.; b) *Berl. klin. Wochenschr.* 1917. — <sup>30)</sup> Marchand, *Der Prozeß der Wundheilung.* *Dtsch. Chir.* 1901. — <sup>31)</sup> Maximow, *Arch. f. mikr. Anat.* **76** und *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther.* **20**. — <sup>32)</sup> Miller, *Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **36**. 1912. — <sup>33)</sup> Minot, *Keibel-Malls Handb. d. Entwickl. d. Menschen.* 1909. — <sup>34)</sup> Murphy, und Mitarbeiter, *Journ. of experim. med.* **33**. 1921. — <sup>35)</sup> Naegeli, *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.* 1919. Lit. — <sup>36)</sup> Ogata, *Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **52**. 1911. — <sup>37)</sup> Pappenheim, *Fol. häm.* **9**, 2. 1910. — <sup>38)</sup> Pfeiffer und Marx, *Zeitschr. f. Hyg.* **27**. 1898. — <sup>39)</sup> Rickert, a) *Die Grenzen der naturwissenschaftlichen Begriffsbildung.* 1902; b) *Kulturwissenschaft und Naturwissenschaft.* 1910. — <sup>40)</sup> Schaffer, a) *Histologie und Histogenese.* 1920; b) *Die Plasmazellen.* 1910. — <sup>41)</sup> Schilling, *Arbeiten üb. Erythrocyten II—VII.* *Fol. häm.* **14**. 1912. Lit. — <sup>42)</sup> Schultz, J., *Die Grundfunktionen der Biologie.* 1921. *Abhandl. von Schaxel, Nr. 7.* — <sup>43)</sup> Tschulok, *Handb. d. Morphol. d. wirbellosen Tiere von A. Lang.* Bd. 2, S. 1. 1912. — <sup>44)</sup> Woglom, *Studies in Cancer* 1913. *Columbia Univ. Press.* Lit. — <sup>45)</sup> Wolbach, *Ann. de l'inst. Pasteur* **34**. 1920. — <sup>46)</sup> Wright, *Virchows Archiv* **186**. 1906.