

Virchows Cellularpathologie einst und jetzt.

Von

Paul Ernst

in Heidelberg.

(Eingegangen am 8. August 1921.)

Um eines Menschen Lebenswerk zu ermessen, ist festzustellen, was er angetreten und was er hinterlassen hat. Die Differenz zwischen beiden ist die Summe seiner Leistung. Aber diese kann nach der Menge zwar groß, nach der Wirkung doch gering sein. Zur Quantität muß ein dynamisches Moment kommen, dem Stoßkraft, Zeugung, „Wirkenskraft und Samen“ innewohnen. Wir fragen: Was war vor ihm, was kam durch ihn, was wurde nach ihm und was ist von ihm noch da? So wären ebensoviele Profildurchschnitte durch das ganze Wissensgebiet anzulegen und jede einzelne Frage, jedes Problem durch diese Profile in seiner Wandlung gleichsam auf Längsbündeln zu verfolgen. Das entspräche der historischen Methode¹⁾. So müßten Querschnitte angelegt werden durch die Zeit von Joh. Lucas Schoenlein (1793 bis 1864), (naturhistorische Schule), Fr. X. Bichat (1771—1802), (anatomie générale 1801), F. J. V. Broussais (1772—1838), (physiologische Schule und Reizlehre), Gabriel Andral (1797—1876), (patholog. Anatomie 1829 und Blutpathologie 1842), L. J. B. Cruveilhier (1791—1874), (Atlas 1829—1842), C. Rokitansky (1804—1878), (Lehrbuch 1842, Krasenlehre), Johannes Müller (1801—1858), (Einfluß der Physiologie), M. J. Schleiden (1804—1864) und Th. Schwann (1810—1882), (Begründung der Zellenlehre 1838—1839), Jakob Henle (1809—1885), (Lehre vom Contagium animatum 1840, rationelle Pathologie 1846—1853, allgemeine Anatomie 1871—1879). Das wäre aber eine unermeßliche Aufgabe, zu groß für einen Einzelnen und für eine gegebene Spanne Zeit. Es gibt jedoch einen kürzeren Weg, der für unseren Zweck auch zum Ziele führt. Auf die Frage: Was war vor ihm? — bekommen wir Antwort, wenn wir ihn selbst fragen, was er antraf, bekämpfen und überwinden mußte. Und eine revolutionäre Natur, die auf Schritt und Tritt „Kampf ansagt, Krieg führt, die

¹⁾ Die Längsschnitte mit der Aufeinanderfolge des Gleichartigen lehren uns die Richtung der Bewegung sowie die Kraft oder Schwäche der Erscheinungen und Institutionen; die Querschnitte mit dem Nebeneinander des Gleichzeitigen lehren uns den Charakter und den Stil, dazu die größere oder geringere Einheit in einem gegebenen Moment. (Harnack.)

Fahne entfaltet¹⁾, wird uns ihre Gegner nicht verschweigen. Was durch ihn kam, was er uns brachte, wird der Mann, der seine neue Lehre den großen Reformen des Paracelsus, des Vesal, des Harvey an die Seite stellt, selbst verkünden. Da wollen wir ihn reden lassen. Was nach ihm daraus wurde, wie sich seine Lehre seitdem verändert hat und welche Keime in ihr für neuere Anschauungen vorhanden waren, das ist unsere Sache zu entscheiden. Es wird genug übrig bleiben.

Entstehung der Cellularpathologie.

Im Jahre 1838 hat Mathias Jakob Schleiden, derselbe, der später in Jena den Universitätsmechaniker Carl Zeiss bewog, sich der Optik zuzuwenden, in seinen Beiträgen zur Phytogenesis die Zelle als Ausgangspunkt der Entwicklung aller Teile des Pflanzenkörpers bezeichnet und 1839 hat Theodor Schwann, Schüler Joh. Müllers, durch seine mikroskopischen Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen die Entwicklung der einzelnen tierischen Gewebe und ihre physiologische Tätigkeit auf die Zelle zurückgeführt. In diesem Jahre 1839 saßen im Kolleg Johannes Müllers (der schon 1835 die Zellen der Chorda mit Pflanzenzellen verglichen hatte) Ernst Brücke „mit dem feinen blassen Gesicht“, Emil Dubois-Reymond „von stämmiger Gestalt“, Rudolf Virchow und B. Reinhardt, der später (1847—1852) vor seinem frühen Tode mit Virchow die vier ersten Bände des Archivs herausgab. Das ist die Atmosphäre, in die Virchow beim Beginn seines Studiums eintritt. Darin man mag Kausalität, Determination und Prädestination erkennen; denn die Probleme des Jünglings reifen zu den Früchten des Mannes. Im Jahre der „Cellularpathologie“ starb Johannes Müller. Seine Saat war aufgegangen. Hier liegt auch die Wurzel des einzigen spekulativen Gedankens im Unterbau der Cellularpathologie, den Virchow auch selbst zugibt. Denn, wenn er auch sonst jede Beteiligung der Spekulation an seiner Lehre ablehnt, und nicht müde wird, ihren nüchtern empirischen induktiven Charakter zu betonen, der erst zum Durchbruch gekommen sei, als durch den Nachweis der Bindegewebskörperchen, der Knorpel- und Knochenkörper der Organismus auch des erwachsenen Wirbeltieres in Zellenterritorien zerlegt werden konnte, so hat er uns doch den Schluß nicht vorenthalten, auf dem die Cellularpathologie ruht: „Ist die Pathologie nur die Physiologie mit Hindernissen, das kranke Leben nichts, als das durch allerlei äußere und innere Einwirkungen gehemmte gesunde Leben, so muß

¹⁾ Diese ganze Darstellung wird sich — auch ohne besondere Anführungszeichen — vorwiegend Virchowscher Ausdrücke und Redewendungen bedienen. Virchows Lehre mit deutlich ersichtlichen Zutaten des Verf. sind im Großdruck, die heutigen Anschauungen sind zur besseren Gliederung und Übersicht im Kleindruck wiedergegeben.

auch die Pathologie auf die Zelle zurückgeführt werden. Das ist die Aufgabe, wie wir sie in konsequenter Ausbildung der Erfahrungen von Schwann aufgefaßt haben (A. 8, 15). Erst dadurch wurde eine einheitliche Anschauung des gesamten biologischen Gebietes möglich und es wurde allerdings durch eine Kombination der verschiedenen Tatsachen, also auf dem Wege der Spekulation, ein allgemeines Prinzip gefunden, welches die Neuropathologie bis jetzt vergebens sucht.“ — Wie Bunsen und Kirchhoff die Methoden der Spektralanalyse glühender Körper auf die Himmelskörper gerichtet haben, so ähnlich hat Virchow die Zellenlehre auf ein neues Gebiet, die Pathologie, angewandt. Das war eine Gedankenassoziation, außerhalb der Erfahrung.

Von dieser Grundlage aus begann jetzt der Kampf um Prinzipien und Methoden, gegen Schulen und Autoritäten, gegen das bestehende Gemisch von willkürlichem Rationalismus und krassem Empirismus, der Kampf gegen die Reste der *Generatio aequivoca* in der herrschenden Zellenlehre, gegen die Humoralpathologie in der Form der Krasenlehre, gegen die Solidarpathologie in der Gestalt der Neuropathologie (Lehre der „Neuristen“), der Kampf zur Begründung der strengen naturwissenschaftlichen Methode der Forschung in der Medizin, die Bekämpfung des Dogmas und der Formel, die Fernhaltung jeglichen Systems, um in einer Zeit der Verwilderung Einfluß auf den Entwicklungsgang der Wissenschaft dadurch zu gewinnen, daß man die Autorität der Tatsachen, die Herrschaft des Gesetzes verkündete. So sollte eine biologische Doktrin, eine pathologische Theorie aufgestellt werden. Unter naturwissenschaftlicher Methode verstand man konsequente Untersuchung, folgerechtes Denken, bescheidene Schlußfolgerung innerhalb der Erfahrung. Wer denkt dabei nicht an *Bacon's Rat*, nüchternes Denken auf dem Boden der Erfahrung zu üben, um auf dem Weg der Induktion zu Erfindung und Entdeckung und hierdurch zur Beherrschung der Natur zu gelangen (*scientia est potentia*) oder jenes andere Glaubensbekenntnis des Vaters empirischer Forschung, daß die Grundlage der Erfahrung die Analyse sei, die *Dissectio naturae*, die *anatomia corporum* und daß es besser sei, die Natur zu sezieren, als zu abstrahieren (Nov. Org. I). Die Cellularpathologie führt diesen Gedanken der *Dissectio naturae* folgerichtig weiter, denn mit dem Mikroskop tritt sie den Vorgängen um 3—500 mal näher und vertieft die geforderte Analyse. Es gilt, das durch die Jahrhunderte gleichbleibende Feld der Beobachtung mit neuen Methoden zu bearbeiten und das Ziel ist die Begründung einer pathologischen Physiologie. Dieses Programm ist umfassender und weiter gesteckt als seine vorwiegend morphologische Ausführung vermuten läßt.

Der Schauplatz des Kampfes wurde das Archiv. Es liegt in ihrem Wesen tief begründet, daß die angefochtenen Lehren Todfeinde der

Cellularpathologie sind. Wer das Wesen der Krankheit nach neuplatonischer Lehre in einem Dämon sieht, der vom Körper Besitz ergreift, in ihn einfährt, um ebenso gut auf Besprechung und Beschwörung wieder herauszufahren (Exorcismus), dem wird der anatomische Gedanke in der Pathologie fremd bleiben. Auch gegen den Archäus des Paracelsus, der nach Art eines Spiritus rector oder geheimen inwendigen Alchymisten die chemischen Lebensvorgänge leitet, zieht Virchow los, im sicheren Gefühl, daß das Wirken eines solchen hilfreichen Kobolds sich außerhalb der Strukturen und der Zelle abspielen könne, also dem anatomischen Gedanken feindlich gegenüber stehe. Der Animismus G. E. Stahls, der an die Stelle des Archäus die Seele als Lebensprinzip zum Beherrscher der Lebensvorgänge setzte, wird verworfen, weil wir mit den induktiven Methoden der Naturwissenschaft mit einem Prinzip, das den Körperteilen und Geweben nicht inhäriert und sich von allen physikalischen Kräften unterscheidet, nichts anzufangen wissen. Wem fallen hierbei nicht neuere und neueste Richtungen ein, die eben doch nur uralte Lehren in neuem Gewande, mit neuen Namen sind? — Mit besserer geschichtlicher Ausrüstung würde man diese Erscheinungen gelassener hinnehmen. Als letzter Ausläufer der Humoralpathologie bot sich die Krasenlehre als Gegner an, die in der Wiener Schule durch Rokitansky vertreten war. Waren die edleren Säfte, besonders das Blut, Träger der Krankheit, so war zunächst aus den Zellen und Geweben nichts herauszuholen, wogegen man heute freilich manchen Einwand bereit hätte, wie denn auch in der Exsudatfrage Virchows Standpunkt nicht mehr haltbar ist. Ganz aufgegeben sind aber die sonderbaren verhängnisvollen Anschauungen Rokitanskys über Kombinationen und Ausschließungen von Krankheiten, die der Krasenlehre entsprangen. Und endlich traf Virchow auf seinem Wege die Solidarpathologie an in Form der Neuropathologie, die auf A. v. Hallers Irritabilitätslehre fußte. Sie alle mußten aus dem Wege geräumt werden, damit die Cellularpathologie einziehen konnte, und diese Notwendigkeit geht aus dem oben angeführten Satz, welcher die spekulative Wurzel der neuen Lehre birgt, einleuchtend hervor.

In der zellularen Natur aller pflanzlichen und tierischen, aller physiologischen und pathologischen Lebenserscheinungen ergab sich die Einheit des Lebens in allem Organischen gegenüber den humoralen und neuristischen (solidaren) Neigungen und gegenüber einer grob mechanischen und chemischen Richtung erstand eine feinere Mechanik und Chemie der Zelle. Dadurch, daß V. in einer so praktischen Wissenschaft wie die Medizin die Vermittlung zwischen Erfahrung und Lehre selbst übernommen hat, hat er in wunderbarer Weise die wissenschaftliche Stimmung seiner Zeit erfaßt, sich zum Sprecher derselben gemacht und durch Übertragung der Zellen- und Gewebe-

lehre auf das pathologische Gebiet dem gelehrten Wissen Eingang in die weitesten Kreise der Ärzte verschafft (M. Heidenhain). Von anatomischen Neuerungen sind zu allen Zeiten die eigentlichen Fortschritte in der Medizin ausgegangen. Im Gegensatz zu Bichats Einfluß war Schwanns Errungenschaft für die Pathologie noch wenig ausgenutzt, die nahe Beziehung der Zellentheorie zur Pathologie kaum beachtet worden. Nach V. ist die Zelle das letzte eigentliche Formelement aller lebendigen Erscheinung. Wir können uns die Vorgänge innerhalb der Zelle mechanisch denken und deuten, aber die eigentliche Aktion geht doch vom lebenden Element als Ganzem aus, die Zelle ist Sitz der Tätigkeit. Die Selbständigkeit und Autonomie der Zelle und ihre Stellung als Elementarorganismus (Brücke) hat in der künstlichen Zellen- und Gewebeskultur eine mächtige Stütze erhalten. Solange es nicht gelungen ist, Zellengranula (Bioblasten) als selbständige Autoblasten zu züchten und aus einzelnen Mitochondrien oder auch Chromosomen ganze Zellen heranzubilden, solange müssen wir mit Mißtrauen die Funktionen betrachten, die Schlater¹⁾ seinen Bioblasten zuerkennt, die sich aus sich selbst vermehren, pathologische Eigenschaften erwerben, eine proliferative Entgleisung der Zellen veranlassen, die Eigenschaften der Mikroben annehmen sollen, durch welche Metamorphosen und Wirkungen sie zu Erregern der Geschwülste werden, in denen der kühne Verfasser sowohl Mißbildungen als Infektionsprodukte erkennen will. Oder wenn Skworzoffs Bioblasten als kleinste Zellteile die Fähigkeit haben, sich etwa im Detritus wieder zu Zellen zusammen zu tun, sich zu vermehren und bei der Entstehung der Malignität ihre infektiöse Rolle zu spielen, ja, dann würde die Stellung eines Elementarorganismus diesen Bioblasten zuzuerkennen sein, wie es schon Altman forderte. Aber wir müssen heute den Beweis dieser gewagten Behauptungen durch die künstliche Kultur fordern. Einstweilen ist der Zelle die Stellung eines Elementarorganismus nicht bestritten, denn sie ist auf der langen Stufenleiter der Organisation das unterste Glied, das noch für sich allein weiterleben kann, was man übrigens schon vor der Zellenkultur durch die Untersuchung am überlebenden Objekt erfahren konnte.

Der Schritt Schwanns, die Erklärung der Identität oder der Äquivalenz von pflanzlicher und tierischer Zelle wurde nicht ohne weiteres zugestanden. Zwar hatte Joh. Müller das Chordagewebe mit Pflanzenzellen verglichen, was heute noch gern geschieht, aber es war doch ein großer Schritt von den vieleckigen Körpern mit dicker Zellulosemembran und einem protoplasmatischen Primordialschlauch und Einschlüssen von Fett, Stärke, Pigment bis zu jenem

¹⁾ Schlater, Vorträge und Aufsätze über die Entw.-Mechanik der Organismen 1909, Heft VII.

soliden weichen Klümpchen, das wohl eine dichtere Begrenzungsschicht, aber nicht mehr eine so abweichende Membran besitzt. Auch der Name „Zelle“ hat damit seinen ursprünglichen Sinn verloren und wird noch als bloßes Symbol geführt. Höchstens die Knorpelzelle erinnert noch an das ursprüngliche Bild, das dem Namen vorschwebte. Die Membran der Tierzelle entspricht viel eher dem Primordialschlauch der Pflanzenzelle als der Membran aus N-freier Cellulose. In neuerer Zeit mehren sich bei namhaften Botanikern die Zweifel an einem eigentlichen Chondriom der Pflanzenzelle, nachdem früher doch die Mitochondrien in zahlreichen Untersuchungen (Bonnet, Bouin, Duesberg, Hoven, Guilliermond, Lams, Meves, Lewitzky, Nicoloso-Roncali, Smirnow) beschrieben worden sind. Das ist natürlich für die Analogie von Tier- und Pflanzenzelle ein wichtiger Umstand. Wird diese Parallele zugestanden, dann haben wir in der Zelle ein einfaches gleichartiges monotones Gebilde, das sich konstant in den lebendigen Organismen wiederholt, das eigentlich Elementare, das alles Lebende kennzeichnet, an welches die Erhaltung des Lebens gebunden ist. Sie ist die wahrhafte organische Einheit, von der alle Tätigkeit des Lebens ausgeht, und die so lange ihre Bedeutung als lebendes Element behält, als sie ein unversehrtes Ganzes darstellt.

Ein wesentlicher Bestandteil der Zelle ist der Kern, der bei aller Variabilität der Zelle in der Form konstant, gegen chemische Einwirkungen resistenter ist. Weniger konstant ist das Kernkörperchen, es ist kein dringendes Erfordernis für die Zelle. Sein Vorkommen zeigt eine höhere Ausbildung der Zelle an. Da gerade in jungen Zellen der Nucleolus fehlt, kann er sich nicht, wie Schleiden und Schwann glaubten, aus einem Blastem (Cytoblastem, Bildungsflüssigkeit) wie aus einer plastischen Materie ausgeschieden haben, damit um ihn wiederum durch Niederschlag aus Blastem und Bildung einer Membran der Nucleus entstände, weshalb dieser Cytoblast, Zellenbildner, genannt worden war. Diese Theorie der freien Zellenbildung hat V. gründlich beseitigt. Der Bildungstoff sei in den Zellen selbst als Endoblastem enthalten, es gebe keine Entwicklung *de novo*, die *Generatio aequivoca* sei auch für die Entwicklung einzelner Teile des Organismus zurückzuweisen. Am allerwenigsten sei eine solche für die Pathologie zugestanden. Hier an diesem Punkt, wie an so vielen kann man deutlich erkennen, daß V. die Zellenlehre nicht bloß aus den Händen ihrer Begründer empfangen und nur auf die Pathologie gerichtet, sondern daß er sie gründlich umgeformt hat. Im Kern sah V. ein Organ, das weniger der Funktion, der spezifischen Leistung wie etwa der Kontraktion des Muskels, der Sensation der Nerven, der Sekretion der Drüsen (Chromidialapparat) dienlich sei, als vielmehr der Erhaltung (Nutritio) und der Vermehrung (Formatio). Mit dem Kern verliert die Zelle ihre volle Zellnatur, denn

der Kern war Bürge ihrer Dauerhaftigkeit. Wenn also der embryonale Erythrocyt Kerne besitzt wie bei Fischen, Amphibien und Sauropsiden, sie aber später verliert, so zeigt er damit seine Hinfälligkeit, seine Kurzlebigkeit, kündigt seinen Untergang an. Er muß zugrunde gehen und ersetzt werden und nähert sich damit den Epidermiszellen. Wir dürfen hier auf die Resistenzbestimmungen der roten Blutkörper durch Hamburger verweisen und die Versuche von Arnold und Bettmann mit hyper- und hypotonischen Jodlösungen, die erlaubten, die Resistenz der roten Blutkörper, und auch ihre Abnahme bei der Arsenvergiftung zu messen (P. d. Z. 108)¹⁾. Jüngst hat Eppinger von Mauserung des Blutes gesprochen — den Ausdruck braucht V. schon — und die Lebensdauer der Erythrocyten auf 2—3 Wochen berechnet.

Um so unentbehrlicher sind die Kerne in allen wachsenden und sich vermehrenden Geweben, wobei die Kerne den Anstoß geben (Karyokinesis), und die ersten Veränderungen erleiden. Membran, Kern und Inhalt sind die notwendigen Bestandteile der Zelle. Die funktionelle Verschiedenheit der Zellen ist bedingt durch ihren Inhalt (die Intracellulärsubstanz) wie Pigment, kontraktile Substanz, nicht durch den Kern.

So erweist sich das zelluläre Prinzip — ein Prinzip der Anschauung — als Ausgangspunkt aller biologischen Doktrinen. Jedes Tier erscheint als Summe vitaler Einheiten, von denen jede den vollen Charakter des Lebens trägt. Blatt, Wurzel, Stamm, Blüte einer Pflanze bestehen aus Zellen. Jedes Organ ist eine Art gesellschaftlicher Einrichtung sozialer Art, deren einzelne Glieder in ihrer Existenz altruistisch auf einander angewiesen sind. In diesem Verband hat jedes Element seine besondere Tätigkeit, die zwar von anderen angeregt sein mag (Hormone, innere Sekretion), doch aber in einer spezifischen eigentlichen Leistung besteht. Dadurch verdient es den Namen Elementarorganismus, den Brücke zuerst ausgesprochen hat.

Die Grund- und Zwischensubstanz, Interzellulärsubstanz, die ja den Pflanzenzellen fehlt, bedeutete für Schwann ein Cytoblastem, aus dem neue Zellen hervorstüben. V. erklärt sie als von den Zellen abhängig, als ihr Erzeugnis, ihnen sogar untertan in dem Sinne, daß ein bestimmter Bezirk von Zwischensubstanz von der Zelle in ihrer Mitte beherrscht werde. Dieses Verhältnis wird mit dem Namen der Zellenterritorien bezeichnet. Darin verhalten sich die Gewebe ganz verschieden. Da gibt es welche, die ganz nur aus Zellen, Zelle an Zelle gefügt, bestehen (eigentliche Zellengewebe), andere Gewebe mit Zwischenmassen (Interzellulärsubstanz) als Bindemittel, wie die Bindesubstanzen Reicherts, endlich Gewebe mit Verbindungen unter den Zellen, Netz-

¹⁾ Ernst, Pathologie der Zelle in Krehl-Marchands Hdb. d. allg. Pathol. 3, 1. 1915.

formen, womit schon auf Capillarstrukturen, Syncytien, reticuloendotheliale Verbände angespielt wird, von denen namentlich die beiden letzten Arten in jüngster Zeit die größte Bedeutung gewonnen haben. Man braucht blos an die Neuroglia, das Symplasma der Muskeln, an den reticuloendothelialen Apparat zu denken.

Das Wachstum besteht in der Entwicklung neuer Zellen. Im jungen Schoß der Pflanze, in der Rindenschicht des jungen Triebes in Form von Zapfen ähnlich den Chorionzotten, im wuchernden Knorpel, im Ei des Lurchs und des Vogels, in der Geschwulst und im Exsudat, also bei Tier und Pflanze, in physiologischen und pathologischen Gebilden entsteht die neue Bildung durch sukzessive Teilung aus der einzelnen Zelle. Wachstum geschieht durch kontinuierliche Zellvermehrung, es gibt keine andere Art der Neubildung als die fissipare durch Spaltung, wodurch eine Zellgeneration aus der anderen hervorgeht. *Omnis cellula e cellula*. Die Zelle ist als einfachstes Formgebilde überall nachweisbar. Sie ist das Beständige im Wechsel der Erscheinung.

Beim Rückblick auf Virchows Lehre vom Kern sehen wir auf den weiten Weg, den wir seither zurückgelegt haben und ermessen den Abstand. Wenn der Kern bei Wachstum und Neubildung den Anstoß geben soll, so hat sich seither aus dieser bescheidenen Stellung durch die Entdeckung der karyokinetischen Figuren bei der Mitose durch R. Hertwig, Bütschli, Strasburger, Flemming, Arnold u. a. eine bedeutsame Rolle des Kernes ergeben, die ihm in allen formativen, funktionellen und nutritiven Leistungen die Initiative zuweist. Ein reger Stoffaustausch zwischen Kern und Zelleib ist nachgewiesen. Bei Zellteilungen des Eies wird Protoplasma in Kernmaterial umgewandelt (Boveri). Die Auflösung der Kernmembran während der Mitose erleichtert den Verkehr zwischen Kern und Cytoplasma und gestattet der achromatischen Figur ihren dirigierenden Einfluß auf die Chromosomen des Kernes. Wenn wir von Beziehungen der Größe zwischen Zelle und Kern am Beispiel der Eizelle hören, so denkt jeder an die Kernplasmarelation R. Hertwigs, die auch zuerst an den großen Kernen der Spinalganglienzellen und den riesigen der Eizellen demonstriert wurde. Bei Hungerzuständen schwanden bei Protozoen die Kerne nach Maßgabe des Plasmaschwundes und Boveri erhielt durch Befruchtung kernloser Bruchstücke von Seeigeleiern kleinere und zahlreichere Zellen mit halb so viel Kernmasse als in kernhaltigen Fragmenten. Mit der Kernplasmarelation steht die Chromosomenzahl in Verbindung, welche nach Spezies verschieden ist und welche die Raschheit und Zahl der Zellteilungen beeinflußt (Boveri) und zwar so, daß Zellteilung eintritt, wenn die Masse des Protoplasmas in der Zelle zu gering wird, daß aber diese kritische Größe von der Kernmasse abhängt. Die Kernplasmarelation ist auch für die Auffassung der Neuronen wichtig; da der Kern im Vergleich mit dem großen Plasmavolumen sehr klein ist, bedarf er der Ergänzung durch Cytochromatin, als welches die Nisslschen Schollen gedeutet werden, die nach dieser Auffassung die Kernplasmarelation herstellen (P. d. Z. 293). Sie wären danach ein Mittel des Ausgleichs und des Ersatzes.

Dem Wechselverkehr zwischen Kern und Plasma und damit der Kernplasmarelation dient der Chromidialapparat (R. Hertwig und Goldschmidt), der vielleicht ein vegetatives Chromatin bedeutet und sich an der Bildung von Profermenten, Reservestoffen, Fett, Schleim, Pigmenten beteiligt. Wie die Kernplasmarelation durch Morpurgo und Jarotzky für die Hypertrophie, Atrophie, Inanition und Hungerzustände verwendet worden ist, so haben die Chromidien in

der Pathologie schon vielfach Berücksichtigung erfahren, so durch Roessle in der Pigmentfrage.

Allein die Wandlungen in der Erforschung der Teilungsvorgänge der Zelle zeigen den langen und vielfach verschlungenen Weg, den wir seit Virchow gegangen. Wir können hier nur auf einige Marksteine hinweisen, die bezeichnet werden durch das Chromatin und seine Zusammensetzung (Nuklein, Nukleoprotein, Nukleinsäure [Kossel]), die Chromatinsegmente oder Chromosomen, den Aufbau der Chromosomen aus Chromiolen, die Individualität der Chromiolen und Chromosomen, die Längsspaltung und die Zahl der Chromosomen, die Chromiolen als Chromatin-Mikrosomen oder Chromomeren, die Rolle der Nucleolen während der Zellteilung, den Schwund der Kernmembran in der Prophase, ihre Wiedererzeugung in der Anaphase, den Anteil des achromatischen Liningerüsts des Kerns an der achromatischen Spindel, den Aufbau und die Zusammensetzung der achromatischen Spindelfigur aus den Centrosomen und Astrosphären, aus den Zentralfasern und Zug- oder Mantelfasern, aus den Zwischenkörperchen, die einzelnen Vorgänge der Centrosomenbewegung (Phasen), die Bildung der Chromosomen aus dem Chromatingerüst, die Polwanderung der Chromosomen (P. d. Z. 295). So viel Namen, so viel tiefe Probleme. Man führe doch nur den ersten besten, der nicht ein ganz seichter Kopf ist, vor ein Präparat von Krebsgewebe mit zahlreichen Mitosen und beobachte, welche Aufgaben sie ihm stellen: Wachstum, Vermehrung, legitime Succession, Spezifität, Altruismus, Artbeständigkeit, Histogenese und Abstammung, Ausgang von ausgeschalteten Keimen oder normalen Vorstufen des Gewebes, Verbreitung des Neoplasma, Verhalten gegen die Umgebung, Kontaktinfektion der Nachbarschaft, aktive Mitbeteiligung des Stromas, Ausprägung der Anaplasie in der Gestalt der Mitose, Metaplasie, Bedeutung der bi- und pluripolaren Mitose, hypo- und hyperchromatische, asymmetrische, verklumpte, versprengte, körnig zerfallene, abortive Mitosen, Bedeutung der Amitose, Entstehung, Wesen und Leistung der Riesenzellen, kurz Pathologie der Mitose und Mitose in der Pathologie. Jeder Leser mag die Fragen leicht vermehren. Nur eine sei noch gestreift. Die knapp markierten Beobachtungen führen uns vor die Kontinuität des Lebens, vor die Erbllichkeit und Vererbung. Diese aber fordert in der Zelle Unterkunft für elementare Lebens-einheiten, physiologische Einheiten (nach Spencers Ausdruck) als die Träger der unzähligen Lebensmerkmale und der Lebensfunktionen, die fast unendlich sind. Gegenüber diesen zahllosen und mannigfaltigen Eigenschaften, die wir in der Zelle, z. B. in einem mikroskopisch homogenen Samenfaden unterbringen müssen, versagt die mikroskopische Betrachtungsweise und wir werden auf das hypothetische metamikroskopische Gebiet gedrängt, ähnlich wie die Chemie, welche diese Überlegung zur Hypothese der Atom- und Molekularstruktur geführt hat. Wer je über Vererbung nachdenkt, wird auf jenes Gebiet gelockt und versteht dann, was Darwin mit Keimchen (*Gemmulae*), Naegeli mit Micellen, de Vries mit Pangen, Haeckel mit Plastidulen, Weismann mit Determinanten und Biophoren, Pfeffer mit Tagmen, Wiesner mit Plasomen, Roux mit Bionten (Automerizonten mit Teilung, Autokinesonten mit Bewegung, Autoisoplasonten mit Assimilation), was Whitman mit seinen Idiosomen, O. Hertwig mit seinen Bioblasten, M. Heidenhain mit Protomeren gemeint und gewollt haben. Es sind eben Spencers physiologische Einheiten, für die wir in der Zelle vergeblich Unterkunft und Wohnung suchen (P. d. Z. 15). Hinter diesen Grundfragen aber erheben sich wie riesige Hintergründe die weiten Gedanken des Vitalismus mit dem Bekenntnis zur Finalität und des Mechanismus mit dem Bekenntnis zur Kausalität. Diese aber rühren an die Weltanschauung, den Wunsch, dem Weltgeschehen eine Deutung zu geben und einen Sinn unterzulegen.

Ja, es ist so, wie Virchow gesagt hat, die Pathologie ist nicht die geringste unter den biologischen Wissenschaften — fügen wir hinzu, für den, der sie so auffaßt und versteht.

Fundamente der Cellularpathologie.

Zu einer kommenden Cellularpathologie, Pathologie der Zukunft, wie sie Lebert nannte, mußte erst das Fundament gelegt werden, eine normale Cellularmorphologie und Histologie, wenn möglich eine Cellularphysiologie. Hier hat V. starke Spuren hinterlassen, wenn auch in enger Föhlung mit Remak, Koelliker, Leydig, Brücke, M. Schultze, Bischoff, auch wohl im Widerspruch zum einen und andern. Die historische Treue fordert hier eine Feststellung. Schon 1844 hat Koelliker den ersten Angriff auf die Lehre von der freien Zellenbildung gewagt, indem er zeigte, daß bei Embryonen alle Elemente in ununterbrochener Formfolge von den Furchungskugeln abstammen, und hierauf gestützt auch für Erwachsene die freie Zellenbildung leugnete, was er in den Satz zusammenfaßte, daß wahrscheinlich alle Zellen direkte Abkömmlinge der Furchungskugeln seien, während V. noch 1847 (ja noch 1851) den Standpunkt Schwanns teilte, daß alle Organisation physiologischer und pathologischer Bildungen durch Differenzierung von formlosem Stoff, einem Blastem, geschehe und daß alles Blastem primär flüssig aus den Gefäßen als Exsudat auftrete. Von 1851—1855 kam V. durch Beobachtung an Bindegewebszellen und pathologischen Bildungen allmählich dazu, daß Zellenbildung immer von schon vorhandenen Zellen ausgehe, in denen sich die Kerne durch Teilung vermehrten. Für die normale Entwicklung war die ununterbrochene Formfolge der Zellen durch Koelliker, Reichert, Bischoff, Bergmann und Remak schon früher bewiesen worden. Koelliker forderte auch für die Interzellulärsubstanzen ihr Recht, daß sie nicht hinter einer zu einseitigen Würdigung der Zellen zurückstehen dürften.

Für Albrecht von Haller war die Faser (Fibra), was die Linie für den Geometer bedeutet. Sie war die Grundlage aller Gewebe, besonders des für die Pathologie so wichtigen Zellgewebes. Andere sahen das Element in Kügelchen (Milne-Edwards), Körnchen, Granula, Molekeln, Elementarkörnchen, die zu Fasern sich aufreihen können, von denen aber ein Teil auf Dispersion des Lichtes bei Beobachtung im Sonnenlicht bezogen werden. Diese Kügelchen sollten aus Blastem zu Haufen, zu Kugeln sich ballen, weiter in Membranen und Kernen sich zusammenordnen können (Globulärtheorie). In Henles Umhüllungs- oder Klümpchentheorie hatte sich die Urzeugung zum letztenmal verschantzt. Das war der Rest der *Generatio aequivoca*, der mit dem Cytoblastem fiel, wie die Urzeugung bei Insekten 1688 von Francesco Redi (vielleicht schon vorher 1669 von Swammerdam), bei Gärungserregern 1836

von Franz Schulze, 1837 von Schwann, 1854 von Schroeder und v. Dusch endgültig widerlegt worden war.

Das histologische System.

Auf diesem Boden wird ein histologisches System aufgebaut. Die Epithelformation (Ruysch), Zelle an Zelle gelagert, wird mit den vieleckigen Pflanzenzellen verglichen. Die Zellformen sind Erzeugnisse aus Druckwirkungen, die wir heute in den funktionellen Gewölbe- und Arkadenstrukturen der Epithelfasern genauer kennen (vgl. Heidenhain, Plasma und Zelle). Zylinder-, Säulen- und Übergangsformen können als Vorbilder für die Polymorphie der Krebszellen gelten. Die Zusammensetzung des Nagelblattes aus Zellen wird durch die Behandlung mit Alkali bewiesen, wobei die einzelnen Blättchen zu zelligen Gebilden anschwellen. Das Rete Malpighii ist Matrix für den Nachwuchs der Epidermis wie das Cambium für die Baumrinde. (Wir denken dabei an die regionären Keimzonen von Cohen und Schaper). Das flüssige Cytoblastem zwischen Rete und Kutis, aus dem Zellen sollten entstehen können, ist widerlegt. Eine Regeneration der Linse (etwa nach Extraktion der Katarakt) ist nur solange möglich, als noch Epithel an der Kapsel vorhanden ist, denn die Linsenfasern sind epidermoidale Elemente. Wie stark diese Auffassung durch die Arbeiten von G. Wolff und Fischel (Bildung der Linse aus dem Irisrand), neuerdings von Petersen umgeändert ist, wie der Ort der Linsenbildung durchaus abhängig ist vom Kontakt der Augenblase mit dem Ektoderm, weiß heute jeder Kenner der Regeneration. Wie Koelliker und Remak gezeigt haben, sind die Drüsen epitheliale Gebilde, durch Zellteilung bilden sich Zapfen und Schläuche. Einzellige Drüsen finden sich bei niederen Tieren. Die spezifische Leistung der Drüsen beruht auf dem Wesen und der inneren Einrichtung ihrer Zellen. Es wird der Drüsen von zweifelhafter Funktion gedacht, der Schilddrüse und Nebenniere, immerhin ein Anfang zu der Lehre von der inneren Sekretion, die berufen war, heute eine so herrschende Stellung einzunehmen. Natürlich ist noch keine Rede von Hirnanhang und Zirbel, Epithelkörperchen und Thymus, geschweige denn von innerer Sekretion der Keimdrüsen und Bauchspeicheldrüse. Die Pigmentzellen werden aus einer Umwandlung des Rete oder der Epithelzellen abgeleitet. Sie färben sich durch Imbibition oder durch metabolische Umsetzung des Inhalts und finden sich bei gefärbten Rassen in gefärbten Hautstellen, in Naevi, bei Bronzekrankheit, in der Chorioides oculi, in Lungenalveolen. Das letztere werden wir nicht mehr unterschreiben, sondern fordern scharfe Unterscheidung zwischen anthrakotischen Staubzellen bei Pneumonokosiosen und den hämosiderinbeladenen Herzfehlerzellen bei der braunen Induration. Man weiß ja, daß V. erst durch Ludwig Traube von der

Kohlennatur des exogenen Lungenpigmentes überzeugt worden ist. Aus dürrftigen Anfängen bei V. hat die Pigmentlehre einen mächtigen Aufschwung genommen durch die Unterscheidung der hämatogenen und autochthonen Pigmente, durch die Feststellung der Chromatophoren und Melanoblasten (Riehl, Aeby, Koelliker, Ehrmann) und die Abgabe des Pigmentes an die Haut, durch die künstliche Nachahmung der Pigmentierung mittels Autolyse (Meirowsky), durch chemische Untersuchung des Pigmentes von Nencki und Berdez bis v. Fürth, und endlich durch die Fermentstudien B. Blochs, die zu der Dopareaktion (mit Dioxyphenylalanin) führten.

Eine harte Nuß für V.s Beweisführung waren die Bindesubstanzen, worunter Reichert das Bindegewebe (bisher Zellgewebe), Schleimgewebe, Knorpel- und Knochengewebe, Zahnbein, Neuroglia, Fettgewebe verstand. V. zieht die Parallele: Die Fasern des Bindegewebes verhalten sich zu den Bindegewebszellen (Bindegewebskörperchen) wie die Fasern des Fibrins im Blutgerinnsel zu den Blutkörperchen. Sie geben dem Gewebe Konsistenz, Dehnbarkeit, Widerstand, Farbe und Aussehen, sind aber nicht Sitz der Lebenstätigkeit, nicht lebende Mittelpunkte des Gewebes. Für Schwann waren die Bindegewebs-elemente Spindelzellen als geschwänzte Körperchen, deren Zelleib durch Fibrillen zerspalten wurde, was den Grund zur Lehre von der intracellularen Fibrillenbildung legte. Dagegen nahm Henle an, daß ursprünglich keine Zellen vorhanden wären, im Blastem nur Kerne in bestimmten Abständen lägen und daß das Cytoblastem sich in Fasern zerklüfte, wodurch er die Lehre von der extracellularen intercellularen Entstehung der Fibrillen begründete (P. d. Z. 228). V. verwirft zwar das Cytoblastem Henles, läßt aber, wie sein Vergleich mit dem Gerinnsel zeigt, die Fibrillation aus einem homogenen Sekret der Zellen geschehen, neigt sich also mehr der extracellularen Entstehung zu und spricht sich gegen Max Schultzes Vorstellung von einer fibrillären Umwandlung der Rindenschicht der Körperchen, einer Metamorphose des corticalen Protoplasmas der Zellen selbst aus, nimmt also Stellung gegen die intracelluläre Theorie. Mit zunehmender Fibrillation reichert sich die Intercellularsubstanz an, die „Bindegewebskörperchen“ werden immer kleiner, spärlicher, undeutlicher, schmaler und feiner, und treten nur auf Essigsäure hervor. Gegen Robin stellt er den Satz auf: Nicht die Fasern sind die konstituierenden Elemente des Bindegewebes, sondern die Persistenz der Zellen im Bindegewebe ist das Wesentliche. Der Nachweis der zelligen Natur und Zusammensetzung des Bindegewebes bildet nun nach V.s eigenem Geständnis (s. o.) den Angelpunkt der Cellularpathologie. Erst nachdem das Rätsel an dem so schwierigen und für die Pathologie so wichtigen Bindegewebe gelöst war (V. Würzb. Verhandlung 1851, II),

konnte die Zelle als vitale Einheit, als das letzte eigentliche und allgemeine Formelement aller lebendigen Erscheinung, konnte das cellulare Prinzip als ein Prinzip der Anschauung verkündet werden. Gegen die Persistenz der Zelle haben nun freilich Grawitz und seine Schule Widerspruch erhoben und ihr die Ansicht entgegengesetzt, daß jederzeit auf gewisse Reize, so bei der Entzündung, bei der Wundheilung und Regeneration und schließlich auch in der Gewebekultur (Explantation) neue Kerne und damit neue Zellen zwar nicht aus einem flüssigen homogenen Cytoblastem, wohl aber aus faseriger Intercellularsubstanz sollen entstehen können. Sie setzen sich ohne große Bedenken über den Satz *omnis cellula e cellula* hinweg und verkünden den Satz: Zellkern und Zelle aus Intercellularsubstanz. Die Umwandlung von Zellprotoplasma in Kernmaterial hat Boveri am Ei bewiesen. Die Anreicherung des Chromatins als Einleitung von Mitose und Amitose kann schließlich auch nichts anderes sein, als Assimilation von Zellprotoplasma durch den Kern zu eigenem Material. Aber es ist doch noch ein großer Sprung bis zur Annahme, daß so einseitig ausdifferenzierter Stoff, wie er in den Fasern angenommen werden muß, aus sich heraus, ohne Anstoß von Seiten des Kernes, also ohne Assimilationszentrum, wieder Kernmaterial soll aufbauen können. Auch die chemische Möglichkeit wäre zu erörtern. Die Grawitzsche Lehre ist ein gewisser Rückschlag nach der Urzeugung hin, wenn auch nicht nach der Abiogenesis, denn die Voraussetzung von Grawitz ist doch offenbar, daß die Fasern der Intercellularsubstanz leben, weil nur lebende Gebilde assimilieren können, und Kernmaterial kann aus Fasermaterial nur durch Assimilation geschaffen werden. Wenn Beneke¹⁾ Recht hat, der neulich die Intercellularsubstanzen, wie Collagen, Elastin, Chondrin, Schleim, Neurokeratin, zwar als Produkte der lebendigen Zellen aber selbst für nicht lebendig erklärte, vielmehr glaubt, sie als Differenzierungen fester Materien aus quellungsfähigem, gelöstem Eiweißmaterial des Blastems, einer Mischung mannigfacher Zellprodukte nach Analogie der Fibrinbildung durch fermentative Überführung eines Sol in das Gel auffassen zu dürfen, dann wären intercelluläre Fasern tot und ihre Auferstehung zu Kern und Zelle bedeutete in der Tat Abiogenesis. Aber so weit geht Grawitz nicht. Er lehrt nicht Auferstehung vom Tode, sondern Erwachen aus dem Schlummerzustand. Für ihn lebt also die Intercellularsubstanz. Man sieht, wie eng verknüpft diese Fragen sind und welche Richtung sie seit V. genommen haben. Man sieht auch, daß eine endgültige Entscheidung zwischen jenen beiden Theorien der extra- und intracellularen Fibrillation noch nicht getroffen ist. Der erste Teil der Grawitzschen Lehre, daß ein Gewebe sich so stark zu Intercellularsubstanz ausdifferenziert, daß die Zellen und Kerne

¹⁾ Beneke, Zentralbl. f. Pathol. **31**, Nr. 5. 1920.

völlig verschwinden, sich ganz zugunsten der Zwischensubstanz aufopfern, ist öfters bestätigt worden, so unter anderem am Knorpel in Chondromen (Ernst)¹⁾.

Das Fettgewebe wird aus Bindegewebe abgeleitet, das sich mit Fett vollstopft und durch Schwund des Fettes bei atrophischen Zuständen seine ursprüngliche Natur als einfaches gallertiges Bindegewebe oder Schleimgewebe wieder annimmt (V. A. 16, 1859). Nach heutiger Anschauung findet sich im atrophischen Fettgewebe z. B. bei gallertiger Atrophie im epicardialen Fettgewebe kein Mucin mit Mucicarmin oder Thionin nachweisbar, sondern es ist ödematöses atrophisches Fettgewebe. V. nimmt eine Bildung von fetthaltigem Mark aus Knorpel und Knochengewebe an. Die Metaplasie innerhalb der Binde-substanzen, also verwandtem Gewebe, wird am Übergang von hyalinem Knorpel in Faserknorpel und Netzknorpel aufgezeigt. Auch gewöhnliches Bindegewebe und Schleimgewebe zeigen alle möglichen Variationen wie runde Zellen in hyaliner, Spindelzellen in streifiger, netzförmige Zellen in maschiger Grundsubstanz. Den Charakter des Gewebes bestimmt die chemische Natur der Zwischensubstanz, je nachdem sie beim Kochen Leim oder Chondrin gibt, oder Mucin enthält.

Das Muskelgewebe hat der Zellenlehre große Schwierigkeiten bereitet. Ist das ganze Primitivbündel eine einzige Zelle, eine Art Faserzelle, oder ist die Muskelfaser zusammengesetzt aus einer Reihe von Zellen, denen die axial oder lateral gelagerten Kerne mit ihren Plasmahöfen entsprechen, wobei die spezifische Inhaltsmasse der Primitivbündel der Intercellularsubstanz gleichzusetzen wäre (Leydig)? Am meisten befriedigt die Deutung des Primitivbündels als ursprünglich einfache, später zusammengesetzte Zelle, die kernhaltige Muskelkörperchen und spezifische Inhaltsmasse umschließt. Die Kontraktion wird auf Umordnung der kleinsten Bestandteile, sowohl der Moleküle als der sichtbaren anatomischen Bestandteile, der im polarisierten Licht doppelbrechenden Substanz der Querstreifung, der Disdiaclasten Brücken, der discs und sarcous elements von Bowman bezogen. Die Vorstellung der Scheiben wird aber verworfen zugunsten der Vorstellung von Längsfibrillen mit abwechselnden Körnern und blasser Zwischensubstanz. Wir übergehen hier die lange Entwicklung dieser Lehre von der Muskelzelle und verweisen auf Heidenhains historische Darstellung in „Plasma und Zelle“. In diesem Zusammenhang genügt die Feststellung, daß Heidenhain 1894 aus dem Prinzip der Cohnheimschen Felderung die Vermehrung der Muskelfibrillen durch Spaltung hergeleitet hat, ein Vorgang, den Maurer an Cyprinoiden nachwies. Die Entdeckung der Schaltstücke und Treppen durch Heidenhain am Myocard warf die Frage nach dem Äquivalent der

¹⁾ Ernst, Zieglers Beitr. 38, 1905.

Segmente mit Zellen auf, die bejaht und verneint wurde. Nach Heidenhain sind die Segmente untergeordnete Teile des Faserplexus. Die Entstehung der Segmente bedeutet eine sekundäre Abfurchung des ursprünglichen Symplasmas, die in keiner engen Beziehung zur Kernteilung steht, so daß Zwillings-, Drillings- und Mehrlingsbildungen bestehen bleiben. Die Abfurchung ist eine unvollkommene und die Kernvermehrung nach der Geburt eine direkte Teilung. Das Zellenprinzip ist also nicht konsequent durchgeführt und jedenfalls nicht klar ersichtlich. Es kommt bei der Abfurchung weniger auf Bildung gleicher Formelemente im Sinne der Zellen an, als vielmehr auf Erzeugung von Segmenten, die an ihren Enden des Längenwachstums fähig sind. Im übrigen sind sie wie echte Zellen trophische Territorien einer niederen Größenordnung. Die Fibrillen und Säulchen faßt Heidenhain als Histomeren auf, gemäß seiner Teilkörpertheorie mit den drei Stufen: Metameren, Histomeren, Protomeren. Der unicelluläre Ursprung der Primitivbündel des Skelettmuskels, der auf Remak, Koelliker, M. Schultze zurückgeht, läßt sich auch heute noch aufrechterhalten. Bei brauner Atrophie des Herzens kannte V. die Pigmentanhäufung um den Kern in den Sarkoplasmahöfen, dagegen ist von der Fragmentation (bzw. Segmentation) noch nicht die Rede. Die Frage, ob die Rißstellen und Lücken zwischen den Fragmenten den Heidenhainschen Treppen und Schaltstücken entsprechen, ist bei der stark abgeblaßten Bedeutung dieser einst so viel besprochenen Veränderung heute fast belanglos.

Auf die Zusammenziehung der glatten Muskeln, deren celluläre Anordnung außer Zweifel steht, wird die Gänsehaut (*arrectores pilorum*) und die Kontraktilität der Gefäße bezogen. Den Capillaren wird höchstens Elastizität, jedoch keine Kontraktilität zugestanden. Demgegenüber sei erwähnt, daß von Tarchanoff, Golubew und Stricker Beobachtungen von Kontraktionen der Capillaren auf elektrische, chemische und mechanische Reize mitgeteilt sind. Das könnte aber auch ohne muskuläre Elemente geschehen, da Kontraktilität eine allgemeine Eigenschaft alles Protoplasmas ist. Die Analogie der glatten und quergestreiften Muskeln ist nach Virchow mit dem Nachweis des Syntonin (Lehmann), des Kreatin (Siegmond) und der doppelbrechenden Substanz (Brücke) in den glatten Muskeln bewiesen. Das Bild der progressiven Muskelatrophie mit Schwund des Inhalts der Primitivbündel zeigt, daß eine bestimmte Substanz die Trägerin der Kontraktilität ist. Die Kontraktilität glaubt V. auf muskuläre Elemente beschränken zu müssen. Die Forderung V.s nach Zerlegung der Capillaren in Zellterritorien wurde durch die Versilberung (Auerbach, Eberth, Hoyer) alsbald erfüllt. Uns sind die versilberten Kittlinien besonders durch prachttvolle Präparate Arnolds geläufig.

Physiologie der Gewebe.

Da verschiedenartige Lebenserscheinungen an scheinbar gleichartigen Elementen, wie Ganglienzellen, Epithelzellen, sich äußern, also die physiologische Differenzierung über die morphologische hinausgeht, stellt V. neben die anatomische Ordnung der Gewebe eine physiologische und vertröstet auf eine Zukunft, da die Histologie die lokale Verschiedenheit in Bau und Einrichtung histologisch gleichwertiger Elemente erklärt haben werde. Von der Physiologie aus betrachtet, haben verschiedenste Gewebe ähnliche Funktionen, sind also im Gegensatz zu morphologisch homologen Gebilden physiologisch analog. So ist Bewegung nicht nur Muskelfasern eigen, sondern Flimmerzellen, Samenfäden, Schwärmsporen, Infusorien (Ciliaten), Pigmentzellen beim Farbenwechsel der Tiere. Also finden wir motorische Elemente in dreierlei Geweben, Muskeln, Epithelien, Bindegewebe. Schleimabsonderung ist an besondere Drüsen gebunden, findet sich aber auch intercellulär in Bindesubstanzen, neben epithelialen können auch bindegewebige Zellen Schleim erzeugen.

Lebensdauer der Gewebe.

Nach der Existenz und Lebensdauer der Teile kann man Dauergewebe und Zeitgewebe unterscheiden. Zu den Geweben von beschränkter Lebensdauer gehören die Pupillarmembran, die Eihüllen, der Nabelstrang, das Wollhaar, Thymus, männliche Brustdrüse, Milchzähne, Eifollikel, Zähne, Kopfhaar und die weibliche Brustdrüse schließlich auch. Zwischen bleibenden (permanenten) Dauergeweben und nicht bleibenden (temporären) Zeitgeweben kann man Wechselgewebe einschieben. Unter pathologischen Verhältnissen können Zeitgewebe persistieren, Dauergewebe hinfällig werden. Ja, in dieser Heterochronie offenbart sich das Pathologische. Jeder Leser hat Beispiele bereit. Die Ansicht von der Veränderlichkeit aller Körperteile, die Lehre von der Mauserung (C. H. Schultz) mit ihrer Frage, wie viele Jahre jeder Teil oder der ganze Körper zur gänzlichen Erneuerung braucht, als ob man periodisch einen neuen Adam anzöge, ist nicht haltbar. Als Mauserung kann man allenfalls den Zahnwechsel, den Haarwechsel bezeichnen. Dauerhaft sind aber Schmelz, Zahnbein, Bindegewebe, Linsenfaser. Ist die oberste Epidermisschicht auch hinfällig, so persistiert doch die unterste Keimschicht (regionäre Keimbezirke von Cohen und Schaper). Virchows Annahme, daß die Leberzelle von der Ausbildung des Organs bis zum höchsten Alter persistiere, dürfen wir heute billig bezweifeln, wo wir die häufigen Doppelkerne und Amitosen, die ungeheure Regenerationsfähigkeit (Recreation Ponficks und Podwyssozkys), das Umbauvermögen bei der Cirrhose und die zahllosen Mitosen der Leberzellen nach Schädigungen (Sublimat, Heitz-

mann)¹⁾ kennen. In jedem Gewebselement lassen sich Dauerstoffe von Wechsel- oder Verbrauchsstoffen wie Fett, Glykogen unterscheiden. Von Gewebsumwandlung (Metamorphose, Metaplasie) spricht man, wenn Dauergewebe andere Formen annehmen. So wird das subcutane Schleimgewebe des Foetus zu Fettgewebe, der Zeitknorpel wird zu Mark- oder Knochengewebe. Das sind dann Wechselgewebe, deren Zellen bei Veränderung des Gewebscharakters persistieren. Was die Ausbildung des Fettgewebes anlangt, so stehen sich auch heute noch zwei Ansichten gegenüber, die eine, welche in der Fettzelle keine Bildung eigener Art, sondern nur ein Zustandsform der Bindegewebszelle, eine Ernährungsmodifikation derselben erblickt, die überall und jederzeit aus dem allgegenwärtigen Bindegewebe entstehen könne oder mit der Einengung, daß das Fettgewebe eine aufgelockerte fettspeichernde Adventitia sei (Flemming), also in morphologischer und topographischer Beziehung zu Gefäßen stehe, und die andere Erklärungsweise, die für das Fettgewebe eine ausgesprochene Spezifität in Anspruch nimmt im Sinne Toldt's, daß es ein Organ eigener Art mit nutritiver und funktioneller Selbständigkeit und Einheit sei, das von einzelnen bestimmten Punkten seinen Ausgang nehme, wozu ihm der Fettkörper des Frosches als Beispiel dient. Man wird zugeben, daß für den Pathologen die Frage eine Bedeutung hat bei symmetrischen, heterologen, heteroplastischen Lipomen (Ernst)²⁾.

Von der Metaplasie, über die wir seit Virchow zu schärferen Formulierungen gekommen sind, wird noch die Rede sein. Hinfällige oder abfällige Gewebe nennt Virchow solche, deren Zellen abfallen, ohne dem Gewebe den Charakter zu nehmen, also die Epidermis, die Milchdrüse, auffallenderweise auch das Blut und die Lymphe. Wir finden hier schon, wenn auch nicht dem Namen, wohl aber dem Begriff nach den Unterschied zwischen holokrinen Drüsen, deren Zellen der Sekretion geopfert werden, und merokrinen Drüsen, in denen bei der Sekretion ein Kernprotoplasmaerest erhalten und mit ihm ein Vorrat von Mitochondrien in der Keimzone zu künftiger Regeneration aufgespart bleibt. Mit Verweisung des Blutes in die Gattung der hinfälligen Gewebe bekennt sich Virchow zum beständigen Untergang und Ersatz neuer Blutkörperchen, was man jetzt oft Mauserung des Blutes nennt. In diese Kategorie gehören pathologische Vorkommnisse der Desquamation, Abblätterung, desquamativen Katarrhe, Abstoßung der Decidua, bei Abort und Dysmenorrhoea membranacea. Daß die Decidua weder Exsudat, noch Pseudomembran (Robin) sei, sondern Uterusschleimhaut selbst, hat Virchow erst festgestellt. (Ges. Abh. 1856, S. 775.)

¹⁾ Heitzmann, Ziegler's Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**. 1918.

²⁾ Ernst, Ziegler's Beiträge z. allg. Path. und pathol. Anat. Suppl. **7**. 1905.

Die einfachen Zeitgewebe, deren Elemente zugrunde gehen, ohne ersetzt zu werden, wie Müllersche Schläuche, Wolffsche Gänge. Gefäße des Glaskörpers, Meckelsche Knorpel, die bis auf Hammer und Ambos schwinden, Thymus, Nabelarterien, sind wichtig für die Lokalgeschichte der Organe und damit auch für Dysontogenien.

Die Dauerhaftigkeit ist aber keineswegs abhängig von der Konsistenz der Gewebe, denn Weichteile wie Gehirn und Nerven, Drüsen können sehr dauerhaft sein, Hartgebilde wie Knochen (z. B. in den sphenoidalen Wirbeln bei der Ausbildung der Keilbeinhöhle) schwinden, oder wechseln sich metaplastisch um. Seit wir allerdings die Transformation des Knochens kennen, die Grundlage aller Orthopädie, würden wir Bedenken tragen, dem Knochen eine unbedingte Dauerhaftigkeit zuzubilligen. Auch hier ist alles im Fluß.

Wir können die Gewebe auch nach der Zeit der Entstehung und des Absterbens betrachten. Es gibt jugendliche Gewebe im Greisenalter und alternde Gewebe im Foetus. Der Bulbus des grauen Haares erzeugt noch neue Elemente, und ein alterndes Knochenmark muß offenbar noch junge Blutkörper bilden können. Man denke an seine Leistungsfähigkeit bei einer Pneumonie. Andererseits schwinden schon in früher Entwicklung der Meckelsche Knorpel, der Wolffsche Körper, die Pupillarmembran, Dottergefäße (*vasa omphalomesaraica*).

Die in der Geschwulstlehre vielfach übliche Formel: *embryonales* oder *fötales* Gewebe im Erwachsenen ist mit Vorsicht aufzunehmen, ist nicht viel mehr als ein Spiel mit Worten. Permanenter Knorpel und Schleimgewebe können nicht *embryonal* genannt werden. *Embryonal* ist nur unfertiges, unreifes Übergangsgewebe aus früher *embryonaler* Zeit. So kann man von *embryonalem* Muskel, Nerven ohne Markscheide, Bindegewebe ohne faserige Zwischensubstanz, Gewebe des Nabelstranges reden, ein *embryonales* Zeitgewebe wäre die Chorda. Nicht jedes Bildungsgewebe ist *embryonal*. Es gibt ihrer drei Arten: *Matrikulargewebe* erzeugt durch Proliferation Tochtergewebe und besteht fort. *Vorgewebe* wird durch Proliferation aufgezehrt und schwindet. *Übergangsgewebe* bildet sich durch Metaplasie um. Alle zusammen werden als *Anlagen* oder *Keimgewebe* bezeichnet. Nach heutiger Auffassung würden wir in die Kategorie des *embryonalen* Gewebes noch etwa die röhrenförmigen Fasern des Rhabdomyoms des Herzens, das Gewebe der tuberösen Sklerose, des Adenomyosarkoms der Niere, das Chorionepitheliom mit Syncytium und Langanhansschen Zellen, das Ependymepithel des Neuroepithelioms, nicht mehr dagegen die Duboissschen Abscesse des Thymus, das Nierengewebe bei kongenitaler Syphilis verweisen.

Matrikulargewebe ist die Haarzwiebel, der Nagelfalz, das Rete Malpighii, Knorpel der Epiphyse, Periost, Kapselepithel der Linse, also generative oder Keimzonen. Vorgewebe sind Meckelscher Knorpel für Hammer und Ambos, Chorda in gewissem Sinne. Ein Typus des Vorgewebes ist die Eizelle. Übergangsgewebe entstehen aus Vorgeweben oder Matrikulargeweben. Dazu sind Ur- und Bildungszellen (Blastomeren) zu rechnen. In einer dieser Gattungen wären wohl heute auch die Knochenmarksriesenzellen als Bildungsstätten der Blutplättchen, sowie die Myelo- und Lymphoblasten der Dualisten als Vorstufen der Myelo- und Lymphocyten, der Lymphoidocyt der Unitarier als Stammzelle des Leukoblasten und des Lymphocyten, sowie, wenn Schilling Recht hat, auch die aus dem reticulo-endothelialen Apparat entspringende Stammzelle der Monocyten unterzubringen.

Nach dem Continuitätsgesetz Reicherts (1847) sprechen kontinuierliche Verbindungen der Gewebe für ihren Zusammenhang und ihre Verwandtschaft. Die Binde-substanzen sind als ein Grundgewebe zu betrachten. Virchow hat Bedenken gegen diese Einheit und verweist auf Zusammenhänge zwischen Epithel und Bindegewebsfasern am Darm, auf die Ependymzellen des Zentralkanal mit einem faserigen Fortsatz, die später durch Golgi mit Silber zur Darstellung gebracht worden sind. Das Bindegewebe stellt eine Art indifferenten Sammelpunktes dar für die innere Verbindung der Teile, nicht für höhere Funktionen, wohl aber vielleicht für die Ernährung und die Entwicklung bedeutungsvoll. Hier liegen allerhand Keime für neuere Anschauungen. Der Streit über scharfe Trennung oder aber Zusammenhänge zwischen Epithel und Bindegewebe hat einen beträchtlichen Umfang angenommen und hat auch für die Pathologie einschneidende Folgen. Zwar hat Schuberg bei Amphibien faserige Verbindungen zwischen Epidermisepithel und Bindegewebszellen des Corium, als Zellen verschiedener Art nachgewiesen. Da sie bei jungen Axolotllarven fehlen, müssen sie sich später bilden. Trotz dieser Funde hat Schuberg weder eine Einwanderung von Epidermiszellen ins Corium, noch eine Beteiligung derselben am Aufbau des Coriumbindegewebes (Maurer, Krompecher), noch auch das Vorkommen eines Übergangsgewebes zwischen Epithel und Bindegewebe feststellen können, sondern hält an der Spezifität der Zellen der Epidermis und des Bindegewebes fest. Immerhin ist zuzugeben, daß die strenggläubige Lehre von der Spezifität der Keimblätter mehrfach erschüttert und an manchen Stellen durchlöchert ist. Mesenchymzellen sollen vom Ektoderm aus und zu verschiedener Zeit von der Gastrulation bis zum Erscheinen der Nervenstämme entstehen (H. E. Ziegler, Kastschenko). So bilden sich Cutis, Skeletteile aus Ektoderm. Für die ektodermale Abstammung

der Muskeln treten unsere besten Forscher ein, wie Koelliker, Hertwig, Ranvier. Auf pathologischem Gebiet hat Krompecher über Verbindungen, Übergänge und sogar Umwandlungen zwischen Epithel und Bindegewebe berichtet und sich dabei besonders auf den Basalzellenkrebs berufen. In der embryonalen Natur der Basalzellen liegt es begründet, daß zwischen Parenchym und Stroma wechselseitige Beziehungen ausgetauscht werden, daß also dieses Blastom histogenetisch wohl Carcinom, morphologisch aber ein Sarkom sei. Vieles erinnert dabei auch an das Adamantinom. Krompecher zieht aus solchem Verhalten weitgehende Schlüsse: Die Lehre von der Spezifität der Zellen mit ihrem Bekenntnis: *omnis cellula e cellula ejusdem generis* (Bard) sei aufzugeben und an ihre Stelle habe die Lehre vom umgestaltenden Einfluß der Umgebung (*Milieu*) auf die Form der Zelle und von ihrer großen Anpassungsfähigkeit zu treten. Mag für gewöhnlich Epithel aus Epithel, Bindegewebe aus Bindegewebe entstehen, so ist doch unter pathologischen Bedingungen eine direkte Metaplasie von Epithel in Bindegewebe, von Karzinom in Sarkom nicht ausgeschlossen. Wir erleben den seltsamen Vorgang, daß in derselben Zeit, da die Autonomie, die Selbständigkeit und *vita propria* der Zelle eine nie geahnte Bestätigung durch die Deckglaskultur, die Zellenzüchtung erfährt, eine Strömung besteht, sich von der Zelle abzuwenden, alles als *Syncytium* zu deuten, und die Bedeutung der Zelle gleichsam in eine *Sekundogenitur* zu verweisen (P. d. Z. 100).

Wenn dem Bindegewebe nicht nur die Funktion der Verbindung zuerkannt, sondern eine Bedeutung für die Ernährung verheißen wird, so denken wir heute an die sich mehrenden Zeugen für eine solche Betätigung in Gestalt der histiogenen Wanderzellen, der „Pyrrolzellen“ (Goldmann), der Klastocyten (Ranvier), der *cellules connectives rhagiocrines* (Renaud), der Histiocyten aus dem reticulo-endothelialen System (Aschoff).

Die Cellularpathologie würdigt auch die Beziehungen zwischen den Nervenverzweigungen und anderen Geweben und verweist auf den Kontakt der Nervenendigungen mit der Muskelfaser, mit dem Epithel in Froschlarven, mit dem hinteren Epithel der Hornhaut, mit Speicheldrüsenzellen und sieht darin nicht den Ausdruck einer sekundär erfolgten Kontinuität, sondern glaubt ihn von Anfang an vorhanden. Seither haben wir einen langen Weg durchlaufen. Durch Roux kennen wir die Selbstdifferenzierung, unabhängig von Nerveneinflüssen. Bei jungen Froschlarven mit zerstörtem Zentralnervensystem entwickeln sich Knorpel und Muskel aus indifferentem Blastem, und weiterhin die Organe der Zirkulation, Respiration und Digestion. Weder der Mangel des Gehirns noch des Herzens macht sich bei der Differenzierung der Organe geltend. Die Gestaltung folgt andern Bedingungen als die

Erhaltung. Erst allmählich zwingt das Nervensystem die übrigen Organe in seinen Bann (P. d. Z. 81). Das Auswachsen der Neuriten aus dem Neuroblasten, die Ausläufertheorie von His, ist durch die Deckglaskultur erwiesen und es fragt sich nur, ob die Nerven im Körper des Embryo durch die Tätigkeit der Neuroblasten allein ihre Endorgane erreichen, oder ob ihnen dabei irgendwelche Einrichtungen zu Hilfe kommen (Braus). Als solche Hilfen bieten sich die Plasmodesmen an, deren sich die Nervenausläufer bedienen, ähnlich wie etwa ein Schienenstrang auf die best geeignete Chaussee gelegt wird (Braus). Die Versuche von Harrison und Braus haben bis in die neueste Zeit den Grund zu den heutigen Anschauungen gelegt. Das ist alles auch Zellenlehre. Darf man im Vorbeiweg flüchtig und bescheiden fragen, ob jemand mit Verständnis Neurologie treiben kann, der niemals von diesen Dingen Kenntnis genommen hat?

Das Gesetz der histologischen Substitution besagt, daß alle Gewebe derselben Gruppe gegenseitig für einander eintreten können. Die Verwandtschaft der Gewebe ergibt sich aus gemeinsamer Abstammung (Descendenz) und fordert die Aufstellung von Stammbäumen der Gewebe (Vererbung). Ein Gewebe kann durch ein analoges Gewebe derselben Gruppe, gleichsam durch ein histologisches Äquivalent ersetzt werden. An die Stelle des Cyliinderepithels tritt Plattenepithel, an Stelle des Flimmerepithels gewöhnliches Epithel oder Plattenepithel wie in den Hirnventrikeln oder im Uterus bei der Deciduabildung. Weiches Epithel wird durch verhornendes ersetzt wie am Scheidenprolaps, an Stimmbändern, in der Nase bei Ozaena, in der Gallenblase.

Pathologische Gewebe.

Auch jedes pathologische Gewebe hat sein physiologisches Vorbild, so sind Krebs, Eiter, Tuberkel epitheliale oder bindegewebige Neubildungen. Verschiedene Gewebe können sich zu pathologischen Organen zusammenfügen, wie zum Dermoid; das Osteom besteht aus Knochen, Mark, Knorpel und Bindegewebe. Der Krebs kann einer Drüse ähnlich sein, mit Kanälen samt Stroma und Gefäßen. Leben und Erkranken solcher zusammengesetzter Organe sind mannigfaltiger als in einfachen Geweben. Auf dieser Grundlage werden die Neoplasmen in einfache oder histioide, und zusammengesetzte oder organoide und endlich in teratoide unterschieden, welche letztere schwer gegen fötale Mißbildungen abzugrenzen sind. Die Heterologie solcher Bildungen beruht auf der ungehörigen Art ihrer Entstehung und ihres Vorkommens, ist örtliche (heterotopie), zeitliche (heterochronie, aberratio temporis) oder graduelle (heterometrie) Ungehörigkeit.

Bei heteroplastischen Produkten zieht Virchow noch nicht den Schluß auf heteroplastische Keime, bezieht sie vielmehr auf Veränderungen des lokalen Gewebetypus. Dasselbe Gewebe kann homolog oder heterolog sein je nach dem Sitz, ja dieselbe Geschwulst kann beides sein. Diese Auffassung weicht von der Lobsteins ab, der nur nach der Zusammensetzung urteilte. Jedes Chondrom ist homolog, weil es dem physiologischen Knorpel ähnlich ist. Mit Heterologie bezeichnet Virchow die Abweichung (Entartung, Degeneration) von der Eigenart des typischen Gewebes. Wir würden das heute wohl noch als Abweichung, aber nicht als Degeneration bezeichnen. In histogenetischen Ableitungen ist Virchow äußerst vorsichtig und mißtrauisch. Er scheut sich, die pathologischen Bildungen in kontinuierlicher Entwicklung von physiologischen Gebilden abzuleiten, etwa die Riesenzellensarkome vom Knochenmark wegen ihrer Riesenzellen (*tumeur à myéloplaxes*, Nélaton), die Kankroide aus Epidermiszellen, oder Teratome des Eierstocks als degenerierten Foetus oder aberrierten Embryo zu deuten. Solche Erklärungsversuche werden als Konjekturepathologie gebrandmarkt. Man denkt hier unwillkürlich an die parthenogenetische Erklärung der Teratome des Ovariums, die lange von sich reden machte (Waldeyer, Wilms).

Heterologe Substitution bedeutet Ersatz eines Gewebes durch Gewebe anderer Art. An Stelle geschwürig zerstörter Haut wächst eine Narbe aus Bindegewebe und Epidermis, obwohl die Matrix der Epidermis nur das Bindegewebe der cutis und nicht das verloren gegangene Rete Malpighii sein kann. Wir würden dieses Beispiel heute nicht mehr gelten lassen, da wir wissen, daß das neue Epithel bei der Überhäutung zwar nicht aus der verloren gegangenen Epidermis, wohl aber aus der stehen gebliebenen am Rande oder in der Tiefe des Geschwürs stammt (*ejusdem generis*). Überhaupt nimmt Virchow eine viel weiter gehende Abwandlungsfähigkeit der Gewebe an, als wir heute zugestehen würden. Wenn er Gewebe *per primam* oder *secundam intentionem*, auf die eine oder andere Weise entstehen läßt, so vermögen wir hierin nicht mehr grundsätzlich verschiedene Bildungsweisen zu erkennen, sondern bloß Unterschiede des Grades. Knochengewebe läßt er aus Knorpel, aus Mark sich bilden, Bindegewebe zwar nicht mehr aus fibrinösem Blastem oder plastischer Lymphe, also aus einer Auschwitzung des Blutes wie seine Vorgänger, sondern aus Knorpel, Knochen, Neuroglia (?), aus wuchernder Intima, aus Organisation des Thrombus. Es entsteht nicht nur dasselbe Gewebe unter verschiedenen Bedingungen auf verschiedene Weise, sondern es kann dieselbe Matrix dasselbe Gewebe auf verschiedene Weise hervorbringen. Gegenüber diesem Ausdruck einer weitgehenden Metaplasie und Variationsbreite der Gewebe sind wir heute determinierter und spezifischer geworden.

Der heutige Stand der Metaplasiefrage ist nach Teutschländer¹⁾ etwa folgender:

Die Fortschritte in der kausalen Erkenntnis der Entwicklungs- und Differenzierungsvorgänge seit der Einführung der Entwicklungsmechanik, erfolgreiche Experimente zur Erzeugung metaplastischer Veränderungen und Reihen von Beobachtungen aller Stadien spontaner Gewebsumwandlung bei erwachsenen Säugtieren, sowie zahlreiche Mitteilungen überzeugender einschlägiger Einzelbefunde beim Menschen lassen keinen Zweifel mehr darüber bestehen, daß die Anhänger einer strengen und allgemeinen „Unipotenz“ oder Spezifität der Zellen des fertigen Organismus in ihrer Opposition gegen die Metaplasielehre Virchows zu weit gegangen sind.

Der fertige Wirbeltierkörper verfügt zwar über keine „totipotenten“ Zellen mehr, die, wie das Ei und die ersten Blastomeren (z. B. des Froscheies) noch das ganze Individuum zu bilden vermögen, doch finden sich bei allen mehrzelligen Lebewesen, neben endgültig ausdifferenzierten „unipotenten“ (Nerven-, Muskel-, Drüsen- u. a.) Zellen, welche unter allen Umständen bleiben, wozu sie durch ihre hohe funktionelle Spezialisierung geworden sind — minder differenzierte Elemente, die noch vom Ei her einen unverbrauchten Reservevorrat von Entwicklungsfähigkeit, schlummernde Potenzen, besitzen, die ihnen gestatten, unter Umständen anderes zu bilden, als wozu sie unter physiologischen Verhältnissen berufen sind. — Auch beim erwachsenen Menschen gibt es solche „multipotente“ Zellen, deren „prospektive Potenz“ größer ist als ihre „prospektive Bedeutung“ (Driesch).

Entsprechend dem onto- und phylogenetischen Gesetz, daß das Regenerationsvermögen mit fortschreitender Entwicklung abnimmt, daß also ein gewisser Parallelismus zwischen Regenerations- und Differenzierungsvermögen besteht, müssen wir das Vorkommen und die Umwandlungsfähigkeit der multipotenten Zellen bei Säugern geringer veranschlagen als bei niederen Wirbeltieren und bei diesen wieder weniger hoch als bei Wirbellosen.

Identifizieren wir die multipotenten Zellen mit den indifferenten Elementen „Regenerationszellen“ (Schaper und Cohen), so sind dieselben beim Menschen nur im Bindegewebe diffus ausgebreitet, im Epithelgewebe dagegen auf bestimmte „Regenerationszentren“ beschränkt: Bei den niedrig differenzierten einschichtigen Epithelen kann noch jede Zelle in Wucherung geraten, bei geschichteten Epithelen finden sich die indifferenten Zellen in der Basalschicht, die differenten in den oberen Zellagen, in höher differenzierten Epithelen, z. B. der Darmschleimhaut, drüsen- und bläschenförmiger Gebilde sind die Proliferationszentren auf gewisse „Indifferenzonen“ oder „indifferente Schaltstücke“ beschränkt, so z. B.: Im Darm in den Lieberkühnschen Krypten (welche nicht Drüsen, sondern Stätten andauernder Zellproliferation sind); in echten Drüsen an der Übergangsstelle vom sekretorischen in den exkretorischen Abschnitt; im Linsenbläschen zwischen Linsenepithel und den hohen Zellen, welche die Linsenfasern bilden.

Bezüglich der Größe der metabolischen Fähigkeiten ist folgendes bekannt:

Bei Pflanzen (Begonienblatt) und tiefstehenden Metazoen (Spongien, Hydroidpolypen und Ascidien) sind noch fast totipotente Elemente darunter, genügen doch wenige Zellen des ausgewachsenen Individuums, um den ganzen Organismus zu reproduzieren. Bei Crustaceen kann ein anderer Körperteil, ein anders geformtes Glied als das Verlorene gebildet werden, wie bei Nemertinen, Poly- und Oligochaeten entstehen hier Muskelelemente aus Ektodermepithel und ebenso Bindegewebe aus Epithelzellen. Dagegen kann schon bei Amphibien in diesem Sinne Fremd-

¹⁾ Teutschländer, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1914; Centralbl. f. Pathol. 30, Nr. 16. 1919.

artiges nicht mehr geschaffen werden. Selbst bei der Linsenregeneration der Triton-larve vom Pigmentepithel des Irisrandes wird ja nichts Dissimiläres, sondern immerhin Epithel aus Epithel, ein ektodermales Spezialprodukt wieder von einem Ektodermerivat erzeugt, wenngleich die Verwandtschaft zwischen der improvisierten und physiologischen Matrix eine recht weitläufige ist. Liegt demnach schon bei jungen Lurchen die Multipotenz der nicht völlig ausdifferenzierten Zellen bloß innerhalb der Bildungsmöglichkeiten eines Keimblattes oder einer Gewebsgruppe, so ist bei erwachsenen Säugern eine weitergehende „dissimiläre“ Metaplasie mesenchymalen Gewebes in Epithel oder umgekehrt sehr unwahrscheinlich. Im Gegensatz zu Virchow, welcher alle möglichen Zellarten aus dem Bindegewebe hervorgehen ließ und den anderen älteren Autoren, welche Endothelzellen und besonders farblosen Blutkörperchen ein solches Monopol zusprachen oder gar die Bildung von „Krebszellen, Krebsknoten und Drüsenschläuchen aus der Muskelsubstanz“ (Weil 1873) beobachtet haben wollten, wird heute von Kromayer, Retterer, Masson und Peyron die „Desmoplasie des Epithels“ behauptet. Da aber keiner der zum Beweis für die Desmoplasie angeführten Befunde überzeugend ist und, was von Virchow u. a. zugunsten der dissimilären Metaplasie aus Mesenchymzellen vorgebracht worden war, sich als unhaltbar erwies, lehnt die Mehrzahl der Pathologen eine weitergehende (dissimiläre) Metaplasie als ebenso unbewiesen wie unwahrscheinlich ab.

Bewiesen ist dagegen die postembryonale Umwandlung von Bindegewebe in Bindegewebe und von Epithel in Epithel anderer Art, oder eines anderen Typus — „Metatypie“ (v. Recklinghausen, Zahn), „similäre“ Metaplasie (Virchow) innerhalb des Formenkreises der Deck- bzw. Stützgewebe. Wird aus Fasergewebe myxomatöses, Knorpel-, Knochen- oder Fettgewebe, dann sprechen wir von Bindegewebsmetatypie. Besonders wichtig ist die heterotope Knochenbildung. Fest steht, daß auch bei Ausschluß spezifischen skeletogenen Gewebes (Ligatur der Arteria renalis) Knochen aus Bindegewebe gebildet wird (Knochenbildung in der Kaninchenniere bei Ligatur der Arteria renalis [Sacerdotti u. a.]). Im Sinne der mesenchymalen Netztheorie sieht Ranke darin eine „veränderte Reaktion“; also eine „direkte Metaplasie des mesenchymalen Syncytium“ oder wie Virchow sich ausdrückte, eine direkte Gewebsumwandlung mit Persistenz der Zellen. Lubarsch dagegen läßt bloß eine „indirekte Metaplasie“ gelten und stellt sich dabei einen komplizierten Gewebsprozeß vor, bei dem es über Entdifferenzierung des prä-existenten Gewebes in indifferentes Granulationsgewebe zur Umdifferenzierung in Knochengewebe kommt. Sinn und Bedeutung der Bindegewebsmetaplasie sind uns noch durchaus unklar. Mechanische Momente (Druck, Stoß und Zug) spielen in der Ätiologie der heterotopen Knochenbildung (Reitknochen usw.) eine große Rolle.

Die Epithelmetatypie kann sein:

Eineinfache „Prosoplasie“ (Schridde), wie z. B. die Verhornung eines unter normalen Verhältnissen nicht verhornenden Faserepithels, z. B. der Portio (bei Prolapsus uteri) der Vagina, der Harnblase, der Mundschleimhaut und des Oesophagus. Es handelt sich hier um eine Weiterdifferenzierung über die ortsübliche Entwicklungsstufe hinaus. Im übrigen imponiert die genannte Schleimhautverhornung als eine zweckmäßige Schutzvorrichtung (wie eine Schiele) gegen physikalisch-chemische, chronisch wirkende Schädigungen (Traumen und Austrocknung beim Prolaps, Alkohol, Tabak bei Leukoplakia oris, Verhornung des Speiseröhrenepithels).

Das theoretische Gegenstück der Prosoplasie ist die Rück- oder Entdifferenzierung.

Die physiologische Entdifferenzierung differenter Zellen wird von dem einen Biologen ebenso lebhaft behauptet (Lubarsch, Schridde u. a.) wie

von anderen bestritten (v. Hansemann, R. Meyer u. a.). Die Befunde bei niederen Tieren (*Clavelina*, Hydroidpolypen), die als „Entwicklungsumkehr“ aufgefaßt werden (Driesch), lassen nach Schaxel und Barfurth eine andere Deutung zu. Immerhin kann man nicht umhin — wenn man eine Epithelmetatype überhaupt anerkennt —, bei der Mitose einen Gleichgewichtszustand zwischen ortstypischen Haupt- und schlummernden Nebenpotenzen, ein Zurücktreten derselben in den Indifferenzonen („Proliferationszentren“ [Schaper und Cohen]) während der Teilung anzunehmen. In den neugebildeten Zellen bricht dann in statu nascendi je nach dem ob die Regeneration unter physiologischen oder pathologischen Verhältnissen vor sich geht, wieder die ortstypische oder aber eine Nebenpotenz durch.

Bei schnellwachsenden Geschwülsten kann dann die vollständige Ausreifung der Parenchymzellen infolge des überstürzten Wachstums unterbleiben (Lubarsch, Basaliomstadium verhornender Plattenepithelkrebs); doch kann eine sekundäre „Anaplasie“ (v. Hansemann, Kataplasie [Beneke]) vielleicht auch als Ausdruck des an eine parasitäre Lebensweise sich anpassenden Geschwulstorganismus im Sinne Bjelogolowys zustande kommen. Die wichtigste, aber auch umstrittenste Form der Epithelmetatype ist die Epithelmetaplasie. Zwar sind manche Befunde, die früher hierher gezählt werden durften, heute als einfache Formveränderungen (histologische Akkomodation, Convergenz (v. Hansemann), Pseudometaplasie (Lubarsch), Allo- oder Dymorphie (Orth]), andere als Gewebsvariationen, oder aber als Grenzverschiebungen (Hinüberwachsen des Epithels [Vagina-Uterus, Gehörgang-Mittelohr]), wieder andere als dysontogenetische oder postgenitale Heterotopien bzw. „Heteroplasien“ (Schriddle) erkannt; trotzdem bleiben unter all diesen von Lubarsch als „Alloplasien“ zusammengefaßten heterotypen Befunden noch genug übrig, welche sich nicht anders deuten lassen, denn als nach Abschluß der Ontogenese entstandene Charakterveränderungen oder ortsfremde Potenzentfaltung normoplastisch entwickelter Gewebe.

Es kommen hier im wesentlichen anormale evtl. mit Verhornung einhergehende Plattenepithelbildungen in Schleimhäuten, welche normalerweise Cylinder- und Flimmerepithel zu tragen pflegen — „Epidermoisierungen“ — in Betracht. Solche Epidermoisierungen wurden erhoben in allen Teilen des Respirationstrakts, im Mittelohr, im Uterus, im Magen, im Darm (Coecum), in der Gallenblase, in der Parotis, im Pankreas, in der Prostata, in der Brustdrüse und in den gewöhnlichen Schweißdrüsen. Bei Tieren sind entsprechende Veränderungen ebenfalls beobachtet, zum Teil auch experimentell erzeugt worden: In der Luftröhre bei Hund und Kaninchen (Kawamura), ebenfalls beim Kaninchen: im Magen (Fütterer), im Ausführungsgang der Submaxillaris (Ribbert, Löwenstein), in der Mamma (Fischer) und an transplantierten Daumenschwielen männlicher Frösche fand Harms Hornperlenbildung aus Drüsenzellen, Kopsch an der Zunge Plattenepithel statt Cyliinderepithel bei Infektion mit *Rhabdites pellis*.

Endlich kommt Verhornung bei Mensch und Tier auch in Carcinomen vor, welche von cylindrischem oder kubischem Epithel ausgehen und teils als reine Cancroide, teils als Adenocancroide, d. h. als adenomatöse Carcinome mit Einstreue von cancroiden Partien zu bezeichnen sind. Dabei ist zu erwähnen, daß z. B. in der Gallenblase und im Pankreas verhornende Plattenepithelbildungen häufiger in Carcinomen als ohne solche beobachtet sind. Ein Teil dieser heterotypen Carcinome geht zweifellos vom metaplastischen Epithel aus, in den mit adenomatösen evtl. schleimbildenden Randpartien wachsenden Adenocancroiden dagegen scheint die Metaplasie erst sekundär einzutreten, oder aber beide Teile von Zellen auszugehen, welche gerade im Begriffe der Umwandlung noch beide Potenzen, typische und atypische in gleicher Stärke entwickelt hatten.

Nach v. Hanse mann sind alle diese Befunde bloß Konvergenzerscheinungen, keine Charakter-, sondern bloße Formveränderungen der Zellen; da aber an Stelle des einfachen kubischen oder Flimmerepithels nicht bloß ein einschichtiges plattes oder mehrschichtiges Plattenepithel tritt, sondern in dem Plattenepithel auch Protoplasmafasern, Stachel- und Riffzellen, Keratohyalin, Eleidin und Horn gebildet werden, müssen wir hier doch aus der besonderen Struktur und Zusammensetzung der Zellen auf neuerworbene spezifische Leistungen, auf eine tiefgreifende Charakterveränderung schließen.

Über die Art und Weise des Zustandekommens heterologer Epithelbildungen sind die Verteidiger der Metaplasielehre untereinander nicht einig, vielleicht mit Ausnahme des Punktes, daß eine „direkte Metaplasie“ bei Persistenz der Zellen im Sinne Virchows im Bereiche der Epithelgewebe nicht vorkommt, m. a. W., daß zwischen Epithelmetaplasie und -regeneration nicht nur kein Gegensatz besteht, wie Virchow annahm, sondern daß die Epithelmetaplasie geradezu eine Form der Regeneration ist (anisogene Regeneration). Ohne Regeneration können wir uns eine Metaplasie des Epithels nicht denken. Sie ist ein komplizierter regenerativer Umwandlungsprozeß, ein recht eigentlicher Gewebsprozeß (keine einfache Zellumwandlung), bei welchem indifferente, d. h. nicht oder wenig differenzierte Zellen in Aktion treten.

Die Anhänger einer strengen Zellspezifität nehmen hier eine primäre Indifferenz infolge einer Entwicklungsstörung, eine Persistenz embryonaler Zellen an, letzten Endes also eine Form der „Heteroplasie“. Daß aber Mißbildung keine Vorbedingung für die Epithelmetaplasie ist, geht besser noch als durch die spärlichen und bloß ausnahmsweise positiven Experimente hervor aus den Befunden bei der endemisch auftretenden Bronchopneumonie der Ratte. Die Umstände, unter denen hier die Epidermoisierung der Bronchien und Lungen regelmäßig auftritt, sprechen eindeutig zugunsten einer allen Tieren innewohnenden, also physiologischen Gewebsumwandlungsfähigkeit. Dagegen könnten die Beobachtungen von „retardierter Entwicklung“ in „einfachen Cysten mit gemischtem Epithel“, falls die Herkunft der versprengten Keime und damit eine normoplastische Differenzierung einer Epithelform mit Sicherheit festgestellt werden könnte, als Beweis dafür verwertet werden, daß Entwicklungsstörungen besonders zu Metaplasie disponieren (Flimmer- und Plattenepithelcyste in der Leber eines Huhnes, Cyste mit schleimbildendem Cylinder- und Plattenepithel am Oberarm eines Mädchens (Teutschlaender]).

Die „indirekte Metaplasie“ (Schriddle) oder „Wucherung mit Um-differenzierung“ nach Entdifferenzierung ist von Lubarsch zuerst angenommen worden. Der Gedanke ist nicht neu, sagte doch bereits Billroth u. a., daß lebende Zellen jeglicher Art sich zu indifferenten Bildungszellen (d. h. also zu Zellen, die einer Umwandlung fähig sind) zurückdifferenzieren können. Lubarsch verband aber damit als Erster eine klare Vorstellung. Danach kommt es in voll-differenzierten Zellen durchaus normaler Gewebe infolge wiederholter regenerativer Zellbildungen zu einer weitgehenden Entdifferenzierung, wodurch die Zellen immermehr die Fähigkeiten erhalten, in ihnen schlummernde abnorme Potenzen zur Entwicklung zu bringen und sich in einem gegebenen Moment in einer dem Gewebstypus des Ortes nicht entsprechenden Richtung wieder auszudifferenzieren. Andere Autoren, denen eine weitergehende Entdifferenzierung differenter Zellen nicht wahrscheinlich ist, verlegen den Ausgangspunkt der metaplastischen Fähigkeiten in die physiologischerweise nicht völlig ausdifferenzierten Elemente der Schaper - Cohenschen Regenerationscentren oder Indifferenzonen. Aber auch bei dieser Annahme ist eine geringe Entdifferenzierung (z. B. der Basalzellen des Cylinderepithels) nicht zu leugnen, denn dem Hervortreten der neuen Potenz

in statu nascendi geht doch bei der Zellteilung ein, wenn auch kurzes Stadium potentiellen Gleichgewichts voraus. Der Unterschied zwischen dieser „Prototypie“ oder „quantitativen Prosoplasie“ (Teutschlaender) mit ihrer mehr logisch als morphologisch faßbaren Entdifferenzierung und der indirekten Metaplasie ist also ein mehr gradueller als prinzipieller und läuft schließlich darauf hinaus, was wir mit Lubarsch unter „vollendifferenzierten Zellen“, welche sich entdifferenzieren können, verstehen dürfen. Versteht man darunter bloß dem Standort entsprechend ausdifferenzierte, nicht absolut differente Zellen, so gehören dazu auch die relativ indifferenten Regenerationszellen. Dann fällt aber auch die letzte Schranke im Streit um die „akademische Frage“, ob die Epithelmetaplasie eine mehr oder weniger indirekte ist.

Die Hauptsache ist, daß in beiden Fällen ein komplizierterer Gewebsprozeß angenommen wird, bei dem die anisogene Regeneration nicht notwendigerweise von dysontogenetisch anormal differenziertem Gewebe ausgeht, sondern daß der Organismus normalerweise in den multipotenten Zellen über Elemente verfügt, die ihm noch eine gewisse histologische Umwandlung und Anpassung an neue Verhältnisse gestatten. Die Elemente der Regenerationscentren sind also nicht nur als Regenerations- und Geschwulstkeime von Bedeutung (Schaper und Cohen), sondern auch die physiologischen Träger der jedem Organismus notwendigerweise innewohnenden Variabilität und Anpassungsfähigkeit.

Daß die Basalzellen der Bronchien tatsächlich zu den „multipotenten Zellen“ gehören und die Hauptrolle in dem Umwandlungsvorgang spielen, geht aus den Frühstadien der Umwandlung hervor, in welchen Teutschlaender bei der Ratten-bronchopneumonie zahlreiche Mitosen und das Cylinderepithel abstoßende Basalzellenhaufen (Goldzieher) und in einem Uteruspolypen noch Becherzellen tragendes Plattenepithel mit wohlausgebildetem Stratum spinosum fand. Wir können in ihnen geradezu auf eine eventuelle metaontogenetische Entwicklung eingestellte fakultative „Knotenzellen“ („cellules nodaes Bard“) sehen. Potentiell von geringerer Stabilität als die vollendifferenzierten Elemente sind sie zum mindesten bi- oder pluripotent, denn sie besitzen ja nicht nur die Fähigkeit, ihrer „prospektiven Bedeutung“ gemäß, zur normoplastischen Regeneration, sondern auch die „prospektive Potenz“, wenn durch adäquate Reize die in ihnen schlummernden Nebenplasmen sensibilisiert werden, diese hervorzukehren. Es ist nun beinahe selbstverständlich und für die physiologische Funktion der Organe und Gewebe sehr wichtig, daß diese Nebenpotenzen nicht bei geringfügigen Anlässen und auf einen Schlag manifestwerden, sondern daß länger dauernde Reize zu ihrer Aktivierung nötig sind. Dazu sind chronische Zustände, wie wir sie besonders bei länger dauernden Entzündungen mit lebhaften Regenerationserscheinungen beobachten, besonders geeignet, doch nicht unbedingt nötig.

Fragen wir nach der Bedeutung der Metaplasie, so handelt es sich hier zweifellos, wie schon angedeutet, um eine Anpassungserscheinung. Die Epidermoisierung der Bronchien bei der Entzündung kann wie die Verhornung der äußeren Haut (bei der Ontogenese) als eine mechanische Immunitätserscheinung aufgefaßt werden.

Seltener als die Epidermoisierung von Cylinderepithel ist im fertigen Organismus die Bildung von Drüsen aus der Basalschicht eines Plattenepithels wie sie von Enderlen bei der Ekstrophie der Harnblase beschrieben ist. Wir müssen also annehmen, daß alle Epithele in ihren Indifferenzonen, gleichgültig von welchem Keimblatt sie stammen, Flimmer-, Cylinder-, Becherzellen und Faserepithel zu bilden vermögen. Bei der Epidermoisierung der Bronchien und bei der Schleimdrüsenbildung der ektopischen Blase wird zwar dasjenige Epithel gebildet, welches sich unter den obwaltenden Umständen für die Erhaltung des Individuums am besten bewährt. Trotzdem ist der neuentstehende Typus nicht allein von einer

gewissen „Zweckmäßigkeit“, sondern auch von entwicklungsgeschichtlichen Momenten abhängig. Erinnern wir uns daran, daß der Bronchialbaum vom gleichen Vorderdarm stammt wie die Speiseröhre, und daß ein, wenn auch geringer Teil der Blasenschleimhaut entodermaler Abkunft ist, so überrascht uns die Fähigkeit zur Plattenepithelbildung im Bronchus und zur Darmdrüsenbildung in der Harnblase nicht. So verbinden sich vererbte und neueinwirkende Kräfte bei der metaplastischen Potenzentfaltung.

Die Metaplasiefähigkeit ist eine dem normalen Organismus innewohnende Eigenschaft, welche wir den zahlreichen Reaktionsfähigkeiten der Zellen an die Seite stellen dürfen. Prosoplasie und Metaplasie erscheinen uns als der Ausdruck der Anpassungsfähigkeit des Organismus an veränderte Verhältnisse und als Beweise dafür, daß die Differenzierungsfähigkeit der Gewebe, welche bei der Ontogenese eine so große Rolle spielt, auch im fertigen Organismus nicht erloschen ist.

Selbsterhaltung, Ernährung, Stoffwechsel.

Saftleitung.

Eines der bedeutendsten Kennzeichen des Lebendigen ist die Selbsterhaltung, die Wahrung des Status quo, welche durch die Ernährung erzielt wird. Ihr Wesen ist der Stoffwechsel, der aus Aufnahme, Assimilation, Zersetzung (Desintegration, Dissimilation) und Wiederausscheidung der Nahrungsstoffe besteht. Diese Fähigkeit ist sowohl dem Gesamtindividuum als auch der Einzelzelle eigen. Für die cellulare Anschauung beginnt die Ernährungsfrage da, wo die Physiologie Halt macht, d. h. nach der Betrachtung der Verdauung und Zirkulation im Blut. Diese besorgen die Vorbereitung, das Material der Ernährung den Elementarteilen zuzuführen. Aber Aufnahme und Abgabe von Stoffen sind auch möglich ohne Ernährung, ein einfacher Transitverkehr des intermediären Stoffwechsels ist vom eigentlich nutritiven verschieden, z. B. die Aufnahme von Fett ohne Assimilation und Verbrauch. Die cellulare Nutrition ist die Grundlage für die Betrachtung vitaler Vorgänge. Die Zellen sind Ernährungseinheiten¹⁾, darum sind sie auch die Krankheitseinheiten, die Krankheitsherde. Die vasculären Territorien oder Gefäßeinheiten sind immer noch Summen von Ernährungseinheiten, als welche wir die Zellenterritorien auffassen. Wo wenig Gefäße vorhanden, da wirken Saftströmungen. So sind die Knochenkanälchen mit den Knochenkörperchen (Knochenzellen) ein System von Saftkanälchen von Markkanälen aus, ebenso die Zahnkanälchen (Dentintröhren), die den Saftstrom zum Schmelz und Zement leiten. Ähnliche Einrichtungen dienen der Ernährung der Cornea und der Bandscheiben, der Sehnen, des Nabelstranges, des Unterhautzellgewebes. Gerade diese Gewebe bedürfen der Saftkanäle um so dringender, als sie ja keine nutritiven Gefäße besitzen, das heißt solche, die Capillaren in das Gewebe senden. Bei allen Geweben dieser Gruppe finden wir

¹⁾ Virchows Archiv 4. 1852.

Ernährungsterritorien. Jede Krankheit, welche wesentlich auf einer nutritiven Störung der inneren Gewebeeinrichtung beruht, stellt eine Summe aus den Einzelveränderungen solcher Territorien dar. Das Sehnen- gewebe hat es Virchow angetan. Angesichts seines feinen Bauplanes gesteht er: „Die Bilder, welche man bei diesen Untersuchungen gewinnt, gewähren durch die Zierlichkeit der inneren Anordnung zugleich einen wirklich ästhetischen Genuß und ich kann nicht leugnen, daß, so oft ich einen Sehnenchnitt ansehe, ich mit immer erneutem Wohl- gefallen diese netzförmigen Einrichtungen betrachte, welche in so zweckmäßiger Weise die Verbindung des Äußeren mit dem Inneren herstellen, und welche, außer in den Knochen, kaum in irgendeinem anderen Gebilde mit so großer Schärfe und Klarheit sich darlegen lassen, wie in der Sehne.“ — Virchow als Ästhet, wahrlich eine Überraschung, aber eine Genugtuung für den, der sich künstlerischer Betrachtung der Natur nicht schämt, im Bund mit Goethe: Ein Kunstwerk soll wie ein Naturwerk, ein Naturwerk wie ein Kunstwerk behandelt werden¹⁾.

Die Ernährung des Nabelstrangs ist ein Problem für sich, weil die Nabelgefäße keine Capillaren an sein Gewebe abgeben. Gehen nun Stoffe doch durch eine dicke Wand dieser Gefäße hindurch, oder stammen sie aus den kleinen Capillaren des persistierenden Teils oder aus dem Liquor amnios? Die Whartonsche Sulze ist verwandt mit dem Glas- körper, der ein Überrest des embryonalen Unterhautgewebes vom Cha- rakter des Schleimgewebes ist. In allen diesen Geweben wie Faser- knorpel, Sehnen- und Schleimgewebe, Knochen, Zahngewebe dient die zellige Einrichtung feinsten Kanäle der Saftströmung, zu deren Nach- weis die heute fast vergessenen Indigoinjektionen, die Wittich ein- geführt, Heidenhain, Arnold, Thoma weiter ausgebildet haben, wesentlich beitrugen.

Freilich erhoben sich nun starke Zweifel an der zelligen, ja sogar an der körperlichen Natur der Bindegewebszellen und der ihnen äquivalenten Knochen-, Hornhaut-, Sehnenkörperchen. Sie wurden als Lücken gedeutet. Den schärfsten Widerspruch hat Henle²⁾ erhoben, indem er Virchows Bilder³⁾ der verästelten anastomisierenden Binde- gewebszellen auf Querschnitten der gekochten Sehne als optische Täuschungen erklärte und spöttisch verglich mit jenen Vexierbildern, die nach Napoleons Tode aufkamen, wo der leere Raum zwischen Urne und Weidenbaum und Zypresse das Profil Napoleons darstellte. Geradeso wären Virchows Bindegewebe- und Hornhautkörperchen leere Räume, begrenzt von Fasern und Lamellen, die man übersieht oder für homogen

¹⁾ Hempels Ausgabe 25, 107.

²⁾ Henle, Canstatts Jahresber. 1849, Ref. über allgemeine und spezielle Ana- tomie.

³⁾ Würzburger Verhandl. 2. 1851.

hält, wenn man sich in die leeren Stellen vertieft hat. Man braucht heute nur das erste beste Lehrbuch der Histologie aufzuschlagen, um zu wissen, wer recht hat, da zwischen Bindegewebsfibrillenbündeln der Sehne reihenweise Zellen gelagert sind, von denen einige von der Fläche, andere von der Kante zu sehen sind. Doch will uns bedünken, daß auch Henle etwas richtiges gesehen hat, nämlich Saftspalten, denen die Bindegewebskörperchen oft dicht anliegen. Und so könnte man paradoxer Weise sagen: Es hatten alle beide recht und keiner ganz. Die Frage wird überhaupt stark verschoben durch v. Recklinghausens Nachweis der Lymphspalten, Räume und Kanälchen im Zusammenhang mit Bindegewebskörperchen, so daß es uns scheint, Virchow habe aus diesem Bild einseitig die Zelle herausgeholt und die leeren Räume übersehen, Henle die letzteren auf Kosten der Zellen gewürdigt. Aber bedeutender als ihr Streit dünkt uns heute ihre Übereinstimmung, wenn wir schon in der rationellen Pathologie Henles (1846—1853) lesen: Die Physiologie des gesunden und kranken Menschen ist nicht verschieden, Physiologie und Pathologie sind eins. Virchow sagte: Pathologische Vorgänge sind nicht spezifisch, sondern haben ihre Analogie im normalen Leben. Und beide treffen sich im Zeichen des Paracelsus, der trotz seines scheinbar ontologischen Archäus bezeugte: Die Krankheit ist ein abnormer Lebensvorgang. Statt als abnorme Reaktionen auf gleiche Bedingungen werden die Krankheitsvorgänge als gesetzmäßige Reaktionen auf wechselnde Bedingungen erkannt und damit das Prinzip der wissenschaftlichen Medizin aufgestellt. Die Reaktion wechselt nach Art und Grad des Reizes und nach der Beschaffenheit des Organs. Man muß sich wirklich einen Augenblick in den Zeitgeist versetzen, den Henle vorfand, um die revolutionäre Wirkung seiner Sätze zu ermessen. Das praktisch diagnostische Genie Schoenleins hatte die Krankheit nach ontologischer, parasitologischer Auffassung in ein System gebracht und sein Schüler Fuchs hatte 1845 geradezu drei Klassen, 12 Ordnungen und 36 Familien von Krankheiten aufgestellt. Damit war die Medizin der Physiologie entfremdet, der experimentelle Boden verlassen. Bells Lehrsatz von den vordern motorischen und hintern sensiblen Wurzeln der Spinalnerven brachte die Wendung und Joh. Müller führte das Experiment wieder ein. Henles rationelle Pathologie muß geradezu befreiend gewirkt haben von einem Geiste, der alles in Staat und Wissenschaft zu registrieren, rubrizieren und in ein System zu bringen gesucht hatte.

Henle hat übrigens zugegeben, daß im Innern jener Lücken häufig Kerne, protoplasmatischer Inhalt, ja wirklich Zellen zu finden seien. Die Zellen des Bindegewebes sind eben früher vor den Fibrillen übersehen worden. Virchow wird nicht müde, die Parallele zwischen Bindegewebe, Hornhaut und Knochen zu ziehen und bezeichnet mehr-

fach diese Erkenntnis als den Ursprung der Cellularpathologie. Das Bindegewebe und die Bindesubstanzen hatten der Zellenlehre und Zellenanalyse den größten Widerstand geboten. Auch wo Capillaren vorhanden sind, gewährt die Einrichtung der Saftkanälchen des Röhrensystems die Spezialverteilung der Säfte auf die einzelnen zelligen Bezirke in gleichmäßiger Weise. Das Ernährungsmaterial wird von Gewebselementen durch tätige Anziehung aufgenommen, denn die einzelne Zelle wird nicht ernährt, sondern sie ernährt sich, das heißt sie entnimmt den Ernährungsflüssigkeiten das Erforderliche. Ernährung ist das Ergebnis der Tätigkeit der Zelle. Sie entnimmt, was sie braucht; sie hat elektive Fähigkeiten, nimmt entweder auf oder verschmäh't. Wir erkennen hier Ideen, die wir in Virchows Entzündungslehre wiederfinden und die der Attraktionstheorie der Entzündung zugrunde liegen.

Kreislauf und Blut.

Die wichtigste Vermittlung der Ernährung übernimmt die Zirkulation des Blutes durch die Gefäße. Die Capillarwand wird zunächst als homogene Membran ohne zellige Abteilung aufgefaßt, die der Endosmose und Exosmose (Diffusion) dient, wozu allerdings Affinitäten zwischen bestimmten Geweben und bestimmten Stoffen hinzukommen, so daß gewisse Stoffe aus dem Blut angezogen werden. Überall tritt der Gedanke einer Attraktion von seiten der Zellen zutage. Wir denken heute etwa an die Speicherung des Chloroform durch das Fettgewebe, überhaupt der Narcotica durch Lipoide. Das Gefäßsystem ist überall als geschlossen angenommen. Es wird ihm höchstens eine physikalische Porosität durch unsichtbare molekulare Interstitien zuerkannt, dagegen eine Transsudation oder gar Diapedese durch die Gefäßhaut in Abrede gestellt, die nur durch ein Loch (Ruptur) möglich würden. Daß die Muskelzellen der Arterien eine rhythmische Pulsation der Arterien nach Art der Herzkontraktion bewirken, ist nicht anzunehmen, da sie am Kaninchenohr, an der Flughaut der Fledermaus und der Schwimmhaut des Frosches langsamer als der Puls, doch schneller als die Respiration verläuft. Die Hyperämie ist Ausdruck der Relaxation, Ermüdung, Erschöpfung nach der verengenden Kontraktion, also jedenfalls ein paralytischer Zustand. So werden auch die aktiven Hyperämien oder Kongestionen gedeutet, wobei die Erschöpfung um so anhaltender dauere, je energischer der Reiz einwirkte. Die Bezeichnung „aktiv“ wäre demnach zu verwerfen. Je tätiger die Gefäße, um so geringer die Blutzufuhr. Die Folge wäre Ischämie. Wie sehr diese Ansicht durch Claude Bernards Nachweis der Vasokonstriktoren (1851) und Vasodilatatoren (1858), mit welcher ersteren Virchow allerdings schon rechnet, verändert wurde, weiß heute jeder. Ebenso die bedeutende Rolle, die der spasmodischen

und paralytischen Theorie zur Erklärung der entzündlichen Hyperämie kommen. Wir dürfen das hier nur streifen.

Die elastischen Fasern der Arterien wandeln die stoßweise erfolgende Bewegung des Herzens in den gleichmäßigen Strom um und gleichen die systolische Erweiterung der Arterien aus. Ohne elastische Fasern wäre der Blutstrom verlangsamt und die Pulsation reichte bis in die Capillaren. Läßt die Elastizität nach, so wird die systolische Erweiterung nicht wieder ausgeglichen, sie bleibt, es kommt zur Ektasie, zum Aneurysma, zum Varix. Demnach haben die Muskeln einen Einfluß auf das Maß und die Art der Blutverteilung, das Elastin auf die Herstellung eines schnellen und gleichmäßigen Stromes. Dagegen hat die Hyperämie keinen direkten Einfluß auf die Ernährung, denn die Durchschneidung des Sympathicus versetzt die betreffende Kopfhälfte nicht in einen anderen Ernährungszustand. Heute denken wir allerdings an die vielen Beispiele von Gewebsneubildung bei Stauung, von der zentralen Venensklerose der Stauungsleber bis zu den Trommelschlägerfingern, der Osteoarthropathie hypertrophiante (P. Marie) der gipfelnden Teile, der Elephantiasis bei Venen- und Lymphstauungen.

Gegenüber humoralen Deutungen pharmakologischer Wirkungen durch spezifische Anziehung einzelner Teile zu bestimmten Stoffen hebt Virchow immer wieder die einzelnen Elemente als die wirksamen Faktoren dieser Anziehung hervor und weist auf die spezifische reizende Wirkung der betreffenden Stoffe auf die Organzellen hin, z. B. die Wirkung des Harnstoffes, des NaCl, des Cantharidin und der Cubeben auf die Niere, oder die Wahlverwandtschaft bestimmter Teile zu Morphin, Atropin, Strychnin, Digitalin. Das Zeugnis Straubs, daß auf pharmakologischem Gebiet das cellulare Problem die wichtigste Vorfrage bleiben wird, die die erste Etappe auf dem Wege zur Erklärung der Spezifität, d. h. der Vorliebe bestimmter Organe für bestimmte chemische Substanzen ist, spricht für Virchow¹⁾. Das hindert nicht, daß bestimmte chemische Stoffe in der Zelle, z. B. die Lipotide, die Anziehung ausüben. Von der besonderen Stoffanziehung hängt auch die Stoffbereitung und Ausscheidung ab. Die Eigentümlichkeit der Gallenabsonderung hängt von der Leberzelle ab vermöge ihrer besonderen Stoffanziehung. Die Leberzelle entnimmt dem Blut Fett. Das Wirksame und Tätige in der Leber ist die Leberzelle, die sogar nach Pfortaderverschluß noch Galle bildet. Da aber die Bestandteile der Galle nicht im Blut vorgebildet sind, liegt ihr nicht bloße Abscheidung, sondern wirkliche Bildung der Galle ob. Ebenso steht es mit der Zuckerbildung. Lebertätigkeit heißt Tätigkeit der Leberzellen, die sich gliedert in Anziehung von Stoffen aus dem Blut, Umsetzung dieser Stoffe, Rückgabe derselben an das Blut oder als Galle an die Gallenwege. Die Cellularpatho-

¹⁾ P. d. Z. 10.

logie überträgt diese Vorstellung von den großen Sekretionsdrüsen auf kleinere Organe und kleinste Elemente wie die Epidermiszellen, die Linsenfasern, Knorpelzellen. Sie unterscheidet als Phasen dieser Tätigkeit die Anziehung von Stoffen aus dem Blut, ihre Umsetzung für den eigenen Bedarf (Assimilation), die Anhäufung derselben ohne eigenen Nutzen (Retention) oder nach der Stoffaufnahme den Zerfall der Zelleinrichtung, den Untergang der Zelle (Nekrobiose) z. B. beim Gallertkrebs, bei der fettigen Degeneration. Die spezifische Aktion der Elemente überwiegt die spezifische Aktion der Gefäße, ein Satz, der vielfach angefochten worden ist, am schärfsten in Rickers Relationspathologie. Virchow aber fordert, daß das Studium der lokalen Prozesse auf die Erforschung dieser Art von Vorgängen zu richten sei.

Und das ist seither geschehen. Wir wollen sehen, mit welchem Ergebnis. Zunächst mit dem, daß sich aus der recht eigentlich und ausschließlich auf die Zelle gerichteten gesteigerten Betrachtung nach der Forderung und im Geiste der Cellularpathologie eine Pathologie der Zelle¹⁾ entwickelt hat. Die beiden Gebiete decken sich nicht. Die Pathologie der Zelle ist die Frucht der Cellularpathologie. Sie hat aber noch eine andere Wurzel. Die fast leidenschaftliche Suche nach parasitären Einschlüssen in der Geschwulstzelle hat die angespannteste Aufmerksamkeit auf Cytoplasma, Kern und Kernkörperchen gerichtet, aber das Ergebnis war nicht der erhoffte Fund eines einheitlichen Parasiten, sondern durch die Mitarbeit einer so großen Zahl eifrigster Forscher wurde ein ansehnliches Material von Kenntnissen zusammengetragen, aus dem die Pathologie der Zelle hervorstach, eine Betrachtungsweise, in deren Brennpunkt ausschließlich die Zelle ruht, und die sich zunächst um die Erklärung der Krankheiten nicht kümmert, sondern ruhig abwartet, ob die allgemeine Pathologie aus ihr Nutzen ziehen mag. Ihr Gegenstand fesselt sie einstweilen ganz. Sie treibt Biologie der Zelle und das genügt ihr, denn „Pathologie ist nicht das geringste Glied der Biologie“ (Virchow).

Es wäre nicht undenkbar und nicht unerhört, daß durch die Tochter die Mutter wieder stärkeren Einfluß auf das medizinische Denken gewänne. Wir wollen es abwarten. —

Auch heute unterscheiden wir die drei Phasen der Zellentätigkeit²⁾: 1. Stoffaufnahme, 2. Umsetzung, Verarbeitung, Speicherung. 3. Stoffabgabe, besonders Sekretion. Bei der Stoffaufnahme fesselt uns die Membran, die der älteren Zellenlehre als wichtigster Teil der Zelle galt, dann fast übersehen wurde und jetzt dadurch wieder in den Vordergrund tritt, daß Pfeffer die Pflanzenzelle geradezu im Tonzellenmodell als Osmometer nachahmte. Die Membran in

¹⁾ Ernst, l. c.

²⁾ Ernst, Die Bedeutung der Zelleibstruktur für die Pathologie. D. path. Ges. München 1914. Lebenserscheinungen als Maßstab für die Protoplasmastruktur. Verh. des nat.-hist. med. Vereins Heidelberg N. F. XIII, 1914.

physikalisch-chemischer Bedeutung, die sich nicht mit der morphologisch histologischen Membran deckt, bedeutet uns das Organ der Diffusion. Solche feinste Membranen werden an Nerven- und Muskelzellen und Muskelfasern, an Achsen-cylindern und Kollateralen als Axolemma, an elastischen und kollagenen Fasern als feinste Hüllen, gleichsam als Oberflächenverdichtungen des Plasmas angenommen. So wird auch die Kernmembran betrachtet, die bei Befruchtung der Eizelle und zu Beginn der Mitose schwindet. Durch gestörten Austausch zwischen Kern- und Cytoplasma kommen jene Fällungen, knopfartigen Anschwellungen, Tropfen, Vakuolen, Blasen bei Karyolyse, Karyorrhexis, Kernwandhyperchromatose im Verlauf der Entartung zustande. Aber, ob sichtbar oder nicht, Oberflächenlamellen sind überall wo Kolloide sind, weil alle Stoffe, die die Oberflächenspannung herabsetzen, Membranen bilden. Das Geheimnis der Membran heißt Umgrenzung ohne Abschluß. Dadurch ermöglicht sie die Stoffaufnahme, Wasseraufnahme, Wachstum. Aus der Durchlässigkeit der Membran für große Moleküle (Alkohol) folgerte Overton den Lipoidgehalt der Membran, der ihr die Durchlässigkeit verleihe. Die Abhängigkeit der Hämolyse von der Lipolyse fordert auch für rote Blutkörper eine Membran mit Lecithin und Cholesterin. Aus der fettartigen Hüllschicht erklärt Albrecht die künstliche Poikilocytose. Auf Membrandiffusion beruht die Theorie der Narkose (Meyer, Overton). Narkotica sind neurotrop, weil Neurotropie und Lipotropie Hand in Hand gehen. Möglich, daß durch die Bindung der Lipide mit dem Narkotikum der Chemismus der Zelle gehemmt wird. So sind die Lipide lebenswichtige und notwendige Stoffe des Protoplasmas. Von der Membran hängt die Vorliebe gewisser Organe für bestimmte Stoffe ab. Alle Zellen sind berufen, aber wenige wählen aus (Straub). Da liegt das Geheimnis der wahlartigen (elektiven, spezifischen) Aufnahme, die auch Nährstoffe betrifft. Aber das Membransieb kann in der verschiedensten Weise seine Durchlässigkeit verändern, wodurch die cellularen Lebenserscheinungen verändert, behindert werden. Die Membran als Zellorgan ist in jeder Zelle verschieden und in ein und derselben Zelle jeden Augenblick veränderlich. Sie ist als Kolloid in hohem Grade eindrucksfähig und umstimmbare. Durch das Membranproblem erfahren die Kategorien der Lösung, Diffusion, Kohäsion, Adhäsion, Absorption, Mischbarkeit, Filtration, Capillarität, Dialyse, Osmose, Suspension, Oberflächenspannung, Kolloide eine neue Beleuchtung. Die Membranfunktionen sind im wesentlichen Diffusion und Absorption. Die Grundphänomene der Lebensvorgänge: Stoffaufnahme und Stoffabgabe der Zelle werden von der Membran beherrscht. Wenn es einen formativen Reiz gibt, so beruht er auf Membranfunktion. Solche Betrachtungen zeigen den großen Schritt von der Cellularpathologie zur Pathologie der Zelle.

Zu den Membranfunktionen gesellt sich die *Osmose*, oder vielmehr die durch eine eingeschaltete semipermeable Membran gehinderte Diffusion bedeutet eben Osmose. Quellung in hypotonischen, Schrumpfung in hypertonischen Lösungen sind die Wirkungen der Osmose und Plasmolyse.

Von größter Bedeutung für den Haushalt der Zelle ist der kolloide Zustand aller lebenden Substanz. Er erlaubt den gleichzeitigen Ablauf verschiedener Reaktionen nebeneinander, verhindert infolge seiner inneren Reibung die Bildung von Niederschlägen und bewirkt eine enorme Oberflächenvergrößerung, vereinigt Durchlässigkeit für Nichtkolloide mit kompliziertem Bau auf engem Raum (Hofmeister).

Ein weiteres Mittel, das der Zelle zu ihrer Arbeit zur Verfügung steht, sind die *Fermente*. Sie wandeln unlösliche Stoffe in lösliche um, verwickelte Kohlenhydrate in einfache Zuckerarten, spalten Fette in Alkohole und Fettsäuren, Eiweiß in Aminosäuren. Doch kann die Spaltung auf jeder Stufe haltmachen und die Bruchstücke werden wieder zum Aufbau verwendet. Doch steckt die Lehre von

den Fermenten noch voller Rätsel. Es walten Hemmungen und Regulationen. Es wechseln synthetischer Aufbau und analytischer Abbau, Abnutzung und Ersatz, Reduktion und Oxydation, Hydrierung und Deshydratation, Assimilation und Dissimilation, anabiotische und katabiotische Vorgänge, Aufnahme (Resorption) und Ausscheidung (Sekretion). Wie ist da ein geregelter Betrieb möglich, wenn wir in die Leberzelle allein etwa 12 Fermente verlegen müssen? Darunter ein proteolytisches, ein nucleinspaltendes, ein aus Aminosäuren NH_2 abspaltendes, ein Lab-, ein Fibrinferment, eine Oxydase, eine Lipase, eine Maltase, Laktase, Aldehydase, Glykase. Auch wenn wir die Umkehrbarkeit der Wirkung als Selbststeuerung zu Hilfe nehmen, wenn wir negative Katalysatoren (Paralysatoren) und Antifermente annehmen, bleiben der Fragen genug. Wir kennen hydrolytische Fermente, zu denen die Glyko-, Lipo-, Proteolysen und Autolysen gehören. Von besonderer biologischer Bedeutung sind die Oxydasen geworden, weil ihre Fermente an morphologische Strukturen gekettet und zwar an Granula gebunden, durch Färbung (Indophenolblausynthese) nachgewiesen werden können. Hier decken sich Struktur und Funktion, Bau und Verrichtung. Hier kann man jedem zeigen, wie die Morphologie physiologisch geworden ist. Durch Oxydation der reduzierten Leukoverbindung Methylenweiß hat Unna die Sauerstofforte in den Kernen, in der basalen Keimschicht der Haut, in Glomeruli, in Ganglienzellen nachgewiesen. Dagegen sind Reduktionsorte die Muskeln, die Erythrocyten, die Hornschicht der Haut. Da die Zymogene des Trypsins und Pepsins ebenfalls an Granula gebunden sind wie die Oxydase, da Gierke in den J-Körnern zu beiden Seiten der Z-Linie in der Muskelfaser Oxydase nachwies, ebenda wo Arnold Glykogen fand, denken wir uns die Granula als Träger der Fermente, und zwar verschiedener Fermente und Stoffe.

Von großer und immer noch wachsender Bedeutung ist im Haushalt der Zelle die Adsorption, das heißt lokale Konzentrationsverschiebungen an Oberflächen. Der Vorgang besteht darin, daß das Adsorbens an seinen äußeren Oberflächen und inneren Grenzflächen einen Teil der dispersen Phase (adsorbendum) dem Dispersionsmittel (Adsorptionsmedium) entzieht unter Vermehrung der Dichte in den Oberflächenschichten, Verminderung im zurückbleibenden Dispersoid. Schon sind solche Adsorptionserscheinungen an Erythrocyten, Pilzen und Bakterien aufgezeigt (Morawitz¹⁾, Ernst²⁾) und nach unserer Überzeugung ist die Adsorption das Mittel, womit das Chondriom der Zelle Stoffe an sich fesselt. Da die Kolloidchemie zeigt, wie auf dem Wege der Adsorption aus molekularer Verdichtung chemische Synthesen und Polymerisation möglich sind, so eröffnet sich für uns eine Aussicht auf Verständnis zahlreicher Bindungen und Speicherungen von Stoffen am Mitochondrienapparat der Zelle und Verarbeitung dieser Stoffe durch diese Zellorganellen. Kolloide Substanzen werden stark adsorbiert, so daß hohe Adsorbierbarkeit als Kennzeichen der Kolloide gilt. Also bietet der Organismus und die Zelle der Adsorption reiche Gelegenheit. Die Kolloidchemie kommt der Biologie weit entgegen und bewegt sich durchaus in biologischen Vorstellungen, wenn sie von Keimung, Schutz, Gewöhnung, Anpassung, Wachstum, Verwandtschaft, Vergiftung, Lähmung, Erholung, Regeneration, Kopulation, Selbstteilung, Kreuzung, Altern der Kolloide, vom Tod des Hydrosols spricht. In der Technik des Färbens, Gerbens hat sie längst den ihr gebührenden Platz. Es scheint aber, daß ihr bei Enzymreaktionen, bei Agglutination, Immunitätsreaktionen, Bindung von Toxin und Antitoxin, Desinfektion und künstlicher Befruchtung eine bedeutende Rolle zugewiesen werden soll.

¹⁾ Morawitz, Kolloidchem. Beih. **1**. 1909—1910; Kolloid-Zeitschr. **6**. 1910.

²⁾ Ernst, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **69**. 1921; Heidelberger Akad., Sitzg. v. **4**. VI. 1921.

Der Stoffaufnahme folgt als zweite Phase des Zellstoffwechsels die Umsetzung, die Verarbeitung, die Verwertung und Speicherung, und gerade da zeigt sich eine Beteiligung der Binnenstruktur der Zelle. Das Nährmaterial dient nicht bloß dem Umsatz in andere Energieformen, wie bei der Maschine, sondern wird auch als Baumaterial benutzt und ein Teil wird wenig verändert als Vorrat aufgespeichert. Von den 3 Grundstoffen der Nahrung hat man alle in der Zelle verfolgen können, zuerst das Fett, dann von Kohlenhydraten das Glykogen und neuerdings auch Eiweißarten (bei Caseinfütterung). Da wir für diese Stoffe spezifische Nachweise besitzen, so erhalten wir einen Einblick in den Haushalt der Zelle. An der Zelle wiederholt sich der Vorgang der Fettresorption im Darm. Den Zellen wird das Fett vom Blut aus in einer wasserlöslichen dialysierbaren Form angeboten, in die es wahrscheinlich durch eine Lipase versetzt wurde. Die Darmzellen nehmen das Fett in seinen Spaltprodukten auf und setzen es wieder zusammen, und zwar beladen sich die Granula mit den Fettkomponenten, wobei man wieder an Adsorption denkt. Arnold konnte beim Kalt- und Warmblüter mit Ölsäure, Olivenöl, Sahne, Seife, fettsaurem Kalk die Nierenzellen, Leberzellen, Leukocyten, Gefäßendothel, Gallengangszellen, Kupffersche Zellen, Pulpazellen, peri- und intrafollikuläre Zellen der Milz, Sarkosomen des Herzmuskels und zwar überall in granulärer Form mästen. Die Synthese wird besonders offenbar, wenn man Seife reicht, die dann in Granulis zu Fett verarbeitet wird. In der Deutung und Ableitung der Granula ist allerdings noch keine Einigkeit erzielt, da namentlich ihre Präexistenz und ihr Zusammenhang mit Mitochondrien bestritten wird. Demgegenüber müssen wir daran festhalten, daß Arnold die Beteiligung der eosinophilen Granula an der Fettsynthese zeigte, und daß Schulemann in der Froschleber zwischen pigmentierten Granula die unpigmentierten vital färben konnte. An eosinophilen Granula hat Arnold außer Fettsynthese auch Glykogenspeicherung, Eisenaufnahme und Oxydasereaktion gesehen. Lubarsch ist auch der Überzeugung, daß die Fettkörnchen der Niere in P.-Fröschen den Altmannschen Granula entsprechen, die nach Fettextraktion zurückbleiben. Neben diesen Vorgängen kommt noch eine phagocytäre Fettresorption in Betracht, die v. Recklinghausen nach intraperitonealer Milchinjektion und Bencke bei natürlicher und künstlicher Fettembolie zeigen konnten.

Von den Kohlenhydraten können wir Glykogen in der Zelle nachweisen. Dieser Stoff ist uns als polymerisiertes Reservekohlenhydrat von hohem Verbrennungswert und als ausgesprochenes Kolloid wichtig. Zwischen Glykogen und Fett sind manche Beziehungen. Es liegt in eosinophilen Granula der Leukocyten gelagert, also gebunden an vorgebildete Strukturelemente. Von der Lagerung des Glykogens in den Sarkosomen des Sarkoplasma zu beiden Seiten der Linie J, ebenda, wo v. Gierke Oxydasereaktion fand, war schon kurz die Rede. Damit wäre die funktionelle Vielseitigkeit der Granula beleuchtet. In der Froschniere fand Arnold nach Dextroseinjektion das Glykogen in Granula und Stäbchen, die dem Chondriom der Zelle entsprachen.

Mit dem Nachweis des Wandereiweißes in der Zelle ist es noch dürtig bestellt. Da fehlen uns zuverlässige Methoden. Immerhin sind einige Anfänge zu verzeichnen. Dotterplättchen, ein Gemisch von Fett und Albuminaten sind in granulärer Form gesehen worden, ähnlich Aleuronkörnern in Pflanzenzellen. Berg sah in der Leberzelle große Tropfen, die im Hunger unter Vakuolisierung schwanden, infolge von Caseinfütterung nach dem Fasten wieder auftraten, die er als Eiweiß anspricht (P. d. Z. 200).

Dank genauen Methoden des Eisennachweises (Quincke, Perls, Nishimura) sind wir über Virchow weit hinausgekommen. Eisen ist ein wichtiger

Bestandteil aller Zellen, die es mit großer Zähigkeit festhalten. Bei der Verfolgung des eingeatmeten Metallstaubes wurde Arnold auf siderofere Granula aufmerksam; bei exogener Siderosis speicherten Leukocyten, Bindegewebs- und Knochenmarkszellen, aber auch Nierenzellen Eisen in granulärer und fädiger Form. Die endogene (hämatogene) Siderosis ergab Eisenspeicherung in granulärer und fädiger Form in den Herzfehlerzellen, in Leberzellen bei Toluylendiaminvergiftung. In eosinophilen Leukocyten mischen sich acidophile und siderofere Granula, und wenn man hinzunimmt, daß dieselben Granula auch Glykogen und Lipoid speichern und Oxydasereaktion ergeben, so spricht sich darin die Vielseitigkeit der Funktion dieser Organellen aus, als die wir sie ansehen. M. B. Schmidt unterscheidet das in fester Bindung in Erythrocyten und den meisten Gewebszellen vorhandene „Funktionseisen“ und das in Milz, Leber und Knochenmark als den Zwischenstationen zwischen Aufnahme und Ausscheidung abgelagerte „Reserveeisen“. Die Eisenmenge übt direkten Einfluß auf die Quantität des Hämoglobins. Sehr wahrscheinlich ist Eisen in kolloidaler Lösung gebunden, die vermöge großer innerer Reibung die Teilchen nicht zu größeren Komplexen zusammentreten läßt. Ein maskiertes Eisen fand Macallum in den Kernen der Tier- und Pflanzenzellen, in manchen Zellen auch im Cytoplasma. Neben dem Eisen scheint man jetzt allmählich dem anorganischen und dem maskierten Phosphor in der Zelle (Chromatin), sowie dem Chlor beizukommen.

Die Stoffabgabe mit der Sekretion werden wir mit der Drüsentätigkeit behandeln.

Dyskrasie und Blut.

Die Notwendigkeit, sich mit der Krasenlehre, der herrschenden Form der Humoralpathologie auseinanderzusetzen, führt Virchow auf das Blut. Virchow braucht schon die Bezeichnung „Hämatologie“, aber im Vergleich mit der heutigen Hämatologie empfinden wir in diesen dem Blut gewidmeten Arbeiten den größten Unterschied zwischen einst und jetzt. Die Humoralpathologie hat ihre Quelle in den vier Kardinalsäften des Hippokrates: Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle und erfuhr ihre höchste Ausbildung durch Galen. Unter den Säften gewann mehr und mehr das Blut den Vorrang. Dank der starken Betonung der Chemie durch Paracelsus (*acrimonia*, *alterantia*) wurde die Humoralpathologie in die Chemiatrie des Sylvius umgewandelt. Harveys Entdeckung des Kreislaufs brachte das Blut noch mehr zur Vorherrschaft unter den Säften. Wir finden die Humoralpathologie in England durch Hunter, in Frankreich durch Andral, in Deutschland durch Rokitansky vertreten, und Spuren derselben in unserer klassischen Literatur (Lessing, Schiller)¹⁾. Die Krasenlehre besagt, daß für das Allgemeinbefinden des Körpers wichtiger als die Menge des Blutes

¹⁾ Im Nathan sagt der Klosterbruder zum Tempelherrn: Nehm' sich der Herr in Acht vor dieser Frucht, zu viel genossen, taugt sie nicht, verstopft die Milz, macht melancholisches Geblüt (Milz als Sitz der schwarzen Galle, daher Hypochonder, Spleen). In den Räubern sagt Franz Moor zu Pastor Moser: Willst du, daß ich deinen schwarzlebrigen Grillen zu Gebote steh!? (statt schwarzgalligen). In unserer Bezeichnung der Temperamente leben die 4 Kardinalsäfte fort. Henle: Anthropolog. Vorlesungen.

seine Zusammensetzung sei, und daß es vor allem auf die günstige Mischung (Krasis) ankomme¹⁾. Ungünstige Mischung wäre Dyskrasie. Darnach wäre das Blut in seiner Beschaffenheit ein selbständiges, unabhängiges Gebilde, von dem alle anderen Gewebe abhängen. Demgegenüber wird Virchow nicht müde zu betonen, daß das Blut nicht der eigentliche Träger der Dyskrasie, daß die Dyskrasie keine kontinuierliche Blutveränderung sei, die sich durch Generationen vererbe. Im Gegenteil sei das Blut von den anderen Teilen abhängig, aus denen es sich fortwährend regenerieren müsse.

Jede Dyskrasie hängt nach Virchow ab von einer dauerhaften Zufuhr schädlicher Bestandteile von gewissen Punkten (Atrien oder Herden) her, entweder aus der Nahrung oder aus einem erkrankten Organ. Also muß man für die Dyskrasie die Lokalisation finden, denn jede dauerhafte Veränderung der zirkulierenden Säfte muß von einem einzelnen bestimmten Organ oder Gewebe abgeleitet werden. Gewisse Gewebe und Organe haben größere Bedeutung für die Blutmischung als andere. So haben einzelne derselben eine notwendige Beziehung zum Blut, andere eine zufällige. Durch E. Neumanns Entdeckung der Blutbildung des Knochenmarks und Ehrlichs Ableitung der farblosen Blutzellen ist dieser Satz Virchows bestätigt und weiter ausgeführt worden. Virchow nimmt mit den Alten eine Verunreinigung (Infektion) des Blutes durch Substanzen (Miasmen) an, schreibt diesen zum Teil reizende Wirkungen als Schärfen (Acrimonia) und fortschreitende Zersetzung (Fermentation, Zymosis) des Blutes bei akuten Dyskrasien zu, fordert aber für anhaltende Dyskrasien eine erneute Zufuhr schädlicher Stoffe ins Blut. Wenn Virchow an der Zweihundertjahrfeier von Morgagnis Geburt 1882 in Bologna von Morgagni rühmte, daß er den Krankheiten einen Sitz angewiesen, den anatomischen Gedanken in die Medizin eingeführt habe, so hat er selbst folgerichtig diesen Gedanken weiter geführt und auf die Dyskrasie, die krankhafte Veränderung des Blutes übertragen. Wir befinden uns heute in einer rückläufigen Bewegung, in der Überzeugung, daß in der lokalistischen Auffassung der Krankheiten des Guten wohl zu viel geschehen kann und daß man vor lauter Lokalisation die Wechselwirkung der Organe auf dem Blut- und Nervenweg, die Leistungen der inneren Sekretion und der Hormone, die Abhängigkeit des Allgemeinbefindens von der Lokalkrankheit nicht vergessen soll. Wir betonen heute gern die Zusammenhänge und stellen sie über die örtlichen Störungen.

Chemische Veränderungen des Blutes.

Krankhafte Veränderungen des Blutes können morphologische und chemische sein, die eine kann von der anderen abhängig und beeinflußt

¹⁾ Mephistopheles in der Homunculusszene: Denn auf Mischung kommt es an.

sein. Unter den Bestandteilen spielt Fibrin, der fibrilläre Faserstoff eine bedeutende Rolle. Seine große Verschiedenheit nach Größe und Breite der Fasern ist nicht erklärt. Gelatinöser Faserstoff differenziert sich zu fibrillärer Masse, ähnlich wie die schleimige homogene Intercellularsubstanz die Bindegewebsfibrillen ausscheidet, oder analog den anorganischen Niederschlägen von Kalksalzen oder Kieselsäuren, aus denen sich Körner und Kristalle ausscheiden. Der Vergleich von Fibrillation und Fibringerinnung mit Kristallisation kehrt bei Virchow häufig wieder und taucht in Benekes¹⁾ neuester Darstellung der Entstehung der Intercellularsubstanzen wieder auf. Wie überall in der Geschichte der Medizin: Ideen tauchen auf und wieder unter, und nach Zeiten der Ruhe kommen sie wieder zur Geltung, ja zur Herrschaft. In rückläufiger Weise kann Faserstoff wieder homogen werden, wie in Gefäßen, Aneurysmen, Thromben. Wir denken hier an das fibrinoide Hyalin von Weigert, wie es ja auch in Diphtheriemembranen und Nierenzylindern vorkommt.

Die roten Blutkörperchen werden in der Schrumpfung infolge Wasserentziehung untersucht und dabei die Vortäuschung eines Kernes beobachtet. Der wahre Kern in der Embryonalzeit beweist die Zellnatur der Erythrocyten. Bei Quellung wird das Hämatin ausgelaugt. Als Derivate der Hämatine wird Hämatoidin als typische Endform der Umbildung und dessen Auftreten in apoplektischen Herden, in Graaf'schen Follikeln nach der Menstruation, in körnigkristallinischer Form in Pigmentkörnchenzellen des Gehirns, seine Verwandtschaft mit Gallenfarbstoff auf Grund gemeinsamer Farbenreaktion mit Mineralsäuren beschrieben. Wie Gallenfarbstoff aus Blutrot, so entstehe in Extravasaten eine Art Gallenfarbstoff (lokaler Ikterus um Hirnblutungen). Das künstlich dargestellte Hämin Teichmanns wird nach seiner forensischen Bedeutung gewürdigt.

Farblose Blutkörper quellen in Wasser, ihr Kern wird durch Essigsäure deutlich. Sie gleichen den Eiterkörpern, sind mit ihnen identisch. Die Lymphocyten des Blutes und Robins Leucocyten werden für gleich erklärt, ein Unterschied zwischen Lympho- und Leucocyten also noch nicht durchgeführt. Wie vorahnend muten uns Sätze an wie: „Nirgends hat die cellulare Doktrin so unzweifelhafte Bedeutung erlangt wie beim Blut. Ich vindiziere für die farblosen Blutkörperchen eine Stelle in der Pathologie“ (1846). Da wird uns bewußt, welch bedeutender Bau aus kleinen Anfängen in der Gestalt der Hämatologie errichtet ist. E. Neumanns Entdeckung der Blutbildung im Knochenmark und Ehrlichs Nachweis der verschiedenen Leucocytengranula und Unterscheidung der Leuko- und Lymphocyten sind Marksteine der Entwicklung. Mögen die Dualisten (Ehrlich, Naegeli) mit den

¹⁾ A. a. O.

doppelten Stammbäumen der Myeloblasten und Lymphoblasten, oder die Unitarier (Pappenheim) mit der gemeinsamen Stammzelle, dem Lymphoidocyten und seiner Gabelung in Lymphocyten und Granulocyten Recht behalten, oder mag sich noch ein Trialismus (Schilling) auftun, der außer Myeloblast und Lymphoblast noch eine Stammzelle für die Monocyten im retikuloendothelialen System fordert, alle Fragen der Hämatologie drehen sich doch heute um die Zelle und ihre Abstammung, ihre Stamm- und Ahnenformen, um den Grad ihrer Verwandtschaft, um ihre Bildungsstätten und deren Betätigung bei Leukocytosen, Leukaemien, Anämien und Oligo- und Polycythämien. Weder Anatom noch Kliniker kommen um diese Fragen herum.

Lymphdrüsen als Bildungsstätten farbloser Blutkörper.

In der Schilderung der Lymphdrüsen lehnt sich Virchow an Koelliker an. Es wird Mark und Rinde und Hilus unterschieden, das eigentliche Parenchym in die Rinde verlegt, die Lymphe wird gleichsam filtriert, sodaß die Drüse während der Chylifikation milchig wird. Die Lymphgefäße verlieren sich in sinuöse oder lakunäre Räume und Spalten, Sinus und Lakunen, die zwischen ein- und austretenden Lymphgefäßen vermitteln. Das farblose Blutkörperchen ist aus einer Lymphdrüsenzelle hervorgegangen und verändert sich dann. Auch in der Milz gelangt das Blut in Berührung mit den Pulpazellen, und die farblosen Zellen verlassen die Milz mit den Venen. Die roten Blutzellen werden aus farblosen abgeleitet dadurch, daß im Zellkörper Hämoglobin gebildet wird und der Kern verschwindet. Jedoch sind die mehrkernigen farblosen Blutkörper indifferenten Gebilde, die zum Untergang bestimmt sind, wie schon ihre Fettmetamorphose andeutet (Ges. Abh. 217), auch eine Auffassung, die heute wieder die herrschende geworden ist, nachdem lange Zeit den Leukocyten progressive gewebebildende Fähigkeiten zugewiesen wurden. Später hat sich Virchow (4. Aufl.) auf v. Recklinghausen gestützt, der Beziehungen der Bindegewebskörperchen mit den Anfängen der Lymphgefäße annahm, oder vielmehr zeigte, daß Räume und Kanälchen, die von Bindegewebszellen eingenommen werden, mit Lymphgefäßen in Verbindung stehen. Durch Versilberung dargestellte feinste Lymphbahnen in Verbindung mit dem Röhrensystem des Bindegewebes besorgen die Abfuhr der Bindegewebsprodukte. Die Lymphe überführt die verbrauchten Stoffe in die allgemeine Blutbahn, damit sie von den Sekretionsorganen ausgeschieden werden. Daneben geht einher die plastische Natur der Lymphe, die der Bildung und Regeneration des Blutes dient.

Pyämie und Leukocytose.

Eine eifrige Erörterung erfährt die Beziehung der farblosen Blutkörperchen zur Pyämie. Bald treten einkernige, bald mehrkernige

Leukocyten im Blut auf und letztere werden als Eiterkörperchen (Pyämie) gedeutet. Die mehrkernigen sind die späteren Stadien der einkernigen. Weiße Blutkörper „agglutinieren“ leicht beim Nachlassen der Strömung, dank ihrer Viskosität (Klebrigkeit) besetzen sie die Randzone, während die roten sich in der Achsenzone weiterbewegen (1. Aufl. 1858). Bei langsamem Tod findet man kleine Haufen zusammengeballter Leukocyten am Umfang der Blutgerinnsel. So auch sammeln sich Leukocyten an der Unterfläche der Speckhaut (Crusta granulosa oder Cruor lymphaticus). Es taucht plötzlich die Frage auf: Sind Eiterkörperchen nicht bloß einfach extravasierte farblose Blutkörperchen oder umgekehrt Leukocyten im Gefäß aufgenommene Eiterkörper? Diese Worte sind 10 Jahre vor dem Cohnheimschen Versuch ausgesprochen. In der 4. Aufl. werden als Lebenserscheinungen der farblosen Blutkörper die Gestaltveränderungen, die Fortsatzbildung, die Bewegung, die Aufnahme von Farbstoffen nach Häckel und v. Recklinghausen, die Auswanderung nach Waller und Cohnheim erwähnt.

Gegenüber der früheren Ansicht von der Dauerhaftigkeit und Beständigkeit des Blutes wird jetzt nach Remak die Kernteilung, Einkerbung und Zellteilung wenigstens für embryonale Blutkörper angenommen, die Bildung neuer Blutkörper aus flüssigem Cytoblastem streng abgelehnt.

Fibrin und phlogistische Krase.

Die Vorstufe des Fibrins, die fibrinogene Substanz in Lymphe und in serösen Exsudaten gerinnt erst bei Berührung mit der Luft, wodurch die Speckhaut (crusta phlogistica) entsteht. Hyperinose beruht auf vermehrter Zufuhr von Lymphe zum Blut. Wo Fibrin außerhalb des Blutes vorkommt, ist es nicht Abscheidung aus dem Blut, sondern lokales Erzeugnis. Die entzündliche Krase ist abhängig von der lokalen Entzündung, nicht umgekehrt. Lymphgefäßreiche und mit viel Lymphdrüsen verbundene Organe erzeugen viel Fibrin. So ist bei Entzündungen der Respirationsorgane phlogistische Krase vorhanden, fehlt dagegen bei Gehirnentzündung. Die Entstehung des Fibrins im Blute durch Umsetzung aus Eiweiß wird abgelehnt, obwohl Eiweiß und Fibrin chemisch ähnlich seien. Wiederum wird erklärt, die Dyskrasie sei abhängig von der örtlichen Krankheit und die Hyperinose mache also nicht zu fibrinöser Exsudation geneigt, sondern Organe in Reizung erzeugten viel fibrinbildende Substanz, die durch die Lymphe ins Blut übergehe. Die Hyperinose, aber auch die Hypinose ist meist mit Lymphocytose verbunden. Der Ausdruck Lymphocytose wird noch nicht gebraucht, sondern für diese die allgemeine Bezeichnung Leukocytose gesetzt.

Leukämie und Leukocytose.

Scharf werden schon Leukämie und Leukocytose auseinander gehalten und die Leukämie als stetig steigende Zunahme der weißen Blut-

körper und Verminderung der roten Blutkörper gefaßt oder als eine dauerhafte progressive Leukocytose, wobei die Zahl der weißen die der roten Blutkörper überwiegen könne. Das Blut im rechten Vorhof kann dann wie Eiter aussehen. Je nach der stärkeren Beteiligung der Milz oder der Lymphdrüsen wird eine lineale und eine lymphatische Form und Kombinationen beider unterschieden. Bei der ersteren sind im Blut große ein- oder mehrkernige, die den Milzzellen gleichgestellt werden, bei der letzteren kleine Zellen mit relativ großem Kern und wenig Protoplasma, die wie freie Kerne aussehen und den hyperplastischen Drüsen entstammen. Für den Zusammenhang der Leukämie mit der Milz spricht der Befund von chemischen Körpern im Blut wie Hypoxanthin, Leucin, Harnsäure, Milch- und Ameisensäure, die sich auch in der Milz finden. Die Leukocytose als eine vorübergehende Vermehrung der farblosen Blutkörper ist an zeitweilige Zustände gewisser Organe geknüpft.

Pyämie.

Die Pyämie hat verschiedene Deutungen erfahren. Früher nahm man an, daß der Eiter aus dem Blut ausgeschieden, wieder dahin zurückkehren könne. Dann wurde eine physiologische Eiterresorption mit günstigem Ausgang, eine pathologische Eiterresorption mit ungünstigem Verlauf, eine purulente Infektion oder Eitervergiftung angenommen. Aber man erkannte, daß vom Eiter nur die Flüssigkeit aufgesogen werde, es dadurch also zu einer Eindickung (Inspissation) komme. Diese spielt eine große Rolle bei der Hepatisation, der tuberkulösen Infiltration. Die festen Bestandteile bleiben als abgestorbene Masse (*caput mortuum*) im Gewebe, oder in serösen Höhlen, im Wirbelkörper, im kalten Absceß liegen, oder der Eiter wird durch fettige Metamorphose zur Emulsion (pathologischer Milch), die resorbiert wird. Daß körperliche Partikel in der Lymphdrüse zurückgehalten werden, sieht man bei der Tätowierung. Eiterkörper sind aber viel größer und passieren die Drüse nicht. Durch Reizung der Drüse wird die Zellenbildung vermehrt, was zur Leukocytose (im heutigen Sinn zur Lymphocytose) führt. Solche Befunde führen dann zu den Begriffen der Suppuration des Blutes (Bennett) oder Hämitis (Piorry), spontane Pyämie (Wiener Schule), Eitergärung. Aber demgegenüber ist das Vorkommen einer physiologischen Leukocytose bei Verdauung durch Reizung der Gekrösedrüsen zu betonen, die einhergeht mit Zunahme der Fettröpfchen aus der Nahrung (Lipämie), ferner in der Schwangerschaft unter Schwellung der Inguinal- und Lumbaldrüsen. Hand in Hand geht damit die Hyperinose der Schwangeren mit Zunahme der Speckhaut. Eine pathologische Leukocytose kennt man bei Skrofulose, Typhus, Carcinom, Erysipelas. Als Quelle der farblosen Zellen sind neben den großen Lymphdrüsen die kleinen Einrichtungen der Darmfollikel, der Zungenfollikel, der Tonsillen, des

Thymus, die Milzfollikel zu beachten. So ist die Leukocytose der Cholera von den Darmfollikeln, bei der Pneumonie von den Bronchialdrüsen abzuleiten. In Anbetracht dieser physiologischen und pathologischen Leukocytosen ist Pyämie als Bezeichnung für eine bestimmte Blutveränderung aufzugeben.

Metastasierende Dyskrasie.

Mit der Pyämie wurden die Phlebitis (J. Hunter) und Arteriitis durch Thrombose mit puriformem (nicht purulentem) Detritus in Zusammenhang gebracht. Bei Cruveilhier spielte die Phlebitis eine mächtige Rolle („la phlébite domine toute la pathologie“) und seine Capillarphelebitis bedeutete etwa so viel wie zu jener Zeit in Deutschland die Stase. Aber der Detritus der puriformen Erweichung besteht nicht aus Zellen, ist also kein Eiter. Diese Vorstellung von einer eitrigen Phlebitis bekämpft Virchow. Natürlich gibt er eine Phlebitis der Venenwand, aber nicht im Innern des Gefäßes zu. Auch die sog. Eitercysten (Eiterbälge) im rechten Ventrikel enthalten feinkörnigen Brei, nicht Eiter. Solche erweichten Thromben gefährden allerdings den Körper, aber durch Embolie, d. i. die grösste Form der Metastase, aber nicht durch Pyämie. Unter den Thromben werden autochthone und fortgesetzte unterschieden, und die fortgesetzten Thromben bringen die Gefahr der Embolie und der Metastase in der Lunge. Fast bei allen metastatischen Entzündungen in der Lunge werden peripherische Thromben gefunden. Die Thromben entstehen wandständig, selten von vornherein verstopfend (obstruierend) und sind bedingt durch örtliche Veränderungen der Gefäßwand und der Blutströmung und allgemeine Veränderungen des Blutes. Die Capillarembolie bringt kleine Herde in Niere, Milz, Myocard mit sich, verschließt feine Gefäße im Auge oder Gehirn, wodurch Amaurose und Apoplexien veranlaßt werden. Diese Embolien sind von der Wand ganz unabhängig, kommen bei ganz unversehrter Wand vor. (Man kann sie in Hirn und verlängertem Mark durch Tuscheinjektion in periphere Venen sehr schön hervorbringen. E.) Die Capillarembolie ist eine der wichtigsten Formen der Metastase.

Die frühere Ansicht von der Pyämie leidet an dem Irrtum, daß die farblosen Elemente des Blutes für Eiterkörper gehalten wurden, daß die Erweichung des Thrombus für Eiter innerhalb des Gefäßes (Phlebitis) erklärt wurde, wie man schon den Thrombus für fibrinöses Exsudat der Phlebitis an der inneren Gefäßwand nach Art der serösen Häute nahm. Doch sieht Virchow die Bedeutung des erweichten Thrombus darin, daß hier die Quelle der Metastase sein könne, und daß bei allen fieberhaften infektiösen Zuständen mit reichlicher Aufnahme von Schädlichkeiten, infizierenden Stoffen ins Blut, die Milz in Mitleidenschaft gezogen würde, und nicht bloß bei Typhus und Wechselfieber. Erwägungen

über die Metastase als eine Wirkung in die Ferne führen ihn zur Argyrose und Gicht. Er kennt nach innerlichen Gaben von Arg. nitr. wegen Epilepsie die Ablagerung des reduzierten Silbers in der Bindehaut des Auges, in Glomerulis und der Zwischensubstanz der Markkanälchen, und spricht von der Metastase, dem materiellen Transport von einem Ort zum andern, selbst wenn, wie bei der Gicht, im Blut selbst gelöste Stoffe, wie harnsaures Natron, vorhanden sind und sich sichtbare mechanische Partikel an entlegenen Orten (Gelenken) abscheiden. So sprach er ja auch von Kalkmetastase, wenn in Niere, Magen, Lunge sich Knochen-erden anhäuften, so daß die Lunge wie ein feiner Badeschwamm, der Magen wie ein Reibeisen sich anfühlten. Durch Metastase ist auch eine Pleuritis ohne Lungenabsceß, eine rheumatische Gelenkaffektion ohne Gelenkherd, eine diffuse gangränöse Entzündung des Unterhautzellgewebes durch ichoröse Infektion zu erklären, wobei allerdings Virchow mehr an eine chemische Infektion denkt. Später allerdings bezieht er sich auf Grohes Injektionen von *Apergillussporen* ins Blut mit dem Ergebnis metastatischer Pilzherde, sowie auf v. Recklinghausens Farbstoffinfusionen mit Aufnahme des Farbstoffes in Zellen, wodurch der Anteil der Zellen an der Embolie und Verschleppung verstärkt wird. Damit kommt die Rede auf die Verbreitung bösartiger Geschwülste. Gegenüber der früheren Annahme, daß die Leitung durch Flüssigkeiten erfolge, welche die Fähigkeiten hätten, Ansteckung zu erzeugen, durch welche die einzelnen Teile zur Reproduktion derselben Masse bestimmt würden, die ursprünglich vorhanden war, dringt die Überzeugung durch, daß die Vermittlung durch Zellen geschähe, daß also auch zellige Elemente als Träger kontagiöser Stoffe auftreten. Eruptionen im Netz, Gekröse und Bauchfell überhaupt bei Magenkrebs erklären sich leichter durch Ablösen, Heruntergleiten, Liegenbleiben und Keimen von kreb- sigen Zellen als durch abgesonderte Flüssigkeiten. Aber auch bei dieser Dissemination von Krebs brauchen nicht die losgelösten Zellen selbst durch Wucherung neue Knoten zu erzeugen, sondern könnten wohl durch einen kontagiösen katalytischen Stoff auf die Gewebe einwirken. So wird mit homologer Infektion eine solche bezeichnet, wo die Sekundärprodukte den ursprünglichen gleich oder ähnlich, mit heterologer Infektion, wo sie davon verschieden sind. Jede Generalisation ist bedenklich. Wenn der Krebs sich durch Zellen fortpflanzte, so folgte daraus noch nicht, daß es beim Tuberkel ebenso sein müßte!

Die Frage hat seither manche Stadien durchlaufen bis heute. Man erinnert sich der Keimkörner Klebs' und Gussenbauers, die die Metastase vermitteln sollten. Die heterologe Infektion hat zu gewissen Zeiten auch die Form angenommen, daß Krebszellen zwar verschleppt werden, aber am neuen Standort nicht aus sich heraus gleichsam reinrassige Kolonien bildeten, sondern durch heterologe Infektion der dort vorfindlichen eingeborenen Zellen mischrassige Kolonien hervorbrächten. Durch Ribberts Einfluß stehen wir heute auf dem Standpunkt, daß

die Metastase eine Brut von verschleppten und transplantierten Zellen des primären Neoplasma ist, wobei man sich als Triebfeder des Wachstums einen formativen Reiz in der Zelle vorbehalten kann, ferner, daß die Metastase eine reinrassige Kolonie sei, deren Glieder sich mit den einheimischen ortsangehörigen Zellen der neuen Siedelung nicht vermischen. Wir denken heute in dieser Frage entschieden cellulärer als die damalige Cellularpathologie. Auch wenn morgen ein ultravisibler Erreger als Wachstumsreiz nachgewiesen werden sollte, so würde dieser Teil unserer Auffassung voraussichtlich kaum eine wesentliche Veränderung erfahren.

Die Pyämie in ihrem Gesamtbild stellt sich Virchow dar als eine Kombination von Leukocytose, Thrombose, Embolie mit Metastasen „Ichorrhämie, Septhämie. Wenn wir auch heute in der Contagion die belebten Erreger der Infektion, das Contagium animatum in den Vordergrund stellen, so haben wir doch zur Erklärung der Pyämie vieles aus der obigen Fassung beibehalten und sprechen von Pyämie bei einer allgemeinen Infektion mit schubweise sich erneuernden metastatischen Eiterherden (Abscessen) im Gegensatz zu Septikämie (besser Septhämie) oder Sepsis¹⁾, wenn das Blut zwar von pathogenen Erregern oder ihren toxischen Produkten überschwemmt ist, aber Metastasen ausbleiben. Die Sepsis kann man sonach in die Bakteriämie, die Verbreitung und das Wachstum der Keime im Blut und in die Toxinämie, die Verbreitung der bloßen Giftstoffe ohne Bakterien im Blut scheiden. Doch können sich beide Vorgänge miteinander verbinden, was doch oft erst bei der Sektion herauskommt. Diese Verschwommenheit hat das Mißtrauen der Kliniker erregt, die sich deshalb zum Teil von diesen Begriffen lossagen.

Zu den Dyskrasien wurde auch die Melanämie bei melanotischen Geschwülsten als eine melanotische Dyskrasie gezählt. Für uns sind Melanämie und Melanurie Symptome der Melanosarkome, die den Eintritt der pigmentierten Zellen ins Blut und den Beginn der Metastasenbildung anzeigen. Es kann ja auch ein ungefärbtes Melanogen im Harn ausgeschieden werden, das erst durch Oxydation die braunschwarze Färbung bekommt. Die Melanämie bei Intermittens wird auf Pigmentzellen bezogen, die aus der Milz ins Blut treten. Die Anhäufung des Pigmentes in den Gefäßen des Gehirns bis zur Verstopfung hat Capillarapoplexie, komatöse und apoplektische Formen des Wechsel-

¹⁾ Obwohl das Wort Sepsis auch uns Fäulnis und Gärung bedeutet, hat es doch im Sprachgebrauch einen besonderen Sinn angenommen. Septikämie (Septhämie) wäre Fäulnis im Blut, hat aber heute mit Fäulnis nichts gemein. Die Aufnahme von fauligen Stoffen hieße besser putride Intoxikation oder Saprämie, Ichorrhämie. Injektionen fauliger Flüssigkeiten ins Blut wurden von A. v. Haller bis Pasteur und Koch vorgenommen in der Annahme, daß Fäulnisprozesse den Infektionskrankheiten zugrunde liegen (vgl. die Parallele von Infektionskrankheiten und Gärung bei Henle, Pasteur, Liebig). Bei diesen Versuchen gewann Pasteur seinen *Vibrio septique*, Koch die Erreger der progressiven Gewebnekrose, der Kaninchen- und der Mäuseseptikämie. Klebs wollte schon 1871 den Unterschied von Pyämie und Septikämie aufheben und schlug den gemeinsamen Namen Sepsis vor, während die Dualisten fortführen, für Pyämie multiple Abscesse und intermittierendes Fieber zu fordern und mit Septikämie die faulige Infektion, die putride Intoxikation, Saprämie ohne Mikrobewirkung zu bezeichnen. (Ernst, Tod u. Nekrose in Handb. d. Pathologie Krehl-Marchand Bd. III, 2, 1921.)

fiebers zur Folge. Das Malariapigment rechnen wir heute nicht mehr zu den Melaninen.

Die Dyskrasie kann sich auch auf die roten Blutkörperchen beziehen, die aus embryonalen Bildungszellen des Eies hergeleitet werden, die sich dann durch Teilung vermehren. Dann werden sie im Erwachsenen aus den Leukocyten abgeleitet. Virchow schließt sich der Auffassung von K. H. Schultz von der Hinfälligkeit der roten Blutkörper, der Blutmauserung an. Bei Chlorose ist ihre Neubildung mangelhaft, bei Leukämie bleibt eine Anzahl der Leukocyten, statt in rote Blutkörper umgewandelt zu werden, farblos. Bei Chlorose erstreckt sich die mangelhafte Bildung (Hypoplasie) auch auf das Herz und die großen Gefäße, was eine angeborene Disposition schafft. Veränderungen der respiratorischen Substanz der Erythrocyten hindert die O-Aufnahme. Diese wird gelähmt durch AsH_3 , CNH , CO . (Der Leser wird die heutige Kritik hier selbst anbringen.) Dyskrasien kommen also dadurch zustande, daß ins Blut eindringende Substanzen die Zellen in ihrer Funktion stören, oder von einem Organ sich Stoffe dem Blut beimischen, die von da aus andere Organe schädigen, oder daß die Blutzellen nicht genügend ersetzt werden. Aber aus diesen Blutveränderungen ergibt sich kein dauerhafter Zustand permanenter Dyskrasie, ohne daß das Blut aufs neue Veränderungen unterläge. Das Blut ist nicht das unabhängige und selbständige Fluidum, das die Organe beherrscht, sondern im Gegenteil höchst abhängig in seinem Bestand und Ersatz und in seinen Veränderungen von den Organen. Es handelt sich also bei der Dyskrasie darum, ihren örtlichen Ursprung aufzusuchen.

Dyskrasie ist für uns heute ein leeres Wort, ein toter Begriff. Er ist aus der Literatur verschwunden, und erinnert nur noch an die letzte Phase der Humoralpathologie. Die Serologie, die sich doch zur Humoralpathologie bekennt und sich als ihre Hüterin und Nachfolgerin fühlt, hat nicht versucht, diesen Begriff neu zu beleben. Er ist auch aus ihren Werken verschwunden. Aber auch bei der Hämatologie, der rechtmäßigsten Nachfolgerin der Humoralpathologie, insofern sie sich des edelsten der Humores, der Pflege des Blutes mit besonderem Eifer und Erfolg angenommen hat, wird man ihn vergebens suchen. Ohne daß sie ihren Ursprung aus der Humoralpathologie verleugnete, drehen sich doch ihre wichtigsten Angelegenheiten um die Zellen des Blutes und ihre Abstammung (Stammbäume, Stammzellen). Sie ist also durch und durch cellular geworden und wäre ein schlechter Zeuge für die angebliche Überwindung der Cellularpathologie. Wie weit die Serologie fast wider Willen Cellularpathologie ist, werden wir noch sehen.

Neuropathologie und Nervensystem.

So wie die Erörterung der Humoralpathologie in der Form der Dyskrasie und der Krasenlehre Virchow zur Untersuchung des Blutes als des vornehmsten Kardinalsafftes geführt hatte, so hatte er nun den Kampf gegen die Solidarpathologie in der damaligen Neuropathologie

zu bestehen, die als das wichtigste Solidum die Nervensubstanz ansah. Dieser Weg führte zum Nervensystem. Sollte in der Neuropathologie die Solidarpathologie durch Cellularpathologie überwunden werden, so mußte das cellulare Prinzip im Nervensystem nachgewiesen werden. Trotz ganz mangelhafter Kenntnisse der höher stehenden grauen gangliösen Substanz und dürftiger Kenntnisse der faserigen weißen Substanz wies Virchow den den übrigen Organen analogen zelligen Plan des Nervensystems nach und zeigte jedenfalls, daß es nicht so einfach und einheitlich sei, wie die Neuropathologen (Virchow nennt sie „Neuristen“) glauben machen wollten. Man kannte zur Zeit die Nervenfaser (Primitivfaser) mit Achsenzylinder und Markscheide, daneben marklose graue, gelatinöse Nerven, wußte, daß der Unterschied beider auf dem Mark beruhte. Das Myelin schien nichts dem Nervenmark eigentümliches, sondern konnte aus allerhand Zellen und Geweben ausgezogen werden, wo es im Innern der Zellen fein verteilt war, so im Lungenepithel, in Blut- und Eiterkörperchen, im Epithel der Drüsen, in der Milz. Es wurde als identisch mit Lecithin, dem Bestandteil des Dottergelbes, erklärt (Gobley), was mit den neuesten Untersuchungen H. Eschers¹⁾ über die Lipoide übereinstimmt. Schwund des Markes führt zur grauen Atrophie, zur gelatinösen Degeneration. Da die elektrische Prüfung nur verminderte Funktionsfähigkeit erweist, kann die Funktion nicht ans Mark gebunden sein, sondern an den Achsenzylinder, während der Markscheide eine isolierende Rolle vorbehalten bleibt. Das Mark sollte die Elektrizität im Nerven zusammenhalten und deren Entladung nur an den marklosen Enden zustande kommen lassen. Unter Einfluß des Wassers entstehen gestreifte Myelinfiguren, was Quellbarkeit des Myelins beweist und Neutralfette ausschließt. Einzelne Stücke lösen sich ab als geschichtete Körper mit Streifen und Schichten, ähnlich den Corpora amylacea.

Es wird eine Erklärung für die verschiedenen Kaliber der Nervenfasern in peripherischen Nerven und im Rückenmark angestrebt, aber die breiteren Fasern als cerebrospinale Anteile, die feineren als Sympathicusteile zu deuten, kann nicht völlig befriedigen. Die Eigenart der Funktion der Nerven beruht einerseits auf der Bedeutung des Zentralorgans, andererseits auf der besonderen Beschaffenheit der Endapparate. Als solche werden die Vater-Pacinischen Körper in den Fingerspitzen, im Gekröse und Mesenterium der Katze gewürdigt und als Entfaltungen des Perineuriums aufgefaßt, und die Meißner-Wagnersehen Tastkörperchen mit ihren querliegenden Kernen erwähnt. Da die einen Papillen nur Gefäße führen ohne Nerven, die anderen nur Nerven ohne Gefäße, muß doch die Ernährung sich gleichmäßig über beide erstrecken, also unabhängig von der Lokalisation der Nerven und Gefäße sich vollziehen.

¹⁾ Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1919, Nr. 50.

Wegen der spärlichen Nervenendigungen der Haut müssen die Nerventerritorien größer sein als die Gefäßterritorien, und jedes Gefäßterritorium zerfällt wieder in kleinere Zellenterritorien am Ufer eines jeden Gefäßes. Innerhalb einer Papille kann ein einzelnes Zellenterritorium erkranken, anschwellen, in baumartiger Verästelung hervorstechen (spitzes Condylom), ohne daß die ganze Papille in gleicher Weise affiziert wäre. Die erste Entwicklung eines solchen Gewächses ginge vom bindegewebigen Grundstock aus und das Gefäß schöbe sich erst nachträglich hinein.

Dieses Verhalten wird gegen die Neuropathologie ausgespielt, da ein Nerv eine Papille, zu welcher er gar nicht hinkommt, nicht zu einer pathologischen Tätigkeit veranlassen könne. Später hat Rindfleisch mit seiner Nerventheorie geradezu Virchow überboten, indem er annahm, daß durch Entwicklungsstörung die Verbindung zwischen Gewebe und Nerven fehle, wodurch der Wachstumstrieb dieses Teils der Zügelung ermangele, daher durch atypisches Wachstum reagiere, d. h. in Geschwulst ausarte. Ungenügend durch das Nervensystem beherrscht, stehe das Wachstum nicht mehr unter dem Einfluß regulierender Kräfte; auf dieser lokalen Schwäche beruhe die Blastomatose. Gerade in der Nervenlosigkeit der Geschwülste sah Rindfleisch die Bestätigung. An Virchows Schilderung mutet uns modern an, daß er als Keim des Blastoms ein einzelnes Zellenterritorium annimmt. Die ganze Erörterung über die Beziehung von Blastom zu Nervensystem kann uns noch heute fesseln. Die spezifische Energie der Nerven beruht nicht in der Besonderheit des inneren Baues, sondern in der besonderen Art der Einrichtung, so ist der Opticus nicht anders gebaut, die Besonderheit liegt eben in der Retina. Der Übertragung der Reize von einem Punkt aus dienen Nervenplexus (z. B. Meißners), Geflechte, ähnlich dem Capillarnetz mit Knotenpunkten, in denen als Sammelpunkte Ganglienzellen liegen. Die Neuropathologie nimmt an, daß das Nervenzentrum mittels der Fasern auf jeden kleinsten Teil seines Gebietes eine besondere Wirkung ausübe. Auf diesem Weg entstünde an einem Punkt Krebsmasse oder Eiter, oder eine Entzündung oder eine Ernährungsstörung. Aber gerade bei den Sinnesorganen mit vielfältiger Einrichtung des Endapparates haben die Nerven keine Beziehung auf die Ernährung der Teile und ihrer Zellen. Das alles wird gegen die neuropathologische Doktrin verwertet.

Die Farbe der grauen Substanz rührt nicht von dem Ganglienapparat, denn es gibt graue Masse ohne Ganglienzellen, wie die äußerste Schicht der Hirnrinde. Der Leser denkt hier unwillkürlich an Nissls Erörterungen über das Neuropilem! — Eine frühe Pigmentierung nach typhösen Krankheiten ist auf vorzeitiges Altern der Ganglienzellen zu beziehen. Die Anhäufung solchen Abnutzungspigmentes wurde be-

kanntlich in letzter Zeit von Ribbert und Mühlmann ebenfalls als Alterserscheinung der Nervenzellen gedeutet und als Grund des physiologischen Alterstodes angenommen, der demnach ein Hirntod wäre. Die Beschreibung und Unterscheidung der motorischen, sensitiven und sympathischen Zellen durch Virchow ist weit überholt durch Golgis und Ramon y Cajals Imprägnationen und noch weit mehr durch Nissls Darstellung färbbarer Substanzportionen (Tigroid), deren Gruppierung für jede dieser Zellenarten so bezeichnend ist.

Durch die Untersuchungen der Zentralorgane kommt Virchow zu der Überzeugung, daß jede besondere Tätigkeit sich besonderer elementarer zelliger Organe bedient, daß jede Art der Leitung bestimmt vorgezeichneten Bahnen folgt. Die Zwischensubstanz zwischen den Nervenfasern wird als feinkörnige, weiche und gebrechliche Substanz, als ein Äquivalent des Bindegewebes und zwar des Perineuriums beschrieben. Unter dem Ependym und um den Zentralkanal liegt eine bindegewebeähnliche Schicht, nichts anders als das über die Nervenfasern hinausgehende Zwischengewebe. Der Eigenart dieses Zwischengewebes entsprechend wird der Name Neuroglia (Nervenkitt) vorgeschlagen und deren cellulare Zusammensetzung kräftig verteidigt. Treffend wird auf die große Schwierigkeit hingewiesen, die Nerven- und Gliaelemente voneinander sicher zu unterscheiden, was am besten noch in ihrer natürlichen topographischen Lage möglich sei. Wie wahr ist das! Welche Verwirrung ist entstanden durch Verwechslung dieser Elemente, in der Regenerationsfrage, wo Mitosen unbeschränkt für Teilung der Ganglienzellen gehalten wurden. Man überlege einen Augenblick, welche Rolle in der heutigen Histopathologie des Gehirns die Neurogliazelle dank den Arbeiten Weigerts, Nissls, Alzheimers, Merzbachers, Helds spielt als Abraumzelle, Körnchenzelle, Gitterzelle, Stäbchenzelle, Mästungsformen, Gliarasen, Monstergliazellen, als Pinsel-, Spinnen- und Sternzelle, als Kurzstrahler und Langstrahler, in ihren syncytialen Verbänden. Welche Verwirrung wurde allein durch die Verwechslung anscheinend freier Gliakerne mit Lymphkörperchen geschaffen, bis Nissl hier Klarheit brachte. Zwar finden wir bei Virchow noch kein Wort über die ektodermale Abstammung der Neuroglia, jedoch die Angabe, daß das Zwischengewebe Sitz fettiger Degeneration mit Fettkörnchenkugeln und der von Purkinje beschriebenen Corpora amylacea sei, besonders bei Atrophie und Tabes dorsalis, also Zuständen der Gliawucherung. Die Neuroglia setze sich auf den Olfactorius, Opticus und Acusticus fort und kennzeichne diese Nerven als Verlängerungen der Hirnsubstanz. Hier sei nur Held erwähnt, der die Schwannschen Scheiden als periphere Glia auffaßt.

War Virchow bemüht die Neuropathologie dadurch zu überwinden, daß er durch den Nachweis des cellularen Baues des ganzen Nervensystems, die Neuro-

pathologie in der Cellularpathologie aufgehen, gleichsam absorbieren ließ, so sind wir seither durch die Neuronenlehre und durch die Ausläufertheorie und ihren experimentellen Beweis noch viel cellularer geworden. Der Kern der Neuronenlehre, die aus Gedankengängen von His und Forel und Cajal hervorgegangen, durch Waldeyers glückliche Kunst der Prägung Namen und Fassung erhalten hat, ist dieser: Alle Nervenfasern sind Ausläufer von Nervenzellen; das ganze Nervensystem des Erwachsenen ist ein vielfaches Neben- und Hintereinander von Neuronen, das heißt von Gebilden cellularer Dignität, die stets aus Ganglienzelle, Achsencylinder und dessen Endaufästelung bestehen; das ganze Nervensystem, soweit es für die spezifische Funktion in Betracht kommt, ist nichts weiter als eine solche Summe von Neuronen. — Nun, wir wissen, die Neuronenlehre ist eine anatomische Hypothese und der Streit zwischen ihr und der Annahme kontinuierlicher Fibrillen ist nicht entschieden. Auch wer sie verwirft, wird anerkennen müssen, daß sie eine Zeitlang Strangdegenerationen und andere pathologische Tatsachen überraschend klar und verständlich machte, und daß man immerhin im Nervensystem eine Summe mehr oder weniger abgegrenzter Komplexe aus grauer Ursprungsmasse und Fasersystem annehmen muß. Die Neuronenlehre ist ein fruchtbarer Anfang gewesen, kein endgültiges Dogma (Braus). Zum mindesten ist das Neuron eine genetische Einheit und geht aus einer einzigen Zelle hervor und das ist eben doch durch Harrison und Braus bewiesen, die in der Deckglaskultur das Aussprossen der Fortsätze der Nervenzellen einer Froschlarve direkt beobachten und damit die Ausläufertheorie von His (1886) stützen konnten. Das sind alles cellulare Vorstellungen, die Virchow weit überbieten und es ist nicht ersichtlich, wie einer ohne sie Neurologie treiben kann. Die alte Neuropathologie erhob den Anspruch, eine allgemeine Theorie der Krankheiten zu sein; insofern der cellulare Aufbau des Nervensystems gezeigt werden konnte, ist die Betrachtung des Nervensystems auf die Zellenlehre, die heutige Neuropathologie also auf Cellularpathologie gestützt. Ihre andere Säule, auf die sie sich stützt, ist selbstverständlich die Organ- und Reizphysiologie des Nervensystems.

Die Lehre von der Reizbarkeit und den Reizen.

Gegenüber der Auffassung der „Neuristen“, daß das Nervensystem das Zentrum aller organischen Tätigkeiten, der Mittelpunkt des Lebens, die Einheit des Körpers sei, wird diese Rolle der Zelle zugeschrieben, da ja das Nervensystem auch in Zellen zerspalten sei, wie alle anderen Teile des Körpers. Kein einzelnes Ganglion ist Zentrum aller Bewegung oder aller Empfindung, sondern unzählige Ganglien teilen sich in diese Aufgabe. Alle Tätigkeiten des Nervensystems finden ihre Einheit nur in unserem Bewußtsein. Wir fühlen uns als etwas Einfaches und Einheitliches und bestimmen alles von dieser Einheit aus. In der Entwicklung der Pflanze vermissen wir solche Einheit, und auch ein Nervensystem. Alle Pflanzenphysiologie beruht auf Erforschung der Zellentätigkeit und nur ästhetische und moralische Bedenken hindern uns, dieses Prinzip auf den tierischen Haushalt anzuwenden. Dennoch führt alles Pathologische auf das cellulare Prinzip zurück und widerstreitet dem neuropathologischen Einheitsprinzip. Einzelne Teile können brandig (nekrotisch) absterben, während das Ganze fortlebt. So spricht man von einem Leben einzelner Teile und darunter kann nur die Tätig-

keit zum Nutzen des ganzen verstanden werden, indem jeder Teil nach seiner Besonderheit etwas beiträgt und beisteuert.

Diese Tätigkeit (Aktion) bedarf der Erregung (Reizung). Also ist die Erregbarkeit der einzelnen Teile das Kriterium ihres Lebens. Ob ein Muskel lebt oder tot ist, ist mikroskopisch oder makroskopisch nicht zu unterscheiden, wie denn die mikroskopische Struktur der Muskelfaser im Steinkind und in der Mumie sich erhalten hat. Nur die Erregbarkeit ist Zeuge des Lebens. Je niedriger organisiert ein Teil ist um so schwerer ist seine Erregbarkeit festzustellen, was man an der Bindegewebsformation erkennen mag.

Die Erregbarkeit erscheint nach den verschiedenen Tätigkeiten in dreierlei Formen: 1. Die Verrichtung (Funktion), 2. die Erhaltung (Nutrition), 3. die Bildung (Formation) eines Teiles. Allerdings sind die Grenzen nicht scharf gezogen, es gibt Übergänge zwischen nutritiven und formativen, zwischen funktionellen und nutritiven Vorgängen. Beim Bindegewebe und den Epithelformationen tritt die Funktion stark zurück, tritt dagegen stark in den Vordergrund beim Nerven, Muskel, beim Drüsen-, beim Flimmerepithel. Dabei kommt es weniger auf Kern und Membran, als vielmehr auf den Inhalt an. Die aktive Tätigkeit kündigt sich in einem lokomotorischen Effekt an, im Flimmerepithel in der Zilienbewegung, in der Drüsenzelle im sekretorischen Druck des ausströmenden Speichels, der den des zuströmenden Blutes übertrifft (Ludwig). Aber mit der Dauer der Tätigkeit der Leistung tritt die Störung ein als Ermüdung, die Ruhe und Erholung erfordert, wenn anders sie nicht zur Erschöpfung führen soll. Diese funktionelle Restitution, zu der nicht immer die Ernährung nötig ist, läßt sich durch gewisse Reizmittel herstellen. So wirken KOH und NaOH auf Flimmerzellen, und das Flimmerepithel der Hirnhöhle und Trachea ist noch 36—48 Stunden nach dem Tode vollständig erregbar. (Man denkt unwillkürlich an die heutige Reiztheorie mit der Wirkung von Na-, K-, Ca-Ionen, man erkennt zahlreiche Beziehungen zu Verworn's Reizphysiologie mit Erregung und Lähmung.) Diese Restitutionsreize gehen aber nicht auf dem Umweg über die Nerven, wie die Neuropathologen wollen, sondern der Reiz trifft das Flimmerepithel direkt; auch durch Ausschaltung des Nervensystems durch Curare kann man das erweisen. [Die nach Durchschneiden aller Nerven isolierte Leber wird durch Injektion gewisser Stoffe zu vermehrter Absonderung angeregt. Es gibt demnach spezifisch auf Drüsen wirksame Reize. Die Irritabilität wurde von Haller, von dem die ganze neuere Reizphysiologie abstammt, zu einseitig auf den Muskel beschränkt, sogar für die Gefäße, die doch auch Muskeln enthalten, bestritten. Aber die Reizbarkeit ist durchaus keine ausschließliche Eigenschaft von Muskel und Nerv, sondern ist noch vielen, ja allen Organen und Zellen eigen. (Brown's Excitabilität.)

Die nutritive Reizbarkeit ist von besonderem pathologischen Interesse. Wie bei der einfachen Hypertrophie, so bemerkt man auch bei der Entzündung eine vermehrte Stoffaufnahme in die Zellen. So ist die Vergrößerung und Trübung des Epithels der Harnkanälchen bei Brightscher Krankheit der Ausdruck der Irritation und schwer von der einfachen Hypertrophie zu unterscheiden. Ähnliches läßt sich an dem ganz nervenlosen Gewebe des Gelenkknorpels mittels eines Fadens zeigen. Die Reizwirkung entspricht auch keineswegs dem Nerventerritorium, sondern nur der lokalen Ausdehnung des Reizmittels (z. B. an Haut und Hornhaut). Auch ist die Wirkung des Reizes an nervenhaltigem Gewebe keine andere als an nervenlosem. Sie besteht vorwiegend in Vergrößerung und Anschwellung der benachbarten Elemente, in einer Schwellung des Teiles. (Hier sei an die Boettcherschen Versuche an der Taubencornea, und an die Versuche von Grawitz und seiner Schule erinnert). Bisher galt der Satz: *Ubi stimulus, ibi affluxus*, worunter man die vermehrte Zuströmung von Blut wegen Erregung sensitiver Nerven mit darauffolgender Ausscheidung von flüssigem Exsudat verstand. Im Gegensatz dazu kommt Virchow zum Begriff des parenchymatösen Exsudates und der parenchymatösen Entzündung. Die konstituierenden Elemente nehmen mehr Material auf (Attraktionstheorie), außer diesen vergrößerten Elementen ist nicht anderes vorhanden. An Stelle der Schwellung sind nur vergrößerte Zellen, aber kein Exsudat in Zwischenräumen und frei zu sehen. Bei Keratitis parenchymatosa ist eine einfache nutritive Restitutionsfähigkeit möglich, die Zellen bleiben übrig, nur ihr veränderter, zum Teil fettiger Inhalt muß weggeschafft werden. Freilich findet man da einen nachdenklichen Satz: Der Begriff der parenchymatösen Entzündung ist jetzt gangbarer geworden als es vielleicht notwendig ist. *Erinnert das nicht etwas an: Die ich rief, die Geister, werd' ich nun nicht los?*

Formative Veränderungen schließen sich an die nutritive Vergrößerung an. Sie äußern sich in Einschnürung und Furchung der Kernkörperchen als Einleitung der Teilung des Kerns. So entstehen Zellen mit 20–30 Kernen im Knochenmark. Im wachsenden Muskel, nahe einer Wunde oder Ätzung oder einem Geschwür trifft man Riesenzellen im Muskel. Ganz ähnlich wie im natürlichen Wachstum, so beginnen auch krankhafte Reizungsvorgänge mit Vermehrung der Kerne als der Zentralorgane der Zellen. Dieser folgt alsbald die Neubildung der Zellen selbst. Der mechanischen Reizung des Gewebes durch Einziehen eines Fadens folgt Schwellung, Vergrößerung, Vermehrung der Elemente durch Teilung. Derselbe Vorgang erfolgt auf Ätzung, chemischen Reiz, unbekümmert um Gefäße und Nerven, also auch nicht an sie gebunden. Es sind also aktive Vorgänge, die in der besonderen

Tätigkeit der Zellen liegen und nicht vom vermehrten Zustrom des Blutes oder von der Anregung der Nerven abhängen. Auf Grund solcher Erfahrungen ist die neuroparalytische Entzündung abzulehnen. Die Vaguspneumonie ist durch Traube auf Kehlkopfblähung bezogen, die Trigemino-Ophthalmie durch Snellen durch Verschluss der Lidspalte und Bedeckung des Bulbus verhütet, also auf eine traumatische Entzündung zurückgeführt worden. Die Entzündung ist ein Gebiet, wo sich funktionelle, nutritive und formative Reize vielfach verknüpfen und verbinden. Auch in der Reizlehre wehrt sich Virchow beständig, einem Kampf auf zwei Fronten vergleichbar, einerseits gegen Humoralpathologie, andererseits gegen Neuropathologie.

Durch die neuere Physiologie ist die Reizlehre weiter ausgearbeitet worden. Wie die bekannten Fälle des Lichtes, des Schalles, flüchtiger und wasserlöslicher Stoffe, der Temperaturschwankung auf unsere Sinnesorgane als Reiz wirken, so kann überhaupt jede äußere Einwirkung, jede Veränderung in den äußeren Lebensbedingungen und Medien zum Reiz werden. Je nach Steigerung oder Herabsetzung wird die Reizwirkung eine Erregung oder Lähmung sein. Und wie die Sinnesorgane nach ihrer spezifischen Energie darauf antworten, so ist die Reizwirkung oder Reaktionsweise des Organismus oder der Zelle abhängig von ihrer spezifischen Struktur. Darum ist von vornherein gar nicht einzusehen, warum ein und derselbe Reiz verschiedene Zellen nicht verschieden ansprechen soll, indem er aus jeder Zelle das ihrer Eigenart Entsprechende herausholt, aus der Muskelzelle eine Kontraktion, aus der Drüsenzelle vermehrtes Sekret, aus Zellen der Stützsubstanzen vermehrten Anbau von Grundsubstanz, wobei funktionelle und formative Tätigkeit zusammenfallen und sofort das Bedürfnis nach gesteigerter Ernährung wachrufen, also als nutritiver Reiz wirken. Es kennzeichnet den Reiz, daß er in keinem direkten Verhältnis zur Reizwirkung steht (Disproportionalität des Reizes). Der Reiz verhält sich zur Wirkung, wie ein Auslösungsvorgang zu mechanischen Vorgängen. (P. d. Z. 211.)

An funktionellen Reizen ist eigentlich niemals gezweifelt worden. Die Wirkung des elektrischen Stromes auf Muskel und Nerven, die Wirkung der Nerven-erregung auf Drüsen, die zahlreichen sekret- und lymphtreibenden Stoffe wie Pilocarpin, Physostigmin, Muscarin, Cholin, Nicotin, Secretin (Bayliss), Diuretica und Diaphoretica haben immer als Beispiele für funktionelle Reize gegolten. In neuerer Zeit sind auch Zug und Druck als funktionelle Reize mit gestaltbildender Wirkung auf die Stützsubstanzen in Anspruch genommen worden. Je öfter sie wiederkehren, also mit wachsender Übung, um so mehr passen sich die Gewebe den Anforderungen derselben an (funktionelle Anpassung, Roux) und in der Bezeichnung „funktionelle Strukturen“ spricht sich der Zusammenhang zwischen Funktion und Formbildung aus. Der Entwicklungsmechanik verdanken wir besonders sprechende Beispiele für die Abhängigkeit des Bauplanes von Leistung und Verrichtung: Das Trajektoriensystem im Knochen, die Muskelbinden, Fascien, das Perimysium internum, die Zwischenwirbelscheiben, das Trommelfell mit zirkulären und radiären Fasern, die konische Form des ausfließenden Strahles an den Astursprüngen der Gefäße, die Delphinflosse, die Gewölbekonstruktion der Protoplasmafasern der Epidermis, die Struktur der Haarrindensubstanz. Überall leistet die Konstruktion das Maximum an Widerstand mit dem Minimum an Material. Zur Entstehung einer funktionellen Struktur bedürfen wir zweier Faktoren: der Zelle mit ihrer besonders auf trophische Reize

ansprechenden Struktur und der Funktion mit ihrem trophischen Reiz in bestimmter Richtung. Der Reiz zur Formation geht über die Funktion. (P. d. Z. 212.)

Nutritive oder trophische Reize, die die Assimilation und damit die Ernährung erhöhen, sind kaum zu bezweifeln. Wir denken an die Wirkung der Nährsalze auf Pflanzen und Bakterien, die Anregung des Lichtes auf die Chlorophyllbildung, des violetten Lichtes auf tierische Eier im Gegensatz zum roten und grünen und zur Dunkelheit, die Rolle der Wärme bei der Bebrütung und im Treibhause. Aber andere, die uns als trophische Reize erscheinen, gehen auf Vermittelung der Funktion vor sich, sind Begleit- oder Folgeerscheinungen der Organ-tätigkeit, so beim Nerven, Muskel, bei Drüsen. Zwischen Nutrition und Funktion bestehen innige Wechselbeziehungen, was uns deutlich bei Inaktivitätsatrophie und Aktivitätshypertrophie zum Bewußtsein kommt. Die verschiedensten Reize können trophische Wirkung haben, die Annahme spezifischer trophischer Reize ist entbehrlich, wie wir auch keiner besonderen trophischen Nervenfasern oder Zentren bedürfen, da durch Erregung der Funktion einer Zelle auch der Stoffwechsel in Fluß kommt, so daß jeder versorgende Nerv als solcher gleichsam im Nebenamt trophisch wirkt, weil seine Impulse Lebensbedingung sind.

Über formative Reize weiß die Entwicklungsphysiologie zu berichten. Sie sind zum Teil auf Richtungsreize, auf die Wirkung des Lichtes, der Schwerkraft bezogen worden. Diese stehen als innere formative Reize Wechselwirkungen zwischen einzelnen Teilen gegenüber, wie die Anziehung junger Nervensprossen durch Hirnsubstanz (Forsmann), die Wirkung der Hormone auf die Ausbildung der Milchdrüse (Starling), der Wachstumsreiz verschiedener innerer Sekrete auf das Skelett und die Keimdrüsen, wiederum der Keimdrüsen auf die sekundären Geschlechtsmerkmale (beim Menschen, den Cerviden [Geweih], Ratten, Hühnern [Gefieder], Anuren, Urodelen, Krabben), die Bildung der Linse als Antwort auf den formativen Reiz von der primären Augenblase aus, ihr Entstehen an abnormer Stelle bei Transplantation der Augenblase (Spemann). Hierher gehört auch Herbsts berühmter Versuch an *Palinurus* und *Palaemon* mit dem Ergebnis der Heteromorphose einer Antenne nach Amputation des Auges samt dem Ganglion, während bei stehengebliebenem Ganglion sich das Auge wieder restituiert. Während diese formativen Reize in der Entwicklungsmechanik und experimentellen Entwicklungsphysiologie ihr sicheres Bürgerrecht besitzen, haben sie in der Pathologie Anfechtung erfahren, vor allem durch Weigert. Weigert nannte das Vermögen der Zelle, aus unorganisiertem Material lebende Substanz zu erzeugen, die bioplastische Energie; diese aber stammt aus dem Keimplasma, dem *Idioplasm* Nägelis. Ist die idioplastische Tätigkeit an den Kern geknüpft, so ist zur bioplastischen das Zusammenwirken von Kern und Plasma erforderlich. Im Kern selbst, und nicht in den äußeren Faktoren wie Licht, Temperatur, chemischem Medium, Schwerkraft, Nahrung, Blutzufuhr liegt die eigentliche Entwicklungsursache. Die bioplastische Tätigkeit unter pathologischen Verhältnissen ist bedingt durch immanente Kräfte, die frei, gleichsam entfesselt werden durch Beseitigung der Hemmnisse, die ihnen nach beendigtem Wachstum gesetzt worden sind. Äußere Einflüsse wie Trauma, Bakterieninvasion, chemische Gifte oder äußere Faktoren werden leicht als Ursache für pathologische Zelleistungen angenommen, und nach Virchow soll auf nutritive und formative Reizung die Zellvermehrung erfolgen. Hier setzt Weigerts Angriff auf Virchow ein. Wenn ein äußerer Faktor die Zelle direkt zur Vermehrung reizen könnte, wie Virchow lehrte, so müßte dieses äußere Moment die bioplastische Kraft der Zelle vermehren, also wie die Befruchtung wirken, was allein der Keimzelle vorbehalten ist. Das widerspricht den Gesetzen normaler Entwicklung. Krankhafte Zelleistungen sind ebensogut Äußerungen des Lebens wie normale, physiologisches und pathologisches

Leben geschieht nach gleichen Grundsätzen. Nutritive, formative und funktionelle Reizungen sind nicht verschiedene Grade oder Arten, sondern nutritive und formative Reizung stehen im diametralen Gegensatz zur funktionellen, denn bei funktioneller wird lebende Substanz verbraucht, bei beiden anderen neu erzeugt. Erstere sind bioplastische Prozesse, die Funktion ein katabiotischer Prozeß. Es gibt keine äußeren bioplastischen Reize. Nach Vollendung des Wachstums ist bioplastische Ruhe eingetreten, wenigstens scheinbar. Die Gewebe werden immer abgenutzt und verbraucht und müssen neu ersetzt werden. Die bioplastische Kraft ist nicht erloschen, aber nicht mehr kinetisch, sondern potentiell, und kann jederzeit wieder in kinetische Energie umgewandelt werden, wenn Hindernisse, die sie in Spannung hielten, fortgeschafft werden. Durch äußere Reize kann kein Zuwachs von bioplastischer Energie erfolgen, denn das wäre Zuwachs von lebender Substanz, wäre eine Abart von Urzeugung. Zwischen äußeren Eingriff und Wucherung schiebt sich die Schädigung ein. Alle Funktion ist mit Verbrauch von lebender Substanz verbunden, also ein katabiotischer Vorgang. Bei der Sekretion leuchtet das durch Umwandlung von Zellteilen in leblose Masse ohne weiteres ein, aber auch bei der Kraftleistung der Muskelbewegung wird zur Erzeugung physikalisch-chemischer Energie, zur Verrichtung von Arbeit Zellmaterial abgenutzt, denn nach angestrenzter Funktion tritt der Verbrauch als Ermüdung und Erschöpfung in die Erscheinung. Das Verbrauchte muß ersetzt werden. Nach Weigert sind die Zwischensubstanzen leblose Produkte normaler Katabiose. Durch den funktionellen Verbrauch lebender Substanz, also Schädigung der lebenden Bestandteile (Katabiose) werden Wachstumswiderstände weggeschafft, infolgedessen müssen die wucherungsfähigen Bestandteile der Zellen zu bioplastischer Tätigkeit gelangen. Man kann diese Vorstellung auf die Zelle selbst übertragen und das katabiotische Moment im Verbrauch des Chondrioms zu Sekretkörnern, das bioplastische in der Restitution des Chondrioms von Reservemitochondrien aus erblicken. So wird der indirekt bioplastische Einfluß der Funktion verständlich. Aber es müssen immer noch so viele ungeschädigte Gewebs- oder Zellenbestandteile übrig und fähig sein, die Schädigung auszugleichen, das heißt die funktionelle Inanspruchnahme darf nicht über das Maß hinauschießen: Übermäßiger Gebrauch gefährdet die Gewebe so sehr wie Nichtgebrauch. Weigerts Lehre gipfelt also in dem Satz: Alle Formation geht über die Funktion, sie ist die biologische Reaktion auf die Funktion.

Ribbert hat sich mit gewissen Zutaten auf Weigerts Standpunkt gestellt. Virchows Reizlehre ist übrigens durchaus nicht so starr. Er faßte die funktionellen, nutritiven und formativen Reize nicht als 3 Grade oder Stufen, sondern zeigte, daß derselbe chemische oder traumatische Reiz funktionelle, nutritive und formative Vorgänge hervorrufen könne. Auch nahm er an, daß der Reiz einen Teil der Zelle schädigen, einen anderen zur Tätigkeit anregen könne und sagt ausdrücklich, daß die Reizwirkung in einer passiven Veränderung (passiv, pathos) bestehe, die aber nicht so groß sei, um die wesentliche Einrichtung der betroffenen Elemente zu stören. Auf diese passive Veränderung („Katabiose“ Weigerts) folge ein aktiver Vorgang („Bioplastik“ Weigerts), eine positive Leistung als ein selbständiges Ereignis aus den lebendigen Eigenschaften des Elementes heraus. Also durch passive Veränderungen eines Teiles der Zellbestandteile werden aktive Vorgänge an anderen ausgelöst, etwa durch Veränderungen der Korrelationen, Beseitigung innerer Hemmungen, wodurch die aktiven Vorgänge in die Erscheinung treten. Zwischen Virchows und Weigerts Lehre klafft nicht der Gegensatz, wie es wohl zuerst scheint.

Nun hat Virchow seine Lehre von den formativen Reizen auch auf die Geschwülste ausgedehnt und bediente sich des Vergleiches mit der Befruchtung.

Aber gerade diese lehnte Weigert ab und gab nicht zu, daß ein chemischer, thermischer, traumatischer Reiz dasselbe leisten könne, wie die Samenzelle. Seither ist aber die künstliche Befruchtung von Eiern durch mechanische (Mathews), thermische (Delage, Lillie) und chemische Reize (Loeb) gelungen und es ist nicht einzusehen, was uns hindert, in diesen Einwirkungen formative Reize im Sinne Virchows zu erblicken. Loeb's Analyse der Parthenogenese in eine passive Veränderung und aktive Leistung entspricht auch dieser Auffassung (P. d. Z. 147, 216). Wir sind uns ja durchaus der Eigenart der Eizelle gegenüber allen anderen Zellen bewußt. Aber wenn die künstliche Parthenogenese nach O. Hertwig einen pathologischen Charakter trägt, so wäre gerade an diesem Beispiel die pathologische, formative Reizung, die progressive Ernährungsstörung im Sinne Virchows zu verteidigen, auch wenn man zugeben muß, daß beim Ei Funktion und Formation zusammenfallen, daß hier die Auslösung der Funktion zugleich die formative Leistung bedeutet.

Für direkte chemische Wachstumsreize sprechen die Versuche B. Fischers mit Scharlachöl, Sudan und Indophenol, welche am Kaninchenohr ausgedehnte und atypische Epithelwucherungen hervorriefen. Dasselbe gelang Stoeber mit Komponenten des Scharlachs, den organischen Basen Anilin und Toluol, ferner α -Naphthylamin, Amidoazobenzol, Paratoluidin und mit den Eiweißspaltprodukten Indol und Skatol. Freilich kommt hierbei auch katabiotischen Veränderungen und der Chemotaxis eine Rolle zu und funktionelle Erregungen der Gewebe sind nicht auszuschließen. Ähnliche Deutungen erfuhren Reinkes Erfolge mit Ätherwasser, die den Einfluß der Lipolyse beleuchten und die an Pflanzen (Johannsen), Wirbellosen (Haecker), embryonalem Warmblütermaterial (Askanazy) mit dem gleichen Ergebnis der Wachstumssteigerung nachgeahmt wurden. In die Virchowsche Formel gebracht, hieße es jetzt: Der Äther als Irritant erzeugt in den Zellen eine passive Veränderung in Form der Schädigung der Lipoide, auf welche aus den lebendigen Eigenschaften der Zelle heraus ein aktiver Vorgang, eine positive Leistung formativer Art erfolgt. Also ist der Äther ein formativer Reiz, der sich aber nur an die Träger der formativen Reizbarkeit (bioplastischen Energie Weigerts) wendet, während die andersgearteten Lipoide eine Schädigung (Katabiose Weigerts) erfahren. Es vereinigt sich also hier eine Ernährungsstörung mit einer progressiven Veränderung (Teilung) zu einer progressiven Ernährungsstörung.

Die Vorstellung vom Zusammenhang von Funktion und Wachstum betont mehr das organische Geschehen gegenüber der mechanistischen vom Wegfall von Wachstumswiderständen, von physiologischen Schranken, von einer Störung der Gewebsspannung, Lockerung des Zellenverbandes, Entfaltung der bioplastischen Energie, Aufwachen des schlummernden, innewohnenden Wachstumstriebes, Entfesselung der den Zellen ab ovo immanenten, aber durch nachbarliche Korrelationen gezügelten Wachstumsenergie, die durch Entspannung aus dem potentiellen in den aktiven Zustand übergeführt werden soll — oder wie immer man das auszudrücken beliebt (Weigert, Ribbert). Aber viele Beispiele, die zur Beleuchtung und Bestätigung eines Nachlassens der Spannung, der Aufhebung des Druckes dienen sollen, sind nicht eindeutig. Defekte lösen nicht nur Entspannungen, sondern auch Funktionen aus. Bei Arbeitshypertrophie fehlen Defekte und wirken besonders funktionelle Mehrleistungen. (P. d. Z. 219.)

Passive Vorgänge, Degenerationen mit verminderter Funktionsfähigkeit.

Die Leidensgeschichte des kranken Körpers setzt sich aus aktiven und passiven Vorgängen zusammen. Aber sie sind schwer auseinander zu halten. Die Elemente büßen ihre Wirkungsfähigkeit ein, entarten,

gehen zugrunde, hinterlassen einen Substanzverlust. Zellen verminderter Lebensfähigkeit, die nur eine Schwächung erlitten haben, können eine Wiederherstellung (Reparation) erfahren; nach totaler Zerstörung ist dagegen eine Regeneration d. h. ein Ersatz durch neue Elemente aus der unversehrten Nachbarschaft die einzige Rettung. Als Nekrobiose wird der Untergang der Elemente, ihr Absterben unter Schwund der Teile mit Erweichung und Verflüssigung bezeichnet. Hier taucht zwar nicht der Name, wohl aber der Begriff der Mikronekrose auf, wenn die Myomalacie nur eine kleine Zahl von Primitivbündeln im sonst verschonten Gebiet erfaßt und der Defekt nur mikroskopisch nachweisbar ist.

Fettige Metamorphose.

Mit fettiger Metamorphose werden verschiedenartige Vorgänge zusammengefaßt. So häuft sich Fett in den physiologischen Behältern als notwendiger Zubehör an wie im Fettgewebe, oder das Fett ist nur zeitweise da und verschwindet wieder, wie in den Chylusgefäßen einige Stunden nach der Mahlzeit (transitorische Fettinfiltration) oder die Fettaufnahme führt zur Nekrobiose und gibt darin ihren pathologischen Charakter zu erkennen (fettige Degeneration). Die physiologische Infiltration der Fettspeicher, im weiblichen Körper schon stärker ausgesprochen, erfährt eine Steigerung bei Adipositas, Obesitas (Polysarcie), im Lipom, bei der Lipomatose des fettdurchgewachsenen Herzmuskels und des durch Ankylose des Gelenks oder Kinderlähmung stillgelegten Muskels. Es ist eine rein interstitielle Fettgewebsbildung ohne Degeneration und Nekrobiose, und das Fett liegt zwischen, nicht in den Primitivbündeln. Die transitorische Anfüllung mit Fett tritt als feine Emulsion in den Zotten und im Chylus auf und es erhebt sich die Frage, wie das Fett durch die Cuticula hindurch in die Epithelzelle hineinkommt. Die Gänseleber kann als Übergang vom physiologischen zum pathologischen Zustand gelten und jedes saugende Tier hat vorübergehend eine Fettleber (Koelliker), worauf auch Fett in den Epithelien der Gallenblase und den Gallengängen auftritt (Fettresorption). Bezeichnend für diese Zustände ist aber die Persistenz der Zelle und die Erhaltung ihrer Funktionsfähigkeit trotz oft starker Füllung mit Fett, so liefert eine hochgradige Fettleber doch noch Galle. Somit ist eine Restitution ohne besondere Regeneration durch neugebildete Elemente anzunehmen, trotzdem das Fett im Gegensatz zur physiologischen Infiltration des Fettgewebes hier in den spezifischen Zellen selbst sitzt.

Die fettigen Zustände mit Auflösung der Elemente (fettige Degeneration) haben ihre Analogie in den holokrinen Drüsen, die ihre Zellen der Sekretion opfern, wie Milchdrüsen und Talgdrüsen und den verwandten Ohrschmalzdrüsen. Erst durch Zugrundegehen der Zellen

wird das Fett frei. Colostrumkörperchen sind zusammengehaltene Fettzellen, aber später, wenn kein Colostrum mehr gebildet wird, zerfallen die Fettzellen rascher. Ihnen ähnlich sind die Fettkörnchenzellen des Gehirns, nur daß diese zerfallen und untergehen, während in der Milchdrüse für Ersatz durch nachrückende Elemente gesorgt ist. Der Untergang der Zellen vollzieht sich durch Schwund des Kernes und der Membran und im Zerfall zu bröckeligem und feinkrümeligem Detritus wie im Eiter und in Fettkörnchenkugeln, während in den Fettflecken der atheromatösen Aorta das Fett längere Zeit in den Zellkörpern in Form spindelförmiger und sternförmiger Figuren liegen bleibt, bis der völlige Zerfall schließlich zur fettigen Usur und zum atheromatösen Herd und Geschwür führt.

Für die verschiedenen Formen der Fettmetamorphose zählt Virchow zahlreiche Beispiele auf, die uns größtenteils auch heute noch geläufig sind. So wird der Unterschied zwischen fettiger Degeneration und Adipositas (Obesitas) am Herzen gezeigt. Bei Kyphoskoliose fanden sich der longissimus dorsi, bei Klumpfuß Unterschenkelmuskeln im Zustand der parenchymatösen Degeneration der Muskelfasern, sowie Anhäufung des interstitiellen Fettgewebes. Die gelbe Farbe des Corpus luteum wird durch Brechung des Lichtes, durch Interferenz des Lichtes erklärt, und nicht als eigentliche Farbe anerkannt. Das ist heute nicht mehr haltbar. Vielmehr sind gewisse verwandtschaftliche Beziehungen durch H. Escher aufgezeigt zwischen dem Farbstoff des Corpus luteum¹⁾, dem sog. Luteohämatoidin und dem Farbstoff des Eidotters²⁾, dem Lutein ($C_{40}H_{56}O_2$ isomer mit Xanthophyll). Der erstere ist ein gut krystallisierender rotoranger Kohlenwasserstoff von der Formel $C_{40}H_{56}$, wahrscheinlich isomer und nahe verwandt mit dem Carotin³⁾, dem Farbstoff der Mohrrüben und dem Lycopin, dem Farbstoff der Tomaten, die beide Kohlenwasserstoffe ebenfalls von der Formel $C_{40}H_{56}$ sind. Diese N-freien Pigmente haben die gemeinsame Eigenschaft, von sich aus ohne Oxydationsmittel freien O_2 aus der Luft kräftig zu absorbieren (Autoxydation) und es liegt nahe, den verwandten tierischen Pigmenten, zu denen wahrscheinlich auch der Fettfarbstoff (Lipochrom) gehört, eine ähnliche Rolle im Tierkörper zuzuweisen. So wäre z. B. die im lebenden Hühnerei schon vor dem Auftreten des Hämoglobins einsetzende Sauerstoffatmung durch die geschilderte Eigenschaft des Luteins im Dotter erklärt: Das Ei atmet vorembryonal mittels eines „Pflanzenpigmentes“. Oder spielen diese Pigmente, da sie alle nur in

¹⁾ Heidelberger Akademie d. W. 1912, 8. Abh.; Zeitschr. f. physiol. Chemie **83**, 198. 1913.

²⁾ Zeitschr. f. physiolog. Chemie **76**, 214. 1912.

³⁾ Inaug.-Diss. Zürich E. T. H. 1909; Zeitschr. f. physiolog. Chemie **64**, 47. 1910.

Begleitung von Fetten, Fett- und wachsähnlichen Substanzen (Lecithinen) vorkommen, bei der Synthese des Fettes in Pflanzen und Tieren eine Rolle?

Die fettige Degeneration verleiht durchsichtigen Teilen ein trüb opakes Aussehen, wie z. B. im Arcus senilis der Hornhaut und an den Harnkanälchen beim chronischen Morbus Brightii. Wie auf Druck aus solchen Zellen eine feine Emulsion ausfließt, so entsteht mit der Zeit aus fettig degenerierten Zellen ein milchiger, resorptionsfähiger Detritus, seien es Eiterzellen oder Bindegewebskörperchen, Nerven- oder Muskelfasern, oder Gefäßintima. Bei parenchymatöser Nephritis tritt die fettige Degeneration sekundär auf nach einem Stadium der Hyperämie und Schwellung, wobei die Zelle eine opake Masse aufgenommen hat (Attraktionstheorie). Gewöhnlich folgt auf fettige Degeneration die Atrophie — nicht etwa Regeneration. Wenn das eine Mal fettige Degeneration die Entzündung begleitet, das andere Mal, wie im Muskelprimitivbündel auf Trauma oder Ätzung folgt, so zieht Virchow daraus die Lehre, daß identische pathologisch-anatomische Zustände verschiedenen klinischen Vorgängen entsprechen können, wie wir das etwa auch am Muskel sehen, der bei Entzündung und bei Spannung, oder am Herzen, bei Myocarditis und bei Dilatation fettig entarten kann. Also sind aus diesen Zuständen wegen der Gleichartigkeit des Resultates bei entzündlichen und nicht entzündlichen Vorgängen Rückschlüsse auf die Art des Prozesses nicht möglich. Das sind bedeutungsvolle Sätze, die in den verschiedenen Auflagen an verschiedenen Plätzen stehen (in der 1. Auflage bei der Fettmetamorphose, in der 4. Auflage bei der Entzündung). Sie sind der Ausgangspunkt geworden für die Bekämpfung der parenchymatösen Entzündung Virchows durch Cohnheim und Weigert mit dem Beweisgrund: Wenn man aus fettiger Entartung keine Rückschlüsse auf die Art des Prozesses ziehen darf, dann kann man auch nicht auf ihre entzündliche Entstehung und Natur schließen, es wäre denn, daß andere Merkmale einer Entzündung dafür sprächen. Fehlen diese aber, wie so oft bei reiner parenchymatöser Entzündung, dann hängt dieser Begriff in der Luft und der Zustand der fettigen Degeneration unterscheidet sich in keiner Weise von der Folge einer Vergiftung. Wir befinden uns heute in einer gewissen Abkehr vom Entzündungsbegriff und in derselben Bahn bewegt sich Fr. Müllers Vorschlag, für rein degenerative Nierenveränderungen ohne deutlich erkennbaren Entzündungscharakter Nephrose zu sagen, oder die Neigung statt Endarteriitis chron. deformans die Namen Arteriosklerose oder Atherosklerose einzuführen. Freilich ist Virchow noch für die entzündliche Natur des Atheroms eingenommen, will aber einfache Fettmetamorphose (passive Rückbildung) von den Vorgängen, denen ein Reizstadium (aktive Veränderung) vorausgeht

und die darum nach Art der Endocarditis den Eindruck der Entzündung machen, getrennt wissen, während wir heute wieder die Neigung haben, die rein fettigen Intimaaflecken, wenn auch nicht ohne Widerspruch, als Anfänge des atheromatösen Vorgangs zu betrachten. Manchen Leser wird es doch überraschen, wie richtig A. v. Haller schon den atheromatösen Brei zwischen Intima und Media wie eine kleine Balggeschwulst erkannte, nur daß eben die Intima selbst daran beteiligt ist. In der atheromatösen Masse unterscheidet Virchow das Cholestearin mit den rhombischen Tafeln und seinem Glimmerreflex, die Fettkörnchenkugeln und die klumpig erweichte Substanz und weist auf die Ähnlichkeit mit dem Inhalt des Grützbeutels oder Grützbalges gleichen Namens. Das Cholestearin wird als spätes Abscheidungsprodukt stagnierender fetthaltiger Teile erklärt. Viel mehr über seine Herkunft wissen wir auch heute nicht, wenn wir auch die Cholesterinfettsäureester in ihrer Bedeutung als pathologische Lipoide, die Cholesterinämie u. a. kennen gelernt haben. Die $J\text{-H}_2\text{SO}_4$ -Reaktion kennt Virchow schon und setzt sie der Cellulosereaktion an die Seite. Ferner wird neben und außer der Verkalkung (Petrifikation) der Intima eine wirkliche Ossification, Neubildung von Knochenplatten beschrieben. Während die Verkalkung keine Beziehung zur Entzündung zu haben braucht, sogar nur Ausdruck einer Kalkmetastase sein kann, macht die Ossification schon eher den Eindruck einer Entzündung. Es muß auch daran erinnert werden, daß Virchow die häufige Verkalkung der Media in den Art. radialis, cruralis, poplitea, die neuerdings wieder viel von sich reden macht, sehr wohl kennt und vom atheromatösen Vorgang abtrennt.

Amyloide Degeneration.

Den passiven Vorgängen, Entartungen mit fettiger Degeneration und Erweichung stehen solche mit Verdichtung und Verhärtung gegenüber und unter diesen steht obenan diejenige Veränderung der Gewebe, die von der Wiener Schule die speckige, von der Edinburgher richtiger die wächserne, von Virchow die amyloide Degeneration genannt wurde, die ebenfalls mit verminderter Funktionsfähigkeit einhergeht. Sie wird als durchscheinende, graue, farblose, oder bei durchschimmernden Gefäßen rotbraune Masse geschildert. Wegen der Jodreaktion, die Virchow zuerst 1853 an den von Purkinje so genannten Corpora amylacea des Nervensystems, bald nachher an den Follikeln der Sagomilz nachwies, die dann auch J. Fr. Meckel in Niere, Leber und Darm fand, erhielt das Amyloid diesen seinen Namen, wurde als tierische Stärke bezeichnet und der Cellulose an die Seite gestellt. Bald konnte Virchow durch den Nachweis des Stoffes im ganzen Verdauungstraktus, in Lymphdrüsen, in der Schleimhaut der Harnwege, in den Muskeln, im Herz, Uterus, Knorpel das Bild vervollständigen. Da der Stoff nie mit J allein, sondern erst mit H_2SO_4

blau wird, steht er der Cellulose näher als der Stärke, so daß man gerne von einer „Verholzung“ der Gewebe sprach, während Meckel ihn in Beziehung zum Cholestearin brachte und als Fettstoff ansprach. Jedenfalls sind scharf voneinander zu trennen die Corpora amylacea, die den Stärkekörnern ähnlich sind, von Naegeli auch für Stärke gehalten wurden, und die man im Nervensystem, in der Prostata und in der Lunge (Friedreich) antrifft, und die auf Grund ihrer Schichtungen zu den Konkretionen, Ablagerungen, Ausscheidungen und Sedimenten gehören und andererseits die amyloide Veränderung der Gewebe selbst. Diese aber hat ihren Sitz in der Ringfaserhaut kleiner Arterien, deren Wand verdickt, deren Lichtung verengt wird, wodurch die Organe blaß (ischämisch) werden. Von den kleinen Arterien kriecht der Prozeß auf die Umgebung hinüber. Als besonders deutliches Beispiel wird der Leberlobulus mit seinen drei konzentrischen Zonen herangezogen, deren äußerste von der Pfortader her mit Fett infiltriert ist, in deren mittlerer (intermediären) um die Arteria hepatica (?) sich Amyloid abgelagert und deren innere zentrale Sitz der Pigmentinfiltration wird. Daß die Art. hepatica sich vorwiegend in der intermediären Zone verbreite, ist seither durch Injektionen nicht bestätigt worden. Daß manchmal das Amyloid sich zuerst in der intermediären Zone abgelagert, ist Tatsache, aber eine befriedigende Erklärung kennen wir nicht. Von der Annahme Virchows, daß die körnige Leberzelle selbst allmählich zum homogenen Körper, zur glänzenden Scholle werde und schließlich das Parenchym des ganzen Acinus in dieser Weise ergriffen werde, sind wir abgekommen und betrachten vielmehr den Schwund der Leberzellen als ganz passiven Vorgang der Druckatrophie, weil das Amyloid sich in den lymphatischen Räumen zwischen Leberzellenbalken und Capillaren, jenen Räumen, die man gelegentlich bei Stauungszuständen klaffen sieht, ansammelt, von da aus die Leberzellenbalken umsäumt und einschneidet, und je länger je weniger Raum für die Leberzellen dazwischen übrig läßt. Wenn Virchow von einer Durchdringung der Teile mit der neuen Substanz, von einem Fortschreiten der Infiltration spricht, so erkennen wir daraus trotz des Ausdruckes „amyloide Degeneration“, daß er im Grunde das meint, was wir heute allgemein als Infiltration bezeichnen. Für eine dyskratische Entstehung spricht, daß die Substanz von außen her dem Gewebe zugeführt wird und über viele Organe sich ausbreitet, doch hat man vergeblich bis auf den heutigen Tag im Blut nach einem Grundstoff oder Vorstadium des Amyloids gesucht, so daß man eher an eine chemische Veränderung der gelösten Bestandteile denkt als an das Vorhandensein einer körperlichen Form. Einzig im Knorpel des Sterno-claviculargelenks, der Beckensymphyse, der Intervertebralscheiben und zwar in der Zwischensubstanz scheint bei älteren Leuten eine unabhängige Entwicklung und ursprünglicher Sitz der amyloiden Substanz

vorzukommen. Klinische Erscheinungen der Kachexie, Hydropsie, Brightscher Krankheit, Marasmus, Diarrhöe werden auf die Verminderung der Funktion der Drüsenzellen, Verengung der Gefäße (Ischämie), mangelnde Resorption des Darmes bezogen.

Ein beträchtlicher Teil der chronischen Fälle Brightscher Krankheit gehört hierher. Die Jodreaktion hebt sofort die Glomeruli, die arteriae afferentes, und die Arterien der Markkegel heraus, als ob sie injiziert wären, wodurch der Gefäßverlauf deutlich wird. Wenn auch diese Fälle sich mit Anasarka und Hydrops verbinden und den Eindruck der Brightschen Krankheit machen, so will sie Virchow von der entzündlichen Form der Brightschen Krankheit abgesondert wissen, die er als parenchymatöse Nephritis bezeichnet, von der er wiederum die interstitielle Entzündung mit Kapselverdickung und Schrumpfung unterscheidet. Wir erkennen in diesen 3 Typen die Grundformen der Nierenveränderungen, die auch durch die neuerdings beliebte umgeänderte Nomenklatur nicht völlig verwischt werden konnten. Die amyloide Fettniere würde heute ihren Platz unter den nicht entzündlichen Nephrosen mit tropfig hyaliner Degeneration, doppelbrechenden Lipoiden und hydropischen Zuständen, die chronisch parenchymatöse Nephritis Virchows würde unter die diffuse ischämische Glomerulonephritis mit Hydrops und möglicherweise auch Hypertonie einzureihen sein, während die interstitielle Form entweder sekundäre Schrumpfniere (d. h. chronische Glomerulonephritis) oder genuine Schrumpfniere im Sinne der Nephrocirrhosis arteriosclerotica ohne ursprüngliche Entzündungserscheinungen, aber mit Hypertonie bedeuten kann.

Im Rückblick auf die amyloide Veränderung müssen wir bekennen, daß es sich um die Ablagerung eines Stoffes in den Intercellularsubstanzen, vor allem in den Saftspalten handelt, wobei die Zellen mehr passiv als aktiv beteiligt sind, so daß es sich hier eher um ein Stück Intercellularpathologie als um eine Domäne der Cellularpathologie handelt.

Es liegt nicht in unserem Plan, die Entwicklung der Amyloidforschung bis auf unsere Tage zu verfolgen. Es genügt, einige Marksteine auf diesem Weg aufzuzeigen. Die Kenntnis der lokalen Amyloidtumoren ist hinzugekommen, jenes örtlichen Vorkommens an Zungengrund, Schilddrüse, Nasenseptum, Kehlkopf, Epiglottis, Trachea, Bronchien, in der Harnblase, in Lungentumoren, an den Augenhäutern beim Trachom, oft neben hyalinen Abarten, dann in der Cornea nach Milzbrandimpfung und am Rand des Infarktes und zwar in Pulpazellen der Milz. In Lymphdrüsen kann man es auch manchmal in Zellen finden, vielleicht von ihnen aufgenommen. Aber im ganzen ist doch bis heute bestätigt, daß das Amyloid lediglich in den mesenchymalen Anteilen der Organe abgelagert ist. Auch in der Media der Arterien und in der Muscularis mucosae des Darmes scheint es zwischen den glatten Muskelzellen zu entstehen, die Zellen verfallen dem Druckschwund. Der Eindruck, daß das Amyloid mit Vorliebe in lymphatischen Netzen und Saftbahnen (Herzklappen und Sehnenfäden) liegt, daß es nicht irgendwie

metastatisch verschleppt werde, etwa von einem primären Entstehungsort aus, sondern, daß es da entstanden sei, wo man es finde, hat sich noch verstärkt. Das lokale Amyloid kann durch Riesenzellen auf dem Weg der Resorption entfernt werden.

Unter dem Einfluß der künstlichen experimentellen Erzeugung bei Tieren durch Terpentin, faulende Fleischbrühe, Bakterientoxine der Staphylokokken, Colibacillen, Pyocyaneus, Prodigiosus legt man für die Entstehungsbedingung kein Gewicht mehr auf langwierige Eiterung und Säfteverluste, sondern betont die Giftwirkung stärker.

Wir müssen uns versagen, die besonders fesselnde Geschichte der Chemie des Amyloids auszuführen und begnügen uns mit der Bemerkung, daß Friedreich und Kekulé durch den Nachweis des N die Eiweißnatur des Amyloids begründet haben, die Kühne und Rudneff mit besseren Methoden bestätigen konnten, daß Oddi und Krawkow die von Moerner entdeckte Chondroitinschwefelsäure im Amyloid fanden, die freilich, von A. Kossel und Mayeda vermißt, keine notwendige Komponente zu sein scheint, während immerhin nach Leupold eine gepaarte Schwefelsäure mitwirkt, und sowohl der Jodreaktion als der Methyl-violett-färbung zugrunde liegt. Zur Entstehung des Amyloids wären nach Leupold ein Eiweißkörper aus dem Blut, Abbafermente und eine gepaarte Schwefelsäure nötig, wozu das Unvermögen des Gewebes, die Schwefelsäuren zu entfernen, käme.

Entzündung.

Der Begriff der Entzündung ist schon oft tot gesagt, lebt aber immer noch. Im Anfang des 19. Jahrhunderts kam er dadurch in Mißkredit, daß unter Berufung auf den Satz des Hippokrates: *ubi stimulus, ibi affluxus* die Entzündung durch Dupuytren und Broussais dem „Reizzustand“ gleichgesetzt wurde und somit fast jeden pathologischen Vorgang bezeichnen konnte. Aus jener Zeit stammt auch die allzu ausgedehnte Verwendung der Endung -itis in unserer Nomenklatur, von der wir uns heute so schwer freimachen können. Darum forderie Andral, das Wort Entzündung sei zu verwerfen, weil es einer alten Münze gleiche, die durch langen Gebrauch ihr Gepräge verloren habe und daher außer Kurs zu setzen sei. In seiner Anatomie pathologique 1829 kommt das Wort nicht vor. Seine Zeitgenossen fanden zwar diesen Versuch, einen durch zweitausendjährigen Gebrauch geheiligten und durch so viele Theorien wichtig gewordenen Begriff aus der Pathologie zu verbannen, ein gewagtes Unterfangen. Seither füllen wir neuen Wein in alte Schläuche und jede neue Generation versieht den ihr leer gewordenen Begriff mit dem ihr gemäßen Inhalt. Viele unserer Worte in der Medizin sind um viele Jahrhunderte älter als das verhältnismäßig junge Bedürfnis nach ihrer scharfen logischen Definition. Virchow näherte sich wieder mehr dem Standpunkt Broussais' und verband mit dem Reizzustand die Attraktionstheorie zu der Lehre, daß bei der Entzündung die Zellen durch einen auf sie einwirkenden Reiz in einen Zustand gesteigerter Tätigkeit versetzt werden, vermöge dessen sie mehr Ernährungsmaterial entweder zur eigenen Vergrößerung (bei

der parenchymatösen Entzündung) oder zur Bildung neuer Individuen (bei der interstitiellen Entzündung) verwerten, und daß die Gefäßerweiterung (rubor) eine sekundäre Erscheinung sei, bewirkt durch jene von den Zellen ausgehende vermehrte Ansaugung, Attraktion der Säfte.

Bei Galen stand unter den Kardinalzeichen die Hitze (calor) obenan, woher ja auch der Name Entzündung (*φλόγωσις, πύρωσις*) rührt. Dann gewann allmählich die Röte (rubor) die Herrschaft, und zwar unter Boerhaave in der Form der Stasis des Blutes, unter Broussais in der Form des hyperämischen Reizzustandes. Die Wiener Schule sieht das Wesen im Tumor, d. h. im Exsudat, das aus den Gefäßen stammt, während die Neuropathologen im Dolor als der Äußerung des Nervensystems das Ursprüngliche und Wesentliche erkennen. Das Exsudat der Wiener bekämpft Virchow als weder typisch noch konstant und betont demgegenüber das aktive Verhalten der Gewebselemente, deren Tätigkeit er in den Mittelpunkt des Vorganges stellt in bewußter Anlehnung an Broussais und Andral. Keine Entzündung ohne Entzündungsreiz; dieser aber könne wegen der *functio laesa* kein funktioneller, müsse vielmehr ein nutritiver oder formativer Reiz sein. Wenn man formative und nutritive Vorgänge zusammenfaßt unter die Ernährung, so handelt es sich bei der Entzündung um eine Veränderung des Ernährungsaktes. Solange einem Irritant nur funktionelle Störungen folgen, solange spricht man von Irritation. Werden daneben nutritive bemerkbar, so nennt man es Entzündung. Der Entzündungsreiz wirkt von außen, oder vom Blut oder vom Nerven her auf die Teile so, daß sie aus der Nachbarschaft mehr Stoffe anziehen, aufsaugen, umsetzen. Mit der vermehrten Aufnahme von Stoffen ins Gewebe und Umsetzung derselben beginnt jede Entzündung. Diese Anschauung berührt sich zwar mit der vasculären Theorie, wonach Hyperämie zum Exsudat führt, aber die vasculäre Theorie schließt Entzündungen gefäßloser Gewebe, wie Hornhaut, Knorpel, Sehnen aus, die sich nach Virchows Beobachtung von denen gefäßhaltiger Teile nicht unterscheiden. Der Charakter der Exsudate hängt vom Gewebe und seiner Vascularisation ab. So kennen wir an den Schleimhäuten nicht nur das fibrinöse, sondern das häufigere katarrhalisch-schleimige Exsudat. Außer den Schleimhäuten ist das fibrinöse Exsudat auf seröse Häute beschränkt, auf Schleimhäuten zeigt es eine schwerere Form, eine Steigerung des schleimigen an. Nach Art des Schleims sucht Virchow auch das Fibrin als Lokalprodukt des betreffenden Gewebes und nicht aus dem Blut abzuleiten, und die fibrinöse Kruse wäre dann ein Produkt der lokalen Erkrankung, wie die fibrinöse Exsudation das Produkt der lokalen Stoffmetamorphose. Es gibt wohl eine fibrinöse Perihepatitis und Arachnitis, nicht

aber fibrinöse Hepatitis und Encephalitis, oder auch Myocarditis. So wird das Exsudat im eigentlichen Sinne gezeugt und vielmehr als ein Material aus dem entzündeten Teile selbst hergeleitet, andererseits aber wohl auch aus transsudierter Flüssigkeit, die aus den Gefäßen stammt. Dieses Transsudat führt die spezifischen Produkte des Gewebes an die Oberfläche. Wo Gefäße fehlen, gibt es kein Exsudat, sondern da gehen eben im eigentlichen Gewebe die Veränderungen infolge des entzündlichen Reizes (parenchymatöse E.) vor sich, die auch stärker zu Entartungen hinneigen. In oberflächlichen Organen mit vielen Gefäßen führt die austretende Flüssigkeit (sekretorisch exsudative Entzündung) die parenchymatösen Stoffe an die Oberfläche hinaus, daher diese Form den Teil von schädlichen Stoffen befreit und weniger leiden läßt, woraus sich die derivatorische oder depuratorische Therapie herleitet. Die parenchymatöse und exsudative Entzündung werden auch als „entzündliche Degeneration“ und „entzündliche Sekretion“ einander gegenübergestellt. Eine einheitliche anatomische Definition der Entzündung lehnt Virchow ab. Wir haben sie auch heute noch nicht in befriedigender Form gefunden, und es fragt sich, ob die Forderung nach ihr logisch berechtigt ist. Die Entzündung ist eben nicht ein seinem Wesen nach überall gleichartiger, von allen übrigen verschiedener Vorgang, sondern nur eine dem Verlaufe nach eigentümliche Form verschiedener Prozesse, die man wiederum in Kreislaufstörungen (exsudative), regressive (alterative) und progressive (proliferative) Veränderungen gliedern kann. Es gibt wohl entzündliche Prozesse, aber nicht eine Entzündung.

Wir haben es hier nur mit der cellulären Seite der Entzündung zu tun. Seit der Cellularpathologie (1. Aufl.) hat v. Recklinghausen 1863 die Wanderzellen im Gewebe nachgewiesen, hat 1867 Cohnheim die von Waller 1846 gezeigte, aber wieder vergessene Auswanderung der Leukocyten aus den Gefäßen wieder entdeckt. Dadurch bekam die einseitige Betätigung der Gewebszellen nach Virchows Lehre ein Gegengewicht in den Leukocyten, die den Eiter bildeten. Die Theorie des vasculären Ursprungs des Exsudates gewann die Oberhand über die extravasculäre Fibrin- und Eiterbildung. Und dazu kam die stärkere Betonung der Schädigung der Gefäßwand, um jetzt den Schwerpunkt in die Kreislaufstörungen zu verlegen, mit den Symptomen der Hyperämie, Exsudation, Emigration, Infiltration. Damit wurde dem Rubor und Calor wieder der Primat zuerkannt, und der Tumor in zweite Linie gerückt. Die Alteration der Gefäßwand wies auf die Innervation, wodurch das Nervensystem zu Ehren gezogen wurde, das einst in der spasmodischen Theorie (Henle, Rokitansky, Brücke) und in der paralytischen Theorie (Stilling) eine Rolle gespielt hatte. Die „Exsudatzellen“ zogen jetzt alle Aufmerksamkeit auf sich, gefördert durch Ehrlichs Entdeckung der verschiedenen Granula; die Gewebszellen, die bei Virchow im Vordergrund standen, wären fast vergessen worden, wenn nicht Boettcher an einem dafür offenbar günstigen Objekt, der Cornea der Taube, lange noch auf ihre Mitwirkung aufmerksam gemacht hätte. Daneben ließ sich Stricker vernehmen, der die Eiterkörperchen aus umgewan-

delten Bindegewebsfibrillen ableitete, Heitzmann, der eine Rückkehr des Gewebes in den Jugendzustand unter Auflösung der Grundsubstanz mit Neubildung von Zellen lehrte, und Grawitz, der bei der Bildung zelliger Infiltration und des Eiters keine Beteiligung der Leukocyten zuließ, sondern dazu die nach ihm überall vorhandenen, nicht färbbaren verborgenen Zellen (Schlummerzellen), die bei der Entzündung erwachen und wieder auftauchen, in Anspruch nahm, oder gar eine Neubildung von Zellen aus Bindegewebsfibrillen für möglich hielt, also ohne Bedenken die Sätze: *Omnis cellula e cellula* (Virchow) und *Omnis nucleus e nucleo* (Flemming) umstieß, wenn auch der Satz Preyers zu Recht bestehen blieb: *Omne vivum ex vivo!*; aber nur dann, wenn wir die Interzellularsubstanz als lebend betrachten. Das sind natürlich grundlegende und umstürzende Fragen, die an die Grundpfeiler unserer Lehre rühren. Andererseits ist durch die eifrige Beschäftigung mit den Exsudatzellen das Blut wieder stark in den Vordergrund getreten und die junge Wissenschaft der Hämatologie zutage gefördert worden. Hatte Virchow zwischen Lymphocyten und Leukocyten noch keinen Unterschied gemacht und nur die mononucleären Formen als jüngere, polynucleäre als ältere Stadien gedeutet, so wurden sie durch Ehrlich in zwei getrennte Stämme geschieden mit den gesonderten Bildungsstätten des Lymphsystems und des Knochenmarks. Die verschiedenen darstellbaren (acido-, neutro-, basophilen) Granula haben zwar als differentialdiagnostische Merkmale gute Dienste getan, doch können wir dabei nicht stille stehen, sondern müssen die richtige physiologische Deutung der Granula anstreben. Das können nicht accidentelle zur Verarbeitung aufgenommene oder zur Abgabe angehäuften Stoffe, müssen vielmehr für die Zelle wesentliche Teile sein. Da nun bei der Autolyse die Leukocyten am Werk sind in Übereinstimmung mit ihrer Aufgabe der Säuberung der Gewebe von fremden Stoffen als Mikrophagen, da den eosinophilen Leukocyten ganz bestimmte Aufgaben zugewiesen sind bei Infektionen (Diphtherie, Pocken, Weilscher Krankheit, Appendicitis) und Invasionskrankheiten (Trichinosis), gewissen Dermatosen, beim Asthma, beim Carcinom, da endlich zuverlässige Methoden in den Granula Oxydasen nachweisen, so drängt sich der Schluß auf, daß die Granula die Träger der Fermente seien, und daß darum je nach dem Bedarf eines besonderen Fermentes mit feiner Auslese diese oder jene Leukocytenform auf den Schauplatz gerufen wird. Das entspricht dem biologischen Grundsatz, daß hinter aller Differenzierung die Arbeitsteilung steckt. Wichtige Fragen harren noch der endgültigen Lösung, so das Verwandtschaftsverhältnis der großen mononucleären Lymphocyten (der Übergangszellen Ehrlichs, jetzt Monocyten) zu den kleinen Lymphocyten einerseits, zu den polynucleären Leukocyten andererseits, so die Formenkreise der Polyblasten Maximows und der leukocytoiden Zellen Marchands und ihre Beziehungen zu Adventitiazellen, Makrophagen Metschnikoffs, den sog. „epitheloiden“ Zellen, zu Ranviers Klastocyten, zu den Plasmazellen und Mastzellen und zu den Riesenzellen des Granulationsgewebes und endlich die Stellung der Pyrrholzellen Goldmanns, der Histiocyten Aschoffs, der Cellules rhagiocrines Renauts. Schienen zu Zeiten einzelne dieser Fragen der Lösung nahe, so ist heute wieder alles in Frage gestellt, wird doch selbst die Emigration der Leukocyten aus den Gefäßen, die seit über 50 Jahren hundertfach beobachtet wurde, bezweifelt (Kauffmann)¹⁾ und rührt sich die Grawitzsche Lehre aufs neue. Nimmt man zu alledem noch die entzündliche Neubildung, die reparative Entzündung mit der Frage der Beteiligung der verschiedenen Zellengattungen an der Bildung des Granulationsgewebes, ob daran neben den Fibroblasten, den Abkömmlingen des Bindegewebes auch Angehörige der oben erwähnten Gruppen, ob histiogene und hämatogene Wander-

¹⁾ Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 24. 1920.

zellen soweit teilnehmen, daß sie das dauernde Gewebe aufbauen helfen, überblickt man diesen flüchtigen Umriss unzähliger Fragen und Rätsel, so wird man zugeben, daß die ganze Entzündungslehre und die mit ihr so eng verbundene Hämatologie sich hauptsächlich um die Zellen drehen, um ihr Auftreten, ihre Herkunft und Abstammung, ihre Stammbäume und Verwandtschaftsgrade, Descendenz und Variabilität, ihre Umwandlungen und Übergänge, ihre Fortentwicklung und, was das Wichtigste ist, ihre Aufgabe und Verrichtung, ihre Rolle und Betätigung, ihre Bestimmung und Verwendung, ihre Stellung im biologischen Geschehen. Man denke nur an die Regulationen der Reparation und Remotion mit Phagocytose, Abraumzellen, Gitterzellen, Resorptions- und Fremdkörperriesenzellen mit dem Bemühen einer physiologischen Deutung der morphologischen Formenfülle. Das Wort Virchows aus dem Jahre 1846: „Ich vindiziere für die farblosen Blutkörperchen eine Stelle in der Pathologie“, ist in Erfüllung gegangen. Nirgends hat die cellulare Doktrin eine größere Bedeutung erlangt wie gerade hier. Wir gehen in diesen Gebieten noch über Virchow hinaus und denken viel cellulärer als er, wobei wir auch das Blut viel mehr unter dem Gesichtspunkt eines Gewebes betrachten, und nicht mehr als einen Kardinalsaft im alten Sinne empfinden, besonders seitdem die alten Aggregatzustände fest und flüssig durch die zahlreichen Phasen der Kolloidchemie überbrückt und überholt sind. Seitdem ist auch der alte Gegensatz von Solidar- und Humoralpathologie erledigt.

Normale und pathologische Neubildung.

Die Neubildung ist für Virchow der Wirkungsbereich der formativen Reizung. Auch hier stößt er überall auf die Blastemtheorie, die noch die Geister beherrscht, die Lehre vom flüssigen Blastem, die auch noch dem Exsudat der Wiener Schule anhaftet, nach der aus flüssigen plastischen Stoffen wie aus der plastischen Lymphe der Alten neue Kerne sollen entstehen können durch eine Art generatio æquivoca. An ihre Stelle setzt Virchow die Forderung, daß alles Gewebe bei normalen und physiologischen Neubildungen sich aus einander durch kontinuierliche Entwicklung bilde, daß alle geformten Teile aus präexistenten Zellen stammen. So besteht auch der Tuberkel nicht aus amorphem, gestaltlosem Exsudat, sondern aus organisierten Elementen, aus Kernen und Zellen, die später käsig zerfallen. Hyper-trophisches Gewebe liefert ein krankhaftes Produkt. Ähnlich findet man beim Typhus weder in den Lymphdrüsen noch in Peyer'schen Haufen ein Exsudat, vielmehr entwickeln sich die präexistierenden Zellen zur typhösen Substanz. An Stelle des früheren Blastems hat das Bindegewebe mit seinen Äquivalenten als gemeinschaftlicher Keimstock des Körpers zu treten. Dazu rechnet er auch das lymphatische System und die farblosen Blutkörperchen, als Adnexe zum Bindegewebe. Das alles ist ihm die allgemeinste Matrix, das Keim- und Muttergewebe jeglicher Neubildung, denn der Körper besteht ja aus einer zusammenhängenden Masse bindegewebiger Bestandteile, in welche alle anderen Gewebe (Muskel, Nerven) eingepaßt und eingefügt sind, und aus diesem Gerüste entsteht jede Neubildung nach dem Ge-

setz der embryonalen Entwicklung, wie aus indifferenten Bildungszellen der Embryo. Wie lange haben wir noch die Folgen dieser Lehre gespürt, daß ein allgemeines bindegewebiges Keimgewebe alles mögliche schaffen könne, junge Gefäße, Muskelfasern, selbst Nervenfasern, Knorpel und Knochen, Geschwülste, selbst die bunte Musterkarte von Teratomen? Hier entspringt auch Virchows Krebstheorie.

Überzeugt von der Übereinstimmung der embryonalen und pathologischen Entwicklung, die Joh. Müller lehrte, fordert nun Virchow, daß, wie nach Remak die Dotterfurchung auf Zellteilung beruhe und nicht aus einem Blastem entstehe, so auch in pathologischen Vorgängen die wirklich geformten Teile nur von präexistenten Zellen abgeleitet werden. Neben der einfachen Zellteilung anerkennt Virchow noch die endogene Neubildung als untergeordneten Modus, nämlich die Bildung von Bruträumen, sog. Physaliden in der Zelle drin, worin sich ein neuer Kern zur Zelle entwickelt. Entsprechend den beiden Bildungsweisen neuer Zellen, der fissiparen und der endogenen unterscheidet Virchow zwei Typen der Neoplasie, den Wachstumstypus und den Zeugungstypus, letzteren in Anlehnung an die Fortpflanzung der Pflanzen. Die von Virchow gesehenen Bilder werden heute entweder als Invagination oder als Phagocytose erklärt. Aber die Neubildung durch Teilung führt zu völliger Übereinstimmung mit den Muttergebilden, die jungen Gebilde weichen in keiner Weise ab, was Virchow im Gegensatz zur Hypertrophie als einer Zunahme der Ernährung besser Hyperplasie, also Zunahme neuer Elemente nennen möchte.

Das Stadium größter Indifferenz des Gewebes, dessen Zellen weder eine gut- oder bösartige noch eine homologe oder heterologe Entwicklung ahnen lassen, ist das Granulationsgewebe. Es gleicht embryonalem Bildungsgewebe, dessen Zellen gleich aussehen, ob später ein Muskel oder Nerv daraus wird. Schnelle Entwicklung führt meist zu heterologer, langsame zu homologer Hyperplasie. Eigenartige Ansichten über das Knochenmark entwickelt Virchow im Zusammenhang mit dem Granulationsgewebe. Das Mark ist der Höhepunkt der Knochenbildung, die sich in der Reihenfolge: Bindegewebe (oder Knorpel) — Knochen — Mark entwickelt. Während nun die Blastemtheorie annahm, daß der Knochen sich auflöse, Exsudat entstehe, woraus eine Neubildung oder ein Eiterherd sich bilde, hält Virchow dafür, daß vorhandenes Gewebe unmittelbar ins kommende übergehe, das vorhandene Knochengewebe also die Matrix abgebe für das nachfolgende krebssige, sodaß die Krebszellen die Abkömmlinge der Knochenzellen wären. Überhaupt spricht er für eine schrankenlose Metaplasie in dem Sinne, daß Knorpelzellen in Markzellen und dann in Knochenzellen, oder erst in Knochenzellen, dann in Markzellen übergehen könnten. Aus Knorpelzellen würde junges rotes Mark, daraus gelbes fetthaltiges, hieraus in

pathologischen Verhältnissen wieder rotes, ohne daß je ein Blastem oder Exsudat dazwischentrate. Jede Zelle entsteht aus einer früheren Zelle an ihrer Stelle, und hat wieder eine Nachkommenschaft von Zellen. Das Granulationsgewebe ist dem Mark des Neugeborenen ähnlich, ein junges weiches schleimhaltiges Gewebe. Durch reichliche Produktion der Zellen des früheren Gewebes entsteht Eiter, der somit keine Neuschöpfung ist, sondern aus früherem Gewebe nach legitimer Art von Generation zu Generation entsteht. So kann die Generationsreihe heißen: Knorpel-, Knochen-, Mark-, Granulation-, Eiter. Das Mark mit seinen kleinen, wenig charakteristischen Zellen stellt den Typus der heterologen Formen dar und ist eine Art Keimgewebe für allerhand Neubildungen. Die kontinuierliche und legitime Bildung der Granulation und des Eiters aus Knorpel und Knochen wird nach allen Seiten abgewandelt und verteidigt in beständiger Abwehr gegen Blastemtheorie (Humoralpathologie) und *Generatio aequivoca*. Wie Virchow allgemein das Knochengewebe als Beispiel für die Neubildung besonders deshalb gern heranzieht, weil in diesem harten Gewebe weder für ein Blastem noch für ein Exsudat Raum sei, so wendet er mit Vorliebe seine Betrachtung der Rhachitis zu. Er sieht das Wesentliche im Nichtfestwerden der neuwuchernden Schichten, nachdem die alten Schichten durch die Markraumbildung aufgezehrt seien. Die Schichten sind durcheinandergemischt, so daß der Knorpel tief hinab, die Verkalkung hoch hinaufreichen, Knorpelherde mitten im Knochen, zersprengte Kalkmassen mitten im Knorpel liegen, und Markräume über die Verkalkungsgrenze hinausdringen und sich in zusammenhängenden Höhlen mit faserigem Gewebe anfüllen. So liegen Verkalkung, Knochen, Knorpel, Mark alles unregelmäßig durcheinander. Aus der ungenügenden Kalkaufnahme stammt die Weichheit, die in der Kontinuität Infraktionen, an den Epiphysen Inflexionen bedingt. Dabei wird eine weitgehende Metaplasie und Transformation angenommen, wie der direkte Übergang von Knorpelzellen in Knochenkörperchen oder von Bindegewebszellen in Osteoid und Knochen (direkte Sklerose). Im Callus entsteht der neue Knochen aus verschiedenem Material, der größte Teil aus Periost, aber die Knochenbildung dringt in das Bindegewebe der umliegenden Weichteile hinein und geht sogar aus Muskelgewebe hervor.

Die pathologische, besonders die heterologe Neubildung.

Jede Neubildung geht von ganz bestimmten Elementen aus und das Mittel der Neubildung ist die Zellteilung. Am Ort der Neubildung hören also gewisse Elemente auf zu existieren und wäre es auch nur, daß die Zelle, die sich teilt, selber aufhört zu sein. Jede Art von Neubildung ist also zu gleicher Zeit destruktiv, zerstört etwas. Destru-

ierende Neubildungen sind nicht der alten Bildung analog, sondern weichen vom ursprünglichen Typus der Teile, vom anerkannten Typus des Ortes ab. Darin liegt das degenerative, maligne, heterologe, während die homologe Neubildung, wie etwa das Myom des Uterus den Typus des Mutterbodens reproduziert, und den Namen homolog verdient trotz Schädigung und Beeinträchtigung des betroffenen Organs. Allerdings wird die Bezeichnung „heterolog“ auf Dinge ausgedehnt, wo wir sie nicht mehr gebrauchen, wie etwa auf den Fluor albus, den Katarrrh mit Eiterbildung aus dem Vaginalepithel; weil Virchow den Eiter aus dem Epithel entstehen läßt, erscheint er ihm heterolog, vom Typus des Mutterbodens abweichend. Das Homologe destruiert nicht, ist nicht maligne. Wie die Osteomalazie auf Umwandlung kompakter Knochensubstanz in Markgewebe, also auf exzessiver Markbildung beruht, so entsteht die Eiterbildung aus Bindegewebe, indem eine einzige Bindegewebszelle in kurzer Zeit Dutzende von Eiterzellen erzeugt. Weil aber der Eiter für den Körper nutzlos sei, wird hier die Proliferation zur Luxuriation. Aber Eiter entsteht nicht nur aus Bindegewebe, sondern auch aus Epithelformationen. Der Eiter ist nicht das Schmelzende, sondern das Geschmolzene, das transformierte Gewebe. In Muskeln, Nerven, Gefäßen entsteht Eiter aus interstitiellem Bindegewebe durch eine Art Erweichung und Verflüssigung desselben. In der Haut entsteht er durch Wucherung im Rete Malpighii. Später weist Virchow auf Addison und Zimmermann hin, die den Eiter auf ausgetretene farblose Blutkörperchen (Lymphkörperchen) zurückführten und ließ den Untersuchungen Wallers und Cohnheim volle Würdigung widerfahren, bekannte sich auch zur aktiven Auswanderung der Leukocyten im Gegensatz zur passiven Exsudation, warnte aber davor, alle Rundzellen im Eiter oder in Sekreten und Exsudaten für ausgewanderte farblose Körperchen zu halten, und hielt an ihrer Erzeugung durch proliferierende Gewebelemente fest. Nur die alte Anschauung, daß Eiter aus einem Blastem oder Exsudat entstehe, bekämpft er unermüdlich. Seine Ansicht weitgehender Transformation spricht der Satz aus: Eiter-, Schleim- und Epithelialzellen sind pathologisch äquivalente Zellen, welche sich substituieren, aber nicht für einander funktionieren können. Hier werden wir wieder einmal gewahr, welch weiten Weg in der Richtung der Spezifität der Zelle wir seither zurückgelegt haben. Vor Virchow wurde der Eiter aus einem Blastem oder Exsudat abgeleitet, für Virchow war der Eiter ein Erzeugnis des Bindegewebes und der Epithelformationen, während ein Exsudat verworfen wurde, für uns ist der Eiter selbst Exsudat, nimmt wesentlichen Anteil daran.

Wenn Virchow die chemische Fähigkeit des Eiters, das Gewebe zu lösen, bekämpft und behauptet, daß der Eiter weder schmelze noch löse, so sind wir auch hierin von ihm abgekommen, indem wir dem Eiter einschmelzende

Fermente (autolytische, oxydierende, histolytische) zuerkennen. Peptonisierende Fermente kommen sicher den Staphylokokken, in geringem Maße unter anaëroben Verhältnissen auch den Streptokokken zu, und histolytisch wirken wohl autolytische Fermente aus absterbenden Zellen. Genug, für uns ist der Eiter wieder mehr das Schmelzende als das Geschmolzene. Vor allem aber ist uns Virchows Auffassung vom Eiter als Neubildung gänzlich fremd geworden. Der Vergleich der heterologen Neubildung mit dem Granulationsgewebe, der in dem Satze gipfelt, daß es ein Stadium gebe, wo man nicht mit Sicherheit entscheiden könne, ob es sich an einem Teil um einfache Vorgänge des Wachstums, oder um die Entwicklung einer heteroplastischen zerstörenden Form handle, können wir um so eher begreifen, als wir wohl auch heute noch bei experimentell erzeugten Tumoren wie v. Dungerns Hasensarkomen oder den Rous - Sarkomen in Verlegenheit kommen können, ob wir es mit Granulationen oder echten Sarkomen zu tun haben. Wenn dann aber Virchow sagt, genau wie der Eiter entwickle sich die heteroplastische Neubildung des Cancroids und Sarkoms aus jungen, indifferenten Zellen, und Parallelen zieht zwischen der Ulceration des Eiters mit der Ulceration des Krebses, zwischen der fressenden Form der Eiterung beim Schanker mit der krebsigen Eiterung, so können wir dafür kein Verständnis mehr aufbringen. Der Eiter besteht für uns vorwiegend aus polymorphkernigen und polynucleären Leukocyten mit neutrophilen Granulationen, meist mit Glykogen- und Fettröpfchen. Die Eiterung schließt sich häufig an alternative Vorgänge, ja geradezu Gewebnekrosen an und wird ausgelöst durch spezifische Eitererreger, die proteolytische Fermente und chemotaktisch-positiv auf Leukocyten wirkende Stoffe absondern, oder durch verschiedene Mikroorganismen, die erst bei ihrem Zerfall die giftigen eitererregenden Proteine ihres Zelleibes preisgeben. Wie aber auch Gärungen nach Buchners Entdeckung durch die Zymase des Preßsaftes aus Hefen unterhalten werden, so sind Eiterungen auch durch rein dargestellte Bakterienproteine und Toxine und eine ganze Anzahl chemischer Substanzen zu erzielen, nur daß solche Eiterungen weder fortschreiten noch metastasieren. Diese Entwicklung der Eiterlehre seit Virchow bezeichnet aber einen langen und viel verschlungenen Weg!

Bei den Neubildungen kommt das verschiedene Lebensalter der einzelnen Elemente in Betracht. Während der Eiter nach Wochen durch fettige Metamorphose zum Detritus wird, der Fäulnis verfällt oder durch Kalkablagerung eindickt, bleiben Krebsknoten nach Monaten unversehrt. Das Lebensalter der Zellen ist so verschieden wie das der Organe (Thymus, Keimdrüsen). Was man Geschwulst nennt und als Einheit betrachtet, ist oft eine große Summe von vielen kleinen miliaren Herden, von denen jeder einzelne von einem Mutterelement abstammt. Im Zentrum sind die alten, in der Peripherie die neuen Elemente. Die Zone der jüngsten Erkrankung geht über die makroskopische Zone der Geschwulst 3—5 Linien hinaus und hier liegt der Ursprung des Rezidives, indem dort vorhandene, neugebildete Keime anfangen zu wachsen, sobald die nächsten Hindernisse wegfallen. Entfesselung des Wachstums durch Wegfall von Hemmungen und Spannungen — hier treffen wir auf Vorstellungen, wie sie später Weigert und Ribbert für das Geschwulstwachstum herangezogen haben. Im Herd wird ein kontagiöser Stoff gebildet, der sich durch Ver-

bindungen und durch die Saftleitung der Umgebung und den Lymphdrüsen mitteilt ohne Dazwischenkunft von Gefäßen und Nerven. Ob das Blut auch von den schädlichen Säften aufnimmt und sie an entfernte Orte leitet, ist fraglich, jedenfalls nicht bewiesen. Möglich, daß eine Zerstreuung der Geschwulstzellen selbst auf dem Blutwege erfolgt. Gegen diese Annahme, die heute die allgemeine ist, sträubt sich Virchow, weil gelegentlich die Geschwulstverbreitung gegen den Lauf der Lymphströmung geschehe, so, wenn nach einem Brustkrebs bei freibleibender Lunge die Leber erkrankt, was eher für kontagiöse Säfte spreche. Indessen schließt eine Kontagion durch infizierende Säfte die Möglichkeit eines zelligen Seminiums nicht aus. Für die Aussaat durch Zellen spricht wieder die Beweglichkeit zelliger Elemente. Virchow warnt vor Einseitigkeit und beruft sich dabei auf die Tuberkulose, die auch durch regressive (käsige) Stoffe ohne Übertragung lebender Zellen überimpfbar sei. So wenig denkt Virchow noch 1871 (30 Jahre nach Henle) an ein *Contagium animatum*.

In Hinsicht auf den Parasitismus der Neubildung nähert sich Virchow der Vorstellung der Alten, daß jede Neubildung für den Körper einen Parasiten bedeute, was Ribbert dann auf die Geschwulstzelle übertragen hat. Das wäre nur eine graduelle Steigerung der Selbständigkeit (Autonomie) eines Teils gegenüber dem Ganzen, denn der Begriff des Parasitismus entwickelt sich aus dem Begriff der Selbständigkeit, deren Grad sehr verschieden ist, angefangen von der Ganglienzelle, die nur im Zusammenhang mit dem Körper gedeiht — Wie verhalten sich Ganglienzellen in Dermoiden und Teratomen? — bis zu Flimmerzellen und Leukocyten, die lange Zeit getrennt überleben. Der Parasitismus fängt da an, wo der Teil den anderen nicht mehr nützlich ist, zum Gedeihen des Ganzen nichts mehr beiträgt. Hört er auf, etwas beizusteuern, so wird er fremdartig und schädlich. So sind alle heterologen Geschwülste parasitisch, da sie für die Umgebung ungehörig sind. Ihre Elemente entziehen dem Körper nützliche Stoffe und wirken so destruktiv und räuberisch.

Hier liegen viele Anknüpfungspunkte für die seitherige Forschung. Bei dem verschiedenen Lebensalter der Geschwulstelemente würden wir heute nicht mehr die ganz disparaten Beispiele von Eiter und Cancroid heranziehen, sondern wir dächten an die Tridermome verschiedenen Alters, die embryonalen und die adulten (coetanen, Askanazy), oder an die verschiedene Gewebereife der histioiden und cellulären Geschwülste überhaupt. Wenn jedes miliare Geschwulstherdchen einem einzigen Mutterelement entstammen muß, werden wir folgerichtig zur Annahme uni- und multizentrischer Herkunft der Carcinome gedrängt, und es wird uns bewußt, daß das Geschwulstproblem vor allem eine Zellenfrage ist. Ob das kontagiöse Agens im Saft sitzt oder durch die Geschwulstzelle selbst vermittelt wird, ist seit Virchow oft gefragt worden. In dieser Richtung liegen Gussenbachers Keimkörner und zahlreiche Versuche, das Wirksame außerhalb der Zelle zu suchen bis auf die Entdeckung von Rous,

mit getrockneten Pulvern oder Filtraten aus der Geschwulstmasse wieder neue Blastome zu erzeugen. Sie haben eine gewisse Verwandtschaft mit Buchners Zymase aus dem Preßsaft der Hefe, die, abgelöst von der Zelle, die Gärung anregt. Bei Virchows Erörterung der Metastase durch Verschleppung der Zellen wollen wir uns erinnern, daß wir auch hierin in stetiger Steigerung immer spezifischer und cellulärer geworden sind bis zu der heute herrschenden Ansicht, daß Tochterkolonien (Metastasen) nur durch zellige Kolonisten aus der Muttergeschwulst gegründet werden, und zwar als rassenreine Kolonien, die nur durch Reinzucht dieser Ansiedler und nicht durch ihre Vermischung mit eingeborenen Zellen des Siedelungsgebietes zustande kommen. Wenn Virchow gegen die Verschleppung der Geschwulstzellen auf dem Blutweg das Fortschreiten mancher Prozesse gegen die Saft- und Blutröhrung, wie die Erkrankung der Leber nach Brustkrebs anführt, so haben seither zahlreiche Beispiele (Lebermetastasen nach Melanosarcoma chorioideae, Leberabsceß nach Schädelverletzung usw.) und experimentelle Erfahrungen von Poiseuille und Magendie die Lehre von der venösen Embolie (retrograden Transport) angeregt, die durch v. Recklinghausen, Arnold und andere feste Gestalt angenommen hat. Die verschiedenen Grade der Selbständigkeit (Autonomie) eines Teiles gegenüber dem Ganzen ist zu einem reichen Feld experimenteller Beobachtung geworden, seitdem man gelernt hat, am überlebenden Objekt, das heißt an dem aus dem Zusammenhang des Ganzen abgetrennten Teil stunden- und tagelang zu beobachten, und seitdem diese ganze Forschungsrichtung gekrönt wurde durch die Gewebekultur (Explantation), durch die nun wirklich die Zelle als der einfachste Individualitätsgrad in der Stufenfolge der Organismen, als Individuum erster Ordnung von weitgehender Selbständigkeit, als Elementarorganismus erwiesen ist (P. d. Z. 75). Schließt auch Virchow die Beteiligung von Gefäßen und Nerven aus, so weiß er andererseits, daß die Nerven oft die besten Leiter für die Fortpflanzung kontagiöser Neubildungen sind, aber nicht als Nerven, sondern als Teile mit weichem Zwischengewebe (Perineurium), eine Beobachtung, die seither mehrfach (Thoma, Ernst) erweitert und bestätigt wurde.

Form und Wesen der pathologischen Neubildung.

Aus dem Bindegewebe, als aus einer Art gemeinsamer Matrix, einem allgemeinen Keimgewebe entstünde also die Mehrzahl der Geschwülste, gleichartig in ihrer ersten Anlage, doch bald enthüllten sie ihre wahre Natur unter Hervortreten ihrer spezifischen Merkmale. Stellte die Einteilung der Geschwülste früher auf die Konsistenz ab, indem sie Meliceris, Atherom, Steatom, Scirrhus unterschied, so fand Anfang des 19. Jahrhunderts unter Bichats Einfluß das histologische Prinzip Aufnahme. Doch blieb diese Vergleichung der Neubildung mit Gewebe vielfach im Groben stecken, wenn man z. B. den Markschwamm mit dem Nervenmark verglich. Bloß auf das äußere Aussehen beziehen sich Namen wie Epitheliom, Sarkom für die fibroplastischen Geschwülste, Kolloid (Laënnec) das zuerst des Aussehen von erstarrendem Leim, oder zitternde Gelatine, Kolloidgebilde, das gallertige Gewebe bezeichnet. Aber trotz Verirrungen und falscher Anwendungen ist doch das histologische Prinzip das einzig richtige für die Betrachtung der Geschwülste; denn auch heterologe Gewebe folgen

physiologischen Typen, und können sich daher nur einer histologischen Klassifikation fügen. Die äußere, oberflächliche Form ist als Einteilungsgrund nur zulässig, wenn darin das Wesentliche liegt. Papillom für sich sagt nichts aus und kann die verschiedensten Dinge bezeichnen, wie eine gutartige Zottengeschwulst und einen Blasenkrebs; Blumenkohlgeschwulst kann ein Condyloma acuminatum oder ein papillärer Krebs des Collum uteri sein. Äußerliche Formverschiedenheiten können bloß einzelne Arten derselben Geschwulst, aber niemals verschiedene Geschwülste voneinander sondern. Ob ein Carcinom vorliegt oder nicht, entscheidet das Verhalten des Grundes, ob auch in der Tiefe und in den Zotten selbst, im Parenchym des Teiles, nicht nur an der Oberfläche die entsprechenden Veränderungen gefunden werden. In diesem Zusammenhange verneint Virchow noch 1871, daß Krebszellen aus Epithel hervorgehen.

Der Tuberkel — denn auch dieser gilt Virchow als heterologe Neubildung nach Art der Geschwülste — heißt so nach seiner äußeren Form. Da es aber auch andere knötchenförmige Gebilde gibt, wurde unterschieden in Tubercula carcinomatosa, scirrhusa, scrophulosa, syphilitica, wie man andererseits von Cancer aquaticus (Noma) und Cancer syphiliticus (Schanker) sprach. Laënnec faßte die tuberkulöse Infiltration und die tuberkulöse Granulation zusammen. Da nun aber die diffuse Infiltration ohne Knötchen als das Umfangreichere überwog, so wurde die käsige Beschaffenheit (Bayle) zum Hauptmerkmal und Gattungscharakter. Darnach sollte jedes beliebige Exsudat durch Wasserverlust, Eindickung trüb und undurchsichtig, also tuberkulös werden können. Ja, Eiterzellen, Lymphdrüsenkörperchen, Krebs- und Sarkomzellen könnten ebensogut in Tuberkelkörperchen umgewandelt werden wie wahre Tuberkelzellen. Schließlich bedeutete Tuberkel soviel wie eingedickter Eiter (Reinhardt), was aber nur für die Infiltration einigermaßen anging, nicht aber für die Knötchenform. Die Tuberkelinfiltration in der Lunge ist eine Form der Hepatisation, hervorgegangen aus der käsigen Pneumonie und ganz verschieden von der Tuberkelgranulation. Der Tuberkel ist nicht eine körperfremde Bildung, sondern eine lymphoide Neubildung, der Gruppe der Lymphome einzufügen.

Die Infektiosität der Tuberkelmasse wird entweder auf Wanderzellen oder auf flüssige Stoffe bezogen.

Der Tuberkel ist ein Knötchen oder Korn als eine Neubildung zelliger Natur aus Bindegewebe hervorgegangen, aus ein- oder mehrkernigen Zellen bestehend. Die Zellen sind oft so klein, daß die Membran den Kern eng umschließt (Lymphocyten) oder es sind große Zellen mit vielfacher Teilung der Kerne, sodaß 12—30 Kerne in einer Zelle enthalten sind (Langhanssche Riesenzellen). Im Zentrum aber liegt körnig fettiger Detritus, was käsige Metamorphose bedeutet. Mit dem

Krebs, dem Cancroid und Sarkom mit ihren großen Zellen, Kernen und Kernkörperchen verglichen ist der Tuberkel eine kümmerliche Neubildung. Anfangs ist der Tuberkel gefäßhaltig, doch werden später die Gefäße durch die Zellmasse zusammengedrängt und unzugänglich, daher wird das Zentrum von der käsigen Metamorphose ergriffen, die von da aus den ganzen Knoten erfaßt. Ein Solitärtuberkel des Hirns enthält Tausende von Tuberkeln, er wächst durch Apposition, durch Angliederung immer neuer Tuberkel. Der einzelne elementare Tuberkel bleibt miliar (besser submiliar). Die als miliare Tuberkel bezeichneten Knoten der Lunge sind entweder miliare Hepatisationen, oder bronchitische bzw. peribronchitische Herde. Der Tuberkel braucht nicht notwendig käsig zu werden, er kann der Verfettung anheimfallen und resorbiert werden. Andererseits kann auch Eiter, Sarkom, Carcinom, syphilitisches Gummi, Typhusmasse käsig werden. In gewissen Entwicklungsstufen kann man in der Lunge das Entzündliche und das Tuberkulöse trennen, später vermischen sich beide Prozesse. Man muß daher den Tuberkel im Anfang seiner Bildung studieren, nicht erst, wenn er käsig geworden, da er dann käsigem Eiter gleicht.

Fast jeder Satz eine These. Es kommen zur Erörterung der Gegensatz zwischen dem unitarischen Gesichtspunkt Laënnecs und dem dualistischen Virchows, die Histogenese des Tuberkels, die Gefäßlosigkeit des Tuberkels, die käsige Umwandlung, das Verhältnis von Miliar- zu Solitärtuberkel, die Infektiosität des Tuberkels und die Heilungsvorgänge im Tuberkel. Wenn auch die ätiologische Forschung durch den Nachweis derselben Bacillen bei beiden Formen der Tuberkulose zugunsten der Unitarier entschieden hat, so halten wir doch in Ansehung der Erscheinungsform der Gewebereaktion an dem Dualismus fest, der sich ausspricht einerseits in einer proliferierenden produktiven Entzündung in Form eines Granulationsknötchens, das die elastischen Fasern bald zerstört und offenbar da entsteht, wo der Bacillus im interstitiellen Bindegewebe Fuß faßt, das aber von da aus auch in die Alveolen hineinwachsen kann, andererseits in einer exsudativen Entzündung mit sero-fibrinösem Exsudat und Exsudatzellen, also einem intraalveolaren Prozeß, der die elastischen Fasern des Gerüsts lange verschont und dann entsteht, wenn die Erreger vom Alveolarlumen aus ihre Wirkung entfalten. Zuzugeben ist freilich, daß beide sich ätiologisch und räumlich oft nicht scharf trennen lassen und sich vielfach kombinieren. Daß bei frischer hämatogener Miliartuberkulose reine produktive Granulationsknötchen vorkommen, steht für uns fest. Wir gehen darin also noch über Virchow hinaus, daß wir im miliaren Tuberkel nicht bloß miliare Hepatisationen oder bronchitisch-peribronchitische Herdchen sehen, sondern ganz in seinem Sinne auch und vor allem rein granulierende Formen der Proliferation. Es gab Zeiten, wo man diese Formen ganz übersehen und gelegnet hat. Manche Forscher wenden sich allerdings von diesem anatomischen Dualismus ab und sprechen angesichts der unzähligen Übergangs- und Mischungsformen lieber von der Multiplizität der histologischen Tuberkelstruktur. Nach Virchows Ableitung des Tuberkels aus dem Bindegewebe kam die Zeit Cohnheims, der den ausgewanderten Leukocyten alles mögliche, darunter auch die Bildung des Tuberkels zuweisen wollte, bis dann die Untersuchungen Baumgartens am

Impftuberkel der Iris den Anteil der seßhaften Gewebszellen (sowohl Stützgewebszellen als Blutgefäßendothel, Deckzellen seröser Häute, Drüsenepithel) am proliferativen Aufbau des Tuberkels neben den exsudativen Vorgängen wieder zur Geltung brachte. Arnold zeigte, daß die Entwicklungsstätte des Tuberkels für seinen Bau maßgebend sei, indem ortsangehörige Zellen sich an seiner Bildung beteiligten, besonders in Nieren, Hoden und Nebenhoden. Die tätige Mitwirkung der einzelnen Gewebelemente war eben auch durch die inzwischen entdeckte Karyokinese leichter zu beweisen. Die Gefäßlosigkeit des Tuberkels stellt sich erst allmählich ein, da man in jüngsten Stadien noch Gefäße nachweisen kann. Wurde von Virchow die zentrale Verkäsung auf die Gefäßlosigkeit bezogen, und als ischämische Nekrobiose mit Fettmetamorphose und Wasserverlust (Inspissation) erklärt, so rechneten Weigert, Schmaus und Albrecht sie zur Koagulationsnekrose (P. d. Z. 384) und legten das Hauptgewicht auf toxische Nekrose durch die spezifischen Pilzgifte. Damit hat aber auch die Bezeichnung „Verkäsung“ etwas Spezifisches gewonnen und wir beschränken diesen Ausdruck mehr und mehr auf die tuberkulöse Nekrose und brauchen ihn weniger bei nekrotischen Geschwülsten und Syphilis. Das Verhältnis des Solitärtuberkels zum Miliärtuberkel fassen wir heute wie Virchow auf, aber, weil der Solitärtuberkel oft multipel vorkommt, also nicht solitär ist, und weil er, wie Virchow sagt, ein ganzes Nest, also ein Konglomerat von Tuberkeln ist, so nennen wir ihn besser Konglomerattuberkel. Die Fähigkeit des Rückganges und der Heilung des Tuberkels beruht nicht nur auf Verfettung und Resorption, sondern doch auch auf fibröser Umwandlung, die von denjenigen epitheloiden fibroblastischen Zellen des Tuberkels ausgeht, die ihrerseits von Bindegewebszellen abstammten und gemäß der legitimen Succession wieder befugt sind, junges Bindegewebe zu bilden. Natürlich kann sich dieser Heilungsprozeß nur einstellen, wenn die Pilze absterben. Eine dritte Möglichkeit der Heilung liegt in der Verkalkung der käsigen Massen, wie wir es alle Tage in Lungenspitzen und Bronchialdrüsen sehen. Was die Stellung der Tuberkulose im heutigen pathologischen System anlangt, so gilt uns die Tuberkulose nicht mehr als heterologe Neubildung wie die Geschwülste, sondern als spezifische Entzündung, nachdem Virchow selbst sie noch als Granulationsgeschwulst abgetrennt, Klebs sie mit Rücksicht auf ihren parasitären Charakter Infektionsgeschwulst genannt hatte. Ihre beiden Formen, die exsudative und proliferative fügen sich aber ohne Zwang in Virchows eigenes Schema der Entzündung, von der er 1897 4 Arten aufstellte: eine exsudative, eine infiltrative, eine parenchymatöse oder alterierende und eine proliferierende.

Wie nun pathologische Vorgänge nichts Spezifisches an sich haben, sondern ihre Analogien in normalen Lebensvorgängen finden, so haben auch heterologe Gewebe ihre Vorbilder in physiologischen Typen. So folgt die Schleimgeschwulst (Myxom) dem Muster des Schleimgewebes im Nabelstrang. Dasselbe gilt vom Gallert- oder Kolloidkrebs, womit Virchow freilich nach der Beschreibung einen Krebs mit gallertigem Grundgewebe (unsern Schleimgerüstkrebs) meint. Ebenso folgt das Epitheliom (von Hannover eingeführt) dem Muster des Epithels. Doch tun das auch viel harmlosere Geschwülste wie J. Müllers Cholesteatom (Cruveilhiers Perlgeschwulst), die weder Metastasen noch Rezidive machen. Man kann eine Stufenfolge von gutartigen bis zu bösartigen Geschwülsten aufstellen, beginnend

mit dem Dermoid über das Cholesteatom bis zum Epithelialkrebs oder Cancroid. Der eigentliche Krebs hat sein Vorbild im polymorphen Blasenepithel. Aber die ganze Reihe: Krebs, Cancroid, Perlgeschwulst ist heterolog. Sie alle entstehen nicht an Oberflächen, sondern im Innern der Organe aus Bindegewebe und können trotzdem wie Drüsen und Haare aussehen, sie sind heteroplastische Bildungen einer aus Bindegewebe entstandenen Epidermis. Hier entscheidet die Heterotopie (*error loci*). Gegen Virchows Lehre steht die Ansicht von Mayor und Ecker, daß das Cancroid und das Carcinom eine progressive nach innen gerichtete Wucherung des Epithels oder der Epidermis sei, wogegen Virchow den primären Krebs der Lymphdrüsen, der Knochen, des Gehirns ausspielt, wo kein Epithel vorkomme.

Den Bindegewebssubstanzen analog wären die Fibrome, Lipome, Myxome, Enchondrome, Sarkome. Letztere werden als zellreiche Bindegewebsgeschwulst mit saftreicher oder schwindender Grundsubstanz bis zu rein zelligen Wucherungen beschrieben. Auch hier kommen alle Arten von den gutartigen bis zu bösartigen Formen mit ausge dehnten Metastasen vor. Die entscheidende Frage ist die, ob die Geschwulst an einem Ort entstehe, wo sie hingehört oder nicht und ob sie Stoffe erzeuge, die auf die Nachbarteile einen ungünstigen kontagiös reizenden Einfluß ausüben. Nerven und Gefäße haben auf ihr Wachstum wenig Einfluß; vielmehr verhalten sich die Geschwülste wie solche der Pflanzen. Wie die Galle eines Eichenblattes viel Gerbsäure enthält, die Insektengeschwulst der Kiefer reich an Harz ist, so häufen sich durch die besondere erhöhte Energie, durch eigene Aktion der Geschwulstzellen, durch Anziehung auf die Flüssigkeiten (Attraktionstheorie) unbekümmert um Gefäße und Nerven bestimmte Säfte mit spezifischen Bestandteilen an.

In der ganzen Reihe der lebendigen Erscheinungen ist eine innere Übereinstimmung zu erkennen. Die niedrigsten Bildungen dienen oft als Erklärungsmittel für die vollkommensten und höchst zusammengesetzten Teile. Denn im Einfachen und Kleinen offenbart sich am deutlichsten das Gesetz.

Über die Beziehungen und ursprüngliche Bedeutung der Namen Cancroid und Carcinom haben wir uns hier nicht zu beschäftigen. Dagegen fesselt uns Virchows Lehre von der heteroplastischen Bildung aller Epitheliome aus Bindegewebe, die er auch gegenüber zeitgenössischen Forschern vertrat, die schon das Carcinom aus Epithel oder Epidermis ableiteten. So sehr war Virchow von der omnipotenten Bedeutung des Bindegewebes als Keimgewebe durchdrungen. Das ist eines der bedeutendsten und sprechendsten Beispiele dafür, wie wenig er der Spezifität, wie sehr er einer ausgedehnten Metaplasie huldigte. Und dieses in einem Maße, daß er dem uns heute Geläufigen, Natürlichen, fast Selbstverständlichen aus dem Wege ging, obschon es von anderen bereits verkündet ward. Seither aber ist die Keimblättertheorie weiter ausgebaut worden mit dem Ergebnis, daß

alle Gewebe von einer bestimmten Entwicklungsstufe an auf einen Typus festgelegt sind. Ferner sind die Zusammenhänge des Carcinoms mit dem Deckepithel oder Drüsenepithel durch Thiersch, Waldeyer, Hauser für die Haut, für Magen und Dickdarm nachgewiesen und in Plattenmodellen (Petersen) demonstriert worden. Den Übergang von Lieberkühnschen Drüsen in Krebsnester sah Lubarsch, den der Leberzellen in Krebszellen Siegenbeek van Heukelom. Hansemann behauptete im Mitosentypus die einzelnen Gewebe zu erkennen, also ihre Abstammung und Herkunft beweisen zu können. Die Übereinstimmung des Krebscharakters mit dem Epithel des Mutterbodens ist trotz zugestanderener Ausnahmen doch zu häufig und auffallend, um übersehen zu werden. Die primären Krebse der Lymphdrüsen, des Knochens, des Gehirns, die Virchow hinderten, die Abstammung des Carcinoms vom echten Epithel anzuerkennen, haben inzwischen durch die Angiosarkome (Kolaczek, Waldeyer 1882) und die Endotheliome und Peritheliome eine andere Deutung und Erklärung gefunden. Wenn es gelingt, die Krebse derjenigen Organe, die kein echtes Epithel besitzen, vom Endothel der Blut- und Lymphgefäße abzuleiten, dann stünde dem Satze nichts mehr im Wege, daß die eigentlichen Carcinome vom echten Epithel abstammen, daher in der Regel seinen Charakter und seine Bauart widerspiegeln. Heterotope Funde, wie Lubarschs verschleimendes Zylinderepithelcarcinom im Kreuzbein erheischten also die Annahme dystopischer Keime, wie versprengte Teile des Darmes im Medullarrohr.

Wenn Virchow jede Beteiligung der Nerven und Gefäße an der Neubildung ablehnt, so erkennt man auch hierin seine Kampfstellung in beständigem Angriff und Abwehr gegen beide Fronten, die Humoral- und die Neuropathologie. Eine eigenartige Vorstellung hat sich Rindfleisch von der Beziehung der Geschwülste zu den Nerven gemacht. Nach ihm wäre durch einen Entwicklungsfehler die Verbindung zwischen Gewebe und Nerven mangelhaft oder fehlte ganz, so daß der Wachstumstrieb dieses Teiles der Zügelung ermangelte und in das atypische Wachstum des Carcinoms ausartete. In der Nervenlosigkeit der Geschwülste sah Rindfleisch die Bestätigung seiner Ansicht.

Das Krebsproblem ist vor allem ein Zellenproblem. Das bleibt es, ob wir den Aufbau und das Gefüge des Carcinoms untersuchen, ob wir Wachstum und Verbreitung und Koloniebildung studieren, ob wir den Chemismus, Stoffwechsel und Sekretion des Krebsgewebes mit chemischen Methoden prüfen, ob wir in der Hoffnung auf therapeutische Beherrschung nach spezifischen, chemischen oder aktinischen Mitteln suchen, die ausschließlich (elektiv) das Krebsgewebe treffen sollen, ob wir mit den Methoden der Gewebekultur und Zellenzüchtung die lebende körperwarmer Zelle in ihrem biologischen Verhalten (in vivo) beobachten, ob wir die Fermentlehre und Serologie auf das Krebsgewebe anwenden in der Erwartung, spezifische Reaktionen für die Diagnostik zu gewinnen, ob wir durch Züchtung und Übertragung aus dem Krebsgewebe einen parasitischen Erreger zu erhalten glauben. Die Zelle und der zellige Aufbau sind aber auch die einzigen sicheren Kennzeichen des Carcinoms, da doch die alltägliche Erfahrung das Trügerische des klinischen Bildes beweist. Alle die verschiedenen Wege, die wir einschlagen, um dem Krebsproblem beizukommen, führen immer wieder zur Krebszelle zurück, welcher eine biologische und chemische Besonderheit, bestehend in Verminderung der biochemischen Empfindlichkeit (geringere Differenzierungshöhe) und in Erhöhung der selbständigen Existenzfähigkeit, zugesprochen werden muß, mag man das nun als Anaplasie oder Kataplasie oder Rückschlag oder neue Zellrasse bezeichnen. Wer von dieser Richtschnur abgeht, gerät in Verwirrung. Es gibt wohl kein Gebiet in der Medizin, wo Kritiklosigkeit solche Verwüstungen angerichtet hat, wie in der Geschwulstlehre.

Kritik der Cellularpathologie.¹⁾

Zum Schluß wollen wir, wie Virchow vor 30 Jahren²⁾, eine „Musterrung“ über den gegenwärtigen Stand der Cellularpathologie abhalten. Dabei müssen wir unterscheiden zwischen den Angriffen auf die Cellularlehre überhaupt und auf die Cellularpathologie insbesondere. Man kann die Bedeutung der Zelle für das normale Leben bejahen oder verneinen, man kann sie für das pathologische Geschehen bejahen oder verneinen. Das gibt schon vier Möglichkeiten. Außerdem kann man diese Bedeutung für die morphologische Anschauung bejahen und für das physiologische Denken verneinen. Das ergibt weitere Standpunkte und Schattierungen. In den 90er Jahren des 19. Jahrhunderts hat zunächst die Zellenlehre eine gewaltige allgemeine Anteilnahme gefunden und insbesondere eine Stärkung erfahren durch O. Hertwigs Werk: *Die Zelle und die Gewebe* (I, 1892; II, 1898), das sich dann allmählich von der 2. Auflage an zu einer allgemeinen Biologie ausgewachsen hat, und durch Verworns *Allgemeine Physiologie* (1894) als eine Cellularphysiologie. 1896 erschien in Paris *La Cellule* (Morphologie et Reproduction) von Felix Henneguy und im gleichen Jahre in New-York *The Cell in development and inheritance* von Edmund Wilson, seinem Freund Th. Boveri gewidmet. Beide Werke seien besonders in ihren Literaturnachweisen nachdenklicher Betrachtung empfohlen. 1907—11 folgte M. Heidenhains Werk: *Plasma und Zelle*, 1904 Gurwitschs *Morphologie und Biologie der Zelle* und in Deutschland sorgte das Archiv für Zellforschung, in Frankreich (bzw. Belgien) *La Cellule* dafür, daß die Anteilnahme für die Zellenlehre nicht erlosch. Inzwischen hatte Hoeber die allerneuesten Methoden auf die Zelle angewandt und 1902 in der *Physikalischen Chemie der Zelle und Gewebe* der Öffentlichkeit übergeben. Gegen diesen Kultus der Zelle erhoben sich Widersprüche. Es fiel auf, daß im Vergleich zu der bedeutenden Rolle der Zellenlehre in der Morphologie sie in der Physiologie, besonders in der Lehre vom Kraft- und Stoffwechsel kaum Erwähnung fand. Verworns Mahnung, eine Cellularphysiologie zum Zweck der Erklärung elementarer und allgemeiner Lebenserscheinungen zu pflegen, und sein Tadel, daß die Organphysiologie so spät den Weg zu einer Zellphysiologie gefunden habe, fand scharfe Zurückweisung³⁾ und es wurde die Vermutung aufgestellt, daß die Cellularphysiologie wie ihre Schwester die Cellularpathologie zwar für vieles, aber nicht für alles nütze sei, wie denn z. B. die Reflexbewegung durch drei Zellenarten zustande komme, also nicht Gegenstand der Cellularphysiologie sein

¹⁾ P. d. Z. 9.

²⁾ Der Stand der Cellularpathologie. Virchows Archiv 126. 1891.

³⁾ Schenck, Physiologische Charakteristik der Zelle. Würzburg 1899.

könne. Nicht jede Lebensäußerung sei zugleich eine eigentliche Zellenfunktion. Viele Zellen der höheren vielzelligen Lebewesen, die nur im Zusammenhang existenzfähig sind, seien nicht Elementarorganismen im Sinne physiologischer Individuen, selbständig existenzfähiger Lebewesen. Weil es einzellige und vielzellige Individuen gebe, so müsse die physiologische Individualität unabhängig sein von der Art des zelligen Aufbaus der Lebewesen. Ja sogar ihre morphologische Individualität wurde in Frage gestellt durch Zusammenhänge, Verbindungen, Protoplasmabrücken, Syncytien, Symplasmen. Ihre gegenseitige Abhängigkeit wird dadurch bewiesen, daß nach Durchschneidung der motorischen Nerven die zugehörige Muskelfaser abstirbt. Dem Zellprinzip gebühre nicht die Vorherrschaft, sondern bloß eine untergeordnete Rolle. Nicht eine Zellrepublik sei der Gesamtkörper der höheren Tiere, der vielmehr dank seiner physiologischen Einheitlichkeit des Nervensystems eine scharf ausgeprägte Individualität zeige (Pflüger). Die von Virchow angeführte Analogie von Tier und Pflanze wird dahin umgedeutet, daß Nervenzelle und Pflanzenzelle hinsichtlich ihrer Bedeutung für das physiologische Individuum, dem sie angehören, ungleichwertig sind. Der Vergleich eines einzelligen Organismus mit einem vielzelligen fällt verschieden aus, je nachdem wir den einzelligen Organismus als „Zelle“ oder als „Individuum“ ansehen. Beide Worte drücken nicht unter allen Umständen dasselbe Ding aus. Auch O. Hertwigs vermittelnder Standpunkt, daß die Zelle eine doppelte Stellung, einmal als Elementarorganismus, das andere Mal als determinierter und integrierender Teil eines übergeordneten höheren Ganzen einnehme, wird verworfen. Verworns Schluß, daß in den einfachsten Protistenzellen auch die allgemeinen physiologischen Eigenschaften in einfachster und ursprünglichster Form vorhanden sein müßten, während sie in den differenzierten Zellen der mehrzelligen Lebewesen ihre größte Komplikation erreicht hätten, wird für falsch erklärt. Morphologisch einfach sei noch lange nicht physiologisch einfach, weil die verschiedenen physiologischen Vorgänge beim Protisten in einer einzigen Zelle vereinigt, beim vielzelligen Lebewesen auf verschiedene Zellen verteilt sind. So empfiehlt sich zum Studium elementarer physiologischer Vorgänge daher die differenzierte Zelle eines höheren Organismus mehr als die Protistenzelle, beispielsweise zur Beobachtung der Kontraktion wäre der Muskel der Amöbe vorzuziehen. Mißt man die Bedeutung der Zelle an den Lebensvorgängen, so sind die Hauptmerkmale des Lebendigen Stoff- und Kraftwechsel, Reizbarkeit, Wachstum und Formentwicklung nicht ohne weiteres an die Zelle als Einheit gebunden. Flimmerbewegung vollzieht sich auch an kernlosen Teilstücken (Engelmann). Andererseits sind isolierte Kerne bewegungsfähig, Kerne machen innerhalb des gelähmten

Cytoplasmas noch amöboide Bewegungen (Damoor). Als contractiles Element ist nicht die ganze Muskelzelle, sondern ein kleiner Teil derselben tätig. Bewegung, Dissimilation, Wärmebildung, elektrische Phänomene, Reizbarkeit, kurz alles, was auf physiologische Verbrennung zurückzuführen ist, findet sich noch in kernlosen Zellstücken, also ist die physiologische Verbrennung unabhängig von dem Bestand der ganzen Zelle, der Aufbau des Organismus aus Zellen hat demnach für die physiologische Verbrennung keine Bedeutung. Für die Kontraktionslehre ist das Zellenprinzip eine Zwangsjacke. Ohne der Zelle auch nur Erwähnung zu tun, läßt sich die Lehre von der physiologischen Verbrennung entwickeln, man kann die Lebensprozesse auf die besondere chemische Konstitution des lebendigen Eiweißes zurückführen, das Wachstum durch chemische Polymerisation erklären, und die physiologische Verbrennung und Reizbarkeit aus der labilen Konstitution der für das lebendige Eiweiß charakteristischen Atomgruppen (Pflügers Cyansäuregruppen) deuten. Für die Dissimilationserscheinungen ist nicht die Zelle das Hauptuntersuchungsobjekt der allgemeinen Physiologie.

Dagegen wird ihre Bedeutung für die Assimilation zugestanden. Die Assimilation, Wachstum, Regeneration und Formbildung kommen einzelnen kernlosen Protoplastenstücken, sowie isolierten Kernen nur in beschränktem Maße zu. Der normale Verlauf dieser „Organisationsvorgänge“ kann auf die Dauer nur durch das Zusammenwirken der beiden Zellenbestandteile, Kern und Protoplasma, zustande kommen. Hier bedeutet die Zelle die „Organisationseinheit“ oder den „Elementarorganisator“ (besser als Elementarorganismus); auch Virchows Ausdruck „Ernährungseinheit“ und Sachs' „Energide“ werden gebilligt, beiden aber Organisationseinheit vorgezogen. Die Wirksamkeit dieses Elementarorganismators ist freilich abhängig von dem ganzen Organismus, welchem er angehört.

Die Arbeitsteilung zwischen Kern und Protoplasma ist schon von Haeckel so aufgefaßt, daß der Kern die erblichen Eigenschaften überträgt, das Plasma die Anpassung, Akkommodation und Adaption an die Außenwelt besorgt. Nach Virchow ist die Tätigkeit des Kerns auf Erhaltung und Vermehrung der Elemente gerichtet. Nach Verlust des Kerns gehen die Zellen zugrunde, schwinden, sterben, lösen sich auf. Nach Cl. Bernard ist der Kern ein Apparat der organischen Synthese, ein Werkzeug der Neubildung, der Keim der Zelle. Er ist Träger der vererbten Eigenschaften, maßgebend für die Gestaltung und Befruchtung (Strasburger, O. Hertwig). Bei der Zeugung von Bastarden (Echiniden) aus kernhaltigen befruchteten Eiern von Echiniden ist nicht das Protoplasma, sondern der Kern das Bestimmende. Befruchtete kernlose Eistücke bringen Larven von der

Art des Tieres hervor, von dem das Sperma stammt (Boveri). Dem Kern kommt die aktive Rolle bei der Organisation zu, während das Protoplasma eher eine passive Rolle spielt. Allerdings bestehen Wechselwirkungen zwischen Kern und Protoplasma. Der Kern scheint Stoffe aus dem Plasma aufzunehmen und sie chemisch verändert wieder an das Protoplasma abzugeben, welches sie für Wachstum und Regeneration verwendet. Die Arbeit ist so verteilt, daß dem äußeren Protoplasma vorwiegend die Funktionen zukommen, welche die Beziehungen der Zelle zur Außenwelt regeln (Reaktionen auf äußere Einwirkungen), während der Kern assimilatorische Funktionen des Wachstums und der Regeneration ausübt. Diese Sonderung des Protoplasma-Klumpchens in eine der Reaktion nach außen dienende Hülle und ein inneres Regenerationsorgan entsprach dem Bedürfnis nach einem möglichst beweglichen, sich der Umwelt anpassenden, anschmiegenden, dafür freilich auch bedrohten und gefährdeten Teil und einem vor Schaden geschützten, widerstandsfähigen Teil, der die Erhaltung der Art verbürgt. Da die organisatorische Tätigkeit des Kerns nur auf beschränkte Entfernung reicht, muß sie in einem größeren Organismus auf viele Kerne verteilt werden (Dezentralisation der dynamischen Wirkung). Und durch die Sonderung des Protoplasmas in kleine Klumpchen um je einen Kern wird eine größere Oberflächenwirkung erzielt, was für die Stoffwechselprozesse, Aufnahme und Abgabe von Stoffen von Vorteil ist (O. Hertwig). Der vielzellige Organismus verhält sich demnach wie eine aus vielen einzelnen Teilen zusammengesetzte Maschine, welcher für jeden kleinen Teil in Gestalt des Kernes ein Mechaniker beigegeben ist, der während des Ganges der Maschine immerzu die infolge der Abnutzung notwendigen Reparaturen besorgt, ohne auf den Gang selbst direkt einzuwirken (Schenk). Der möglichst gleichen und zweckmäßigen Verteilung der Kern- und Protoplasma-masse und der Entstehung neuer Organismen dient die Kern- und Zellteilung. Diese und ihren Zusammenhang mit den Funktionen der Zentralkörper haben wir hier nicht zu beschreiben (P. d. Z. 292). Die Organisations-einheit (Energide) besteht in Kern, Protoplasma und Zentralkörper. Aktive Organisationsprodukte sind Muskelfibrillen und Nervenfasern, passive sind die Stütz- und Schutzorgane (Intercellularsubstanzen, Cellulosehüllen). Die Organisationsprodukte sind gleichbedeutend mit Sachs' Energidenprodukten und Kupffers paraplasmatischen Gebilden.

Die Physiologie der Zelle ist zwar ein wesentlicher Teil der allgemeinen Physiologie, doch nicht ihre alleinige Grundlage. In der Lehre vom Wachstum und der Gestaltung steht die Zellenlehre im Vordergrund, in der Lehre von den Leistungen tritt sie zurück, da viele Leistungen unabhängig vom Zellenaufbau sind. Ganz

ähnlich steht es mit der Cellularpathologie, die vorherrscht bei Störungen der Organisation, aber wenig beigetragen hat zur Erklärung der Störungen der Verbrennung, des Fiebers, des Diabetes und rein funktioneller Störungen wie der Neurasthenie.

Wenn wir Schencks Kritik ziemlich ausführlich wiedergaben, so hören wir nicht von allem nur das Nein, sondern vor allem auch die Bejahung heraus. Je schärfer die Kritik, um so wertvoller die Zugeständnisse. Schencks Kritik liegt ja auch schon um 20 Jahre zurück. Unterdessen hat sich Verworn's cellularphysiologische Forschungsmethode (Zeitschr. f. allgem. Physiol.) für die Reizphysiologie, für die Physiologie der Erregung und Lähmung fruchtbar erwiesen und der Pathologie vielfache Anregung gegeben¹⁾. Und die neueren Pathologen haben die Cellularpathologie immer so gehandhabt, daß sie histologische Befunde physiologisch zu deuten suchten, und morphologische Anschauung mit physiologischem Denken verbanden²⁾. Damit ist aber Schencks Kritik vielfach überholt. Trotzdem ist rundweg zuzugeben, daß es tausend Fragen der Physiologie gibt, die außerhalb des Rahmens der Zellenlehre stehen und die Zelle gar nicht treffen. Wie der Begriff der lebendigen Masse allgemeiner ist wie der Zellbegriff, so ist das Gebiet der Lebenserscheinungen weiter als das der Zelltätigkeit. Oder kurz: Nicht alle Physiologie ist Cellularphysiologie und nicht alle Pathologie ist Cellularpathologie. Und wenn man uns große Physiologen und berühmte Kliniker nennt, die ohne Schaden von der Cellularpathologie unberührt geblieben seien, so wird das dadurch erklärlich, daß ein großer Teil physiologischer und pathologischer Probleme nicht als Zellenprobleme zu lösen sind und für jeden Fall erst die passende Betrachtungsweise zu wählen ist, ob die Betrachtung von Massenkorrelationen physiologischer oder chemischer Natur, oder diejenige der cellulären Einzelreaktionen ergiebiger sei [Albrecht³⁾].

Aber selbst aus den Reihen der Morphologie fielen ablehnende Urteile über die Zellenlehre. Gegen die Lehre vom Zellenstaat wandte

¹⁾ Ernst, Tod und Nekrose in Krehl-Marchands Hdb. d. allg. Path. **3**, 2. 1921.

²⁾ Ernst, Pathol. der Zelle in Krehl-Marchands Hdb. der allg. Path. **3**, 1. 1915.

³⁾ In der Wertschätzung teilt die Cellularpathologie ihr Schicksal mit der pathologischen Anatomie überhaupt, von der Andral vor bald 100 Jahren im Vorwort zu seinem Grundriß sagte: Ich habe es für überflüssig gehalten, den Nutzen hervorzuheben, welchen die pathologische Anatomie der Medizin bringt; denn, wer zweifelt noch daran? Notwendiger schien es mir dagegen, die Grenzen zu bestimmen, über welche hinaus diese Disziplin nur ungewisse und ungenügende Begriffe darbieten kann und zu zeigen, daß die pathologische Anatomie nur einer der zahlreichen Gesichtspunkte ist, unter denen die Wissenschaft des kranken Organismus betrachtet werden muß.

de Bary ein: Nicht die Zelle bildet die Pflanze, sondern die Pflanze bildet die Zellen oder: das Ganze bestimmt die Teile, nicht umgekehrt (Rauber). Whitman betonte, daß die gestaltenden Kräfte sich um keine Zellgrenzen kümmern. Das Geheimnis der Organisation, des Wachstums, der Entwicklung ruhe nicht in der Zellbildung, sondern in noch elementarerem Gebilden der lebenden Substanz, den Idiosomen; in ihnen habe jedes Wachstum (Assimilation, Reproduktion, Regeneration) seinen Sitz. Sedgwick hat gezeigt, daß bei vielen Tieren die Abfurchung nicht bis zur Trennung in einzelne Zellen vorschreitet, sondern daß ganze Blastomeren zu einer gemeinsamen vielkernigen Masse vereinigt bleiben und daß die Entwicklung des Eies einen Vermehrungsprozeß der Kerne in der gemeinsamen Protoplasamasse darstelle und Lillie hat die Entwicklung des Eies mit Gastrulation und organogenetischer Differenzierung bei Chaetopterus bis zur Trochophoralarve ohne Zerfall in Zellen, ohne Furchung beobachtet, so daß er die Zellteilung als nebensächlich, die Entwicklung des ganzen Eies als wesentlich betrachtet. Sachs hält es für verfehlt, Gestaltung und Wachstum der Pflanze aus dem Leben ihrer einzelnen Zellen zu erklären nach der Formel: Leben ist die Summe der Zellenleben. Allgemeine Gestaltungsgesetze bestimmen, wie das Wachstum der Pflanze, so das der einzelnen Zellen. Die Zellenbildung ist zwar eine allgemeine Erscheinung, aber von sekundärer Bedeutung, bloß eine Äußerung des Gestaltungstriebes, der aller belebten Materie innewohnt. Sachs ersetzt den Zellbegriff durch Zellwirkungssphären oder Energiden, gleichsam Gewebsterritorien, die dem funktionellen Einfluß des Kerns unterstehen, was doch sehr an Virchows Zellterritorien erinnert. O. Hertwig hat gegenüber de Bary betont, daß das Ganze und die Teile sich aufeinander beziehen und zusammengehören. Unter dem Gesichtspunkt der zeitlichen Entwicklung bildet die Zelle die Pflanze, aber unter dem Gesichtspunkt des vollendeten Organismus bestimmt das Ganze die Teile. Die Zelle ist auch nicht die einzige morphologische und physiologische Lebenseinheit, in welche sich der Körper der Pflanzen und Tiere zerlegen läßt. Die Zelle ist nur eine Stufe in der Organisation der lebenden Substanz. Für die Vererbungslehre gewinnt die Zelle noch dadurch eine besondere Bedeutung, weil ja die Einheiten vermittlels welcher sich die Arten durch Fortpflanzung erhalten, Sporen, Ei und Samenfäden von Pflanzen wie von Tieren den Formenwert der Zelle haben. Das Problem der Entwicklung, der Zeugung und Vererbung ist wesentlich ein Zellenproblem.

Die Einwände von Sedgwick und Lillie erinnern uns an ähnliche Beispiele für Zusammenhänge von Zellen in Gestalt von Symplassen und Syncytien. Hierher gehört der syncytiale Charakter der Neuroglia, der Skelett- und Herzmuskulatur mit unvollkommener Abfurchung,

und des Bindegewebes, syncytiale Typen mancher Bildungen, wo in lebende Gewebsmasse Kerne als trophische und kinetische Zentren eingestreut sind. Zellbrücken kennt man in Pflanzenzellen, Epidermiszellen, Knochenzellen. Aber das kann uns doch eigentlich am Zellprinzip nicht irre machen, wenn wir uns nur immer vergegenwärtigen, daß die Zelle nur eine Stufe in der Organisation der lebenden Substanz ist. Und solcher Stufen gibt es viele, man denke nur an Haeckels aufwärts steigende Reihe morphologischer Individualitäten: Zellen, Organe, Antimeren (symmetrische Gegenstücke), Metameren (segmentale Folgestücke), Personen, Stoecke oder an Heidenhains absteigende Reihe der Histomeren: Zelle, Kern, Chromosom, Chromiolen (Centrosomen, Centriolen) und Cytoplasma-, Myo-, Neuro-, Epidermisfibrillen — Chondriosomen — Protomeren, wobei immer eine Stufe das Histomer der vorigen ist. Oder man denke gar an jene elementaren unsichtbaren aber logisch postulierten Lebens-einheiten jenseits des Zellbegriffs aber innerhalb des Zellbereichs, gleichsam lebendige Moleküle als elementare Träger der Lebensmerkmale, die von Darwin Keimchen oder Gemmulae, von Spencer physiologische Einheiten, von Naegeli Mizellen, von de Vries Pangenien, von Haeckel Plastidulen, von Weismann Determinanten und Biophoren, von Pfeffer Tagmen, von Wiesner Plasomen, von Roux Bionten, von O. Hertwig Bioblasten, von Heidenhain Protomeren genannt wurden und in denen so recht zum Ausdruck kommt, daß das physiologische Bedürfnis weiter geht als das morphologische, daß die Vielheit und Mannigfaltigkeit der Lebensäußerungen Unterkunft fordern, die ihnen die Form und der Bau der Zelle nicht gewähren kann, so daß das Bauprinzip überschritten werden muß. Das spricht sich deutlich in Spencers Bezeichnung der physiologischen Einheiten aus und in Roux' weitergehender Differenzierung der Bionten in Automerizonten mit Selbstteilung, Autokinesonten mit Selbstbewegung, Autoisoplasonten mit Selbstassimilation. So ist gewiß die Zelle eine zusammengesetzte Einheit, eine zur Einheit vereinigte Vielheit, sie enthält unzählige unsichtbare Elementareinheiten des Lebens oder eben physiologische Einheiten, wie Spencer sagt. Aber so notwendig dieser Denkprozeß ist, so sind alle daraus hervorgegangenen Theorien nicht anticellulär noch acellulär, sondern logisch wenigstens ultracellulär (wenn auch morphologisch intracellulär), sie sind jedenfalls nicht gegen die Zelle gerichtet, gehen nicht am Zellbegriff vorbei oder aus ihm heraus, sondern über ihn hinaus, und setzen ihn sogar voraus.

Im völligen Widerspruch zur Cellularpathologie scheint die Konstitutionslehre zu stehen, da sie der Humoralpathologie entspringt und mit der Krasenlehre, Diathese und Disposition verwandt ist. Als

Konstitutionskrankheiten wurden solche bezeichnet, die nicht lokalisiert werden konnten. Sogar die Stoffwechselkrankheiten wurden zeitweise zu ihnen gerechnet. Konstitution als Unterbegriff der Disposition bedeutet eine spezifische Krankheitsanlage; Konstitutionsanomalie kann jede Organschwäche, jeder angeborene oder erworbene Fehler der Körperverrfassung sein. Man hat auch Konstitution definiert als die Körperverrfassung, welche die Voraussetzung der Wirksamkeit von Reizen ist, was schließlich ziemlich gleichbedeutend ist mit Disposition (Krankheitsanlage) oder Diathese (Krankheitsbereitschaft). Lubarsch¹⁾ sucht Konstitution und Disposition auseinanderzuhalten und bestimmt die Konstitution als die Beschaffenheit oder Verrfassung des Organismus, von der seine besondere Reaktion auf Reize abhängt, während die Disposition die Beschaffenheit des Organismus bezeichnet, die es äußeren Einflüssen erst ermöglicht, als Reize zu wirken. Wenn ein Kind skrofulös wird, ist dazu nötig 1. die Disposition für Tuberkulose, d. h. die Bedingungen, die den Tuberkelbacillen die Vermehrung im Körper überhaupt ermöglichen, und 2. die skrofulöse Konstitution, damit die Reaktion des Organismus nicht in Formen der gewöhnlichen Tuberkulose, sondern eben unter dem Bild der Skrofulose verläuft. Die Konstitution liegt in der besonderen abnormen Reaktionsart. Die Analyse kann für die Therapie sogar fruchtbar werden, indem sie sich in dem Beispiel der Skrofulose gegen die skrofulöse Konstitution, gegen die tuberkulöse Disposition und gegen die tuberkulöse Infektion zu wenden hat. Da jeder Fehler in der Körperverrfassung eine Konstitutionsanomalie ist, die die Reaktionsart beeinflusst, kann man Körper-, Organ-, Gewebs- und Zellkonstitution unterscheiden. Angeborene, doch nicht ererbte Konstitutionen weisen z. B. auf toxische Schädigung der Keimzellen. Zu den extrauterin erworbenen Konstitutionsanomalien gehört die Allergie (Über- und Unterempfindlichkeit) mit ihrer veränderten Reaktionsfähigkeit. Nach dieser Auffassung kann man ererbte, angeborene, erworbene Konstitutionsanomalien unterscheiden und wäre die Konstitution nicht schlechthin angeboren und vererbt (Hart). Wenn nun die Konstitution die Verrfassung ist, von der die besondere Art der Reaktion abhängt, und da die Lebensäußerungen von Zellen abhängen, so ist auch das Konstitutionsproblem ein celluläres Problem. Die rein humorale Natur gilt höchstens für die passive Immunität, die aber weniger eine veränderte Reaktion des Organismus ist, als daß sie vielmehr dem schädlichen Stoff die Wirkungsmöglichkeit nimmt (Lubarsch).

Durchgeht man einmal die Reihe der Konstitutionsanomalien, so wird man bald finden, daß die verschiedenen Formen sehr ungleich-

¹⁾ Jahresk. f. ärztl. Fortbild. 6 (Januarheft). 1915.

wertig und zum Teil unklar sind, daß sie aber um so fester begründet sind, je besser ihre morphologischen Unterlagen sind. Man prüfe unter diesem Gesichtspunkt die asthenische Konstitution mit dem atonischen Habitus, mit der Senkung innerer Organe, mit dem paralytischen Thorax und der Disposition zu Schwindsucht, die hypoplastische Konstitution mit dem kleinen Herzen, den dünnen engen Arterien, den infantilen Geschlechtsorganen, dem Status thymico-lymphaticus, ferner die exsudative Diathese (oder Konstitution) mit Neigung zu Entzündungen, nässenden Ekzemen, erhöhter Reflexerregbarkeit, den Arthritismus mit verlangsamtem Stoffwechsel (hereditärer habitueller Ernährungsstörung) mit den Folgeerscheinungen des Diabetes, der Gicht, des Asthma, der Fettsucht, der Steinbildung, Rheumatismen, Neuralgien und früher Arteriosklerose und Präsenilismus.

Da die konstitutionelle Eigenart sich besonders stark in phylo- und ontogenetisch jungen Organen ausprägt, wie in den innersekretorischen Drüsen und im Nervensystem, besonders im autonomen System des Vagosympathicus, so kommt trotz allen Widerstrebens der Konstitutionslehre gegen den Lokalisationsgedanken eben doch wie durch die Hintertüre der anatomische Gedanke, die Forderung eines Sitzes der Krankheit (Morgagni's sedes morborum) in die ganze Frage wieder hinein. Also gerade auf einem Gebiet, wo die Einheitlichkeit des Organismus in seinen pathologischen Erscheinungen besonders dadurch hervortritt, daß vom geschädigten Organ aus der ganze Organismus, wenn auch nicht im Sinne der Krasenlehre, in Mitleidenchaft gezogen wird, wo chemische Produkte gewisser Organe für Ernährung und Wachstum anderer Teile des Körpers wichtig werden und durch Wechselwirkung und innere Sekretion Erscheinungen erklären, die man früher als Sympathie deutete, kommen wir mit zunehmender Erkenntnis immer wieder auf besondere Organe, Histomeren, Zellenaggregate, spezifisch differenzierte Zellen, auf deren vermehrte oder verminderte oder veränderte Tätigkeit die Steigerung der Vorgänge oder Ausfallserscheinungen oder Entgiftungen zu beziehen sind, zwischen denen sich die Korrelationen bewegen (Marchand). Man prüfe doch auf diese Fragestellung hin die Reihe der bisher bekannten Fälle von innerer Sekretion, die mit den Konstitutionen aufs innigste verwandt sind. Hyperthyreoidismus (Basedow), Hypothyreoidismus (Myxödem), Hypoparathyreose (Spasmophilie), Hyper- und Hypogenitalismus, Hyperpituitarismus (Akromegalie) und Hypopituitarismus (Dystrophia adiposo-genitalis; Nanosomia pituitaria), Morbus Addisonii, Status thymicus, Pankreas-diabetes. Angesichts der ganz auf Organerkrankung eingestellten Benennung (Nomenklatur) und eingedenk des Kolloids der Schilddrüse, der Zwischenzellen des Hodens und

Ovariums, der Luteinzellen, des Starlingschen Hormons aus embryonalen Zellen, der zwei Lappen des Hirnanhangs, der eosinophilen und cyano-(baso-)philen Zellen des Vorderlappens mit ihren gesonderten Leistungen, der chromaffinen (phäochromen) Zellen, der lipoidhaltigen Rindenzellen und der Pigmentzellen der Nebennieren, und endlich der Inseltheorie beim Pankreasdiabetes darf man wohl ohne Voreingenommenheit den Ausspruch wagen, daß wir in der Endokrinologie nur durch Anschluß an Organ- und Zellenpathologie vor einem verschwommenen Konstitutionalismus bewahrt bleiben.

Ein weiteres Gebiet, das völlig abseits von der Cellularpathologie und jeglichem lokalistischen Gedanken zu liegen scheint, sind die Stoffwechselkrankheiten, die in der Gicht, dem Diabetes, der Fettsucht, der Atherosklerose vielfache Beziehungen zu den Konstitutionsanomalien haben. Aber auch der Stoffwechsel ist als ein allgemeiner cellularer Vorgang von bestimmten Organen aus beherrscht, wobei wieder die endokrinen Drüsen eine bedeutende Rolle spielen. Dem anatomischen Gedanken entziehen sich zunächst am meisten die Fettsucht, die Rhachitis, die Ernährungsstörungen des Säuglings mit alimentärer Intoxikation, Acidose, Toxikose, wie schon diese Namen aussagen. Andererseits kennen wir zwischen Diabetes und Fettsucht, zwischen Kohlehydrat- und Fetthaushalt zahlreiche Beziehungen, und gewisse Formen der Fettsucht verbinden sich mit Diabetes insipidus (Polyurie) bei Störungen der Hypophysentätigkeit, sind also schon morphologisch faßbar. *Dystrophia adiposogenitalis* deutet auf Schädigung des nervösen Teils der Hypophyse. Hypertrichose und geschlechtliche Frühreife weisen auf die Zirbeldrüse und zwischen Epi- und Hypophyse scheint ein Antagonismus zu bestehen. Bei Atherosklerose dürfte das Verhältnis ja umgekehrt sein, in der Art, daß sie als Folge von gastrointestinalen Intoxikationen bei Tieren nach Verfütterung von Fleisch, Hühnereiweiß, Milch auftritt. Mag nun das Wesentliche in einer Auflösung der Kalksalze und ihrer Metastase und Ablagerung oder in der Wirksamkeit von Cholesterinverbindungen, doppelbrechenden Myelinen und Lecithinen liegen, die durch Cholesterinfütterung in die Intima gelangen, jedenfalls handelt es sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, die sich in den Gefäßen lokalisiert, wenn auch nicht von hier ihren Ausgang nimmt. Neben alimentären Bedingungen mögen mechanische und toxische ihre Bedeutung haben. Die Lipoider der Nebenniere sind ganz abhängig von allgemeinen und lokalen Krankheiten, vermehrt bei chronischer Nephritis, Lebercirrhose, Arteriosklerose, Diabetes, Fettsucht, vermindert bei Sepsis, Pyämie, Pneumonie, Tuberkulose, Carcinom, Anämie. Aber es leuchtet ein, daß die letzten Beispiele der Arteriosklerose und Lipoidosis der Nebenniere, worin die Stoffwechselanomalien das primäre, die

lokalen Folgezustände das sekundäre darstellen, den cellularpathologischen Standpunkt nicht stützen.

Immerhin scheint die Zelle für die Stoffwechselphysiologie noch etwas zu bedeuten, wenn wir aus M. Rubners¹⁾ Munde hören von der Ausprägung der Zellindividualität — daß für den Beharrungszustand der entwickelten Zelle es kein Leben ohne Eiweißbedarf gebe —, vom Tod und Absterben einzelner Zellstücke und Zellen — von Zellabmagerung und Eiweißfülle der Zelle — daß jede Änderung des Zellzustandes Beziehungen der Funktion des Nändere — vom Verlust des Zelleiweißes — von der Enteiweißung der Zelle — von der Verschiedenheit des Zellbestandes an lebender Substanz — von Erholung durch Eiweißreicherwerden der Zellen — von der Schwierigkeit des Wiederersatzes bei herabgekommenen Zellen — vom mittleren Ernährungszustand der Zellen — von der N-Reserve in der Zellenmasse — vom N-Minimum als Schutz Einrichtung der Zellen und einem wichtigen biologischen Kardinalpunkt im Lebensprozeß der Zellen — vom N-Verlust und N-Aufbau der Zellen. — Und eben hörten wir noch, daß die Zelle dem Physiologen und gar dem physiologischen Chemiker nichts bedeute!

Als die Bakteriologie unter Kochs Führung Ende der 70. Jahre und Anfang der 80. Jahre ihren Siegeslauf antrat, da bekam die Cellularpathologie einen schweren Stoß. Zuerst erhob Klebs auf den Naturforscherversammlungen 1877 zu München und 1878 zu Kassel den Vorwurf, daß die Cellularpathologie unzureichend sei, als allgemeines Grundprinzip der Pathologie zu gelten und widerlegte die Ansicht Henles und Virchows, daß die Krankheit eine bloße Abweichung vom normalen typischen Lebensvorgang, bloß Steigerung oder Abschwächung normaler Vorgänge bedeute, da doch oft ganz abweichende, gänzlich fremdartige Bedingungen eingeführt würden. Die schroffste Absage an die Cellularpathologie brachte le journal médical quotidien 1885, Nr. 61: „La pathologie cellulaire a vécu. A bas les cellules, vivent ces êtres rindépendants, infiniments petits, mais prolifiques, avec caractères de iace, vivants dans les milieux différents les uns des autres, venant du dehors, pénétrant comme des soudaniens dans l'organisme, le ravageant par le droit d'invasion et de conquête, sans souci de parenté ou d'alliance.“ Es ist begreiflich, daß die vollständige Umstellung der neuen Zeit auf die Ätiologie zu einer Verkenennung und Unterschätzung der Pathologie führen mußte, daß man übersah, daß die Ätiologie die Vorstufe der Pathologie sein müsse und daß man über den Krankheitsursachen das Krankheitswesen vergaß und nicht bedachte, daß die Kenntnis der Ursachen sich nicht decke mit dem Verständnis des Krankheitsvorganges, des Wesens der Krankheit, das dem Organismus eigentümlich

¹⁾ Die physiologische Bedeutung des N in der Ernährung. G. d. N. u. A. Nauheim 1920, Leipzig 1921.

ist. Virchow selbst war der Überzeugung, daß der Gegensatz ein künstlich aufgebauchter sei und mehr eine dialektische als eine tatsächliche Grundlage habe und hat besonders in zwei Aufsätzen dazu Stellung genommen¹⁾. Er findet die Brücke zwischen Bakterien und Zellen in folgender Überlegung: Für die Pathologie stehe der Grundsatz von der kontinuierlichen Descendenz alles Lebendigen fest, da sie es ja mit der gegebenen lebendigen Substanz zu tun habe, nicht mit der ersten Entstehung, die zu einer physikalischen oder chemischen Erklärung des letzten Grundes des Lebens hindränge. Aber diese erbliche Fortpflanzung der Zellen gelte auch für die niedersten, einzelligen Pflanzen und Tiere. Die vitalen Eigenschaften und Kräfte der einzelnen Zellen seien mit denen niederster Pflanzen und Tiere vergleichbar. Daraus entspringt eine gewisse Personifikation der Zelle, mit der man aber nicht einer vitalistischen Mystik zu verfallen braucht. Aber eine Zelle, die sich ernährt, die verdaut, sich bewegt, absondert, ist eine tätige aktive Person, wie ein altes Wort von der Pflanze sagt: *Intus habitat, sibi soli prospicit, sibi soli vivit, nihil foras judicat aut agit*. Ebenso müssen wir die Zellen als Elementarorganismen persönlich betrachten. Ihre autonome Bewegung und Wanderung, weit entfernt die cellulare Theorie zu stürzen, bestätigen sie glänzend. Der Nachweis spezifischer Mikroorganismen bei infektiösen und kontagiösen Krankheiten ist nur der erste Schritt auf dem schwierigen Wege der Erkenntnis des Krankheitsvorganges, denn die Mikroorganismen sind nicht das Krankheitswesen, sondern die Krankheitsursachen. Schon 1868 verwahrte sich Virchow dagegen, die Hoffnung, bei Cholera spezifische Vibrionen zu finden, zu bekämpfen, und gibt zu, daß vielerlei Gründe dazu auffordern, sich das Cholera-Miasma als ein Pilzferment vorzustellen. Bei jedem neuen parasitären Krankheitserreger folgen sich die Entdeckung, die Erforschung der Lebensweise und dann die Frage: Wie erzeugt er die Krankheit, mit anderen Worten die Rückkehr zur Pathologie, für die die Zellentätigkeit in den Vordergrund rückt und deren Kern der Kampf der Zellen gegen die Bakterien ist. Zweierlei Mikroorganismen treten sich als Zelle und Bakterium feindlich gegenüber, beide ausgestattet mit eigenem Leben, eigener Tätigkeit, eigenen Kräften. Wie ein Naturphilosoph der Hegelschen Schule die Krankheit mit einem Kampf des Lebens mit dem Tode verglich, wie noch Schoenlein den lebenden Körper gegen kosmische und tellurische Schädlichkeiten kämpfen ließ, so entbrennt auch ein Kampf zwischen Zellen und Bakterien. 1871 unterschied Virchow zwischen den Wirkungen, welche der fremde lebende (Mikro-)Organismus als solcher ausübt, und denen, welche seine Produkte, die giftigen Stoffe erzeugen. So gestaltet sich die botanische

¹⁾ Krankheitswesen und Krankheitsursachen. A. 79. 1880. Der Kampf der Zellen und der Bakterien. A. 101. 1885.

Frage zu einer chemischen und wir bekümmern uns um die Widerstandskraft der lebenden Zelle und den Mechanismus ihres Wehrkampfes. Damit kehrt die Frage in den Gedankenkreis der Cellularpathologie zurück. Hier heißt Virchow die Phagocytenlehre Metschnikoffs willkommen, die ihm auf seinem Wege entgegen kam. Man wird zugeben müssen, daß die seitherige Entwicklung Virchows Scharfsinn Recht gegeben hat, wird sich aber andererseits der Erkenntnis nicht verschließen, daß das klinische Denken von der bakteriologischen Ära mächtig beeinflußt worden ist. Man braucht nur ein Lehrbuch der inneren Medizin zur Hand zu nehmen, um zu erkennen, daß zwar zunächst in der Einteilung und Darstellung das lokalistische Prinzip herrscht und von Herz-, Gefäß-, Lungen-, Magen-, Darm-, Leber-, Gallengangs-, Nieren-, von Gehirn-, Rückenmarks-, Nervenkrankheiten die Rede ist, daß dann aber plötzlich bei den Infektionskrankheiten ein ganz anderes Einteilungsprinzip zugrunde gelegt wird, so daß der Unterleibstypus nicht beim Darm, wo er sich doch wesentlich abspielt, sondern in der Nähe des Rückfallfiebers und der Influenza abgehandelt wird. So hat das Prinzip der Lokalisation der Krankheiten, das mit dem Umsturz der alten Humoralpathologie durch Vesal und Paracelsus begann, sich zuerst mit der Bestimmung der Regionen begnügte (Regionalismus — regionäre Pathologie), unter Morgagnis Einfluß, unter Laënnec und Dupuytren zur Organpathologie (Organizismus) fortschritt, durch Bichats Werk einzelne Organteile als Sitz der Krankheit in Betracht zog, und zuletzt in Virchows Cellularpathologie ausmündete, als die letzte Verfeinerung des Organizismus, die Zurückführung der Krankheit auf die Elemente des lebenden Körpers — so hat dieses Lokalisationsprinzip allerdings wenigstens auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten einen Stoß erlitten. Weder beim Gehirn, wohin der Name Typhus weist, noch bei der Milz, die das zuerst greifbare darbietet, noch bei dem Darm, dem stärkst veränderten Organ wird der Typhus abgehandelt, sondern unter anatomisch ganz disparaten Krankheiten unter dem Gesichtspunkt der Infektion, und man kann das verstehen, da doch im klinischen Bild die Darmerscheinungen völlig zurücktreten können.

Zwischen Bakteriologie und Cellularpathologie besteht kein Gegensatz. „Auch die Bakterien sind Zellen, und auch sie erzeugen durch ihre Lebenstätigkeit spezifische Stoffe, die bald als Gifte, bald als Fermente, zuweilen als Nährmittel wirken. Gerade durch diese Stoffe, nicht durch ihre mechanischen Wirkungen erlangen die Bakterien die große Bedeutung, welche ihnen in der Pathologie zugestanden werden muß“¹⁾. Daß die Bakterien Zellen seien, ist zwar noch nicht streng bewiesen, aber wir wissen es zur Zeit nicht anders und nicht besser. Was

¹⁾ A. 150.

in dieser Zelle Kern sei, steht immer noch nicht fest. „Es gibt kein anderes Leben als erbliches, insbesondere gibt es kein diskontinuierliches Leben, nur ein kontinuierliches, fortgepflanztes“ (Virchow), und als Träger dieses Lebens ist uns bisher nur die Zelle bekannt, also wird wohl auch die Bakterie eine Zelle sein. (P. d. Z. 11.)

Daß besonders die Serologie, diese Tochter der Bakteriologie, im Gefühl die Erbin der Humoralpathologie zu sein, heftig gegen die Cellularpathologie anrannte, ist uns heute fast selbstverständlich. Die flüssigen Bestandteile des Körpers gewannen große Bedeutung durch die mannigfaltigen Veränderungen des Serums bei Infektionen und Intoxikationen. Wenn auch die Zusammensetzung dieser Säfte wohl wieder von Zellen abhängig ist, so erheben sie sich durch ihre allgemeine Verbreitung zur Bedeutung konstitutioneller Eigenschaften. „Die Bedeutung der Gewebssäfte und des Blutserums schien eine Ära der Humoralpathologie heraufzuführen. In den Augen vieler hat daher die Serumtherapie die höchste Bedeutung erlangt. Sie ist in der Tat mit Anerkennung zu begrüßen. Und doch ergibt eine unbefangene Beurteilung und noch mehr eine sorgsame Untersuchung, daß alle diese Wirkungen nicht eintreten würden, wenn nicht Zellen vorhanden wären, welche den Stoffwechsel beherrschen und deren Tätigkeit die wirksamen Stoffe hervorbringt. Die spezifischen Stoffe des Serums und der Gewebssäfte werden überhaupt erst wirksam, wenn sie Zellen treffen, welche durch sie in ihrer Tätigkeit bestimmt werden“ (Virchow). Der Kampf entbrannte jedoch nicht um den Gegensatz zwischen Humores und Zellen, sondern um die Definition der Diphtherie, die für Virchow Membranbildung und Gewebstnekrose bedeutete, während Behring auf Brétonneau (1826) zurückging, der eine Krankheit mit einem supponierten Ansteckungsstoff meinte. Für Virchow gehörten Scharlachdiphtherie, Darmdiphtherie (z. B. bei Dysenterie und Sublimatvergiftung) und Hautdiphtherie beim Hospitalbrand auch zur Diphtherie, Kehlkopfcroup und Lähmungserscheinungen dagegen nicht, während der Begriff Brétonneaus und Behrings den Croup, die Rachenbräune und die Lähmung unter der ätiologischen Einheit zusammenfaßt und jene verschorfenden Entzündungen anderer Gebiete ausschließt.

„Virchow, der Magister mundi im anatomischen Denken, hat die medizinische Wissenschaft von vielen Irrtümern und falschen Vorurteilen gereinigt, und ich bin weit davon entfernt, seine überragende Bedeutung auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie verkleinern zu wollen. In bezug auf die Lehre von den Krankheitsursachen (Krankheitsätiologie) sah ich mich jedoch genötigt, ihn zu bekämpfen. Was speziell die Diphtherie angeht, so läßt sich leicht beweisen, daß nie und nimmer für diese Krankheit ein Heilmittel von der Natur des

Diphtherieantitoxins hätte gesucht und gefunden werden können von jemand, der auf dem Boden von Virchows Einteilung und Bezeichnung der Krankheiten stehen blieb.“ — „Das antitoxische Heilserum hätte schwerlich zur Anerkennung gebracht werden können, wenn Virchows Diphtheriebegriff in der Statistik der herrschende geblieben wäre!“¹⁾ Das ist unzweifelhaft richtig. Die neue Richtung konnte sich nur durchsetzen auf dem Boden einer vollständigen Umstellung, eines vollkommenen Frontwechsels. Die flüssigen Säfte des Körpers waren durch die cellulare Lehre über Gebühr in den Hintergrund gedrängt worden. Sie mußten wieder zur Geltung gebracht werden. Behrings Gedankengang auf dem Weg zur Entdeckung der Antitoxine gibt seinen Worten Recht, er ist unabhängig von cellularpathologischen Anschauungen. Er erklärte die günstige Heilwirkung des Jodoforms bei Wundkrankheiten nicht durch die antibakterielle Fähigkeit des Jodoforms, sondern durch Unschädlichmachung der giftigen Zersetzungsprodukte in den Wunden. Von nun an suchte er die Gifte der bakteriellen Infektion zu neutralisieren, er schuf den Begriff des Antitoxins. Ein weiterer Schritt führte zur Idee, daß die Immunität das Resultat der Entstehung eines Gegengiftes für ein Gift sei, welches im lebenden Organismus durch das infizierende Virus erzeugt werde. Unterdessen hatten Roux und Yersin das Diphtherietoxin hergestellt, mit dem sie die Diphtherieerscheinungen am Tier erzeugten, und Behring fand sodann 1890 das Antitoxin, das er nach seiner ursprünglichen Methode mit Jodoform und Jod erzeugt hatte. Gegenüber der Theorie, die die Ursache der Immunität in baktericiden Körperflüssigkeiten suchte (Fodor, Buchner, Nuttall, Bouchard 1887—1889), stand Behring von Anfang an auf dem chemischen Standpunkt der Antitoxine, und es ist zuzugeben, daß dieser mit der Cellularpathologie wenig zu tun hat.

Ob nun die Immunitätsreaktionen, die chemischen Leistungen des Plasma, ob die Bakteriolyse, die Agglutination, die Präcipitation, die Cytolyse, die Hämolyse mit der Wassermannschen Reaktion, die Anaphylaxie Lebenserscheinungen seien, das ist eine sehr schwierige Frage. Davon hängt es aber ab, ob wir auch Flüssigkeiten Leben zuschreiben dürfen, ob also Leben auch außer den Zellen und außerhalb der Zellen vorkommt. Wenn es also die Serologie gelüstet, sich pathologische Biologie zu nennen, so müßte sie die Berechtigung hierzu erst beweisen. Daß dagegen die Lehre der Phagocytose und die auf ihr aufgebaute Opsonin-, Aggressin- und Alexintheorie ganz cellularpathologisch sind, muß jedem einleuchten. Wenn das Leben weder chemisch noch physikalisch zu definieren ist, sondern sein Wesen im Werden, im Geschehen, in der Arbeit und Organisation liegt, besonders in den letzteren, dann können wir uns Leben nicht gut in Flüssig-

¹⁾ E. v. Behring, Gesammelte Abhandlungen. Neue Folge 1915, S. 30.

keiten vorstellen. Wenn wir dagegen in diesen Körperflüssigkeiten kolloidale Phasen sehen und den Kolloiden eine Struktur beilegen und das notwendige Substrat des Lebens in den Kolloiden, dieser Welt der unbegrenzten chemischen Möglichkeiten, erblicken, so können wir uns auch zu einer solchen Vorstellung erheben. Aber dann müßten wir uns nach neuen Zeichen des Lebens umsehen und könnten die bisherigen, als da sind: selbständige Ernährung und Wachstum, Reizbarkeit, Bewegung, gleichartige Vermehrung, Erhaltung der Form trotz des Stoffwechsels (Stoffaufnahme, -umbau, -ausscheidung), Vererbung und Variation (Abwandlung und Spielart) nicht mehr gebrauchen. Legen wir diese Zeichen als Maßstäbe des Lebens an die oben aufgeführten Reaktionen, so halten sie ihnen gewiß nicht stand. Da wir aber nicht wissen, was das Leben ist, sondern es nur hinter den Erscheinungen ahnen, so sind wir zu seiner Beurteilung einzig auf die äußeren Zeichen angewiesen.

Beherrscht von Pflügers Idee, daß die Zelle ein höchst zusammengesetztes, aber einziges und einheitliches Molekül verkörpere, sah Ehrlich in den Seitenketten Teile eines Moleküls, dagegen in der Abstoßung und Regeneration derselben machte er eine Anleihe beim Zellbegriff. Also ist die Seitenkettentheorie der Immunität ein gutes Stück Cellularpathologie, und es ist historisch erwiesen, daß die Idee der Superregeneration der Seitenketten, eine rein morphologische Vorstellung, von Weigert stammt, der bekanntlich ein unbedingter Anhänger der Cellularpathologie war. Diese Beweisführung hindert uns nicht, gerade in der Verquickung des chemischen Gleichnisses des Leistungskerns mit dem morphologischen Bilde der Zelle den schwachen Punkt der Theorie zu erblicken (P. d. Z. 5).

Während Ehrlich den Reaktionsvorgang auf Antigene mit Ersatz und Überersatz von Verbrauchtem in das Zellprotoplasma verlegt, spielt sich dieser Vorgang für Sahli¹⁾ im Blut und in Gewebsflüssigkeiten ab. Die antikörpersezernierenden Zellen werden von den Antigenen nicht direkt getroffen, sondern reagieren nur physiologisch auf die Veränderung des Blutes und der Gewebe, wenn der Konzentrationspiegel der Antikörper sinkt. Während also Ehrlich cellularpathologisch denkt, steht Sahli in der Humoralpathologie, doch auch er spricht von antikörpersezernierenden Zellen und von der begrenzten Leistungsfähigkeit der antikörperbildenden Zellen. Diese Antikörperbildung ist für ihn nichts anderes als eine Form der physiologischen Blutregeneration und Überregeneration. Sämtliche Zellen des Körpers sind an der Sekretion und Regeneration des Blutes und somit auch an der Antikörperbildung beteiligt. Man sieht an diesem Beispiel so recht, daß, wer sich zur Humoralpathologie bekennt, deswegen noch

¹⁾ Schweiz. med. Wochenschr. 1920, Nr. 50 u. 51.

nicht mit der Cellularpathologie in Widerspruch zu geraten braucht, weil ja Virchow in der Tat die Humoralpathologie nicht ausschloß, sondern sie vielmehr mit der Solidarpathologie zu einer höheren Einheit in der Cellularpathologie verband. Um diese zu erschüttern, müßte der Nachweis erbracht werden, daß die Veränderung der Säfte selbständige und von den Zellen unabhängige Vorgänge seien, ja, daß sie die Grundlage und Voraussetzung aller Lebenserscheinungen seien.

Zum Kern der Cellularpathologie gehört die Autonomie der Zelle. Jedes Tier ist die Summe vitaler Einheiten, deren jede den vollen Charakter des Lebens trägt. Die Zellen besitzen auch im föderativen Verband Selbständigkeit und Selbstbestimmungsfähigkeit; sie sind autonom. Die Cellularpathologie beruht auf dem Grundsatz der Gleichberechtigung und Gleichbedeutung aller Zellen nach Art eines föderativen Freistaates ohne Vorrechte. Rickers Relationspathologie, gleichsam eine Erneuerung der Neuropathologie, erhebt dagegen Einspruch: Die Reizbarkeit werde nur durch Nerven vermittelt. Das Nervensystem stehe im Mittelpunkt. Die Rolle der Zelle sei nur passiv und abhängig von dem durch das Nervensystem beherrschten Kreislauf und seinen Störungen. Bei aller Würdigung der Kreislaufstörungen durch vasomotorische Einflüsse ist aber doch den Zellen hinsichtlich des Stoffwechsels eine weitgehende Selbständigkeit zuzusprechen. Wie sich auch die Stellung der Granula und Plasmosomen Arnolds¹⁾ zu den Mitochondrien noch gestalten mag, bewiesen ist doch, daß die Zellen aus zugeführten Stoffen selbsttätig Fette, Glykogen, Kalk, Pigmente, Eisen in besonderen Assimilationsorganen zu bilden vermögen. Zwar mag die Autonomie freier Zellen des Blutes und der Lymphe und der Gewebe durch Einflüsse ihrer Umgebung beeinträchtigt sein, zwar mögen sie auch in den Vorgängen der Emigration und Chemotaxis den Bedürfnissen des Organismus dienstbar gemacht werden, so haben wir doch andererseits in der Transplantation und Explantation so fabelhafte Zeugen der Autonomie, wie man sie doch früher kaum geahnt hätte. Die ans Wunderbare grenzenden Versuche über die Wiederbelebungsfähigkeit und das Überleben von Flimmerepithel, Leukocyten, besonders Wanderzellen, Muskeln, Spermatozoen, Periost, Hornhaut, Epidermis weisen mit Bestimmtheit auf ein Eigenleben, eine *vita propria* der einzelnen Teile²⁾. Wenn in der Gewebeskultur embryonale Herzmuskelzellen sich acht Tage lang im Herzrhythmus kontrahieren, wenn Nervenzellen ihre Neuriten als Fortsätze ausstoßen, wenn Muskelzellen aus der Aortenwand ihresgleichen erzeugen, so beweisen sie damit höchste Lebensleistungen in völliger Isolierung. Wie zielbewußt diese Gewebskulturen für die Frage der Zellenautonomie unter-

¹⁾ Über Plasmastrukturen und ihre funktionelle Bedeutung. Jena 1914.

²⁾ Ernst, Tod und Nekrose, Krehl-Marchand 3, 2, 1921.

nommen werden, zeigt Burrows Schluß aus seinen Untersuchungen an Herzmuskelzellen, daß damit die myogene Theorie des Herzschlages bewiesen sei. Ganz allgemein wird die Gewebekultur als die unmittelbare Anschauung der Selbstdifferenzierung aufgefaßt. (P. d. Z. 80.) Wenn transplantierte Organe (Schilddrüsen, Keimdrüsen) trotz aufgehobener Verbindung mit Gefäßen und Nerven ihre spezifische Wirkung entfalten und normale Organe zu ersetzen vermögen, so zeigt das, daß das Nervensystem den Ablauf der Lebensvorgänge nicht beherrscht, sondern nur ordnet und regelt. Das gilt für die Ernährung, Absonderung, organische Gestaltung und krankhafte Ablagerungen. Aus Versuchen von Barfurth und Rubin an Axolotl- und Froschlarven geht hervor, daß der Eintritt der Regeneration unabhängig vom Nervensystem sich vollzieht, und die Entwicklung im Stadium der Selbstdifferenzierung (organbildende Entwicklung) geschieht auch unabhängig von der Zirkulation (Born). Das sind alles Zeugnisse für eine Selbständigkeit der Zelle, die Virchow noch gar nicht zu Gebote standen, und die er sicherlich für seine Anschauung verwertet haben würde. (P. d. Z. 75.)

Was aber kann autonomer sein, d. h. seinen eigenen Gesetzen eigenmächtiger folgen als die Geschwulstzelle, die nicht nur einen Staat im Staat, gleichsam eine Enklave gründet, sondern sich geradezu feindselig und zerstörend nach Art eines Parasiten gegen ihre Umgebung wendet?

Die Gleichstellung der einzelligen Tiere (Infusorien usw.) mit einfachen Zellen des Metazoenkörpers, an die wir durch die phylogenetische Betrachtung so sehr gewöhnt worden sind und die in der Vergleichung von Amöben und Leukocyten so viel Verlockendes hat, ist freilich von Whitman angefochten worden. Er weist auf die hohe Ausbildung einzelner Organellen, an den Besitz eines Mundes, eines Pharynx, Verdauungstraktes, Afters, contractiler Myonemen, eines koordiniert arbeitenden Wimper- und Membranellenapparates hin, die den Organisationen recht hochstehender Metazoen ähnlich sind. Darnach wäre der einzellige Organismus zwar wohl eine Zelle, aber kein elementarer, sondern höchst zusammengesetzter Organismus. Uns scheint die Extensität der Differenzierung, die Vielseitigkeit der Anlagen und erworbener Organellen der Einzelligen auf der anderen Seite aufgewogen zu werden durch die Intensität vielseitiger und tiefgreifender Organisation etwa der Nervenzellen eines Metazoen. (P. d. Z. 77.)

Nach dieser kritischen Betrachtung und Würdigung der verschiedensten Stimmen kommen wir zum Schluß, daß sicherlich die celluläre Betrachtungsweise auch in ihrer physikalisch und chemisch vertieften und erweiterten Form der „Pathologie der Zelle“ nicht alle Rätsel des Lebens löst und gewiß nicht die einzig mögliche ist. Wer besonders nach der Leistungsfähigkeit der Organe fragt, der braucht der Zelle auf seinem Wege nicht zu begegnen. In allen Fragen des Zuges,

des Druckes, der Elastizität, der Dehnung, der Reibung, der Reizübertragung und Reizvermittlung erfahren wir wenig durch morphologische Betrachtung der Zelle, und wenden uns zur physiologischen Betrachtung der Zellkomplexe, die zur gemeinsamen Organisation verbunden sind. Die Anatomie schließt die Physiologie nicht aus, aber wohl setzt die Physiologie die Anatomie voraus. Unsere Aufgabe ist die Kunst, morphologische Anschauung mit physiologischem Denken zu verschmelzen. Andererseits können wir zur Feststellung allgemeiner Gesetze der krankhaften Lebensvorgänge die celluläre Forschungsrichtung nicht entbehren. Im Einklang mit dem Satz des Plinius: *In minimis latet natura* verkündet Virchow, daß im einfachen und kleinsten sich das Gesetz am deutlichsten offenbare, wogegen der Einwand nicht unberechtigt ist, daß die Zellenlehre wie andere Theorien die zu erklärende Eigenschaft von den Organismen und Organen auf hypothetische kleinste organische Gebilde überträgt und sich so der Erklärung entzieht etwa nach Art der Kosmozoentheorie, welche die unbequeme Frage nach der Entstehung des ersten Lebens einfach auf andere Himmelskörper abwälzt und sich damit der Verlegenheit entwindet. Natürlich mußten zuerst gewisse Voraussetzungen und unerläßliche Bedingungen für das Leben erfüllt sein, wie die Bildung der Eiweißkolloide, aber dazu mußte die „Organisation“ in Form der Zellbildung kommen, weil das Leben an die Zellorganisation geknüpft ist. Aber auch dann, wenn die Zellorganisation nicht die einzige Form des Lebendigen sein sollte, so bliebe der Grundgedanke der Zellenlehre doch erhalten.

Sahli erwähnt ein Buch von E. E. Fournier d'Albe: „Zwei neue Welten“, in welchem „der Verfasser neben der unseren Sinnen direkt zugänglichen Welt noch eine Suprawelt als Inhalt einer gedanklich ins Unendliche erweiterten Astronomie und eine Infrawelt als Welt des unendlich Kleinen, nämlich der Atome und Moleküle unterscheidet, auf welche die Gesetze der Astronomie unter Verkleinerung der Dimensionen ebenfalls Anwendung finden, und fühlt sich versucht, der Darstellung dieses Autors die Welt der Kolloide als eine dritte neue Welt hinzuzufügen, die Welt der unbegrenzten chemischen Möglichkeiten. Diese unendliche Mannigfaltigkeit der Welt der Kolloide hat ihren Hauptgrund darin, daß die Möglichkeit kolloidchemischer Verbindungen nicht mehr bloß durch die einfachen Gesetze der Stoechiometrie und der Valenzen begrenzt ist, sondern auch von den unendlich variierbaren Bedingungen der Oberflächenkräfte, der Oberflächenspannung, der elektrischen Oberflächenladungen und der Adsorption sowie der Elektrolytwirkungen beherrscht wird. Die daraus resultierende Variabilität der Entstehung und Trennung von Molekülkomplexen und Micellen kennt keine Grenzen mehr.“ Dies gilt um so

mehr, als Abderhalden gezeigt hat, daß im Bereich der Eiweißkörper die Mannigfaltigkeit des Möglichen und des Bestehenden schon vom Standpunkt der reinen Chemie aus fast unendlich groß ist. Er berechnet, daß schon aus 7 an der Struktur der Eiweißkörper sich beteiligenden Aminosäuren, je nach der stereochemischen Anordnung der Komponenten nach den Regeln der Permutationslehre nicht weniger als 5040 strukturisomere Polypeptide entstehen können, und daß bei der Vermehrung der in Wirkung tretenden Aminosäuren auf die Zahl 20 in ähnlicher Weise $21\frac{1}{2}$ Trillionen Polypeptide zustande kommen können. In dieser schwindelnden Mannigfaltigkeit der Eiweißsubstanzen bildet für uns die Zelle auch sub specie infinitatis einen Halt- und Ruhepunkt, eine Stufe der Organisation, eine mögliche, ja notwendige Form des Lebendigen, das vielleicht in verschiedenen Stufen und Graden sich auswirkt.

Zum Schluß ein Glaubensbekenntnis: „Was für eine Philosophie man wähle, hängt davon ab, was man für ein Mensch ist“ [Fichte¹⁾]. Wie sich einer zur Cellularpathologie stellt, hängt davon ab, wie sein Vorstellungsvermögen beschaffen, wes Geistes Kind er ist. Wir halten uns an den Meister:

Wundt²⁾ unterscheidet bei Phantasiebegabung und Verstandesanlage je 2 Hauptrichtungen: Bald verleiht die individuelle Phantasie den Vorstellungen lebendige Anschaulichkeit (anschauliche Phantasie), bald führt sie mannigfache Kombinationen der Vorstellungen aus (kombinierende Phantasie). Je größer die sinnliche Stärke der einzelnen Vorstellungen, um so schwerer wird es der Apperzeption, zwischen mannigfachen Vorstellungen zu wechseln. Die individuelle Verstandesanlage unterscheidet sich nach der vorwiegenden Richtung der apperzeptiven Verbindungen: Der induktive Verstand verbindet die einzelnen Tatsachen zu begrifflichen Formen, sammelt Erfahrungen und entwickelt aus ihnen begriffliche Generalisationen; der deduktive Verstand ordnet das Einzelne den durch das Denken erzeugten begrifflichen Formen unter, zieht aus allgemeinen Begriffen und Regeln Folgerungen und zerlegt ein allgemeines Prinzip in seine einzelnen Fälle und Anwendungen. Die wichtigsten Unterschiede der geistigen Richtung entspringen aus der Verbindung bestimmter Eigenschaften der Phantasie mit bestimmten Anlagen des Verstandes. Die hieraus entspringende geistige Disposition nennt man das Talent. Aus der Verbindung der beiden Richtungen der Phantasie mit den beiden Richtungen des Verstandes ergeben sich 4 Formen des Talent: Die induktive Anlage in Verbindung mit der anschaulichen Phantasie bildet das beobachtende Talent des beobachtenden Naturforschers, des Mannes der praktischen Lebenserfahrung und befähigt den Dichter und Künstler, seinen Gestalten Lebenswahrheit zu verleihen. Die induktive Anlage im Verein mit kombinierender Phantasie bildet das erfinderische Talent des Entdeckers und Erfinders in Technik und Wissenschaft und befähigt Dichter und Künstler zur Komposition, zur zweckmäßigen Verbindung und Anordnung der Teile des Kunstwerks. Die deduktive Anlage im Verein mit anschaulicher Phantasie bildet das zergliedernde

¹⁾ Erste Einleitung in die Wissenschaftslehre. Sämtl. Werke Bd. I, S. 434.

²⁾ Grundzüge der physiologischen Psychologie, III. Bd., 6. Aufl., 1911, S. 611.

Talent des systematischen Naturforschers und zwar wiegt beim morphologischen Systematiker (Linné, Cuvier) die anschauliche, beim Geometer (Gauss, Steiner) die zergliedernde Seite vor. Aus der deduktiven Anlage im Verein mit kombinierender Phantasie entspringt das spekulative Talent des Philosophen und Mathematikers, mit dem Übergewicht der kombinierenden Phantasie beim ersteren, des deduktiven Verstandes beim letzteren. Gibt es auch Vereinigungen dieser Formen, so sind doch entgegengesetzte Richtungen der Phantasie und des Verstandes meist getrennt, also das beobachtende und das spekulative — das erfinderische und das zergliedernde Talent. Hier liegt die Quelle von Goethes Abneigung gegen Physiker und Mathematiker, im Grunde auch gegen Philosophie; von der Richtung der Begabung hängt es auch ab, ob sich einer zur Relativitätstheorie bekennen kann oder nicht. Hier liegen auch die Wurzeln zum Verständnis mancher Rassenunterschiede der Begabung, die zwar wohl bekannt sind, aber in unserem Urteil zu wenig gewürdigt werden.

Es leuchtet ein, daß von diesen Talenten das beobachtende, welches der anschaulichen Phantasie und der induktiven Verstandesanlage entspringt, sich am meisten zur Zellenlehre und Cellularpathologie, welche ein Prinzip der Anschauung ist, hingezogen fühlen wird. Die Anschauung ist aber die unmittelbare (intuitive) Erfassung der Wirklichkeit in ihrer vollen Sinnenfälligkeit und letzten Endes muß sich alles Denken direkt oder indirekt auf Anschauungen, also auf Sinnlichkeit beziehen, weil uns auf andere Weise kein Gegenstand gegeben werden kann (Kant).

Wie man Unterschiede der Gedächtnisleistungen (Wundt, S. 563) nach einem visuellen und einem akustisch-motorischen Typus aufgestellt hat, so rechnen Psychologie und Pädagogik schon längst mit 3 Sinnes-, Anschauungs- und Vorstellungstypen. Der optische (visuelle) Typus bevorzugt Gesichtswahrnehmungen und faßt den Gegenstand nach Form, Größe, Farbe „und sieht seine Ideen mit Augen“¹⁾. Beim akustischen (auditiven) Typus herrschen die Gehörs Wahrnehmungen vor. Er merkt sich die Worte nach den Lauten der Sprache, nicht nach dem Schriftbild, wie der erste. Der motorische (kinästhetische) Typus verläßt sich auf die beim Lernen erzeugten Tast- und Bewegungserscheinungen in den Sprachwerkzeugen. Da die Vorstellungen Nachbilder und Erinnerungsbilder des wahrgenommenen Gegenstandes sind, die in der Seele zurückbleiben, nachdem der äußere Reiz zu wirken aufgehört hat, so sind sie von der Art der Wahrnehmung bestimmt. Je visueller diese betont war, um so anschaulicher wird die Vorstellung sein müssen.

Das alles ist selbstverständlich für den, der es überdacht hat. Wer seine Schüler mit persönlicher Anteilnahme betrachtet und prüft, bringt bald eines jeden Vorstellungstypus heraus und ahnt die Richtung, die er einschlagen wird. Dem einen ist ein Gewebeschnitt eine Offenbarung von Wundern, ein Drama mit den Zellen als handelnden Personen²⁾, dem andern ein toter, spröder Stoff, der ihm nichts sagt, da er keinen Blick dafür hat. Wer aber „zum Sehen geboren, zum

¹⁾ Goethe hat sich als Augenmensch bekannt und in den Sprüchen in Prosa (Natur, Aphorismen) unzählige Zeugnisse dafür abgelegt.

²⁾ „Wo habe ich denn die Lebenskraft sichtbar auftreten lassen? Auf meinem Theater war kein Platz für ihr Spiel. Meine Personen sind die Zellen und zwar die selbsttätigen, nicht die durch einen besonderen Spiritus in Bewegung gesetzten.“ (A. 79, 7).

Schauen bestellt“ ist, dem werden Zellenlehre und Cellularpathologie einen reichen Schatz, ein „Prinzip der Anschauung“, der *θεωρία* bedeuten.

Anmerkung: Dieser Abhandlung sind die 1. (1858) und 4. (1871) Auflage von Virchows Cellularpathologie zugrunde gelegt, außerdem seine von ihm daselbst angeführten Arbeiten in V.s Archiv, in den Gesammelten Abhandlungen (Frankfurt 1856), in den Verhandlungen der physikalisch-medizin. Gesellschaft in Würzburg (1850—1862), im Werk über die krankhaften Geschwülste 1863—1865, im Handbuch der spez. Pathologie und Therapie 1854.

Abkürzungen: V. = Virchow; A. = Virchows Archiv; P. d. Z. = Pathologie der Zelle von P. Ernst in Krehl-Marchands Hdb. d. allg. Pathol. Bd. III, 1 (1915), wo auch die angeführte Literatur zu finden ist.
