

(Pathologisches Institut der Universität Berlin [Direktor Prof. O. Lubarsch].)

Edwin Goldmanns Untersuchungen über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses auf Grund nachgelassener Präparate dargestellt und durch neue Versuche ergänzt.

Von

Max H. Kuczynski.

(Aus der der Vergleichend Pathologischen Abteilung angegliederten Edwin-Goldmann-Stiftung.)

Mit 41 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Juli 1922.)

Im August 1913 starb Professor *Edwin Goldmann*¹⁾. Eine glänzende Entwicklung wissenschaftlicher Leistungen wurde in wahrhaft tragischem Abschluß durch eine Macht gehemmt, deren endliche Überwindung recht eigentlich Inhalt und Ziel seines Lebens gewesen ist. *Edwin Goldmann*, eine nach innen gekehrte Persönlichkeit, ein leidenschaftlicher Arzt, ein Schüler *Paul Ehrlichs*. Nur wenn wir dieser Umstände gerecht werden, vermögen wir sein Streben und sein Leben zu begreifen.

Die Selbstbesinnung trieb ihn zur deutschen Wissenschaft, deren Hang zu beinahe kleinlicher Genauigkeit und Erschöpfung selbstgestellter Aufgaben seinem Wesen entsprach. Aber Herkunft und Erziehung schufen das gesunde Gegengewicht und gerade die Freude am Schönen, der wohl entwickelte Sinn für künstlerische Harmonie kamen auch dem Gehalt und der Form seines Schaffens zugute. Ärztliche Tätigkeit führte ihn zur Betrachtung und zur Forschung. Diese aber mußte ihm stets wieder im ärztlichen Beruf münden. Daher stammt seine Abneigung

¹⁾ 9 Jahre nach dem Tode *Edwin Goldmanns* und nach so würdigen wie zahlreichen Nachrufen wollen wir es nicht erneut unternehmen, hier sein Leben zu umreißen. Es soll nur dem Leser das Wichtigste von den Angaben über sein Leben in das Gedächtnis zurückgerufen werden. Er ist am 12. November 1863 in Südafrika geboren. Dort verbrachte er seine erste Jugend, um später in Deutschland und zwar in Breslau und Freiburg zu studieren. Hier promovierte er mit einer experimentellen Arbeit zur Cystinurie und Schwefelausscheidung im Harn unter *Baumann*. *Weigert* vermittelte ihm die Grundlagen seiner hervorragenden mikroskopischen Leistungen. Von 1888 an blieb er der Universität Freiburg treu, zuerst als Assistent bei *Kraske*, dann Privatdozent (1892), und seit 1897 Leiter der chirurgischen Abteilung des Diakonissenhauses. Die wichtigsten Arbeiten dieser Epoche werden wir Gelegenheit haben, im Text genauer zu erwähnen. Nachdem 1911 bereits *Goldmann* sich ein Auge wegen eines chorioidalen Sarkoms entfernen lassen mußte, erlag er dem Leiden am 12. August 1913.

gegen billige spekulative Ausschreitungen. Jede Beschreibung ist schon durch das Mittel des Wortes und dann durch die gewählte Anordnung ein gut Teil Deutung. Das hypothetisch-analogienhafte Denken des Menschen, wie es *Kant* gekennzeichnet hat, schließt so viele Gefahren in sich, daß Selbstbeschränkung zur Notwendigkeit und zum Verdienst wird. Am Schlusse der „Studien zur Biologie bössartiger Neubildungen“ lesen wir denn: „Sehr wohl bin ich mir der Unvollkommenheit meiner obigen Untersuchungen bewußt. Wer, wie ich, neben einer zeitraubenden praktischen Tätigkeit unter den ungünstigsten äußeren Bedingungen seinem Forschertriebe nachzugehen gezwungen ist, muß es mit Geduld tragen, daß ihm nur die Schaffung von Bruchstücken vergönnt ist. Dem aufmerksamen Leser wird es nicht entgangen sein, wie groß die Ver-suchung für mich gewesen ist, manche Ergebnisse meiner Untersuchungen zu verallgemeinern. Ich habe es aber geflissentlich vermieden, auf hypothetische Spekulationen über das Wesen der malignen Tumoren mich einzulassen, in der Erkenntnis, daß die Mitteilung von Tatsachen und von Methoden zur Erlangung neuer Tatsachen auch ein Verdienst in sich schließt.“

Als Arzt betreibt *Goldmann* im Sinne *Bacon's* das *dissecare naturam*, die Analyse der Natur. Hier zeigt sich der große Einfluß englischer Erziehung und englischen Geisteslebens. Er fließt in eines zusammen mit seinem ärztlichen Leben. Arzt sein heißt Helfen. Wissen heißt Handeln. Wissen ist „*scire per causas*“ wie bei Aristoteles. Wir werden auf *Bacon* geführt: In der Wissenschaft ist das Ziel des Menschen einmal, „Form“, „Wesen“, wirkende Natur oder die Quelle des Entstehens der beobachteten dinghaften Eigenschaften zu finden — dies ist der aufsteigende Teil ab *experientia ad axiomata* —; der andere ist die „*ars inveniendi*“ ab *axiomatibus ad nova inventa*, der operative *Bacon's*, der Weg des handelnden, helfenden wissenschaftlichen Arztes. *E. von Aster* hat letzthin diesen Grundgedanken der englischen Philosophie, der wohl auch *Goldmann* zukommt, entwickelt.

In gleichem Sinne arbeitete *Ehrlich*. Sein riesenhaftes wissenschaftliches Werk erforscht auf der einen Seite „den Mechanismus“ der biologischen Vorgänge, auf der anderen greift er, dergestalt gerüstet, an und ein, zum Nutzen des Menschen.

Goldmann war schon durch seine berufliche Tätigkeit auf das Problem der kausalen Tumorgenese hingewiesen. Seine Habilitationsschrift zeigt, daß er sich frühzeitig eingehender mit diesem Fragenkreis beschäftigt hat. Aber seine eigentlich bedeutungsvollen Arbeiten setzen erst nach der Jahrhundertwende ein, als *Ehrlich* an seinem Frankfurter Institut systematisch an die Erforschung des Krebsproblemcs ging (vgl. hierzu *H. Apolant* 1914, p. 361f). Ebenso ergibt sich schon rein äußerlich die Beziehung der *Goldmann'schen* Untersuchungen über „vitale Färbung“

zu dem Wirken *Ehrlichs* aus dem Umstande, daß *Ehrlich* selbst zuerst das Pyrrolblau dargestellt hat, von dem die Experimente *Goldmanns* ihren Ausgang nahmen. *Goldmann* hat auch wiederholt, z. B. in seinem Vortrag (1912) über „Vitale Färbung und Chemotherapie“, *Ehrlich* als den Vater jeglicher, wie auch der modernen vitalen Färbung gefeiert. Wesentlicher ist, daß *Goldmann* es in meisterlicher Weise verstanden hat, sich die großartige *Ehrlichsche* Vorstellungswelt zu eigen zu machen. Die Wichtigkeit dieses Gesichtspunktes ergibt sich sofort, wenn wir uns erinnern, welche überragende Bedeutung der Lebendfärbung in dem *Ehrlichschen* Theoriengebäude zukommt. Er erwartete (Über die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz (Deutsche med. Wochenschr. 1886, Nr 4), „daß die schwierigen bedeutungsvollen Fragen des Zellebens, die jeder anderen Untersuchungsweise trotzen, nur auf diesem Wege einer befriedigenden Lösung entgegenstehen“. Wie überaus große Hoffnungen auch *Goldmann* hinsichtlich der Lösung des therapeutischen Krebsproblems in diesem Sinne hegte, zeigen die Schlußworte des erwähnten Vortrages.

Es ist nur natürlich, daß die ursprünglichen Vorstellungen *Ehrlichs* und seiner Mitarbeiter vom Wesen der vitalen Färbung sich gerade für die sauren Farbstoffe gründlich wandeln mußten. Mit *Schulemann* (besonders 1917 Biochem. Zeitschr. 80. Bd.) unterscheiden wir die örtliche und die allgemeine Färbung. „Die Allgemeinfärbung ist auf die als Elektrolyte gelösten Farbstoffe beschränkt bzw. auf den diffusionsfähigen Anteil der semikolloiden Farbstofflösungen.“ Die neben der Farbstoffverteilung für die Entstehung der Lebendfärbung maßgebliche Speicherung innerhalb der Zelle verbindet sich mit fortschreitender Bildung bzw. Vergrößerung der Molekülaggregate. Zwischen örtlicher und allgemeiner Färbung bestehen keine scharfen Grenzen. „Es kann durch Erhöhung der Diffusionsgeschwindigkeit eines Farbstoffes — etwa durch fortschreitende Sulfonierung — ein Farbstoff in seiner Vitalfärbungsvermögen geändert werden, er kann stufenweise vom nur lokal vital färbenden Farbstoff zum histologisch gut allgemeinfärbenden, ja, bis zum schnell den Körper durcheilenden gar nicht gespeicherten hindurchgeführt werden (*Schulemann* l. c.).

Ruhland hat für pflanzliche Zelle entwickelt, daß die Teilchengröße der Farbstoffe für den färberischen Erfolg ausschlaggebend ist, je nachdem diese nämlich die Gele der als Ultrafilter wirkenden Plasmahaut zu durchtreten vermögen oder nicht (vgl. *Ruhland*, Hdb. d. Biol. Arbeitsmethoden. XI (II), 2, S. 187ff. 1921). Für das Gebiet der sauren Farbstoffe und die tierischen vitalgefärbten Zellen des histiocytären Typs haben *Evans* und *Schulemann* (Fol. hämat. XIX, 207ff. 1915) diese Theorie abgelehnt unter ausdrücklicher Würdigung der Möglichkeit ihrer Gültigkeit für andere Verhältnisse.

Aber die Theorie der Lebendfärbung, welche ausgezeichnete Darstellungen von autoritativer Seite erfahren hat (v. Möllendorf, Erg. Physiol. XVIII. 1920) interessiert uns hier nur mittelbar. Es ergeben sich uns zwei prinzipielle Betrachtungsweisen bei der Durchführung von Versuchen vitaler Färbung. Einmal kann man, wie eben angedeutet, die Gesetze erforschen, denen der Farbein- und austritt aus der Zelle unterliegt und daraus auch die Gesetze ihrer Verteilung im Tierkörper, soweit dies ohne vielleicht immer noch daneben wirksam denkbare chemische Affinitäten gangbar ist, ableiten. Oder man benutzt die Lebendfärbung gewissermaßen dazu, bestimmte, eben die rein erfahrungsgemäß färbbaren Zellen „abzustempeln“ und so ihr Schicksal zu verfolgen und aus der Beobachtung auf gewisse Wirkungen Schlüsse zu ziehen, die von den färbbaren Zellen ausgehen. In Erweiterung der ersteren Möglichkeit kann man aus dem zu den Farbstoffen bekannter Art parallelem Verhalten gewisser körpereigner Substanzen Analogieschlüsse hinsichtlich des Mechanismus ihrer Verarbeitung ziehen, die experimentell weiter zu prüfen sind und bereits u. a. durch die Beobachtungen *Goldmanns* und *Schulemanns* wertvolle Grundlagen erhalten haben, auf die wir später eingehen müssen.

Dagegen ist die Methode der Kennzeichnung bestimmter Zellen durch Speicherung gefärbter Inhaltsstoffe eigentlich eine sehr alte, und sie hat bei pathologischen Untersuchungen eine beinahe größere Rolle gespielt, als die Erforschung der Änderung des Verhaltens der Lebendfärbung unter zellschädigendem Einfluß (*Groß, Suzuki, Goldmann*).

Am interessantesten, wenn auch nicht die ältesten, sind in dieser Richtung wohl die Angaben von *J. Cohnheim* (1867) in seiner klassischen Arbeit über Entzündung und Eiterung. Es gelang ihm, durch Einspritzung von Carminsäure oder Anilinblau in den Lymphsack von Fröschen an mehreren Tagen hintereinander eine Färbung beweglicher Blutzellen zu erzielen und — nach Erregung einer Keratitis — diese „vital gefärbten Zellen“ unter den Eiterkörperchen der Hornhaut nachzuweisen. Den gleichen Erfolg hatte die Injektion des Farbstoffes in die Blutbahn. *Cohnheim* schloß aus diesen Experimenten in bekannter Weise „Etliche Eiterkörperchen in der entzündeten Hornhaut sind vorher farblose Blutkörperchen gewesen, sie sind aus den Blutgefäßen in die Hornhaut hineingedrungen“. Genau den gleichen methodischen Weg sehen wir *Goldmann* z. B. beim Studium der tuberkulösen Infektion der Maus gehen, wenn er durch die Vitalfärbung feststellt, „daß die Verbreitung der intraperitoneal eingebrachten Bacillen im wesentlichen auf dem Lymphwege erfolgt und zwar durch Zellen, die vitale Granulafärbung annehmen und von den Tâches laiteuses in letzter Instanz abstammen“ (Neue Untersuchungen S. 63. 1912).

Wir glaubten bei dieser für viele späteren paradigmatischen Untersuchung *Cohnheims* um so eher verweilen zu dürfen, als in neuester Zeit

Schulemann (l. c. 1917) geneigt ist, eine strenge Abgrenzung der eigentlichen Phagocytose (Teilchengröße $75-15\mu\mu$) gegen die Aufnahme feinerer und feinsten Teilchen (Teilchengröße vom Ion bis zu $75\mu\mu$) überhaupt abzulehnen. Er bezeichnet demgemäß die Aufnahme feinsten Teilchen ebenso als Phagocytose wie die größerer. Gleichzeitig gibt *Schulemann* uns besonders wichtige Hinweise auf Beziehungen zwischen phagocytärer Tätigkeit der histiocytären und funktionell gleichwertiger Zellformen und ihrer Färbbarkeit durch Vitalfarbstoffe. Auch hier ist, wie wir später sehen werden, ein Moment von zentraler Bedeutung für das Verständnis der Versuchserfolge gegeben, welches manche Ausführungen *Goldmanns* in ein neues Licht rückt.

Goldmann stand mitten in seiner Zeit. Wie dies aus seinen Arbeiten hervorgeht, schuf er aus eigenem, und es blieb dem Kritiker die Aufgabe festzustellen, wer vor und neben ihm ähnliche Wege gegangen ist, worin er fehlte. Seine Forschungen sind in höchstem Maße durch Kontinuität ausgezeichnet. Aufgabe fügt sich an Aufgabe. Da ist es nur natürlich und macht wenig aus, daß *Goldmann* trotz seiner großen Vorsicht im Schlußfolgern und seiner äußersten Zurückhaltung im Verallgemeinern in einzelnen Vorstellungen und Deutungen irrte.

Der Fluß seines Schaffens ist jäh unterbrochen. Er konnte noch auf dem 30. Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden über neue Versuche und Beobachtungen, den Verdauungsvorgang im Lichte der vitalen Färbung betreffend, berichten, um kurz darauf einem Melanosarkom zu erliegen. Nachdem die Arbeit viele Jahre geruht hatte — der Tod *Ehrlichs* und der Krieg hat die beabsichtigte Weiterführung verhindert, schufen seine Verwandten und Freunde in pietätvoller Weise eine Gedächtnisstiftung zur Fortführung seiner wissenschaftlichen Arbeit. Im Verfolg dieser langwierigen Bestrebungen wurde eine entsprechende Stiftung Herrn Geh.-Rat *Lubarsch* überwiesen, der sie mit Zustimmung des Kultusministeriums dem pathologischen Institute angliederte und den Schreiber dieser Zeilen mit der weiteren Arbeit betraute. So gelangte auch das nachgelassene Material *Goldmanns*, bislang treu behütet von Fräulein *Schmelcher*, an uns. Da eine erweiterte Veröffentlichung des Wiesbadener Vortrages mir auf Grund des vorliegenden Schatzes an Präparaten nicht möglich erschien, galt es, zunächst die Versuche im Sinne des Verstorbenen auszubauen. Dies erwies sich als äußerst schwierig, weil sehr wenig Bemerkungen von seiner Hand nur vorlagen, vieles wichtige nach den Angaben von Fräulein *Schmelcher* sofort beseitigt war, aber das rettende Gedächtnis bei der Länge der Zeit und der Fülle anderer Eindrücke versagen mußte. Dies darf ich als einen Hauptgrund für die Unzulänglichkeit des Beigebrachten wohl zur Entschuldigung anführen. Jedoch mußte ein vorläufiger Abschluß bewirkt werden. Die ergänzenden Versuche erstrecken sich auf mehr als ein Jahr; aber überall türmen

sich bei der großen Schwierigkeit der Aufgabe neue Fragen und so denke ich, wird uns das letzte Problem *Goldmanns* noch auf längere Zeit hinaus beschäftigen. Es möge mir zunächst auch verziehen werden, wenn notwendig die Gesichtspunkte der Behandlung von denen abweichen, welche *Goldmann* zunächst vielleicht allein oder vorwiegend geleitet hätten. Wenn es in fortgesetzter Arbeit gelingen sollte, der Lösung näher zu kommen, so wird dies jedem Wege Berechtigung verleihen.

Goldmann hat 1912 (Vitale Färbung und Chemotherapie), die früher von ihm *Pyrrrolzelle* genannte Bildung dahin definiert, „daß sie *eine histiogene, vital färbbare Wanderzelle mit granulärem Protoplasma darstellt, die eine hohe chemotaktische Sensibilität, eine exquisite Migrationsfähigkeit und phagocytäre Eigenschaften besitzt* (Berl. klin. Wochenschr. 36.)

Man muß sich darüber durchaus klar sein, daß hier keine morphologisch begründete und morphologisch ausreichende Umschreibung vorliegt, sondern eine Zusammenfassung der Folgerungen, welche sich *Goldmann* aus dem Studium ergeben haben. Diese gipfeln in den Aussagen, daß der Farbstoff an funktionierende Zellgranula gebunden würde, welche zu unmittelbarem Umsatz gelangen, daß diese Zellen auf Reize hin wandern und dabei im „interstitiellen Stoffwechsel“ eine wichtige Rolle spielen, indem sie zu *Trägern* von *Nährstoffen* werden. Eine wichtige und anscheinend unveräußerliche Vorstellung war für *Goldmann* die „der physiologischen Anfärbung“, worunter er verstand, daß eine derartige Maßnahme in keiner Weise das Getriebe der Zelle oder der Gewebe ändere oder gar schädige, „reizend“ wirken könne.

Es ist sehr bezeichnend, dem Gedankengang *Goldmanns* zu folgen, den er in dem erwähnten Vortrag einhält. Eine Menge physiologischer und pathologischer Faktoren, so führt er aus, beherrschen die Verteilung der gewählten Farbstoffe schon an der Oberfläche des Körpers. „Machen wir eine vitale Färbung, z. B. bei einem graviden Tier, so sehen wir, daß der Farbstoff besonders stark sich um die Zitzen herum aufspeichert. Wenn umgekehrt bei einem vital gefärbten Tier eine Gravidität eintritt, so beobachten wir die merkwürdige Erscheinung, daß die äußere Körperoberfläche sich entfärbt und der Farbstoff in die Placenta eindringt.“ Noch stärker wirken Wund- und Entzündungsreize. *Goldmann* fragt nun sehr begreiflich, wie diese „Farbstoffverschiebung“ zustande kommt. Er glaubt sie in dem Sinne lösen zu können, daß sie nicht durch „Verschiebung“ des Farbstoffes, sondern der Zellen selbst zustande komme. So wird *Goldmann* zu der Vorstellung getrieben, daß die Wanderzellen wirklich *Wanderzellen* des Sinnes darstellen, daß sie *schnell*, also binnen Stunden erhebliche Strecken zurücklegen, wodurch, an der vitalen Gewebsfärbung erkennbar, starke Wirkungen erzielt würden, die natür-

lich nur ein einfacher Ausdruck höchster physiologischer Bedeutung sein müßten. Hier dient als Leitmotiv das Ergebnis an der Placenta gewonnen, das geeignet war, solche Vorstellungen sehr zu befestigen. Am stärksten sah *Goldmann* dies Vermögen verwirklicht im *Verdauungsprozeß*. Er legte diese Auffassung aufs strengste fest: „Entsprechend den verschiedenen Phasen der Verdauung beobachtet man große Differenzen in der Verteilung der Pyrrholzellen in den einzelnen Schichten der Intestinalorgane. Auf der Höhe derselben sind sie in besonders großer Anzahl an der Zottenspitze anzutreffen. Es besteht für mich gar kein Zweifel, daß diese Pyrrholzellen mit dem Verdauungsprozeß in einem wichtigen Zusammenhang stehen“.

In seinem letzten Vortrag in Wiesbaden hat *Goldmann* erneut diese Anschauung vortragen.

Ein Punkt verdient besonders Beachtung. *Goldmann* hat die jederzeit erkennbare Ansammlung des Vitalfarbstoffes

um die secernierende Mamma hervorgehoben. Ebenso finden wir in seinem Nachlaß ein sehr charakteristisches Bild, aus dem hervorgeht, daß sich eine dichte Anfärbung um disseminierte Carcinomknötchen findet, wenn man intraperitoneale Tumorverimpfungen vornimmt. Wie wir selbst feststellten, genügen sehr geringe Farbstoffmengen, um solche *Gegenden erhöhten Stoffwechsels darzustellen*. Ich habe eine entsprechende Angabe *Goldmanns* bereits erwähnt. Diese Gruppe von Tatsachen steht also fest. Demgegenüber betont *Goldmann* selbst, wiederum, wie zahlreiche Versuche mich lehrten, in ganz treffender Darstellung, daß „für Studien an den Verdauungswegen die Vitalfärbung hochgetrieben werden muß“. Sie besitzen also, im ganzen betrachtet, *keine hervorragende Affinität für* den gewählten Farbstoff. Erst in Verbindung mit einer ganz allgemeinen und kräftigen Anfärbung des Mesenchyms kommt es zu lebhaften Wirkungen am Darmkanal.

Diese Anfärbung geschieht ganz allmählich. So oft ich mein Augenmerk darauf gerichtet habe, ob z. B. ein nennenswerter Unterschied in der Tiefe der Färbung verschiedener Darmabschnitte gemäß dem genau bekannten Verdauungszustand bei autoptischer Betrachtung festzustellen war, mußte ich wie andere unbefangene Beobachter feststellen, daß dies nicht mit Sicherheit zu erkennbar ist.

Es geht aus der mehrfachen Darstellung *Goldmanns* hervor, daß auch er nicht notwendig solche Beobachtungen gemacht hat. Seine Aussagen

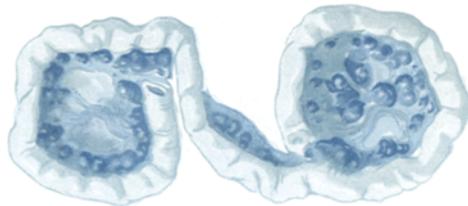


Abb. 1. Bauchfellcarcinose der Maus. Hochgetriebene (chronische) Lebendfärbung. Durch Ansammlung lebhaft gefärbter Zellen um die Tumorknötchen heben sich diese sehr stark ab von dem nur schwach gefärbten Darm. Originalpräparat des Herrn Professor *Goldmann*.

über Zell- und Farbverschiebung beziehen sich im wesentlichen auf mikroskopische Verhältnisse innerhalb der Darmabschnitte und -schichten selbst, müßten also keineswegs mit bloßem Auge erkennbar sein.

Ehe wir aber näher auf die besonderen Verhältnisse der Darmwand



Abb. 2. Verdauungskanal der Ratte bei hochgetriebener vitaler Färbung mit Trypanblau. Man erkennt die *ungleichmäßige Färbung* der verschiedenen Abschnitte. Drüsenmagen und Duodenum sind wesentlich stärker gefärbt als der folgende Dünndarm. Das Coecum mit dem anschließenden Blinddarm weisen wieder eine deutliche Blaufärbung auf. Ebenso sind die regionären Lymphknoten — dargestellt sind die paracoecalen — intensiv blau gefärbt. Originalpräparat des Herrn Professor Goldmann

eingehen, möchte ich zuerst die prinzipielle Frage erledigen, ob die von Goldmann gegebene Darstellung, wonach die Farbverschiebung eine *Zellverschiebung* bedeutet, notwendig und richtig ist. Tatsächlich denke ich, zeigen zu können, daß sogar Präparate Goldmanns in überzeugender Weise dartun, daß diese Formulierung mindestens nicht erschöpfend ist, so daß ich es als sehr wahrscheinlich bezeichnen möchte, daß Goldmann selbst von dieser *Deutung* abgekommen wäre, wenn ihm längeres Leben beschieden gewesen wäre. Der Mangel handschriftlicher Bemerkungen verschließt uns leider jede Einsicht in die Welt der Beobachtungen, die er zu gestalten beabsichtigte. Seine vorläufige Darstellung jedoch gibt die Dinge in dem geschilderten Licht.

Ribbert (1904) hat bereits an Hand sorgsamer Beobachtungen die Mög-

lichkeit entwickelt, „daß geschädigte Zellen sich dem gelösten Farbstoffe gegenüber anders verhalten als normale, daß auf der einen Seite solche, die das Carmin für gewöhnlich aufnehmen, es unter abnormen Verhältnissen nicht mehr oder in anderer Weise tun, und auf der anderen solche, die an Farbstoffaufnahme unbeteiligt sind, im lädierten Zustand das Carmin eindringen lassen“. (Zeitschr. f. allgem. Phys. 4. Bd. S. 201.)

Ribbert gibt einige Beobachtungen, späteren mühsamen Untersuchungen im Ergebnis vorgehend, die jedenfalls erkennen lassen, wie die individuelle Stoffwechselleistung einer Zellprovinz ihre Farbstoffaufnahme regelt. Regenerierte Nierenepithelien speichern gar nicht; Zellen eines frischen Granulationsgewebes dagegen in ausgezeichnetem Umfange. Besonders hervorzuheben wäre auch noch die Angabe, daß die subcutane Injektion eine lebhaft entzündliche Zellwucherung hervorruft, wobei sich fast alle diese Zellen mit dem von ihm verwendeten *Carmin* färben. Das gleiche gilt aber, wenn auch in noch so geringem Umfange, für die *Goldmanns*chen Farben. Diese Tatsache geht schon daraus hervor, daß eine ungenügende Massage nach der subcutanen Einverleibung bekannter Massen zu einer schweren örtlichen Entzündung mit Geschwürsbildung führt, wie besonders die ersten Versuche von Ungeübten erkennen lassen. Es ist nicht zweckmäßig, dies zu vergessen, aus der Vorstellung heraus, daß technisch vollendete Ausführungen die Tiere wenig oder — tatfreudiger ausgedrückt — gar nicht schädigen.

Man sollte niemals außer acht lassen, daß die Speicherung der in lebende Zellen eindringenden und in ihnen verdichteten Farbstoffe nur in seltenen, man möchte fast sagen, *idealen Grenzfällen* „physiologisch“ bleibt. Aus eben diesen Bedenken heraus, gaben *Evans* und *Schulemann* gerade dem Trypanblau den Vorzug gegenüber den Carminsalzen, aber mit sehr charakteristischer Einschränkung. „*Kiyono* mußte mit Lithioncarmin 6—8 Tage lang Injektionen machen, um eine gute Vitalfärbung zu erhalten. Dieses Verfahren übt aber zweifellos einen Reiz auf die vital färbbaren Zellen aus, so daß die Entstehung von Kunstprodukten möglich ist.“ Sie ziehen daher, unter Hinweis auf den Erfolg der Histiocytämie bei chronischer Vitalfärbung (*Pappenheim*, *Tschaschin* und *Kiyono*) die *akute* Vitalfärbung vor. (1914, Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 30.)

Hierin ist ihnen prinzipiell beizustimmen. Es besteht aber auch kein Zweifel darüber, daß *auch die Lebendfärbung an eine Tätigkeit der Zelle geknüpft ist*. Daraus ergibt sich aber zwingend, daß hier in nuce — wie vor allem *Weigert* (Lebensäußerungen der Zelle unter pathologischen Verhältnissen 1888) gezeigt hat —, nutritive und formative Reize gegeben sind.

Ich halte es im besonderen für ganz irreführend und unzulässig, nur solche Tiere der weiteren Erforschung zu unterziehen, die in jeder Hinsicht den Normen entsprechen, die man a priori außerhalb jeglicher Erfahrung einem Experiment vorschreibt, sofern es „gut“ genannt werden dürfe. Es hat mich besonders in diesem Zusammenhang interessiert, daß allenthalben Klage darüber geführt wird, die augenblicklich erhältlichen Farbstoffe entbehrten der Indifferenz, die früher wenigstens einige der erhältlichen besessen haben. Wenn wir aber heute beginnen, erste Ein-

blicke in die sicher nicht ganz einfachen physikalisch-chemischen Vorgänge zu gewinnen, die sich im ganzen Prozeß der Vitalfärbung vollziehen, so kann man jedenfalls, ohne zu weit zu gehen, dies sagen: Relativ geringe Zustandsänderungen des Farbstoffes oder aber der inneren Bedingungen des Tieres, etwa infolge anderer Ernährung, können sehr wohl imstande



Abb. 3. Ratte. Jejunum bei hochgetriebener Lebendfärbung. Man erkennt den großen Reichtum vital gefärbter Zellen sowohl in der Tunica propria wie in der Tela submucosa. Originalpräparat von Herrn Prof. *Goldmann*.

sein, in folgenschwerer Weise den ganzen Ablauf zu ändern oder irgendwie auch zu unterbrechen. Wir werden aber sehen, daß gerade derartige *Unterbrechungen normal weiterlaufender Zelleistungen* mit voller Sicherheit bereits bekannt sind und in so inniger Beziehung zu den Lebendfärbungen stehen dürften, daß unsere Einwendung hinreichend begründet erscheinen wird. Es bedarf wohl nur für solche Forscher, welche diesem Gebiete ferner stehen eines Hinweises darauf, daß weder eine ganz einheitliche Krystallisation des Farbstoffes noch Lösung zum Zwecke der Einspritzung (Anreibung, Temperatur usw.) gegeben ist. Daraus ergibt sich ohne weiteres eine Fülle störender Möglichkeiten.

Wenn auf der einen Seite die klassischen Versuchsergebnisse *Goldmanns* stehen, unzweifelhaft gewonnen auf Grund einer gewissen Auslese, und wenn auf der anderen Seite reizende Farbstoffpräparate direkt zu Zellwucherungen Anlaß werden, so steht in der Mitte etwa die beschriebene Histiocytämie. Eine sehr weitgehende Untersuchung jedes einzelnen Falles würde unzweifelhaft lehren, daß hiermit nur ganz schematisch Abgrenzungen geschaffen sind, während sich in der Natur mannigfachste Übergänge finden.

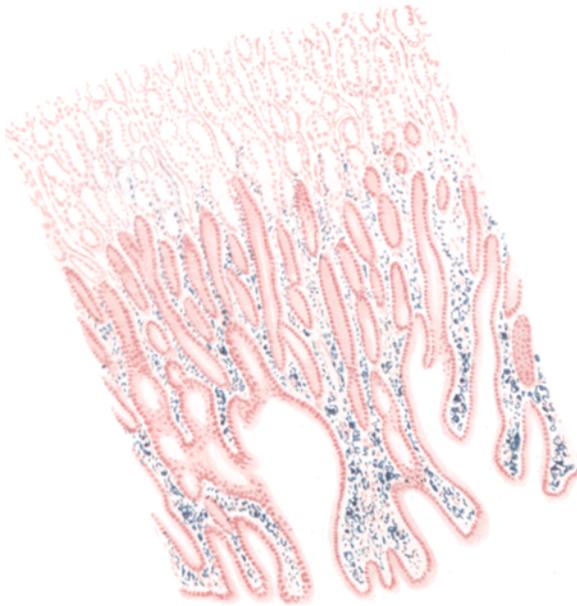


Abb. 4. Ratte 2 J. alt. 9 ccm Trypan. Pylorusgegend. Man erkennt im Übersichtspräparat den großen Reichtum an vitalgefärbten Zellen. Originalpräparat von Herrn Prof. *Goldmann*.

Es ist auch vielleicht nicht genügend hervorgehoben worden, daß bei allmählicher Anfärbung keineswegs auch in schätzungsweise gleicharbeitenden Gebieten alle Zellen in gleicher Weise zeitlich und umfanglich von der Färbung ergriffen werden. Auch hierin verläuft die Färbung wie die Phagocytose. Eine ideale Methodik würde aber nur eine solche sein, welche das System mit einem Schläge heraushebt. Es braucht nicht gesagt zu werden, daß eine solche nicht existiert.

Ehe wir die Bedeutung der Funktion für die Färbung näher besprechen, ist es vielleicht gut, an die Schilderung *Goldmanns* zu erinnern, die er vom *Froschdarm* gegeben hat.

Goldmann sagt darüber (Wiesbad. Congr. S. 148. 1913). „Also aus der Blutbahn stammen unsere Zellen nicht. Ebensowenig sind sie autoch-

thone Bewohner der Darmwand. Ich habe schon darauf hingewiesen, wie unter Umständen dieselben dort vollständig fehlen können. Ein ausgezeichnetes Untersuchungsobjekt nach dieser Richtung hin stellt der Frosch dar, bei dem unsere Zellen von einer außergewöhnlichen Größe sind, aber nur in geringer Zahl in dem Schleimhautgewebe vorkommen. An Winterfröschen, die wochenlang fast ohne Nahrung gehalten werden können, sucht man nach unseren Zellen vergeblich in der Darmwand.

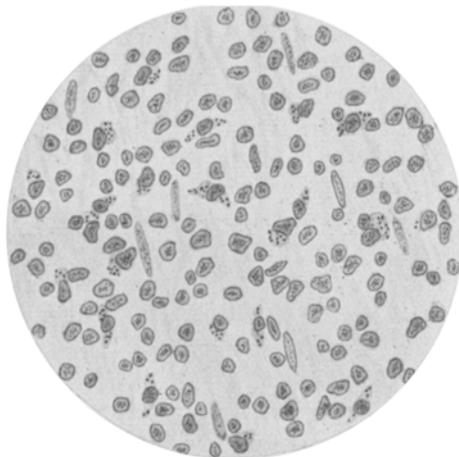


Abb. 5. „Hungerratte“. Originalpräparat von Herrn Professor *Goldmann*. 5 Tage gefastet. 27 ccm Isamin. Gefrierschnitt. Alauncarmin. Zeiß Ap. Imm. 3 mm. K. = Ok. 6. *Zottenbasis*. Man erkennt deutlich, daß zahlreiche Zellen Farbstoffkörnerchen führen. Die Zellen sind nur nicht besonders groß (turgescnt) und die Farbstoffeinlagerung ist nicht sehr beträchtlich. Die Zahl der angefärbten Zellen weicht nicht wesentlich von derjenigen bei gut genährten Ratten ab.

Gibt man aber den Tieren Mehlwürmer oder sonstige Nahrung, so finden wir die Zellen an typischer Stelle vor.“ Diese Zellen gäben auf der Wanderung nach der Zottenspitze vital gefärbte Körnermassen ab. Weiterhin finden sich nun in dem Nachlaß *Goldmanns* an Präparaten eine Anzahl von Därmen vital gefärbter Ratten, die teils verschiedener Kostform, teils aber auch einer mehrtägigen Hungerperiode ausgesetzt waren. Leider sind diese Tiere nicht durchweg gleichmäßig behandelt. Die einzelnen Individuen haben bald mehr, bald weniger Farbstoff erhalten. Daher sind sie streng genommen nicht in vollem Umfange als Vergleichsmaterial

zu benutzen. Immerhin sieht man an ihnen so viel, daß man sich ein Urteil prinzipieller Art wohl bilden kann. *Goldmanns* Meinung ging unzweifelhaft dahin, daß auch für die Ratte die Aussagen ungefähre Gültigkeit hätten, welche wir eben ausführlich für den Frosch wiedergegeben haben. „So reichlich sie während der Verdauung in der Darmwand vorhanden sein können, so spärlich ist ihr Vorkommen beim Hungerzustand.“ „Die Intensität der Färbung hängt von der größeren oder geringeren Anzahl der im Schleimhautbindegewebe vorhandenen vital gefärbten freien Zellen ab, welche ich ihrer großen Verwandtschaft zum vital färbenden Pyrrolblau wegen mit dem Namen Pyrrolzellen belegt habe.“

Für die Ratten kann ich auf Grund sorgfältiger Prüfung der vorliegenden Präparate mittels hochwertiger Optik (Zeiss Apochromat Immersion 3 mm) mit voller Bestimmtheit aussagen, daß diese Ursache nicht als endgültige angesehen werden kann. Gewiß ist bei schwachen

Vergrößerungen der Unterschied ein ganz außerordentlicher, im gut genährten Tier allergrößte Häufung stark blau gefärbter Zellen im Zottenstroma, im Hungertier oft, keineswegs allerdings regelmäßig, so gut wie nichts von Farbstoff. Aber sieht man nun näher zu, so findet man, daß in einer ganzen Reihe von „Hungerdärmen“ der Sachverhalt doch ein ganz anderer ist. In den Zotten liegen eine ganze Anzahl von sehr schwächtigen Zellen, die jeweils nur ganz kümmerlich Farbstoffpartikel in sich bergen. Ich habe solche gesehen, in denen nur zwei feine Granula lagen. Sie entgehen natürlich bei schwächerer Vergrößerung auch dem geübtesten Beobachter. Für eine ganze Reihe solcher Zotten möchte ich mit Bestimmtheit angeben, daß die absolute Menge (schwach) angefärbter Zellen durchaus in der Variationsbreite derjenigen liegt, die wir beim gefütterten Tier so herrlich hervortreten sehen. Soweit ich sehe, liegen die Verhältnisse beim Frosch ganz ebenso. Es ist, wie angedeutet, überdies stets zu bedenken, daß in den Zonen geringer Farbstoffanziehung die Färbung keineswegs alle Zellen gleichmäßig betrifft, wie wohl jeder weiß, der selbst solche Versuche in größerer Anzahl durchgeführt hat. Die Modalitäten der Farbstoffabgabe sind uns aber noch so durchaus fremd, daß wir der Wirkung der Nahrungsänderung auf sie noch in keiner Weise Rechnung tragen können.

Aus den angeführten Gründen bin ich zu der Überzeugung gelangt, daß die wechselnd starke Anfärbung nicht vorzüglich in Verschiebungen gefärbter Zellen bzw. in der absoluten Zahl der gefärbten Zellen ihre Ursache hat. Dies um so mehr als die Erfahrung stets aufs neue lehrt, daß die Farbstoffaufnahme der einzelnen Zellindividuen eine ganz außerordentlich verschiedene ist. Dies tritt bereits in der Darmschleimhaut dort in die Erscheinung, wo z. B. neben die gewöhnliche „ruhende“ Zellform phagocytierende Elemente treten. Goldmann ist dies natürlich nicht entgangen. Er sagt ausdrücklich, man fände in der funktionierenden Darmwand keine zwei Pyrrolzellen, die sich vollständig gleichen. Er war allerdings gemäß der von uns ausführlich entwickelten Grundvorstellung nicht geneigt, hierin einfach Stufen einer immer weitergetriebenen Färbung der einzelnen Zellindividuen zu sehen, sondern er glaubte, daß sich darin verschiedene Funktionsphasen einer und derselben zelligen Grundform ausprägen.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß die Lehre sehr ins Wanken geraten ist, welche etwa annimmt, daß die Lebendfärbung präformierte Elementarbestandteile der Zelle zur Darstellung bringt. Goldmann hat bekanntermaßen stets diese Anschauung vertreten. Die großen Schwierigkeiten der theoretischen Auslegung tatsächlicher Befunde morphologischer Natur werden uns ohne weiteres aus den Darlegungen von Arnold klar (Über Plasmastrukturen und ihre funktionelle Bedeutung. 1914). Aber andererseits sehen wir, daß ein so gründlicher Morphologe und Kenner der Vitalfärbung, wie Moellendorff zu dem Schluß kommt:

„So müssen wir die sauren Farbstoffvakuolen, aus denen durch weitgehende Dispersitätsverringierung endlich im Protoplasma frei oder in Vakuolen liegende Substanzkörperchen entstehen, als von Anfang an passive, tote Zelleinschlüsse ansehen, denen weder Chemoceptoren, Plasmosomen, Mitochondrien oder sonstige Zellgranula als Grundlage dienen.“ Für die Begründung dieser Theorie der Lebendfärbung darf ich in diesem Zusammenhang auf die mehrfach erwähnten eingehenden Arbeiten hinweisen.

Trotz dieses Einwandes könnte es sehr wohl sein, daß die verschiedenen Bilder nicht sowohl Phasen der Anfärbung, als solche des Zellebens und der Zelleistung wiedergeben. In einer Beziehung trifft dies sogar sicher zu. Beobachtungen in allen Organen zeigen mit voller Sicherheit, daß Zellen in phagocytärer Tätigkeit bzw. solche, die größere Schlacken bergen, in besonders intensiver Weise gefärbt sind. Darauf werde ich besonders bei der Besprechung der *Leberreaktionen* ausführlich eingehen. Aber auch im Darm beobachtet man diese Erscheinung. „Endlich finden sich Zellen mit Riesenleib, in dem grobe und gröbste blaugrün gefärbte Schollen neben gelben und dunkelbraunen Pigmentballen vorhanden sind, deren Herkunft von zerfallenem Blutfarbstoff nicht zweifelhaft sein kann“ (*Goldmann*).

Wir begegnen immer wieder Bildern, die sicher beweisen, daß mannigfache Stoffwechselsteigerungen innerhalb der Zelle irgendwie auch die Speicherungen in ihnen vermehren. Dabei handelt es sich nicht um ganz schnell („akut“) ablaufende Vorgänge. Wir wissen heute, daß *Phagocyten* keine besondere Klasse von Zellen sind, sondern daß es nur Tätigkeitszustände solcher aus besonderen Anlässen darstellen, die natürlich für bestimmte Zellen an bestimmten Orten häufiger zustandekommen als für andere*) — eine Anschauung, die besonders scharf von *Lubarsch* in verschiedenen Arbeiten kurz betont und seit langem in seinen Vorlesungen vertreten wird. Auch Phagocytose innerhalb der Darmwand ist bekanntlich

*) Es ist nichts irreführender wie die schematische Betrachtung der körperlichen Leistungen auf Grund gewisser paradigmatischer Abläufe, wie sie zum Teil sogar auf Grund ganz künstlicher Eingriffe zustande kommen. Dies gilt, wie wohl jeder Pathologe zugeben wird, in besonders hohem Maße hinsichtlich der Phagocytose, die nicht zum Vorteil einer klaren Erkenntnis allzusehr unter dem Gesichtswinkel des Bakteriologen betrachtet wird. Es gibt nicht Phagocyten schlechthin, weder Mikro- noch Makrophagen, sondern *mannigfache Körperzellen werden ingestiv tätig* im Sinne einer Aufnahme geformter Bestandteile in ihren Leib, wenn ihre besondere Umgebung dazu Veranlassung gibt. In diesem Zusammenhange spricht *Rössle* von pathologischer Phagocytose, obwohl auch hier die Zelleistung *normal*, die *Ursachen* ihres Zustandekommens allerdings *abnorm* gestaltet sind. Ich habe früher versucht, die pathogenetische Bedeutung solcher phagocytärer Betätigung an abnormer Stelle näher zu begründen (*Nephritis*). Das geläufigste Beispiel regionärer Zellbereitschaft zur phagocytären Betätigung bilden die „Sternzellen“, die ja nach *Kupffer* vorwiegend an der Peripherie der Leberläppchen auftreten und zweifellos nur geschwellte Endothelien vorstellen. Verstärkung der resorptiven Ansprüche dieser Kreislaufstrecke bewirkt die Ausdehnung der „Sternzellreaktion“ auf große Teile der Lebercapillaren.

bei den von uns studierten Wirbeltieren, in Sonderheit dem Menschen, nicht die Regel. Ebenso wenig begegnet man häufig einer bemerkenswerten Schlackenspeicherung an diesem Ort. Kennzeichnend sind nun gerade die Ausnahmen dieses Verhaltens. Wir verdanken auch in dieser Beziehung *Heidenhain*, dem Vorkämpfer in der Erforschung der Beziehungen zwischen Histologie und Funktion der Darmschleimhaut, grundlegende Mitteilungen.

Heidenhain beobachtete Phagocyten nicht bei allen Tieren. „Ich beobachtete sie zuerst bei Meerschweinchen, und zwar dicht unter dem Epithel des dem Darmlumen zugewandten Zottenrandes.“ „Bemerklich machen sich die Phagocyten schon an den frischen Zotten, wenn man dieselben am Zottenrande bei guter Beleuchtung untersucht. Es schimmern durch das Epithel große, meist leicht gelblich gefärbte ovale Ballen hindurch, die durch ihre verhältnismäßig kolossalen Dimensionen imponierend, fast möchte ich sagen, verwirrend auf den Beschauer wirken.“ „Es scheint nun kein Zweifel, daß sich jene riesigen Zellen aus den gewöhnlichen Lymphoidgebilden entwickeln, wenn man die allmählichen Übergänge . . . betrachtet. Sie enthalten mannigfache Zelltrümmer.“ „Endlich enthalten manche Phagocyten eigentümliche braune Brocken, welche durch ihre *Rostfarbe* den Verdacht erregen, Reste von roten Blutkörperchen zu sein.“ Während die Phagocyten beim Hund und Kaninchen selten sind, finden sie sich reichlich beim Frosch. Auch sie sind schon frisch durch gelbliche Färbung hervorgehoben. „Ein Teil derselben unterhalb des Epithels, gehört zur Klasse der eosinophilen Zellen *Ehrlichs*, ein anderer reiht sich den oben beschriebenen Phagocyten des Meerschweinchens an.“ Die Phagocyten des Meerschweinchens brechen bei hungernden Tieren in das Epithel ein.

Gerade für die hier im Vordergrund stehenden Tiere muß man sehr ernsthaft daran denken, daß die gehäuften Verletzungen des Darmkanals durch Rauhfutter oder die allfälligen Würmer beim Frosch (die sehr wohl zum Zeitpunkt der Untersuchung verschwunden sein können), die mittelbare Ursache dieser eigenartigen Zellbildungen darstellen. Es ist bekannt, daß die *Pseudomelanose* von vielen Forschern noch auf chronische Reizzustände der Schleimhaut bezogen wird. *Hueck* (Hdb. allgem. Pathol. III, 2. 1921) äußert sich in seiner letzten Besprechung allerdings sehr zurückhaltend. Dennoch wird man besonders auf Grund der Beobachtungen nach Darminfektionen (insbesondere nach Typhus abdominalis) die Beziehung lokaler Hämosiderose zu lokaler Schädigung nicht in Abrede stellen können, und dies erkennt auch wohl *Hueck* an (S. 380f.). Es ist selbstverständlich, daß diese Zellen dicht unterhalb der Epithelschicht sitzen. Denn hier kommt es zu Blutungen usw., hier also werden vor allem die „Wanderzellen“ der Zotte das zu verarbeitende Material antreffen. Diese Zellen reißen den Farbstoff auf das stärkste

an sich. (Vgl. auch *Lubarsch*: Über Kohlenstaubablagerungen im Darm. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 35. 1915.)

Es ist dabei für unsere Fragestellung gleichgültig, ob die örtliche Hämosiderose auf *Blutungen in das Gewebe*, auch solche kleinsten Umfanges, oder, wie *Lubarsch* anzunehmen geneigt ist (persönliche Mitteilung), auf Resorption vom Darmlumen aus zurückgeführt wird. Wichtig ist nur die *Topik* unserer hämosiderotischen Ablagerungen, die, so verschieden sie im einzelnen sein mag, mir im Sinne einer Entstehung an Ort und Stelle und nicht einer metastatischen Verschleppung durch Zellen zu sprechen scheint.

Goldmann hat in seiner vorläufigen Darstellung diesen Bildern eine andere Deutung gegeben. Er schreibt: „Es ist nun eine sehr bemerkenswerte Tatsache, daß jene mit groben Schollen und Pigmentballen ausgezeichneten Zellen vorwiegend in den Zottenspitzen und auf der Wanderung dorthin angetroffen werden, während die an Granulis armen Zellen am häufigsten in der Submucosa bzw. auf der Rückwanderung durch die Darmmuskulatur angetroffen werden. Ich habe nach meinen Untersuchungen durchaus den Eindruck gewonnen, als ob unsere Zellen mit Schätzen reich beladen in die Darmwand eintreten, dieselben im bindegewebigen Gerüst der Zotte abgeben und verhältnismäßig leer die Darmwand wieder verlassen.“ Für den Froschdarm, der als besonders typisch geschildert wird, gibt *Goldmann* an, daß die Zellen bei ihrer Wanderung nach der Zottenspitze vital färbbare Körnermassen abgeben und solche subepithelial ablagern.

Hier liegt unzweifelhaft ein schwacher Punkt in der Beweisführung *Goldmanns*, dem wir näher treten müssen, um eine klare Stellung zu den geschilderten Verhältnissen zu bekommen. *Goldmann* sieht einmal mit Schlacken beladene Zellen vorwiegend in den Spitzenteilen der Zotten, dann normale Zellen ohne derartige Ballaststoffe basalwärts in der Submucosa und den die Muskulatur umgrenzenden Gewebspartien. Er schließt aus diesem Zustandsbild auf eine *Wanderrichtung*, auf *Bewegung*. Nun habe ich bereits auseinandergesetzt, daß die makrophage Bewältigung von Blutkörperchen im wesentlichen wohl nur in den periphersten, also innersten Zottenabschnitten zustande kommen wird. Wenn aber die Hämosiderinspeicherung *nicht* auf örtliche Abbauvorgänge zurückzuführen ist, so könnte man sich vielleicht vorstellen, daß ganz ähnlich, wie es für die Farbstoffspeicherung gilt, in großen Verdünnungen kreisende Blutabbaustoffe von *aktiven Zellen* gespeichert und als hämosiderotische Pigmente abgeschieden werden. Dann aber, die Möglichkeit ohne weiteres zugegeben, bleibt es ganz unverständlich, warum ein solcher Speichervorgang gerade in der letzten Strecke der angenommenen Wanderung erfolgt. (Die *dritte* Möglichkeit einer Resorption gelösten Eisensalzes von der Darmlichtung aus wurde bereits oben berührt. Hierzu

wären neue Versuche anzustellen, welche nicht sehr schwierig erscheinen. Es fehlen aber noch die entscheidenden Unterlagen der Urteilsbildung.) Ein weiterer Umstand verdient Beachtung. Wir wissen recht wenig über die Gesetze der Hämosiderinspeicherung. Daß aber die Speicherung unter den hier waltenden Beziehungen kein sehr flüchtiger Prozeß ist, erscheint wahrscheinlicher als das Gegenteil, wenn wir gerade die Erfahrungen der Pathologie zu verwerten versuchen. Weiterhin ist es natürlich durch nichts bewiesen, daß tatsächlich eine Rückwanderung der Zellen der Spitze zur Basis erfolgt, denn gerade die einzig kennzeichnenden Inhaltsstoffe werden ja vermißt, wir besitzen aber keinerlei Mittel, die Zellen sonst zu identifizieren. Noch ein Punkt bzw. ein weiteres Problem erschwert die klare Beurteilung. Wie lange hält sich eine ausgeprägte vitale Farbstoffspeicherung? *Goldmann* sagt darüber in seiner ersten großen Monographie selbst, er habe „bei Mäusen noch *zehn Monate* nach einer einmaligen Injektion von Pyrrolblau in den Pyrrolzellen die Granula in typischer Menge und Größe angetroffen“. Gibt man zu, daß dies auch nur *möglich* ist, woran wohl kaum ein Zweifel bestehen kann, selbst wenn es die Ausnahme und ein *besonderes* Verhalten darstellt, so ist es doch besonders schwierig, anzunehmen, daß sich ohne ganz besondere methodische Hilfsmittel in der einfachen angenommenen Weise, aus dem Bestande an Farbstoffgranulis ein *Entwicklungsgeschehen* ableiten läßt. (Die äuß. und inn. Sekr. S. 248.)

Ist überhaupt die Annahme möglich, daß das celluläre Geschehen in der Darmwand so schnellen und eingreifenden Veränderungen unterliegt? Nach meinen Beobachtungen ist es zu einer Erörterung dieser Frage notwendig, die verschiedenen Elemente gesondert zu betrachten. Wir wenden uns daher der feineren Histologie der Darmschleimhaut zu.

Daß *Goldmann* auf Grund seiner höchst bemerkenswerten Untersuchungen an der Placenta der Darmwand eine besondere Aufmerksamkeit schenkte, werden wir verstehen, wenn wir die Entwicklung der Forschung betrachten und bemerken, daß gerade hier keine sehr wesentliche Förderung durch die einzelnen Arbeiten erzielt wurde, jedenfalls keine, die sich durchzusetzen vermochte, so daß auch wir noch die einleitenden Worte *Heidenhains* zum Motto wählen könnten: „Die folgenden Blätter werden mehr Fragen stellen als beantworten. Ich veröffentliche dieselben dennoch, weil ich zu der Überzeugung gelangt bin, daß eine einigermaßen abschließende Erkenntnis der Vorgänge in der Darmschleimhaut noch vieljähriges Studium erfordern wird, und daß auf Gebieten, wo noch außerordentlich viel zu tun übrig bleibt, auch die Stellung neuer Aufgaben schon als förderlich für die Wissenschaft zu erachten ist.“ (Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 43. Suppl. 1888.)

Von *Hofmeister* stammen die ersten wichtigen Beobachtungen, die auch heute noch die Grundlage unserer Kenntnisse bilden können, wenn auch wesentliche Folgerungen seiner Versuche gerade in der pathologischen Literatur nicht die erforderliche Berücksichtigung erfahren haben. Sein bedeutungsvollster Schluß betrifft den maßgebenden Einfluß der Nahrungsmenge auf den Zellgehalt der Darmschleimhaut. „In betreff der Schleimhautgebilde des Jejunum und Ileum äußert sich der Einfluß der Nahrungsentziehung am deutlichsten an den Lymphknoten der *Peyerschen* Haufen. Bei mehrtägiger Abstinenz ist er dem Auge schon makroskopisch erkennbar. Bei gut genährten und verdauenden Tieren stellen die Follikel dicht nebeneinander stehende mehr oder weniger über die Schleimhautfläche hervortretende und in dieser gut kenntliche Bildungen dar. Beim Hungertier sind sie in die Submucosa zurückgesunken, von der übrigen Schleimhaut kaum zu unterscheiden.“ *Hofmeister* hat in voller Übereinstimmung mit der grundlegenden Angabe *Flemmings* die Mitosenzahl in den Knötchen der *Peyerchen* Haufen „überraschend groß“ gefunden, „an einem einzigen Querschnitt bis zu 70“. „Der Zellreichtum des adenoiden Gewebes hängt nicht bloß ab vom augenblicklichen Stand der Verdauungstätigkeit, sondern auch vom allgemeinen Ernährungszustand, oder anders ausgedrückt, nicht bloß von der Nahrungsaufnahme des letzten Tages, sondern auch von jener der vorhergehenden Tage und Wochen.“ Der unmittelbare resorptive Einfluß ist am deutlichsten im Magen und im obersten Dünndarm, „während der Einfluß des Ernährungszustandes alle Teile des Darmtraktes in etwa gleichem Maße zu treffen scheint“. „Die am *Dickdarm* zu beobachtenden nutritiven Veränderungen schließen sich im ganzen jenen des Dünndarms an, doch lassen sie sich wegen der geringen Regelmäßigkeit in der Verteilung des adenoiden Gewebes viel schwieriger beurteilen.“

Es ist hinlänglich bekannt, daß *Hofmeister* noch an einen *intra-cellulären* Transport der Nährstoffe gedacht hat. Ein solcher hat nicht viele Stützen gefunden. *Metschnikoff* glaubte für Rippenquallen entsprechend den Nachweis geführt zu haben, daß phagocytäre Wanderzellen die ernährenden Substanzen im Körper verteilen (Zool. Anz. 1880). *Jordan* (Vgl. Physiol.) hat eine kritische Übersicht weiterer meist nicht in diesem Sinne verwertbarer Angaben der Literatur gegeben. Wir sehen, daß *Goldmann* hier direkt an *Hofmeister* anknüpft. Die erwähnten Angaben *Hofmeisters* bestehen. Leider haben sich seine Vorstellungen von dem Umsatz der Nährstoffe nicht bewährt. Wir sehen nicht in seinem Sinne in der Zellenneubildung im Lymphgewebe den Ausdruck einer assimilativen Funktion des Darmes im Sinne einer „Umprägung gelöster Nährstoffe zu Lymphzellen“. Aber wir halten fest, daß Stärke des Lymphapparats und Höhe der Verdauungsfunktion in einem engen Verhältnis zu einander stehen. Dies ist für die Beurteilung des Status

lymphaticus von grundlegender Bedeutung und wird noch weiter zu vertiefen sein¹⁾. Tatsächlich stellt die phagocytäre Bewältigung von Nährmaterial eine *primitive* Form der Resorption dar, die beim Wirbeltier insbesondere zusehends durch andere Wege verdrängt worden ist.

In diesem Zusammenhange darf daher ganz kurz der neuen und cytofunktionalen Versuche *Bergels* gedacht werden, die, ganz abgesehen von ihrer cytologischen Ausdeutung, die irrig sein mag, ein sehr beachtliches Beispiel in der angeführten Richtung darstellen. Er konnte nachweisen, daß im Verlaufe mehrfacher Einspritzungen bestimmter Erythrocyten in den Bauchraum der Maus eine Gewöhnung der nicht-leucocytären Zellen an diese Blutkörperchen statthat. Sie gewinnen nach seiner Angabe schließlich die Fähigkeit, auch extracellulär „aber durch die Wirkung ihres Sekretes“ Hämolyse zu vollziehen. Dabei findet dieser Abbau der roten Blutkörperchen zuerst in der *unmittelbaren Nähe* der einkernigen Exsudatzellen statt, indem die Erythrocyten ihre Struktur vollkommen verlieren und zu einem formlosen Klumpen verschmelzen. (*Bergel*, 1921. Die Lymphocytose). Daß hier auch *gedanklich* nächste Beziehungen zu den Lehren *Metschnikoffs* bestehen, mag nur kurz berührt werden.

Dies Beispiel also zeigt uns, daß auch beim Säugetier eine zunächst rein intracellulär ablaufende Handlung späterhin aus der Zelle heraus gelöst wird, so daß schon eine einigermaßen innige *Berührung* genügt, um einen gleichwertigen Prozeß auszulösen. Er kann erfolgen, weil auf diesen „Kontaktreiz“ hin wirksame Stoffe aus der Zelle heraustreten, die sich der Umgebung mitteilen. Bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse kann man nur sagen, daß entsprechende Wirkungen auf nahe Entfernung eine gewisse Wahrscheinlichkeit auch in der Darmwand besitzen, zumal da wir einmal sehen, daß die Ausübung der resorptiven Darmtätigkeit den Zellapparat erheblich anschwellen läßt, während andererseits, wie wir noch sehen werden, keine sehr erheblichen Veränderungen an den einzelnen Zellen nachweisbar werden, die auf ihre Tätigkeit hindeuten.

Hier ist aber noch einer sehr wichtigen Bemerkung *Hofmeisters* zu gedenken, die es verdient, gerade jetzt erneute Beachtung und weitere Ergründung zu finden. Er stellt nämlich bereits in der ausführlich besprochenen Arbeit ein sehr modernes Problem auf, nämlich das nach den Stoffen, welche *vermehrungsauslösend* wirken. Er weist darauf hin, daß die Vermehrung der Lymphzellen weder in Blut, noch in Lymphe erfolge, sondern in den Lymphknoten. Und da weiter die Zahl der im Darm vorhandenen Lymphzellen in so unverkennbarer Abhängigkeit von der Ernährung stehe, so müsse es geradezu die Anwesenheit von Verdauungsprodukten sein, „an welche sich der vermehrte Ansatz von Kern- und Zellsubstanz und, mittelbar durch diese, der Teilungsvorgang

¹⁾ Vgl. dazu *Lubarsch*: Über den Status lymphaticus u. thymo-lymphat. Vortrag gehalten in der Berl. med. Gesellsch. 5. Juli 1922. Referat in der klin. Wochenschr.

knüpft“. „Die Karyokinese der Lymphzellen erscheint von diesem Gesichtspunkt aus als der morphologisch nachweisbare Abschluß einer Reihe chemischer, assimilativer Vorgänge.“ Es erscheint mir sicher, daß in diesen Ausführungen ein besonderes und sehr wichtiges Problem steckt, dessen Klärung uns sehr viel weiter in der Erkenntnis der Darmfunktion bringen würde.

Hinsichtlich der Zellen der Darmwand gibt *Heidenhain* differenziertere Angaben. Diese sind „eine außerordentlich gemischte Gesellschaft“. *Heidenhain* unterscheidet 1. Zellen mit geringem, fast farblosem Protoplasma, 2. Zellen mit größerem, nach *Biondi* hellrosa gefärbtem Protoplasma, 3. Zellen mit farblosem Protoplasma, in das intensiv rot gefärbte Körnchen eingelagert sind. (Sie entsprechen durchaus den neutrophilen Zellen anderer Organismen, z. B. der Maus. Man könnte sie pseudoeosinophile Zellen nennen, wenn nicht der Ausdruck *Heidenhains*: „rotkörnige Zellen“ ebenso gut wäre. Ich folge daher seiner rein beschreibenden Namengebung.) 4. Zellen, deren Kern sich nach *Biondi* tief blaugrün färbt, während ihr Protoplasma intensiv dunkelrot gefärbt erscheint. *Heidenhain* hält sie für im Untergang begriffene Leukocyten.

Heidenhain hat in seiner Arbeit die noch heute wohl allgemein gültige Methodik gegeben, Versuchstiere, er wählte Hunde, nach bestimmter Kostform und zu bestimmten Versuchszeiten und Verdauungsstunden zu töten.

Er lehnt jene Anschauung *Hofmeisters* ab, wonach die Leukocyten (im weiten Sinne der früher üblichen umfassenden Bezeichnung weißer Blutzellen!) und ihre Abkömmlinge in den Säftestrom geraten und dann die aus Peptonen entstandenen Albuminate an die Organe verteilen, etwa wie die roten Blutkörperchen den Sauerstoff. Aber er erkennt an, „daß dieselben gleichwohl bei der Resorption Veränderungen zeigen, welche auf irgend welche — aktive oder passive — Teilnahme an den in der Schleimhaut während der Verdauungstätigkeit sich abspielenden Vorgängen schließen lassen“. „Die Därme von Tieren, die 4—7 Tage gehungert hatten, zeigten im allgemeinen, darin stimme ich *Hofmeister* vollständig bei, eine geringere Anfüllung des adenoiden Gewebes mit Leukocyten als regelmäßig ernährte Tiere. Der Unterschied macht sich ganz namentlich in der subglandulären Schicht geltend. Er ist aber nicht der einzige. Die Zellen sind im allgemeinen kleiner, die roten Körnchen aus der Mehrzahl geschwunden. In den Zotten fehlen mitunter rotkörnige Zellen ganz . . . Dabei ist die Dichtigkeit der Körnchen im Protoplasma eine geringere als bei der normalen Ernährung . . .“ Die Schnelligkeit des Schwundes wechselt individuell. „Den Gegensatz zu diesem allmählichen Schwinden während der Inanition bildet die massenhafte Ansammlung derselben bei sehr reichlicher Nahrungszufuhr.“

Beziehungen des Zellgehaltes zur Eiweißnahrung waren nicht sicher. Mast führte sogar zu auffälligem Schwund dieser Zellen. Auch Stärkefett-diät bewirkte einen Anstieg der rotkörnigen Elemente.

Alle diese von *Heidenhain* beschriebenen Zellformen kennzeichnet er nur als „*Typen, die sich von einander trennen lassen, ohne daß damit eine spezifische Verschiedenheit derselben behauptet sein soll*“. „*Es wird sich vielmehr zeigen, daß es sich hier wahrscheinlich nur um funktionelle Zustände derselben Elemente handelt*.“ Besonders für die „Wanderzellen“ betont er, daß für ihre Durchdringung des Epithels die Anwesenheit von Nahrungsmitteln im Darne nicht bestimmend ist. Hier entscheide eher die Gegenwart reichlicher Flüssigkeitsmengen. Ich möchte jedoch diese Frage, die auch Gegenstand neuer Studien von anderer Seite geworden ist, hier zunächst ausschalten, bis ihre funktionellen Beziehungen näher geklärt sind.

Anders liegt es mit der unitarischen Auffassung aller Zellen des lymphatischen Darmgewebes. Eine konstitutive Betrachtung der Darmwand kann an dieser Sonderfrage aus einem so viel umstrittenen Gebiet nicht vorübergehen.

Konstitutiv möchte ich die Beziehungen, denen wir nachgehen, in dem Sinne nennen, in welchem *Theodor Boveri* von einer Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkernes gesprochen hat. Wir treiben Morphologie in Hinsicht und mit Ziel auf Physiologie (und damit natürlich Pathologie). Wir erstreben auch hier schließlich Maß und Zahl in Beziehung zu bestimmten Zuständen, Lebensphasen, Leistungen. Will man den Ausdruck vermeiden, um einer heute möglichen Verwechslung zu entgehen, da der Begriff des konstitutiven schwankt und eigentlich kein allgemein gültiger Begriff mehr ist, so kann man auch morphologisch im strengen Sinne einer *Gestaltlehre* anwenden.

Heidenhain vermutet also eine Entstehung der roten Körnelung innerhalb von Zellen, die bereits an Ort und Stelle vorhanden sind.

Es hat wenig Sinn die gesamte, sehr umfangreiche Literatur zu diesem Problem hier auch nur andeutungsweise zu erwähnen. Für unsere Aufgabe ergibt sich daraus nur ein geringer Nutzen. Auf der einen Seite steht die schroffe Ablehnung jeder myeloischen Potenz der Darmwandzellen durch *Nägeli*, auf Grund sicher sehr ausgedehnter Erfahrung abgegeben. Andererseits vertritt *Herzog* bis in die allerletzte Zeit die gegen-teilige Ansicht mit Entschiedenheit.

Es ist zweifellos sehr wenig erfreulich, in solcher Lage keine Entscheidung fällen zu können. Ich glaube man kommt am weitesten und der Wahrheit oder richtiger den häufigst verwirklichten Verhältnissen am nächsten, wenn man *beschreibt*, was häufig ist und was zuweilen geschieht, und auch andere Auffassungen zuläßt. Wir wollen versuchen, weiterhin in diesem Sinne zu verfahren.

Asher und seine Schüler, besonders *Erdely*, haben die Arbeit *Heidenhains* weitergeführt und neue wesentliche Kenntnisse und Gesichtspunkte vermittelt (Zeitschr. f. Biol. 46. 1905. Lit.). *Erdely* hat, wie später *Goldmann*, an *Ratten* gearbeitet. Bemerkenswert erscheint, daß er verhältnismäßig kurze Versuchsserien durchführte. Während die Hungerperioden von 3—6 Tagen durch das Nahrungsbedürfnis gegeben erscheinen, (obwohl man auch hier, wie zu zeigen ist, durch geeignete Nahrungsform den Hunger weiter treiben kann), so sind die Fütterungsversuche von 3—8 Tagen sehr kurz bemessen. Um so bemerkenswerter, wenn sich dennoch sichtliche Einwirkungen der Kostform feststellen ließen.

Solche werden von dem Autor in der Tat in ziemlich ausgeprägter Form angegeben. Zu diesem Zwecke nimmt auch er eine cytologische Gruppierung der von ihm beobachteten Zellen vor. Sie bleibt jedoch recht unvollkommen, wobei allerdings zu bedenken ist, daß sogar mit den „modernen“ Hilfsmitteln zuweilen sehr viel Mut dazu gehört, abschließende Urteile an histologischen Präparaten nach „hämatologischen“ Regeln zu fällen.

Kurz gesagt, unterscheidet er neben lymphocytären Zellen die rotgranulierten Zellen, makrophage Elemente und ihnen dem Wesen sehr nahestehende vesiconucleäre Zellen mit großem bläschenförmigen Kern, der wenig Chromatin zeigt, und sehr verschiedenem körnchenfreiem, fädigen Protoplasma.

Gerade wenn man sich selbst um die vorliegende Frage bemüht hat, wird es sehr schwer, *Erdely* bedenkenlos zu folgen. Er hat den sicherlich sehr bestechenden Weg der Differentialzählung in den Zotten unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen gewählt. Aber dazu muß man sagen, daß es außerordentlich schwierig ist, abgesehen von den rotkörnigen und den typisch lymphocytären Zellen folgerichtig zu gruppieren.

Wenn wir zunächst seine wesentlichen Ergebnisse wiedergeben, so schließt *Erdely* selbst: „Allen Ernährungsarten sowie dem Hungerzustande ist gemeinsam, daß sich jede der beschriebenen Zellgattungen in jedem Darne vorfindet. Es gibt also keinen Zelltypus, dessen Vorkommen ausschließlich von der Art der gebotenen Nahrung abhängig wäre. Jeder Ernährungsart entspricht aber ein typisches Verhalten des lymphatischen Apparates der Darmschleimhaut in bezug auf die Häufigkeit der einzelnen Zellen und wohl auch auf die Gesamtzahl der Zellen.“ Weiter unterscheidet er treffend zwischen schmalen langen und zellarmen sowie dicken, kürzeren und wesentlich zellreicheren Zotten. Für diese nimmt er den Zustand intensivster Tätigkeit an. Tatsächlich zeigt ein Vergleich sehr zellreicher und sehr kümmerlicher Därme mit Sicherheit an, daß aus diesen jene entstehen können.

Erdely gibt Unterschiede für die verschiedenen Ernährungsformen an. Bei Fütterung, besonders mit gekochtem Fleisch, findet man die höchsten

Zellwerte überhaupt. Daneben trifft man viel kleine Lymphocyten, was der hier besonders starken Auswanderung in den Darm entspricht. Der Fettdarm besitzt viel große Lymphocyten, während die eben genannten kleinen Lymphocyten entschieden zurücktreten. Im Kartoffeldarm wiederum findet man viele vesiconucleäre und nahestehende Elemente, sowie viele kleine Lymphocyten. Bald überwiegen die einen, bald die anderen.

Erdely erinnert an die Beobachtung von *Heidenhain*, daß die Einführung unverdaulicher Stoffe, von Magnesiumsulfat u. a. gleichfalls eine massenhafte Anhäufung rotkörniger Zellen bewirken.

Es sei daran erinnert, daß dieses Bittersalz ein kräftiges Laxans darstellt, welches unter starker Hyperämie der Abdominalorgane zur Bildung wässriger Stühle führt. Es sei daher bereits hier darauf verwiesen, daß die Stoffe dieser Wirkung unzweifelhaft dadurch wirken, daß sie leichte *Entzündungen* hervorrufen, kenntlich durch die klassische Trias der Hyperämie, leukocyitären Auswanderung und serösen Exsudation. Wir müssen diesen Punkt durchaus im Gedächtnis behalten, wenn wir sehen, daß *Erdely* hierauf den Schluß mit begründet, die „Anhäufung von rotkörnigen Zellen und kleinen Lymphocyten abhängt von der durch Reize ausgelösten Intensität der Zelltätigkeit oder des Zellstoffwechsels der Darmschleimhaut“.

„In bezug auf die funktionelle Genese der einzelnen Zellarten ist ein einfacher Zusammenhang mit den Ernährungsarten nicht nachzuweisen. Jede Zellart, welche überhaupt beobachtet wird, kommt bei jeder Ernährungsart, insbesondere auch bei dem Hungerzustande vor. Ferner bedingt die Ernährung mit Eiweiß oder Fett oder Kohlenhydrat nicht etwa eine Minderung irgendeiner Zellart, sondern nur eine ungleich große Steigerung. Daher ist es unwahrscheinlich, daß ein einfacher Zusammenhang mit den drei Tätigkeitsäußerungen der Darmschleimhaut, der Verdauung, der Resorption und der Assimilation der Nahrungsmittel besteht, etwa in der Art, daß das Eiweiß, das Fett und das Kohlenhydrat zu seiner Verarbeitung jeweilig einer einzelnen Zellgattung bedürfte“ (*Erdely*).

Spätere Untersuchungen haben leider keine wesentlichen Einzelheiten zu den mitgeteilten Befunden beigebracht, wenn auch einzelne Angaben einige ältere Erkenntnisse stützen, wie z. B. die neuere Arbeit von *Settles* (1920. Anat. rec. XX. S. 61). Sie experimentierte wie *Hofmeister* an Katzen und zeigte durch genauen Vergleich, daß Fütterung mit Milch verschiedenen Fettgehaltes zu einer recht beträchtlichen Verschiedenheit in der Ausbildung des lymphatischen Gewebes, der Solitärknötchen des Darmes und besonders von Thymus und mesenterialen Lymphknötchen führen.

Meine eigenen Versuche erstrecken sich auf Ratten und Mäuse. Sie nahmen ihren Ausgangspunkt von Präparaten von *Goldmann*. Leider

händelte es sich bei diesen allerdings nur um vital gefärbte Därme in einfacher Carminfärbung, so daß ein tieferes Eindringen in cytologische Einheiten an ihnen nicht möglich war. Die vorzüglichen Schnitte bieten uns aber Gelegenheit, uns ein eignes Urteil über die Unterschiede der verschiedenen Kostformen hinsichtlich der vitalen Färbung ihrer Darmwandzellen zu bilden und die Frage zu untersuchen, welcher der bereits namhaft gemachten „Typen“ färbt sich vital mit sauren Farbstoffen an.

Ich habe zu begründen versucht, daß sicherlich nicht die Zuwanderung vital gefärbter Elemente die Steigerung der vitalen Färbung in den Darmzotten wesentlich oder gar ausschließlich bewirkt. Hinsichtlich des Einflusses der Fütterung liegen die Verhältnisse ziemlich einfach. Der Hungerzustand führt also zu einem zellarmen Zottenstroma, dessen aufnahmefähigen Zellen nicht ganz gleichmäßig, aber im ganzen genommen spärlich Farbstoffgranula, meist kleine, scharf umschriebene Körnchen, bergen. Der Gehalt der Zotten an anderen, den nach Menge und Standorten wechselnden Zellen ist gleichmäßig gering. Ähnlich verhält sich sowohl bei der Ratte wie bei der Maus der Darm bei einer Fütterung mit Brot und Speck. Als Speck bezeichnen wir hier den reinen, nicht durchwachsenen Speck. Er besitzt nach *Noorden-Salomon* nur eine durch die individuell nicht gleichmäßige Verdaulichkeit eingeschränkte Verwertbarkeit zu Mastzwecken. So merkwürdig dies erscheint, so finden sich auch viele Mäuse — etwas besser gestellt erscheinen Ratten —, nur recht schlecht mit dieser Kostform ab. „Das noch in ihm enthaltene, ziemlich derbe Bindegewebe ist zwischen den regelrechte Verdauung im Darm in Frage gestellt wird. Und umgekehrt erschwert das unverdaute, noch fest zusammenhaltende Bindegewebe die Einwirkung von Galle und Bauchspeichel auf das Fett (v. *Noorden-Salomon*, Allg. Diäthetik. 1920). Wir sehen besonders die Mäuse bei dieser Ernährung bald abmagern, ihr Fell wird struppig, ihre Entleerungen durchfällig. Es ist öfters nötig, das Brot etwas reichlicher zu gewähren, ohne solches halten sie Speckfütterung überhaupt nur recht kurze Zeit aus. Diese Speckfütterung erzeugt dem Hungerzustand sehr ähnliche Bilder im Darm, vielleicht noch übertriebener in der Verarmung der Zotten an Zellen erscheinend. Insbesondere treten, wie *Erdely* mit Recht hervorhebt, die Lymphocyten ganz zurück, so daß es sicher ist, daß sie „nicht wesentlich bei der Resorption des Fettes beteiligt sind“. Tatsächlich wird immer Fett aufgenommen, wie die in solchen Fällen typische Fetteinlagerung in die Leberzellen, bei sonst schwerer Verarmung der Speichergewebe anzeigt. Da aber diese Rudimentierung des Zellapparates eine sekundäre ist, so bleibt das Stroma wohl erhalten, ja, es tritt zuweilen besonders deutlich hervor. Hat zuvor eine *Speicherung im Stroma* stattgefunden, etwa von Farbstoff oder Hämosiderin, so kann bei allerdings nur oberflächlicher Betrachtung

einzelner Fälle der fälschliche Eindruck einer Stromazellenwucherung oder doch Hypertrophie erzeugt werden. Jedoch ist dies ganz sicher ein Irrtum, und ich glaube nach sehr vielen sorgfältigen Vergleichen sagen zu dürfen, daß in den Zotten bei den von uns angewandten Versuchsanordnungen, in denen die Tiere so viel fraßen, wie sie wollten und konnten, keine einseitigen Reaktionen der angedeuteten Richtung zustande kommen. Die Zotten werden gewissermaßen ausgekämmt.

Solche Därme geben einen ausgezeichneten Einblick in das Gewirr der Zottenzellen. Sie sondern, wie angedeutet, die wirklich beweglichen

Elemente, aus. Als solche lassen sich ohne weiteres die typischen Lymphkörperchen und die Granuloocyten erkennen. Dann bleiben außer *Mastzellen* bekannter Beschaffenheit nur die Zellen des Stromas übrig. Sie zeigen ein durchaus verschiedenes Bild, je nach der *Vorgeschichte der Zotte*. Eine ungereizte Zotte zeigt nach einer Zeit absoluten oder relativen

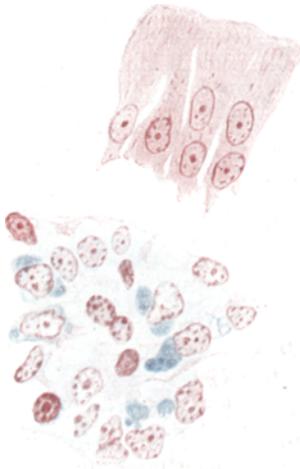


Abb. 6a). Ratte. Versuchsnummer 184. 14 cm Trypanblau subcutan. 100 Tage an mit Speck und Brot gefüttert. Darm. Carmin-Gegenfärbung. Teil eines Zottenquerschnittes. Die Zotte ist verhältnismäßig zellarm, die reticularen Zellen sind dagegen deutlich erkennbar, weil sie den Vitalfarbstoff nach Art resorptiv tätiger Zellen großtropfig gespeichert enthalten. Optik: Zeiß Apochr. Imm. 3 mm. 1,3 mm. — Komp. Okul. 6.



Abb. 6b). Ratte. Versuchsnummer 198. 114 Tage mit Eiweiß-Brot gefüttert. 15 cm Trypan. Darm. Giemsa-Gegenfärbung. Reticulumzelle aus einer Zotte. Normale körnige Farbstoffspeicherung. Zeiß. Ap. Imm. 3 mm. Komp. Ok. 8.

Hungers ein typisches Stroma neben Gefäßen und Muskelzellen. Die Stromazellen zeigen ovoide oder längliche nicht sehr stark färbbare Kerne von annähernd glattem Umriß. Es wurde betont, daß in solchen Fällen die vitale Anfärbung, sofern sie stattgefunden hat, eine *geringfügige* ist und sich an den einzelnen Elementen dieses vielfach ineinanderlaufenden Zellnetzes in nicht ganz gleichmäßiger Weise verteilt.

Ist irgendwie das Stroma in gesteigertem Maße funktionell beansprucht, d. h. gereizt worden, so findet sich der *typische Ablauf*, wie er sich überall am Mesenchym abspielt. Die Zellen sondern sich aus dem Reticulum und „hypertrophieren“. War zuvor das Plasma auf das zarte Netzwerk beschränkt und die Kerne unansehnlich, so findet man jetzt große, wohlumgrenzte Protoplasmen und mannigfaltig gestaltete Kerne. Diese

zeigen mit den Buchtungen und Knitterungen ihres Umrisses verbunden mit der Volumzunahme merklichen Grades die gleichfalls *typischen* Veränderungen *tätiger Kerne*. Es erscheint mir demnach sehr verfehlt, die blaßkernigen und vesiconucleären Zellen mit *Erdely* etwa, im Anschluß an die Angaben *Arnolds* über Kernstrukturen als seßhafte, wenig aktive Zellen zu deuten. Sie stellen in jeder Hinsicht ein veränderliches Element dar. Man findet alle Übergänge von Ruhe zu Beweglichkeit, von, nach histologischen Kriterien beurteilt, Inaktivität zu höchster Aktivität, wie sie sich in der Resorption von Hämosiderin, in der Phagocytose von Zellen *aller Art*, in der hochgradigen Speicherung von sauren Farbstoffen kenntlich macht. Diese Zellen sind unzweifelhaft die Vorstufen der bereits besprochenen Phagocyten. Sie alle färben sich vital. *Hier erweist sich die Goldmannsche Methodik als sehr aufklärend*. Es gelingt mit ihr der wichtige, wenn auch nach allgemeinen Kenntnissen, zu erwartende Schluß, daß die als blaßkernige und bläschenkernige, sowie makrophage Zellen beschriebenen Elemente den Histiocyten entsprechen. Besonders deutlich wird dies beim Vergleich vital gefärbter Carminpräparate mit *Giemsa-* oder *Biondischnitten*.

Hinsichtlich der sonst von uns innegehaltenen Kostformen ergeben sich jedoch keine sicheren Unterschiede im Verhalten dieses „reticulo-endothelialen Zellapparates“ der Zotte. Auch das genaue Studium der gerade unter diesem Gesichtspunkt angefertigten Originalpräparate *Goldmanns* vermittelte uns durchaus diesen negativen Eindruck.

Unseren Ausführungen liegen etwas mehr als 250 neue Einzelversuche zugrunde, abgesehen von den nur in Carminpräparaten überkommenen älteren Experimenten *Goldmanns*. Im einzelnen erstreckte sich die Untersuchung außer auf den Darm auf die wichtigen drüsigen und lymphocytären Organe. Neben Kernpräparaten wurden stets für cytologische Zwecke *Giemsa*färbungen, dann Eisen- und Fett-, schließlich Oxydasereaktionen angefertigt. Die Tiere wurden in größeren Serien (die zu etwa 40% angesetzten Kontrollen sind nicht mitgerechnet), über 20—140 Tage gruppenweise bestimmten Kostformen unterworfen. Ich verfütterte als *Fettkost* die erwähnte Specknahrung; dann mit Olivenöl getränktes Brot. Es erwies sich als nützlich, das Olivenöl mit Chlorophyll (öllöslich) zu sättigen. Wir fanden dies zufällig bei anderen Versuchen über alimentäre Resorptionspigmentierungen.

Als *Eiweißkost* gaben wir mit Hühnerweiß durchtränktes Schwarzbrot; als *Zuckerkost* mit Rohrzucker bzw. Rübenzucker durchtränktes Brot. Dann verfütterte ich *Käse* und *Brot*, wobei zumeist Käse vom Typus des Edamer oder Holländer verwendet wurde, also ein sog. halbfetter Käse. Die Weichkäse werden nämlich ganz auffallend schlecht vertragen. Diese Kostform ist eine an Fett und Eiweiß besonders reichlich gestaltete und wird an Gehalt und Wirkung noch übertroffen von der

Verfütterung von *Eigelb* und *Milch*, die unsere eigentliche *Mastdiät* darstellt. In allen Fällen wurde den Tieren das Futter so reichlich geboten, daß sie es gerade in 24 Stunden auffraßen. Die Breite der Versuche, verbunden mit der Notwendigkeit, stets mehrere Tiere im gleichen Käfig zu halten, zwang uns zu diesem Vorgehen, zumal da das Abwiegen der Portionen nur dort streng genommen Sinn hat, wo Stoffwechselversuche angestellt werden können.

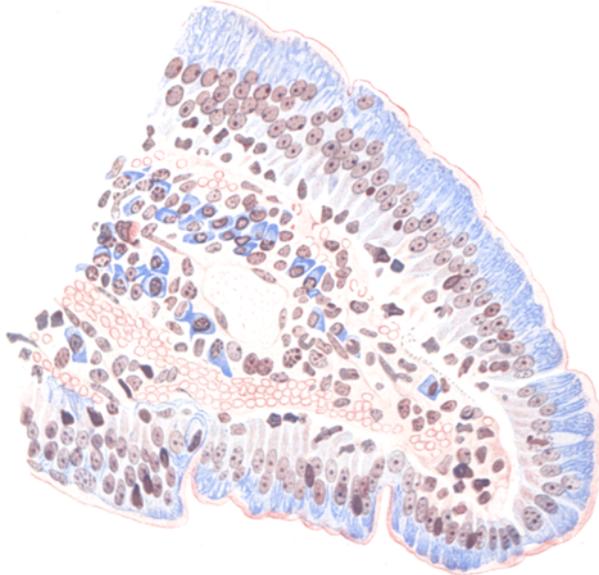


Abb. 7. Maus. Versuchsprotokoll 105. 82 Tage mit Brot gefüttert, welches reichlich mit frischem oder getrocknetem Hühnereiweiß getränkt war. Gutes Gedeihen. Susa. Ap. Imm. 3 mm. K. = Ok. 6 $\frac{2}{8}$ Giemsa. Typische Darmzotte der Maus. Peripher Blutgefäße, zentral erweitertes Chylusgefäß. Im Zottenstroma lange Muskelkerne und sehr viele typische Plasmazellen mit paranucleärer Vakuole. Ihr Kern rund bis eckig, dunkel gefärbt mit peripheren und zentralen Chromatinbrocken. Ganz vereinzelt einmal ein Leukocyt mit groben eosinophilen Granulis (entsprechend den rotkörnigen Zellen der Ratte). Gleichfalls spärlich, wenn auch etwas reicher vertreten typische Leukocyten mit kaum gefärbten zarten Granulis.

Von Übersichtstabellen möchte ich grundsätzlich Abstand nehmen, da man die in Rede stehenden Fragen nicht mit Erfolg statistisch angehen kann. Tiere sind nie Reagensgläser. Ihr Verhalten unter normalen oder pathogen gestalteten Verhältnissen ist kein anderes als das der Menschen. Rasse, Wurf, Alter, nie gänzlich ausschließende vorangegangene Einwirkungen sind die zahlreichen Unbekannten, die in jede Reaktion eingehen. Vom Menschen ist es nur zu gut bekannt, daß die Grenzen des Erträglichen oder Bekömmlichen für den Einzelnen ganz verschieden gesteckt sind. Ganz das gleiche gilt für das Tier. Jeder Versuch in physiologischen Breiten muß demgemäß und fällt tatsächlich von Tier zu Tier verschieden aus. Experimente, welche gerade die Grenze der

typisch vorhandenen Erträglichkeit streifen, können keine einheitlichen Ergebnisse zeitigen. Hier liegt die Quelle unserer wichtigsten Erkennt-

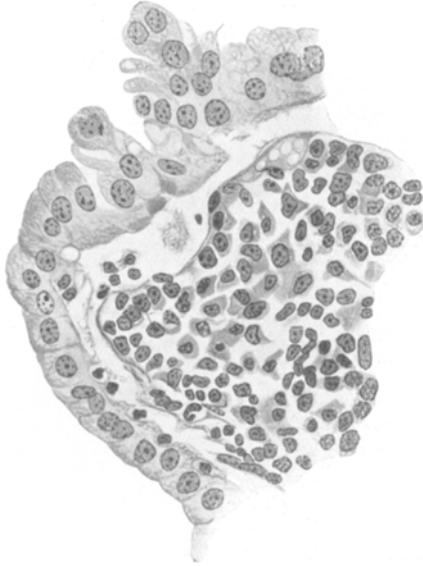


Abb. 8. Mäusedarm. Versuchsnummer 38. Die Maus wurde 41 Tage mit Eigelb und Milch ohne Brot und Korn gefüttert. Bei der Tötung war Leber und Milz vergrößert. In der Lebersubstanz waren einige helle kleinste Flecken. Gewicht 15 g. Milz 0,225. Thymus 0,013. Niere 0,185. Darmzotte. Typische Schrumpfung zwischen Epithel und Stroma. Einzelne auswandernde Zellen. Starke Ansammlung teils runder, teils vielgestaltiger Zellen in der Zottenspitze. Kerne meist rundlich, zum Teil gebuchtet bis zur Gestalt von Leukocytenkernen. Öfters ist eine paranucleäre Vakuole sichtbar. Das *Giemsa*-Bild zeigt starke *Basophilie* der meisten Zellen. Daneben finden sich etwas größere Zellen mit stärker gebuchten und etwas helleren Kernen mit spärlichen wandständigen Nucleolen. Ihr Gesamteindruck entspricht dem der „Großen Mononucleären“ Ehrlichs beim Menschen. Formal gleiche Zellen phagozytieren und färben sich vital in anderen Fällen. Die kleineren, stark basophilen Zellen haben rundliche dunklere und nucleolenreiche Kerne, entsprechen durchaus typischen *Plasmazellen*. Sie geben der Mäusedarmwand und besonders der Mäusedarmzotte ihr Gepräge. Daneben finden sich hier wenige Leukocyten mit neutrophilen oder kaum gefärbten Körnelungen. Susafixierung. Häm.-Eosin. Ap. Imm. 2 mm.

Ap. 1,4. K. = Ok. 4. $\frac{2}{3}$.

nisse über beziehungsmäßig wohl umgrenzte Reizwirkungen an den Geweben und Organen. Schlecht-hin pathologisch gestaltete Gesamtlagen, unter die wir die Versuchstiere bringen, schaffen ganz neue Verhältnisse, die nur mit großer Vorsicht Schlüsse auf normales Geschehen zulassen. Daher will ich nur versuchen, bei passender Gelegenheit an einzelnen Beispielen häufiger gegebene, also in gewissem Sinne typische Gesamtreaktionen des Organismus darzustellen.

Das Verhalten des Darmepithels lassen wir hier grundsätzlich unberücksichtigt.

Ich gehe von der Schilderung eines „normal“ mit Brot und Hafer ernährten Darmes aus.

Der *Mäusedarm* zeigt in solchem Falle in dem Stroma seiner Zotten, besonders im oberen Dünndarm, im wesentlichen drei deutlich unterscheidbare Zellgattungen nebeneinander. Am eindrucksvollsten sind die stets vorhandenen und besonders bei reichlicher Fütterung auch sehr dicht gelagerten *lymphoiden Zellen vom Typus der Plasmazellen*. Die Basophilie ihres Zelleibes, die häufig vorhandene paranucleäre Vakuole, der häufig genug ganz typisch gebaute Kern kennzeichnen sie. Sie geben niemals eine Oxydasereaktion, sie nehmen niemals den „vitalen“ Farbstoff auf, sie phagozytieren nicht. *Mitosen* finden sich zuweilen in diesen Zellen, dann vorwiegend in der Basis der Zotten. Die Plasmazellen zeigen mit den auch später in der Milz zu

niemals den „vitalen“ Farbstoff auf, sie phagozytieren nicht. *Mitosen* finden sich zuweilen in diesen Zellen, dann vorwiegend in der Basis der Zotten. Die Plasmazellen zeigen mit den auch später in der Milz zu

schildernden möglichen Abweichungen den Habitus der primitiven hämopoetischen Stammzelle.

Neben diesen Zellen finden sich unauffälliger Lymphzellen mit kaum erkennbarem Protoplasma, oft in Auswanderung zur Darmlichtung begriffen. Jede reichliche Fütterung bewirkt bekanntermaßen verstärkte Auswanderung dieser Zellen, eine Erscheinung, deren Bedeutung noch nicht endgültig geklärt ist. Diese Zellen weisen häufig degenerierte pyknotische Kerne auf. Sie teilen sich nie, sondern werden von tiefer in der Schleimhaut gelegenen *Blastemen* aus neugebildet. In Fällen starken Reichtums an diesen Zellen finden sie sich besonders vielfach in den dann auffällig weiten zentralen Lymphräumen. Dies stellt einen histologischen Ausdruck starker Lymphbildung dar.

Die *Leukocyten* der Mäuse fixieren sich in der Darmwand nur selten schön. Zuweilen sieht man deutlich granuliert Zellen; häufiger sind nur die gebuchteten Kerne erkennbar. Das Oxydasepräparat irgendwelcher Herstellung, z. B. nach *Schultze*, zeigt sie aber sehr deutlich an. *Die Leukocyten können in den Darmzotten gut genährter Mäuse ganz fehlen*, oder sie finden sich verhältnismäßig spärlich. Ganze Querschnitte der Dünndärme von Mäusen, die mit Eiweißbrot oder Speckbrot gefüttert sind, zeigen im Oxydasepräparat keinen einzigen Leukocyten!

Die *histiogenen Mastzellen* sind ein sehr konservatives, wenig durch die Ernährung beeinflusstes Element.

Das zwischen den Darmkrypten oder drüsigen Einsenkungen gelegene zellige Gewebe entspricht mit geringem Unterschiede dem der Zotten. Aus den topographischen Verhältnissen ergibt sich eine ungleiche Verteilung. Bald finden sich spärliche Zellen, bald dichte Zellpolster. Diese gehen unmerklich in die *submukösen Blasteme* oder *Keimgewebe* über.

Diese entsprechen durchaus den Geweben, die wir später in der Milz, z. B. in den Knötchen, wie in der Pulpa als Keimgewebe wiederfinden werden. Je nach dem Tätigkeitsgrade treten epithelartige, runde oder pflasterartig gegeneinander abgegrenzte Zellen mit schwach basophilem Zelleib und großen blassen Kernen gehäuft oder spärlicher auf. Sie teilen sich mitotisch, aus ihnen gehen höchstwahrscheinlich die Lymphkörperchen sowohl als die Zellen vom Typus der Plasmazellen hervor. Diese letzteren allerdings vielleicht nur indirekt über den Umweg der einfachen Lymphzelle. Ich habe früher gezeigt, daß sie aus ihr unter dem Einfluß resorptiver Anforderungen und Leistungen entsteht. Starke Ansammlungen der lymphoblastischen Stammzellen mit entsprechend starker Vermehrung führt zu sehr eigenartigen weiteren Veränderungen im Zusammenhang mit der massenhaften Herstellung von Lymphzellen, die aber an den Ratten besser verfolgt werden können.

Ich habe früher darauf hingewiesen, daß in der Mäusemilz unter bestimmten Einwirkungen mit größter Wahrscheinlichkeit leukocytäre

Zellen aus lymphoiden Stammzellen entspringen können, die den in der Darmwand vorhandenen Zellen vom Charakter der Plasmazellen morphologisch und genetisch unzweifelhaft so nahe stehen, daß man auf eine Unterscheidung nach mikroskopischen Merkmalen verzichten muß. *In der Darmwand habe ich bei der Maus bisher in keinem Falle Anzeichen einer örtlichen Entstehung gekörnter Zellen aus lymphoiden beobachtet, obwohl ich dieser Frage besondere Aufmerksamkeit geschenkt habe. Für die Maus dürfte daher die in dieser Hinsicht skeptische Einstellung Heidenhains zu Recht bestehen: Myeloische Metaplasien und myeloische Produktion kommt unter normalen Verhältnissen nicht vor.*

Bei Eiweiß-, Speck- und Käsefütterung treten die Leukocyten in der Regel im Mäusedarm sehr zurück oder fehlen. Sind die Tiere bei der gewählten Fütterung in gutem Zustand, worauf man aus dem Verhalten und den Speicherverhältnissen des Fettes und Glykogens Schlüsse zuverlässigster Art ziehen kann, so findet man die Zotten ganz allgemein *groß, turgescens, zellreich*. Auch bei Fütterung mit *Zuckerbrot* kann dies so sein. Jedoch läßt sich keineswegs diese Aussage dahin erweitern, daß in jedem Falle einer funktionellen nachweisbaren Darmstörung den besprochenen ähnliche oder gleiche zelluläre Reaktionen aufzuweisen sein *müssen*.

In den Stromazellen solcher Därme findet man Glykogen in großen Tropfen gespeichert.

Die Fütterung mit Chlorophyllöl wird im allgemeinen vorzüglich vertragen und führt zu keinem anderen Bilde als jede vollwertige, reichliche Ernährung.

Sehr stark sind jedoch die Abweichungen im Darmbilde bei der Eigelb-Milchfütterung. Sie entsprechen den von anderen Autoren für Fleischfütterung geschilderten, indem die *leukocytäre Einwanderung* das Bild maßgebend wandelt. Sie stehen dadurch in einem deutlichen Gegensatz zu den „Eiweißtieren“, wie dies schon aus der Schilderung der älteren Forscher hervorgeht. Eine „Eiweißwirkung“ schlechthin ist also die örtliche Leukocytose nicht. Sieht man, daß zweifellos in ihrem *ganzen* Verhalten nicht mehr normal-gesunde Zucker- oder Käsemäuse sich im Gegensatz zu der Mehrheit ihresgleichen, die aber normal erscheint, den Eigelb-Milchmäusen anschließen, so wird man notwendig zu der Anschauung geführt, daß es eine *mangelhafte*, wenn auch nicht in jedem Falle gleich bedrohlich gestörte *Darmfunktion* ist, die sich in diesem Verhalten ausdrückt. Ich habe bereits auf die Ausführungen *Erdelys* hingewiesen und sie abgelehnt. *Eine beträchtliche Leukocytose in den Darmzotten stellt für die Maus keinen normalen Vorgang mehr dar*. So wie das Eindringen körperfremden Materiales in den Bauchraum dort eine schnell einsetzende Leukocytose hervorruft, welche bei neuen „Reizen“ stets leichter einsetzt, so ist es im Prinzip auch in der Darmwand, wenn das

Epithel leistungsgemäß, durchaus nicht anatomisch nachweisbar, versagt. Hier liegt die jetzt verständliche Wurzel einer bereits besprochenen Erscheinung. Ist ein solcher Schub flüchtig, so schwinden die Leukocyten. Zum Teil treten sie in die Darmlichtung über. Andere aber werden von den Stromazellen ergriffen und phagocytär abgebaut. So ergeben sich Reizzustände des Stromas, bzw. der Zottenhistiocyten, die unter besonderen Umständen wohl eine ganze Zeit lang erkennbar bleiben und

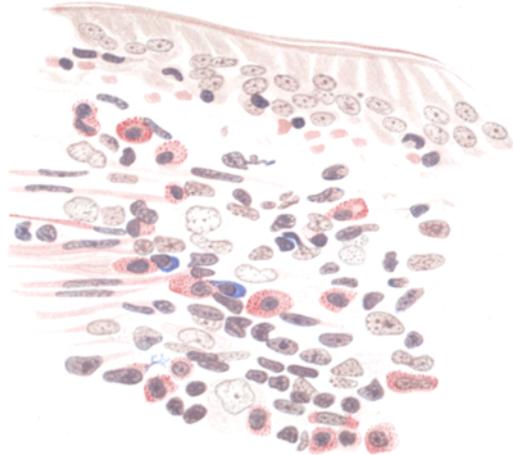


Abb. 9. Rattendarm. Versuchsnummer 183. 90 Tage mit Ei und Milch gefüttert. Teil eines Zotten-durchschnittes des oberen Dünndarmes. Zeiß 2 mm, num. Ap. 1,3. K. okul. 8, sonst wie 10. Epithel mit durchwandernden Zellen. Man erkennt die lang gestreckten Muskelkerne, die geschwollenen, blaß gefärbten histiogenen Zellen mit etwas unregelmäßig gestalteten und chromatinarmen Kernen. Man bemerkt den sehr großen Reichtum an „rotkörnigen Zellen“ mit zumeist rundem, oft aber auch typisch leukocytenartig polymorphen Kern. Auch in diesen Zellen finden sich oft große Vakuolen. Zuweilen sieht man neben den eosinophilen auch spärliche Mastgranula. Dann finden sich — reichlicher — etwas pyknotische Lymphocytenkerne, deren Plasmaleib schwer, bzw. gar nicht erkennbar ist. Plasmazellen sind nur in sehr geringer Anzahl vertreten, aber sie finden sich in den basalen Schleimhautschichten, am Grunde der Zotten und Falten auch in dem dargestellten Darmschnitt in größerer Zahl, wenn auch wesentlich spärlicher als es bei der gleich gut gefütterten Maus die Regel darstellt.

nicht zu Täuschungen der hier nahe liegenden Art eines Schlusses auf Ernährungsfolgen direkter Art Veranlassung geben dürfen. Derartige Zustände können auch in den sonst an Zellen verarmten Därmen mit Speck gefütterter Tiere zurückbleiben.

Obwohl in den Augen des Unerfahrenen der *Rattendarm* sehr erheblich von dem Mäusedarm abweicht, sind die Unterschiede bei näherer Betrachtung geringfügig. Sie beziehen sich auf Anordnung und zelluläre Besonderheiten. Zunächst erstreckt sich in der Regel das zellreiche lymphoide Gewebe nicht bis in die Spitzenzotten, die im wesentlichen Stromazellen, Capillaren und die Ausstrahlungen der Zottenmuskeln bergen. Die lymphoiden Plasmazellen finden sich mehr in den basalen Abschnitten und zwischen den drüsigen Einsenkungen. Dann sind die

Zellen im ganzen deutlicher und besonders die Leukocyten viel klarer gefärbt. Ihre Körnelung tritt deutlich hervor, sie besitzt vielfach einen „pseudoeosinophilen“ Charakter. Das ganze parallele Verhalten bei Maus und Meerschweinchen zeigt, daß sie durchaus den hinfalligen neutrophilen Granulis der Maus usw. entspricht. Ein geringerer Teil dieser Zellen hat gröbere Granulationen.

Das allgemeine Verhalten der Ratte läßt sich kurz dahin zusammenfassen, daß die Reaktionen ihrer Darmwand derjenigen der Maus im wesentlichen entsprechen. An der Ratte gewinnt man noch am ehesten einen Eindruck, den *Heidenhain* wiedergegeben hat, daß nämlich die Zellen in hungernden Därmen ganz allgemein schwächer und kleiner sind.

Bei gut genährten Ratten, sowohl bei gewöhnlicher Kost als bei der Verfütterung von Chlorophyll-Ölbrot bzw. Eiweißbrot, finden sich in den Zotten die beschriebenen Leukocyten in mäßiger Menge. Sie sind ebenso gut im Eosin-, im Giemsa- oder im Oxydasepräparat erkennbar. Schon in der Schleimhaut derart gefütterter Tiere sieht man ein charakteristisches Verhalten dieser Zellen. In der Tiefe der Schleimhaut zeigen sie zumeist den typischen Leukocytenkern, den man vielleicht am besten als typischen Blutleukocytenkern benennt. In der Richtung auf die Zottenspitzen verliert der Kern sehr häufig diesen Charakter, um sich mehr abzurunden und unter zunehmender Färbbarkeit sich rein äußerlich den Kernen der umliegenden lymphoiden Elemente zu nähern. Man begegnet recht häufig kleinen abgerundeten Leukocyten mit pyknotischen Kernen, die wohl sicher als untergehende Zellen aufzufassen sind. Es macht durchaus den Eindruck, als ob beim Fehlen entschiedener Reizzustände die Leukocyten wenigstens zu einem erheblichen Teil von den tieferen Schleimhautschichten, besonders der periglandulären Zone aus in die eigentliche Zotte gelangen. Hier finden sie zum Teil ihren Untergang. Dabei sieht man Bilder von Phagozytose in Stromazellen, die zuweilen wirklich sehr an Bilder mahnen, die als Belege einer örtlichen Entstehung granulierter Zellen aus lymphoiden Vorstufen veröffentlicht worden sind.

Faßt man zufällig oder in planmäßigen Stundenversuchen nach einer reizenden Mahlzeit die Einschwemmung der Leukocyten in die Darmwand, so begegnet man auch der Erscheinung, die *Homma* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 233. 1921: Pathologische und biologische Untersuchungen über die Eosinophilzellen und die Eosinophilie) als „Füllungsphänomen der Capillaren mit Eosinophilen“ beschrieben hat. Es finden sich in den marginalen Capillaren Reihen von Leukocyten, während zugleich Anzeichen einer örtlichen Entstehung sonst nicht auffindbar sind.

Auch in der Ratte veranlaßt Ei-Milchfütterung eine sehr erhebliche Leukocytose der Darmwandung. Es mag aber erneut hervorgehoben

werden, daß das gleiche Bild durch Zucker- oder Eiweißfütterung hervorgerufen werden *kann*, sofern diese reizend auf die Schleimhaut einwirken. Jede Form gesteigerter Ernährung vermehrt zugleich das lymphoide Gewebe. Es nimmt wiederum seinen Ausgang von den *Lymphknötchen*. *In diesen fällt besonders bei der Ratte ein eigenartiges, bisher wohl nicht beobachtetes Verhalten der Blutgefäße auf.* Das Bild ihrer Wandung entspricht durchaus demjenigen, das uns von jungen Blutgefäßen aus

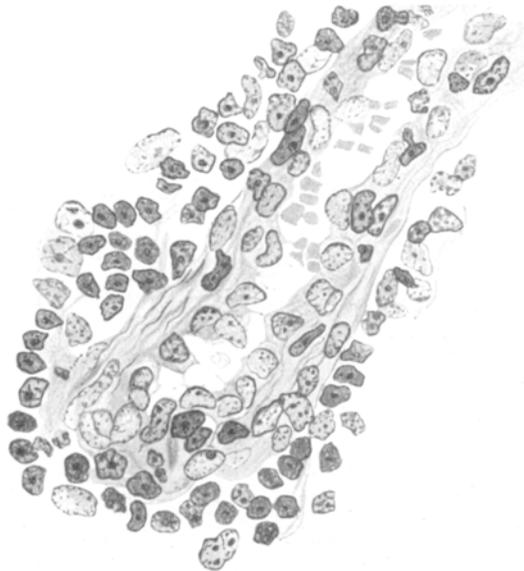


Abb. 10. Ratte. Versuchsnummer 183. 90 Tage mit Ei und Milch gefüttert. Lymphknoten der Darmwand. Teil eines den Lymphknoten schräg durchsetzenden Gefäßes. Das Gefäßepithel ist hoch; die Kerne sind groß, blaß und nicht ganz regelmäßig gestaltet. Zwischen und unter das Epithel schieben sich die dunklen Kerne durchwandernder Lymphzellen, die während dieser Tätigkeit starke Gestaltsveränderungen zeigen. Das umgebende an Lymphblasten reiche Gewebe ist nur angedeutet. Optik. Zeiß Ap. Imm. 1,3 mm. Komp. Ok. 6. Susa. Giemsa.

frischen Granulationsgeweben wohl bekannt ist. Das Gefäßepithel ist unregelmäßig, hoch, gewuchert und stark durchsetzt von Lymphocyten, die sich sehr deutlich durch ihre starke Färbung abheben. Hier müssen wohl cirkulatorische Momente eine sehr erhebliche Rolle spielen.

Es wäre aber sicher falsch, anzunehmen, daß hier *passive, nervös gesteuerte* Vorgänge die Ursache des eigenartig umgewandelten Gefäßbildes darstellen. Auch die Diapedese selbst kommt hier nicht in Betracht, denn sie kann sehr wohl ablaufen ohne diese sehr auffällige Veränderung hervorzurufen. Rings um solche Gefäße sehen wir ein *lymphoblastisches Gewebe mit zahlreichen Zellteilungen*. Hier findet also

ein sehr wesentlich erhöhter Stoffumsatz statt. *Die Bedeutung von Bildern, wie den dargestellten, liegt darin, daß sie uns histologisch eindringlich veranschaulichen, wie die Gefäße aktiv an dem Stoffwechsel der zu ihnen gehörenden Organe teilnehmen.* Der normale Grundumsatz des Gewebes bewirkt keine sicheren histologischen Veränderungen. Wird er aber gesteigert, so passen sich die Gefäßdeckzellen dieser Veränderung an, indem sie selbst ihren Stoffumsatz erhöhen. Sie müssen dies, weil sie die Vermittler zwischen *Blut* und *Gewebe* darstellen, und weil auch diese Vermittlung *kein bloßer Filtrationsprozeß ist.* Ihren morphologisch sicheren Ausdruck erhält die celluläre *Mehrleistung* durch die beschriebene Form der *Turgorerhöhung* = Schwellung von Plasma und Kern. Dies ist die prinzipiell gleiche Umbildung und aus gleicher Ursache stammend, die an der Peripherie der Leberläppchen die Schwellung der Deckzellen zu sog. *Kupfferschen Sternzellen* bewirkt. Gerade die Pathomorphologie muß diesen Erscheinungen besondere Aufmerksamkeit schenken, weil sie (an die „nutritive Reizung“ *Virchows* sehr eng erinnernd!) von Bedeutung für die Pathogenese mancher Erkrankungen sein dürfte. So habe ich früher versucht darzutun, daß die am Anfang der sog. *Glomerulonephritis* stehende „glomeruläre Reaktion“ darauf beruht, daß auf Grund pathologischer Reizung heterotrope *Aktivierung* des Deckepithels der Gefäßschlingen innerhalb der Glomeruli stattfindet, wodurch sich die betroffenen Abschnitte selbst (zum Teil auch aus mechanischen Verhältnissen heraus) den Nährstrom abdresseln. — *Also regelt von sich aus die Gefäßwandzelle — wie jede andere — so, wie Virchow es gelehrt hat, ihren Bedarf an Nährmaterial, aber nicht spontan und hier auch sicher nicht auf nervösen Reiz hin, sondern unter dem Einfluß des örtlichen Parenchyms, hier des Lymphgewebes, sie regelt also nicht allein den eigenen, sondern auch den parenchymalen Bedarf* in verwickelter und nicht näher analysierter Weise, aber doch derart, daß man auf ihre aktive Rolle schließen kann; *aktiv, aber abhängig* von den Bedürfnissen des *Parenchyms* einerseits, den kreisenden Stoffen andererseits, wie besonders später die Bildung zelliger Blasteme im adventitiellen Gewebe eindringlich lehrt.

Fassen wir unsere Erfahrungen über die celluläre Konstitution der Darmwand zusammen! *Sowohl bei der Maus wie bei der Ratte ist das Zellgewebe des Zottenstromas ein typisch lymphatisches. Ganz übereinstimmend mit dem Verhalten der Lymphknötchen des Darmkanales hängt die Stärke seiner Ausbildung vom Ernährungszustand ab. Üppige Fütterung bewirkt erhebliche Zunahme, Hunger oder schwer resorbierbare Nahrung bewirken sehr starke Rückbildungen. Wie jedes lymphatische Gewebe, ist das der Mucosa intestini aus einem Stroma und eingelagerten lymphatischen Zellen zusammengesetzt. Das Stroma ist im Zustand verhältnismäßiger*

Ruhe ein Netz von Bindegewebszellen, wie es bereits Kölliker für die Peyerschen Knoten des Kaninchens in seiner „Gewebelehre“ zur Abbildung bringt. Aus ihm vermögen sich die als helle oder vesiconucleäre Zellen beschriebenen histiocytären Wanderzellen auf erhöhte Anforderungen — „Reize“ — hin zu sondern. Das eigentlich lymphatische Element wird teils von typischen Lymphkörpern dargestellt, die auf unbekannte Nahrungsreize hin in das Darmlumen emigrieren, teils von Lymphzellen, welche typisch nach Art resorptiv tätiger Zellen plasmazellulären Charakter annehmen. In mäßigem Umfange gesellen sich hierzu Mastzellen, wie überall, wo fibrilläres Bindegewebe vorkommt, und Leukocyten, die unter der Einwirkung besonderer Reize sehr stark zunehmen. Diese besonderen Reize können von jeder ungewohnten oder im Übermaß zugeführten Nahrung ausgehen, sofern sie die normale Tätigkeit der Schleimhaut alteriert. Der Vergleich mit den Reaktionen an Milz, Leber und Nieren legt dabei die Vermutung nahe, daß vielfach wenigstens damit die abbauende und den antigenen Charakter der Nahrung zerstörende Tätigkeit des normalen Epithels gestört wird. Da wir im Anschluß an zweifellos entzündungserregende Eingriffe ähnliche Reaktionen innerhalb der Darmwand sehen, betrachten wir diese Steigerung der leukocytären Einwanderung in die Darmzotten als den Ausdruck einer Störung bzw. einer Abwehrleistung des Körpers.

Farbstoffspeichernd betätigen sich allein das Stroma und die von ihm abzuleitenden Elemente. Eine sichere Beziehung zu bestimmten Formen der Ernährung läßt sich nicht auffinden. Nur dort, wo die Aufnahmefähigkeit der Stromazellen irgendwie erhöht ist, kann es zu stärkeren Farbstoffspeicherungen kommen.

Es bleibt eine wichtige Frage zu besprechen. *Gibt es einen schnellen Rhythmus des zelligen Wechsels in der Darmwand, der dem Rhythmus der Nahrungsaufnahme und -verarbeitung entspricht, und wie äußert er sich?* Goldmann hat darüber einige Andeutungen gemacht. Er bespricht die rotkörnigen Zellen im Anschluß an die ältere Literatur, die wir selbst hier nur soweit berücksichtigt haben, wie uns unumgänglich notwendig erschien, weil die ausgezeichnete Darstellung von Biedermann im Wintersteinschen Handbuch (1911, 2. Bd.) weitere Einzelheiten und eine ausführliche Literaturübersicht bringt. Goldmann sagt also: „Auch ich habe diese Zelle bei allen von mir untersuchten Tieren, je nach der Phase der Verdauung, in größerer oder geringerer Menge in der Magendarmgegend, in den Lymphdrüsen und der Milz im Verein mit den vital gefärbten Phagocyten angetroffen.“

Ich habe mich nicht damit begnügt, nach dem Vorbilde Goldmanns bei jeder Tötung eines Tieres die Zeit zu vermerken, die seit der letzten Fütterung verstrichen war, sondern habe zu wiederholten Malen eigens Versuche angestellt, um vielleicht flüchtige Reaktionen während der Verdauung aufzufinden. (Natürlich sehe ich hier gänzlich von den

Epithelveränderungen ab, die gründliche Schilderungen erfahren haben. Ich verweise nur auf *Heidenhain* „Plasma und Zelle“. Solche Versuche haben mir nicht einen eindeutigen Beweis sicherer Beziehungen zwischen dem Zellgehalt und der Verdauungsphase erbracht. Direkt entzündungserregende Eingriffe wurden, wie geschildert, nicht vorgenommen. Daher ist es nicht verwunderlich, daß ich eigentlich deutliche Leukocytenvermehrungen erst nach 48 Stunden eintreten sah. Soweit ich weiß, entspricht diese Erfahrung auch den Angaben der Experimentatoren (vgl. bei *Biedermann*).

Man kann natürlich das Bedenken nicht unterdrücken, ob wirklich die leukocytäre Reaktion bei allen Säugetieren wie bei der Ratte und Maus in *höheren* Graden auf Reizzustände des Darmes hinweist. Darüber müßten wohl erneut genaue Untersuchungen angestellt werden. Man muß aber dessen eingedenk bleiben, daß wir uns hier zweifellos an der Grenze zwischen normalen und krankhaft abgeändertem Verhalten befinden.

Tiere kennen keine Hygiene der Ernährung, wie auch der primitive Mensch in dieser Beziehung nur auf Stillung seiner Begierde gerichtet ist. Es ist aus der Zeit der kolonialen Erschließung Afrikas bekannt, daß Träger, sich schrankenlos überlassen, sich zu Tode gegessen haben. Die Konstitution entscheidet, wie beim Mensch so beim Tier, über den Ausgang derartiger Exzesse.

Tatsächlich zeigt bei den uns studierten Tieren das histologische Verhalten bei einer sehr reichlichen und vollwertigen Kost aus Brot und Hafer, auch unter Zugabe von Hühnereiweiß oder Käse, daß in der *Regel* für die im Darm erforderliche Bewältigung der Nahrungsmittel und die Aufsaugung der Nährstoffe verschiedener Art die Gegenwart erheblicher Leukocytenmengen gänzlich entbehrlich ist. Wir sehen dagegen bei einseitigen Fütterungen mit Milch bei erwachsenen Tieren, besonders in Verbindung mit Eigelb, ebenso bei Verfütterung von Fleisch, diese Reaktion auftreten. Fleischkost erzeugt der Literatur zufolge sehr leicht und regelmäßig die gleiche Veränderung sogar beim Hund, sofern es *reichlich* geboten wird. Es kann sehr wohl so sein, daß die Heranlockung der Leukocyten dazu dient, ein *Weitergreifen* einer Schädlichkeit zu verhüten. Ich habe dies soeben bereits angedeutet, indem ich darauf hinwies, daß sie als Abwehrleistung aufgefaßt werden kann. Dies ist eben Wasserscheide zwischen ganz normalen, typischen Leistungen und bereits *regulativem* Verhalten bei Abänderung der typischen Lebenslage. Dies bedeutet noch nicht *Krankheit*, weil keineswegs damit gegeben ist, daß dadurch die Zweckmäßigkeit des Organismus, begründet auf das ideale Zusammenwirken des Ganzen und seiner Teile beschränkt und getrübt ist (*Kant*, vgl. *Stark* 1844). Wie so häufig in der Pathologie, entscheidet hier neben der individuellen Resistenz die Schnelligkeit und der Grad der Reaktion

auf den ursächlichen Reiz. Auch bei den Haustieren kommen ja „akute Enteritiden“ äußerst häufig vor. *Joest* schreibt darüber: „Oft genügen verhältnismäßig geringfügige Abweichungen in der gewohnten Ernährung und Diätfehler, sowie bei Tieren mit einhöhligen Magen, auch zu kaltes Getränk, um eine akute katarrhalische Enteritis hervorzurufen“. Besonders unsere kleinen Nager ähneln, wie ihre Allgemeinreaktionen zeigen, den kleinen Kindern zuweilen in der Empfindlichkeit ihres Darmtrakts.

Biedermann weist ausdrücklich darauf hin, daß die Zellproduktion in der Darmschleimhaut lediglich zu der Verdauung des Eiweißes in Beziehung stehen kann. Ebenso sicher aber ist, daß hierzu granuliert Leukocyten *nicht* vorhanden zu sein brauchen. (Es wäre eine erfreuliche Erleichterung, wenn auch die physiologische Literatur bei der Behandlung dieses Problems nicht ständig nach der Art früherer Zeit Leukocyten und Lymphocyten synonym gebrauchte.)

Goldmann hat bekanntlich einen besonderen Nachdruck auf die Verteilung der vitalen Färbung über den ganzen Darmkanal hin gelegt. Er machte in diesem Sinne auf die intensive Färbung des drüsigen Magens des Duodenums und des Blinddarmes hin. Die Physiologie liefert hierzu die Erklärung, wie aus der Darstellung *Biedermanns* hervorgeht. Nur der drüsige Magen dient überhaupt der Verdauung, während der Muskelmagen eher die Bedeutung eines Speichers besitzt und auch mit einer Innenhaut ausgekleidet ist, die derjenigen des Oesophagus entspricht. Neben den Magen tritt das *Coecum*, der nach den Untersuchungen von *Basler* (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 128. 1909) als *Darmmagen* zu bezeichnen wäre. Von ihm aus tritt selbst nach vielstündigem Hunger noch bei der üblichen pflanzlichen Fütterung verdauliches Material älterer Mahlzeiten zur Resorption in den Dünndarm über. Darnach sind natürlich kurzfristige Hungerversuche zu beurteilen.

Die kräftige Entwicklung der Mucosa in diesen beiden bevorzugten Gegenden, zusammen mit der stärkeren Durchblutung bewirken, daß hier eine stärkere Vitalfärbung zustande kommt. Dies liegt daran, daß einmal hier mehr Stromazellen vorhanden sind und daß weiterhin die bessere Umspülung sie sich in erster Linie anfärben läßt. Wir werden später noch ausführlich auf diese besonderen Faktoren der Verteilung eines sauren Farbstoffes im Körper eingehen.

Goldmann hat versucht, die *histiocytäre* und die *eosinophile* örtliche Reaktion unter dem gemeinsamen Gesichtspunkt zu betrachten, daß ihr Sinn der wäre, „den Organismus gegen den Eintritt körperfremder, blutfremder und zellfremder Substanzen zu schützen oder dahin zu wirken, dieselben in körper-, blut- und zelleigene umzuwandeln“. Wenn wir nunmehr die Besprechung der Schleimhautverhältnisse des Darmkanales verlassen, wollen wir der historischen Gerechtigkeit willen diesen

Gesichtspunkt nicht unterdrücken, weil er auf Anregung *Aschoffs* hin im Augenblick bestrebt ist, sich große Gebiete innerhalb der Pathologie zu erobern. Aber man sollte darüber nicht vergessen, daß die von *Driesch* und *Ungerer* geprägte Betrachtungsweise, deren Wurzeln in *Kantischen* Überlegungen dieser letztgenannte Forscher neulich dargestellt hat, eine sehr einleuchtende und sehr lehrreiche Betrachtungsform ist, die aber recht erhebliche Gefahren bietet, wenn die bequeme Typisierung eines Vorganges als regulatorisch oder ganzheitserhaltend uns gestattet, eine mangelhafte reale Kenntnis zu verhüllen. Dies ist wohl auch der Sinn der Einwände, die *Schaxel* soeben (Über die Natur der Formvorgänge in der tierischen Entwicklung, Arch. f. Entwickl. 1922) gegen die ganzheitsbeziehende Betrachtungsform erhoben hat. Jedenfalls muß einer solchen Beziehungslehre „kritische Biologie“ vorangehen, „die sich durch Einblick in die geschichtlichen Bindungen der Wissenschaft möglichst von ihnen freimacht, für ihren Anfang nichts als die Grundsätze elementarer Logik beansprucht und ohne Voraussetzungen das Sammeln von Erfahrungen erst vorbereitet“.

Für die Pathologie ist die Berücksichtigung des *individuellen Ganzen* beim Studium der einzelnen Erscheinungen an ihm unveräußerlich in dem Sinne der *Kantischen* Krankheitsdefinition. Aber die Erscheinungen müssen genau studiert sein, um als derart ganzheitsbezogene und ganzheitserhaltende *gewertet* zu werden. Denn, um mit *Driesch* zu reden, Kategorien sind nicht „Stammbegriffe des reinen Verstandes“, sondern *Ordnungsformen des Etwas*, insoweit es *Natur* ist. Diese ist uns aber *empirisch* gegeben.

Zielbewußt fortgeführt, bereiten die Ausführungen dieser Arbeit eine zelluläre Lehre von der Resorption schlechthin vor. Wir sehen, daß dies Ziel, von *Ehrlich* oft genug umrissen, auch *Goldmann* vorschwebte. Aber es ist gut, uns unserer Grenzen bewußt zu bleiben. Neue gesicherte Erkenntnisse hinsichtlich der *cellulären Leistung* im Rahmen der untersuchten Vorgänge haben wir *nicht* erhalten, und die alte Forderung *Cohnheims* ist noch immer *nicht* erfüllt (vgl. Allg. Pathologie 1882).

Auch für die *Milz* wie für die *intestinalen Lymphknoten* gibt *Goldmann* periodische Funktionszustände an, „derart, daß die Milz bald vorwiegend aus Follikeln, bald aus Pulpagewebe zu bestehen scheint“.

Nägeli jedoch schreibt: „Italienische Autoren (*Ciaccio*, *Pizzini*, *Pirone*) konstatierten eine Vergrößerung der Follikel in Lymphknoten und Milz während der Verdauung bei Hunden und wollen selbst eine myeloische Metaplasie der Milz gesehen haben. Ihr Schluß, die Milz trage zur Verdauungsleukocytose bei, ist aber wohl nicht stichhaltig, denn eine solche existiert bei Tieren überhaupt nicht.

Wenn nun tatsächlich während der Verdauung Veränderungen in den blutbildenden Organen bestehen, und solche beschreibt *Pirone* auch für das Knochenmark und auch für den Darm (hier viel mehr eosinophile und Plasmazellen, neben Lymphocytenhyperplasie), so sind das eben Beweise dafür, daß auch ohne Leukocytose die Lymphocyten in den Organen wichtige Aufgaben zu erfüllen haben und daß speziell die Lymphocyten dabei eine große aktive Rolle spielen, ohne daß es zu einer erheblichen Lymphocytose im Blute zu kommen braucht“ (*Nägeli*, Lehrbuch 1919, S. 264/5).

Eppinger hat sein Referat auf dem Pathologentag zu Jena 1921 mit treffenden Worten eingeleitet. „Die Milz hat gleichsam ein Sagenzeitalter.“ Es ist wohl noch nicht abgeschlossen. Verfolgt man die sehr umfangreiche Literatur, so findet man leicht eine Bestrebung, alle möglichen Funktionen der Milz zuzuschreiben. Charakteristisch ist, daß kaum für eine einzige die Milz dem Körper unentbehrlich ist. So verstehen wir, wenn *Eppinger* am Schlusse seiner Ausführungen zu dem *Ergebnis* gelangt, „daß es kaum angeht, die Milz allein zu betrachten, denn sie steht in innigster Wechselbeziehung zu den Leberendothelien“. „Auch funktionell dürfte die Milz nur ein Teil jenes großen Systemes sein, das als augenfälligster Vertreter des reticulo-endothelialen Apparates angesprochen werden muß.“

Charakteristisch genug, daß hier in der Darstellung eines der besten Kenner der Milzpathologie die sog. rote Pulpa so in den Vordergrund rückt, daß das sinuös-reticuläre Gewebe dem Ganzen gleichgesetzt wird.

Man erkennt sehr bald, daß eine besonders wichtige Beziehung der Milz leider der genügenden Klärung durchaus entbehrt: nämlich die *vasculäre, vasomotorische Verknüpfung mit den Verdauungsvorgängen*. Die Tatsache des *Anschwellens der Milz während der Verdauungsperiode* wird allgemein hervorgehoben und läßt sich auch bei den von uns besonders studierten Tieren feststellen. Es ist aber durchaus denkbar, daß diese Hyperämisierung nur eine Folge der allgemeinen abdominalen Blutfülle zu dieser Zeit ist. *Rost* (1920 Path. Physiol.) hat einige Angaben hierzu zusammengestellt. Er erwähnt auch die ältere Arbeit von *Roy*, der angibt, rhythmische Volumschwankungen des Milzvolums in einem Miutenrhythmus beobachtet zu haben (*Americ. Journal of physiol.* 3. 1882). Man hat der Milz auch die Bedeutung einer *Regelung* der Blutzufuhr zu dem Darne und der Leber zugesprochen. Keine dieser Angaben oder Vermutungen kann als gesichert hingenommen werden. Die Vasomotorik der Milz ist heute nur ganz ungenügend bekannt.

Zwei Momente bestimmen, wie man *indirekt* feststellen kann, die Beteiligung der Milz an der Gesamtleistung des Körpers, wie besonders am Verdauungsgeschäft: Dies ist ihre sehr erhebliche Fähigkeit, sich mit Blut vollzupumpen, und weiter ihre topisch und strukturell gebogene,

dies Blut jederzeit wieder zu entleeren. Ihr Vermögen, Blut in sehr beträchtlicher Menge zu stauen, zeigt die Sektion von Mäusen usw., die kurz zuvor intravenöse Einspritzungen erhalten haben. Schon die Fixierung von Mäusen durch intrakardiale Formoleinspritzung, wie sie *Goldmann* übte, führt trotz der Kürze der Einwirkung auf noch voll elastisches, lebendes Gewebe zu sehr erheblichen Aufpumpungen der Milz, die jedenfalls — was die Blutverteilung anlangt — Kunstgebilde darstellen. Andererseits besitzt die Milz eine eigene Kontraktilität, und ihre Lage bewirkt ständige Oberflächenreize durch die Bewegung der Nachbarorgane, welche Zusammenziehungen veranlassen können. Da bei den kleinen Nagern die Milz normal den Magen umgreift und — bei normaler Größe des Organes — eher hinter als vor denselben gelagert ist, diese Tiere aber fressen, solange sich ihnen Futter darbietet, so sind auch größere Massagewirkungen vorstellbar. Mehr läßt sich kaum sagen.

Es wurde bereits angedeutet, daß histologisch enge Beziehungen zwischen der Milz dieser kleinen Nager und ihrem lymphatischen Darmapparat bestehen. Diese Tatsache läßt sich noch dahin erweitern, daß die für den Darm besprochenen *konstitutiven Schwankungen* sich entsprechend in der Milz ausprägen. Hierin ist ein direkter Beweis gegeben, daß die Milz wirklich irgendwie zu dem Verdauungsprozeß in Beziehung tritt. Früher konnte ich aber zeigen, daß auch andere Resorptionsleistungen des Körpers die Milz in ähnlicher Weise alterieren können. Sie kann also, was selbstverständlich erscheint, auch von anderen Stellen als dem Darmkanal strukturell wichtige Impulse empfangen. In diesem Sinne hat *Helly* sie als „regionäre Lymphdrüse des Blutes“ bezeichnet.

Betrachten wir die Milz im Zusammenhang des alleresundesten Zustandes, so sind wir sicher heute ganz außerstande, aus ihrem histologischen Bilde ihre Funktion zu erkennen, eine Absicht und Aufgabe, die *Eppinger* dem Biologen zuschreibt. Der Physiologe wie der Pathologe sind daran sicherlich in gleichem Maße interessiert. *Driesch* hat zwei Möglichkeiten der Formbetrachtung hervorgehoben (Der Begriff der organischen Form. 1919): die *statische* und die *dynamische*. Die statische Formbetrachtung hat kürzlich *Schaxel* in der erwähnten Arbeit charakterisiert. Die formhafte Ordnung ist in diesem Sinne durch die Tatsache gegeben, daß qualitativ differente Substanzen regional gesondert und quantitativ verteilt einander typisch zugeordnet sind. Das Experiment erhärtet dann die wesentlichen Charaktere. „Erst durch die Formversuche gewinnt diese Kennzeichnung an Inhalt; denn nicht alle ohne weiteres sichtbaren oder mit cytologischen Verfahren sichtbar zu machenden Bestandteile sind Indizien der wesentlichen Konstitution.“

Wollen wir diesen Formbegriff auf *Bildungen* wie die Milz anwenden, so versagt er. Wir gelangen zwar zu Idealen, die für Unterrichtszwecke nützlich sein können. Aber gerade das schwankende, nicht immer

wiederkehrende, durch besondere Bedingungen bestimmte wird uns recht eigentlich zum Problem: Die *dynamische Form*, im Strome des Werdens stehend und künftiges Werden in sich tragend (*Driesch*). Wir studieren das, was *Goethe* in schöner Weise *die Bildung* genannt hat.

„Betrachten wir aber alle Gestalten, besonders die organischen, so finden wir, daß nirgend ein Bestehendes, nirgend ein Ruhendes, ein Abgeschlossenes vorkommt, sondern daß vielmehr alles in einer steten Bewegung schwanke. Daher unsere Sprache das Wort „Bildung“ sowohl von dem Hervorgebrachten als von dem Hervorgebrachtwerdenden gehörig zu brauchen pflegt.“

Die gewissenhafte anatomisch beschreibende Arbeit liefert den Grundstock unserer Kenntnisse und bildet den Ausgangspunkt unserer Überlegungen. Die Ordnung schaffende Durchdringung dieses Materiales führt dann erst zu *Morphologie*, zu Formlehre. Welche Rolle auf diesem Punkte der *Formversuch* (wie *Schaxel* jetzt sagt) zu spielen berufen ist, das hat bereits *Virchow* durch seine klassischen Embolieversuche für unser Gebiet gezeigt.

Goldmann erwähnt einmal die mangelhafte Konstanz seiner Milzbefunde. Wer über eine Anzahl eigener Beobachtungen verfügt, wird in ähnlicher Weise oft verlegen gewesen sein. Tatsächlich empfängt man, sofern man sein Augenmerk auf den feineren Aufbau des Organes lenkt, oft genug den Eindruck einer *fließenden Struktur*, sofern man dies in sich scheinbar gegensätzliche Wort anwenden möchte. *Roux* hat sich bemüht, die gestaltenden Wirkungen während der Periode des funktionellen Lebens klar heraus zu arbeiten und als *elementare* zu kennzeichnen. „Sie betreffen die einzelnen kleinsten fungierenden Teilchen, resp. ihre *Matrices*; sie *lokalisieren sich daher entsprechend der Lokalisation der Funktion*, resp. des funktionellen Reizes innerhalb des aus diesen Teilen gebildeten Komplexes.“ „Durch die ‚rein funktionellen Correlationen‘ der Organe und die erwähnten ‚gestaltenden Wirkungen der Funktion‘ (die morphologisch funktionelle Anpassung) wird bei manchen selbstständigen neuen *Variationen* eines oder einiger Organe, sei es bereits im embryonalen oder erst im postembryonalen Leben einer ‚Person‘, eine diesen primären Variationen funktionell entsprechende, sog. zweckmäßige Änderung anderer Organe bewirkt und so die ‚funktionelle Harmonie‘ der Teile des Organismus gleich in neuen inneren Verhältnissen hergestellt.“ (Ges. Abhdl. 1895. Gestaltende Wirkungsweisen und Regeln.)

Die Milz hebt sich unter „normalen“ Verhältnissen bereits durch eine viel größere Mannigfaltigkeit nach Bauart etwas von der Leber ab. Funktionell zweifellos sehr verschiedene Elemente des Körpers schließen sich *räumlich* organhaft zusammen. Unter den soeben gekennzeichneten Einflüssen können sich demgemäß erheblich verschiedene *Verhältnisse* innerhalb dieser gegebenen Einheit entwickeln. Reine Erfahrung lehrt

uns, wie angedeutet, daß derartiges stattfindet. Tatsächlich aber gestattet wieder die Eigenart des menschlichen Leichenmaterials nur sehr schwer, die *Form* zu analysieren. Es ist ein bezeichnendes Motto, das *Goethe* einer seiner naturwissenschaftlichen Schriften gegeben hat: *Voir venir les choses est le meilleur moyen de les expliquer (Turpin)*.

Die Embryogenese hilft uns, soweit ich sehe, nicht zu einem Verständnis der entwickelten Milzstruktur Erwachsener. Beim Neugeborenen ist sie noch sehr wenig ausgeprägt. Für Ratte und Maus kann man sagen, daß sie sich in dem Maße heranbildet, als das Tier selbstständig wird, also auch nach Maßgabe der Entstehung des „erwachsenen Stoffwechsels“.

Die Embryogenese ist uns insoweit von Interesse (*Thiel* und *Downey* *Americ. Journ. of anat.* 28. 1921), als sie uns lehrt, daß weiße und rote Pulpa dem gleichen Mutterboden des syncytialen Mesenchyms entspringen. Aus ihm lösen sich zuerst unter zunehmender Basophilie ihres Zellleibes große Lymphocyten, die in allen hämopoetischen Organen die ersten Entwicklungsstadien darstellen. Da die sinuösen Spalträume als Teile des Milzmesenchyms angesprochen werden, ergibt diese Darstellung, wenn wir sie als richtig anerkennen dürfen, zugleich, daß kein grundlegender Unterschied zwischen den Pulpazellen-Splenoeyten, welche als Monocyten usw. erscheinen, und den Lymphocyten der Milzknötchen und -stränge besteht. Diese Auffassung tritt in einen gewissen Gegensatz zu dualistischen oder pluralistischen Auffassungen, die trotz *Maximow*, *Weidenreich* u. a. heute noch viele Anhänger besitzen. Es ist hier nicht meine Aufgabe, zu dieser Frage ausführlich Stellung zu nehmen; sie mußte berührt werden, weil sie auf die Verhältnisse des erwachsenen Körpers ihre Schatten wirft. Wenn immer erneute Beobachtungen zeigen, daß die Gewebe der Milz unserer Tiere sich nach *verschiedenen* Richtungen hin weiterbilden können, wenn sie also *stets* zu einem beträchtlichen Teil ein *Matrikulargewebe* bleiben (vgl. *Ernst*, *Virchows Cellularpathologie* einst und jetzt 1922), so werden wir aus dem Gesagten einige Beruhigung empfangen, daß es nicht immer möglich ist, die zellulären Reaktionen in das Pocrustesbett der Hämatologie des erwachsenen Organismus zu spannen. Es bedarf weiterhin gar keiner Begründung, daß es ganz und gar unzulässig ist, in solchen Fällen der Milz *metaplastische* Potenzen zuzuschreiben. Diese Weiterbildungen *undifferenzierter* Gewebe sind keine Metaplasie!

Aber wie in allen Streitfragen der Spezifität wird man sich am besten so verhalten, als wäre die spezifische Trennung notwendig und sicher. Es ist ja ganz zweifellos, daß *nach erreichter Zellreife* ein Lymphocyt, eine lymphocytäre Plasmazelle und ein makrophag tätiger Histiocyt sehr verschiedene Elemente des entwickelten Mesenchyms darstellen. Die reife Milz sondert sich ja auch recht scharf, namentlich in ihren patho-

logischen Reaktionen, nach den Richtungen bald der makrophag-pulpösen Leistung, bald der „follikulären“. Dies Bedenken muß man gegen die vereinfachte Betrachtung *Eppingers* erheben. Die Milz ist — im ausgebildeten Zustand — zweifellos mehr als ein retikulo-endothelialer Apparat; es sei denn, wir ordnen diesem auch die lymphocytären Reaktionen unter. Dies dürfte jedoch nicht förderlich sein. Hierauf gründet sich ja der allseitige Widerstand, den *Bergel* gefunden hat, als er makrophage Histiocyten des Peritonealraumes und Lymphocyten als identisch ansprechen wollte.

Die genaue Betrachtung der Zellverhältnisse in der Schleimhaut des Darmes hat uns im wesentlichen dazu geführt, zu erkennen, daß dies Zelllager seinem anatomischen Bau zufolge als wesensverwandt mit den lymphoblastischen Geweben zu gelten hat, so, wie wir sie in lebhaft tätigen Lymphknoten und in den Cytoblastemen der entsprechenden Milzen sehen. Es ergaben sich Schwankungen dieses Zellgehaltes nach absoluter Menge, auch nach dem Verhältnis der Elemente zueinander; aber wir waren kaum imstande, hierin so feste und eindeutige Zuordnungen zu bestimmten Darmleistungen zu erblicken, daß uns diese Beziehung etwa gestattet hätte, den beobachteten Strukturen selbst einen einfachen Sinn in der Bewältigung der angenommenen Aufgabe, ihnen eine einfache physiologische Leistung etwa proteolytischer, diastatischer usw. Natur zuzuschreiben. Es erscheint, unter den gewählten Bedingungen wenigstens, kaum möglich, die Zellager der Darmschleimhaut anders als *ein funktionelles Ganzes*, als ein *lymphadenoides* bzw. *lymphoblastisches*, seiner Zellstruktur nach in funktioneller Betätigung begriffenes *Organ* der Darmwandung zu betrachten.

Die älteste erkannte Beziehung seiner Beschaffenheit zu der Darmleistung, seine *Quantitätsbeziehung* zu der Ernährung, haben wir besprochen. Die nächste Frage lautet, wie weit etwa diese von der Ernährung als Funktion abhängige Entwicklung um sich greift, und andere organhafte Bildungen verwandten Charakters zu gleichen Entwicklungen zwingt. Zugleich ergibt sich dann theoretisch die Möglichkeit, daß an diesen zweiten Stellen irgendwelche strukturellen Auswirkungen der Ernährung eintreten, die schließlich dennoch die gewünschten Beziehungen zu knüpfen gestatten.

Goldmann hat mit Recht zunächst an die Lymphknoten gedacht. Es ist aber nach meiner bisherigen Erfahrung sehr schwer, tatsächlich weiterzukommen als zu der bereits implicite oben gegebenen Feststellung, daß die regionären lymphatischen Apparate gleichsinnig mit dem periphersten, der Darmwand beeinflußt werden. Hier schalten natürlich alle den Körperbetrieb nur störenden Abläufe aus. Immerhin sind bei einer vergleichenden Betrachtung eines großen Materiales Unterschiede vielleicht erkennbar. Ich möchte aber vorziehen, sogleich zu der

Besprechung der *Milz* und *Leber* überzugehen, weil hier zweifellos, wenn überhaupt nachweisbar, viel klarere Reaktionen erfolgen.

Es läßt sich nicht umgehen, aus der Fülle von Versuchen einige herauszugreifen und in kurzer protokollarischer Darstellung wiederzugeben,

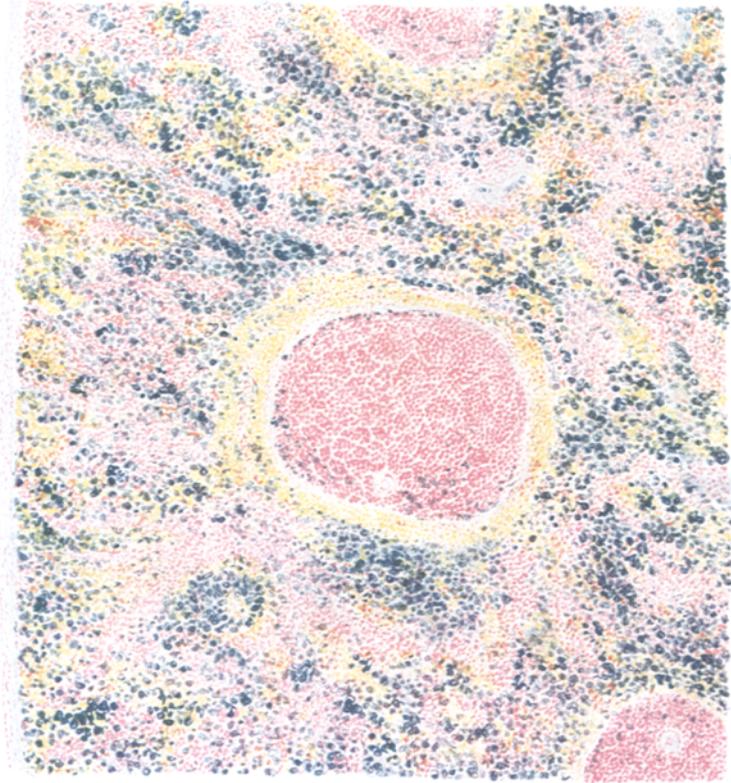


Abb. 11. Ratte. Hungertier. Es hat mehrere Tage in Einzelhaft bis zur Erschöpfung gehungert. Übersichtsbild der Milz bei hochgetriebener vitaler Färbung. Man sieht scharf abgegrenzte Milzknötchen, vielleicht etwas gegenüber dem Normalzustand gut genährter Tiere verkümmert. Die Pulpa ist blutreich und enthält zahlreiche vitalgefärbte Zellen in annähernd diffuser Verteilung, soweit nicht die ungleichmäßige Blutfülle eine Gruppenbildung im Übersichtsbild andeutet. Originalpräparat von Herrn Prof. *Goldmann*.

wollen wir einen Eindruck davon erhalten, in welchen Grenzen die Milzstruktur der Ernährung des Organismus entspricht.

Ich gebe zunächst Beispiele einer Reihe von Versuchen, in deren Verlauf Mäusen und Ratten als Grundnahrung *Brot* gereicht wurde, welches aber mit einer Lösung entweder von frischem *Hühnereiweiß* oder von getrocknetem durchtränkt und dadurch zu einer Nahrung umgestaltet war, die sehr reich an einem Eiweißstoff geworden war, der nicht zu

der gewohnten Nahrung dieser Tiere gehört und zweifellos die Kost in einseitigem Sinne hochwertig gestaltet.

Unsere Versuchstiere, namentlich die Mäuse, sind recht empfindlich gegen Schwankungen ihrer Ernährung, namentlich wenn sie sich sehr schnell und unvermittelt vollziehen. Ihre Reaktion in solchem Fall läuft nicht unähnlich der jungen Kinder, und es ist gut, dies von vornherein bei der Betrachtung entsprechender Versuche zu beachten.

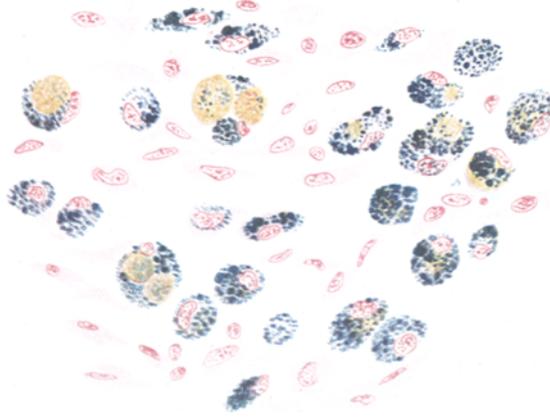


Abb. 12. Ausschnitt aus der Pulpa bei starker Vergrößerung (vgl. das vorangehende Bild). Dies Bild zeigt vital gefärbte Zellen der Milzpulpa. Neben den Farbstoffgranulis sind große Ballen gelben Pigmentes zu sehen. (Fe-Reaktion in diesem besonderen Fall nicht angegeben.) Originalpräparat von Herrn Prof. Goldmann. Die Abb. 1—4 und 11—12 wurden fertig aus dem Nachlaß des Herrn Prof. Goldmann übernommen. Die Technik ist die von ihm geübte und mehrfach ausführlich beschrieben. Als Gegenfärbung dient Alauncarmin.

Tabelle I. Versuche mit Hühnereiweiß-Brot-Fütterung.

Maus 18. 15 Tage lang mit Brot gefüttert, welches mit Hühnereiweiß getränkt war.

Größter Zellreichtum der Milz. Knötchen groß mit stark entwickelten Keim- bzw. lymphoblastischen Zentren. Der Rest des Knötchens ist gleichfalls zumeist diffus von Lymphoblasten durchsetzt. Es findet sich, allerdings nur schwach ausgebildet, Phagocytose tingibler Körper in eisenbeladenen Reticulumzellen. Sowohl an der Peripherie der Knötchen als central sieht man größere Ansammlungen lymphoblastischer Zellen mit zahlreichen Mitosen, besonders auch um die Trabekel. Diffuse Hämosiderineinlagerung in Reticulumzellen. Riesenzellen in normaler Zahl und Verteilung. Vielfach jugendliche Formen bzw. erste Entwicklungsstadien aus lymphoblastischen oxydase-negativen Vorstufen. Leber normal. In einigen Drüsen und Thymus Hämosiderose des Reticulums. Obwohl dies Tier zweimal 0,5 ccm Trypanblau erhalten hat, ist die Milz völlig farbstofffrei, die Sternzellen zeigen das typische Verhalten.

Maus. Versuchsnummer 215. 56 Tage lang mit Hühnereiweiß-Brot gefüttert. Milz sehr zellreich. Einige Milzknötchen mit sehr starker lymphoblastischer, z. T. exzentrisch gelagerter Innenzone, zurücktretender Zwischenzone ausgereifter lymphoider Elemente und gering entwickelter Außenzone. Demgegenüber gewaltige Zellbildung in der Pulpa. Dichte Lager lymphoblastischer und lymphoider Zellen. Zahlreiche Mitosen darunter. Viele ausgereifte Riesenzellen, aber ohne

wesentliche Erhöhung der Zahl. Entwicklungsstufen von Riesenzellen vorwiegend im Rindenlager.

Leber: Mitten im Gewebe an vielen Stellen kleine Zellansammlungen, in denen sich die beschriebenen Stammzellen der Milz und reifere lymphocytäre Elemente mischen. Lagerung anscheinend *intracapillär* unter Verdrängung umliegender Leberzellen.

Maus. Versuchsnummer 217. 57 Tage lang mit Hühnereiweiß-Brot gefüttert.

Milz: Sehr zellreich mit nicht sehr scharf abgesetzter Pulpa. In dieser große zusammenhängende Stränge großer basophiler Zellen, vielfach mit paranucleärer Vakuole und großen Kernen mit unregelmäßig verteiltem Chromatin. Rein lymphoblastisches Rindenlager mit sehr zahlreichen Kernteilungsfiguren. Milzknötchen, soweit klar bgrenzbar, gleichfalls stark lymphoblastisch. Die lymphatischen Zwischenzonen treten zurück. Vielfach schließen sich große lymphoblastische Polster unmittelbar um größere Venenäste zusammen, in denen die gleichen Zellen reichlich vertreten sind.

Leber: Diffus verteilt finden sich zahlreiche kleine Zellherde in Capillaren. Die einzelnen Zellen sind so dicht aneinandergedrückt, daß die Form nicht erkennbar ist, z. T. aber gehören sie sicher den lymphoblastischen Zellen an. Einige haben dunklere Kerne, die aber nach bestimmten Beobachtungen sehr wohl als regressive Bildungen betrachtet werden dürfen. In einigen Capillaren sieht man nämlich säulenartige Aneinanderreihungen von Zellen mit Mitosen und Kernen, welche alle Übergänge zu den erwähnten zeigen. In der Umgebung einiger Pfortaderäste noch wenig umfängliche lymphoblastische Polster mit Mitosen, anscheinend in dem adventitiellen Gewebe. Einige intracapilläre Ansammlungen zeigen große neutrophile Leukocyten jugendlichen Charakters. Sie treten aber hinter den zuvor beschriebenen Zellagern zurück.

Maus Versuchsnummer 218. 57 Tage lang mit Hühnereiweiß-Brot gefüttert.

Milz: Sehr große Milzknötchen in blutreicher Pulpa. Lymphoblastische Keimzentren stark entwickelt. Deutliche Außenzonen. Zahlreiche lymphoblastisch-lymphocytäre Herde um die Trabekel. Sehr geringfügiger Abbau in Makrophagen innerhalb der Keimzentren. Starke Hämosiderinspeicherung vereinzelter Pulpa-zellen.

Leber: vereinzelt Herde aus lymphoblastisch-retikulären Zellen gemischt.

Maus. Versuchsnummer 219. Paralleltier zu 217/8.

Milz: Knötchen sehr groß bei äußerst ausgeprägten lymphoblastischen Keimzentren. Diese häufig exzentrisch und durchaus unabhängig vom Zentralgefäß. Sehr starke Zwischenzone aus lymphoiden Zellen. Nicht ganz zusammenhängende geschlossene Außenzonen. Blutreiche Pulpa. Gut entwickeltes rein lymphoblastisches Rindenlager, sowie entsprechende Zellherde in den Pulpa. Mäßige Hämosiderose in der Pulpa und in einzelnen Reticulumzellen der Knötchen. In diesen ein eben nachweisbarer, also sehr geringer makrophager Abbau. Riesenzellen nicht vermehrt. *Leber:* Zellstruktur normal. Vereinzelt kleine zellige Herde im Gewebe aus dichtgedrängten basophilen Zellen mit kleinen dunklen, sowie Zellen mit gewundenen Kernen. Auch die thorakalen und abdominalen Lymphdrüsen zeigen sehr starke Keimzentren und in ihrer Umgebung die beschriebene Gefäßreaktion wie im Granulationsgewebe: der Gefäßbau nähert sich dem von Drüsengängen, indem das Deckepithel hochkubisch wird. Starke Diapedese von Lymphzellen an diesen Gefäßen.

Ratte Nr. 165. 83 Tage in gleicher Weise mit Eiweißbrot gefüttert. Große deutlich gegliederte Knötchen, scharf von der Pulpa gesondert.

Ratte Nr. 208. 107 Tage in gleicher Weise mit Eiweißbrot gefüttert. Kräftige gut gegliederte Knötchen in blutreicher Pulpa. In dieser zahlreiche Herde aus

vorwiegend lymphoblastischen Zellen neben Lymphkörperchen. Riesenzellen spärlich. Die Leber zeigt nur einige kleine Zellknötchen an Gefäßen, bestehend aus plasmatischen und Reticulumzellen.

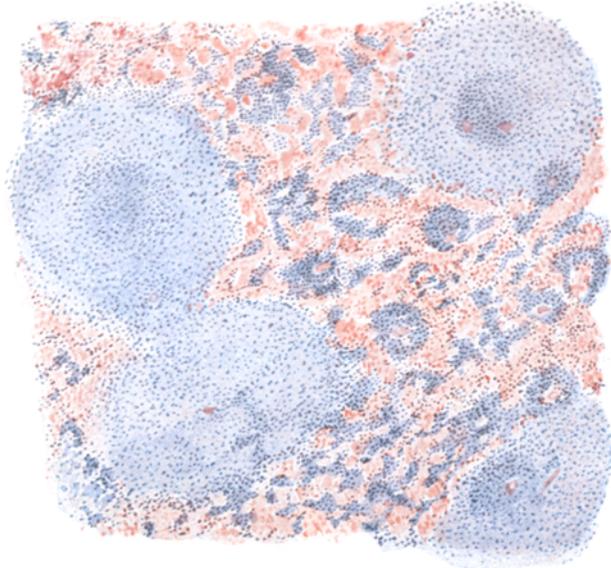


Abb. 13. Ratte. Versuchsnummer 130. Eiweißfütterung über 99 Tage. Zugleich alle 8 Tage je 1 ccm Trypanblau subc. Befund bei der Tötung: Milz verkleinert, dunkelrot. Leber deutlich gezeichnet, gelblich rot. Lymphknötchen mit kleinen weißen Flecken übersät (Keimzentren). Das Milzbild kann als typisch für gut genährte Ratten gelten. Dabei ist die Kostform ziemlich gleichgültig, wenn sie nicht erheblich einseitig abweicht. Man sieht die typisch geschichteten Milzknötchen und die hyperämische Pulpa mit zahlreichen Zellsträngen, die zum Teil den Charakter kleiner neuer Knötchen tragen. Diese pulpösen Zellager tragen vorwiegend plasmacellulären Charakter und weisen viele Mitosen auf. Rotkörnige Zellen sind vorhanden, aber relativ spärlich und sehr viel seltener als im Darm. Auch Leukocyten sind verhältnismäßig in geringer Anzahl vertreten. In der Pulpa finden sich neben und unter den Plasmazellen (lymphoblastischen Formen indifferenten Charakters) allenthalben dichtkernige Lymphocyten. Makrophage Zellen mit reichlich braun-grünem eisenhaltigen körnig-klumpigen Inhalt. Aber nicht auffallend gehäuft. *Follikelbau:* Zentral große polvedrische Zellen mit blaß-blauem großen Plasmaleib und hellen netzartigen Kernen. Darunter zahlreiche Teilungsfiguren. Um das Zentrum herum läuft eine breitere Schicht kleinerer Zellen mit ganz blassem Zelleib und viel dunkleren Kernen, die gleichfalls kleiner sind als die der zentralen Zellen. Sie sind vielfach unregelmäßig gestaltet und zeigen *Lymphocytenstruktur* mit scharf gezeichneter Kernwand und großen Nucleolen im dunkel gefärbten Kernraum. Hier sieht man ganz vereinzelt Leukocyten wie auch einmal eine rotkörnige Zelle. Diese Zone ist nach außen hin scharf durch zirkuläre Capillaren kreisförmig abgegrenzt. Von diesen aus dringen einzelne Bindegewebszüge und einige pigmentierte Makrophagen in die zweite Zone ein. Sie umgibt wiederum eine lockere Schicht hellerer, größerer Zellen, vielfach untermischt mit Erythrocyten, die allmählich in die eigentliche Pulpa übergeht. Die große Mehrheit dieser Zellen nimmt weder saure Farbstoffe, noch Fett, noch Eisen auf. Jedoch finden sich auch solche Zellen unter ihnen in geringerer Anzahl. Dieser Zelltyp steht in der Mitte zwischen den Lymphzellen, deren „Reizformen“ in Betracht kommen, und den makrophagen Zellen, die man gewöhnlich von den endothelialen Pulpazellen ableitet. Es handelt sich vielleicht um funktionell inaktive Bildungszonen. Zellen dieses Typus und dieser Lagerung phagocytieren zuweilen sicher. Leitz 4. Ok. 1. Susa. Giemsa $\frac{1}{8}$.

Ratte. Versuchsnummer 180. 99 Tage mit Eiweißbrot ge füttert. Wöchentlich 1 ccm Trypanblau subcutan. Milzknötchen wohl umgrenzt, nicht besonders zahlreich. Sehr zahlreiche und bedeutende Zellnester in der Pulpa mit vielen stark basophilen Stammzellen, daneben Lymphocyten. Pulpazellen und Gefäßendothelien z. T. deutlich geschwollen mit Hämosiderineinlagerung.

Leber: In der unmittelbaren Umgebung der größeren Gefäße bedeutende rundlich scharf umgrenzte Hohlräume, z. T. stark gefüllt mit Erythrocyten, andere vorwiegend oder ausschließlich mit großen Zellen histocytären Typus, welche Phagocytose und vielfach Vakuolisierung zeigen. Stark basophile lymphoblastische Elemente und Leukocyten in Minderzahl. Während die Endothelien der normalen Lebercapillaren ziemlich gleichmäßig Trypanblau gespeichert haben, beteiligen sich die Zellen der Ektasien nur in einzelnen Exemplaren an diesem Vorgang, obwohl ihre Phagocytose roter Blutkörperchen sie als „makrophage“ Elemente kennzeichnet. Hämosiderin gleichfalls nur spärlich.

Ratte Versuchsnummer 198. 106 Tage mit Eiweißbrot gefüttert. Wöchentlich I ccm Trypanblau subcutan.

Milz: Knötchen außerordentlich reich an lymphoblastischen Zellen, verhältnismäßig wenige reife Lymphocyten. Sehr starke Zellwucherung der Pulpa. Auffallender Reichtum an Nestern myeloischer Zellen. Auch in den Außenzonen der Follikel finden sich eingewanderte Leukocyten. Sonst basophile Stammzellen und Lymphocyten. Auch die Sinus zeigen reife und unreife myeloische Zellen in großer Menge.

Leber: Im wesentlichen wie bei Ratte 180. Starke Capillarektasien mit vorwiegend histocytären Zellformen. Plasma schwach basophil, sehr schaumig. Kerne polymorph, dunkel gefärbt. Mitosen. Phagocytose.

Die Fütterung besonders der *Mäuse* mit eiweißreicher Kost führt im allgemeinen zu sehr zellreichen Milzen, in denen das lymphoblastische Gewebe innerhalb und außerhalb der eigentlichen Milzknötchen oder Follikel durch besonders kräftige Entwicklung auffällt. Bei diesen Tieren erkennt man besonders deutlich die Scheidung innerhalb der Knötchen in eine nicht immer zentral gelegene Lymphoblastenschicht und eine Zone lymphocytärer Zellen, während die dritte Zone eines vollentwickelten Knötchens, die Außenzone, nicht in gleicher Ausbildung erscheint, aber immerhin erkennbar ist. Auch das zellige Blastem des „Rindenlagers“, ein Matrikulargewebe typischer Art, zeigt im allgemeinen die Richtung einer immer weitergreifenden Bildung rein lymphoblastischer Zellen. Demgegenüber ist der zellige Abbau innerhalb der Milzknötchen geringfügig, nicht einmal in allen Fällen angedeutet. Pulpa- und Reticulumzellen zeigen Einlagerung eisenhaltiger Pigmente in allerdings wechselnder Menge, jedoch gegenüber den Kontrollen, welche auf reiner Körnerfütterung gehalten sind, in meist vermehrtem Umfang. Veränderungen der Leber können ganz fehlen. Besonders bei den etwas länger laufenden Versuchen kommt es jedoch zu zelligen Infiltrationen, welche später im Zusammenhang besprochen werden sollen. Hier genüge der Hinweis darauf, daß sie bei dieser Kostform vorwiegend aus Zellen bestehen, die den Stammzellen oder lymphoblastischen Zellen der Milz formal durchaus entsprechen. Ihnen gesellen sich retikuläre, in sehr geringem Umfange auch leukocytäre Zellen zu.

Als Ergänzung zu diesen *Fütterungsversuchen* wurden parenterale Einverleibungen von Hühnereiweiß bei Körnerfütterung der Tiere vorgenommen.

Tabelle II. Einspritzungsversuche mit Hühnereiweiß bei Körnerfütterung.

Tabelle II.

Maus Nr. 218. 57 Tage lang täglich 0,3 ccm 5 proz. Lösung von Albumin sicc. nach vorangegangener trockener Sterilisierung intramuskulär gespritzt.

Sehr stark entwickelte Milzknötchen in blutreicher Pulpa. Sehr kräftige Entwicklung der Keimzentren, derart, daß ganze Knötchen aus einem gleichmäßigen Lymphblastenlager bestehen. Die Außenzonen sind nicht so kräftig entwickelt. In den Knötchen finden sich sehr spärlich mit Hämosiderin beladene Makrophagen. Ein Lymphocytenabbau ist kaum nachweisbar. In der Pulpa sieht man junge Knötchen. Sonst ist hier der Zellreichtum unbeträchtlich, ein Eindruck, der durch die Hyperämie verstärkt wird. Das Rindenlager ist ausgesprochen lymphoblastischen Charakters. Äußerst selten nur finden sich einige Entwicklungsstadien (Ring- und Hufeisenkerne), wie sie zu myeloischen Zellen erfahrungsgemäß überleiten. Diesem Bilde entspricht ein Oxydasebild, das nur ganz spärlich positive Zellen in ausschließlich diffuser Verteilung aufweist. Die Leber zeigt durchaus normale Verhältnisse.

Maus Nr. 219. Wie die vorige behandelt.

Sehr kräftiges System von Follikularsträngen in blutreicher Pulpa, die aber im Gesamtbild zurücktritt. Die Keimzentren bzw. lymphoblastischen Innenzonen sind sehr kräftig entwickelt. Der zellige Abbau in ihnen ist ganz geringfügig. Auch in der Pulpa finden sich größere Ansammlungen lymphoblastischer Zellen neben typischen Lymphkörperchen. Die Leber zeigt vereinzelt umschriebene Zellknötchen aus endothelialen und plasmatischen Zellen.

Maus Nr. 215. 55 Tage in gleicher Weise behandelt.

Milz: Kräftig entwickelte Knötchen mit sehr deutlicher Gliederung in lymphoblastische Innenzone, kleinkernig-kleinzellige Zwischenzone, deren Zellen ausgesprochenen Charakter von Lymphzellen tragen und Außenzone aus blasseren, größeren Zellen, vielfach untermischt mit Erythrocyten. Daneben tritt hier besser als in den anderen Fällen entwickelt ein fast rein lymphoblastisch-lymphoides Zellnetz in der Pulpa. Die Leber zeigt zahlreiche kleine Knötchen aus endothelialen und lymphoblastisch-plasmatischen Zellen im Anschluß an Gefäße, aber auch mitten in den Leberläppchen.

Diese Versuche zeigen im Prinzip durchaus die gleichen Milzbilder wie die mit Hühnereiweiß gefütterten Tiere. Im allgemeinen ist die Reaktion nicht so kräftig ausgesprochen. Dies Verhalten findet wohl seine einfachste Erklärung in dem Umstande, daß sich nur eine sehr dünne Lösung aus Albumen siccum herstellen läßt, welche nicht die Konzentration des natürlichen Hühnereiweißes erreicht. Dies diene aber vorzüglich für die Fütterungsversuche. Bei der Übersicht über größere Versuchsreihen ist ein Quantitätsfaktor unverkennbar, wenn auch die ausgesprochene Individualität der Einzeltiere es auch hier völlig ausschließt, Regeln strengerer Gültigkeit aufzustellen. Dies geht schon aus den beigebrachten Beispielen zur Genüge hervor. Entsprechend ist die zellige Reaktion der Leber eine weniger kräftige, aber doch dort, wo sie hervortritt, eine gleichartige wie in den Fütterungsversuchen.

Die Ratten zeigen bei diesen Versuchen ein etwas verschiedenes Verhalten. Ein Teil der Tiere zeigt keine nennenswerte Beeinflussung des normalen Bildes ihrer Milzstruktur. Andere jedoch weisen deutlich

eine lymphoblastische Reaktion auf, welche derjenigen der Mäuse entspricht. In solchen Fällen zeigen sich auch in der Leber die entsprechenden Bilder.

Diese Versuche werden sinngemäß ergänzt durch solche, in denen Eigelb und Milch die Nahrung bestreiten, also eine Kostform, die besonders reich an Eiweiß-Fett-Cholesterin ist und daher bekanntlich eine große Rolle in der experimentellen Erforschung der Atherosklerose spielt. Bei dieser befinden sich die Tiere ganz ausgezeichnet, wenn sie auch keineswegs in jedem Falle schadlos auf längere Zeit hinaus getragen wird. Aber zunächst nehmen alle Tiere ganz erheblich an Gewicht zu und setzen entsprechende Fettmengen in ihren Fettlagern an.

Tabelle III. Versuche mit Eigelb-Milchfütterung.

Maus, Versuchsnummer 167. 39 Tage mit Ei-Milch gefüttert.

Milz: Sehr große, gut abgesetzte Knötchen mit starker lymphoblastischer Reaktion. Geringe Hämosiderose der Reticulumzellen innerhalb der Knötchen. Geringer, aber nachweisbarer phagozytärer Abbau innerhalb derselben. Pulpa blutreich mit lymphoblastisch-lymphocytären, sowie auch leukocytären Herden, ebenso im Rindenlager, wo sehr starke Vermehrung. Mitosen, jugendliche und reife Riesenzellen, kaum vermehrt. *Leber:* Im ganzen normal. Ganz geringfügige zellige Herde im Gewebe aus zusammengedrängten dunklen Kernen, wahrscheinlich zu *Sternzellen* gehörig.

Maus, Versuchsnummer 209. 62 Tage lang mit Ei-Milch gefüttert.

Milz: Zell- und blutreich. Sehr stark entwickelte Follikel mit sehr kräftigen lymphoblastischen Zentren. Zellen der Zwischenzone sind sehr im Typus denen der sog. Außenzone genähert, haben also hellere, größere Kerne und entsprechendes Protoplasma. Viele Stammzellenlager der Pulpa haben sehr stark basophile Zellen. Mäßiger phagozytärer Abbau an den Stätten lymphoblastischer Betätigung. Rindenlager mäßig entwickelt. *Herdweise Bildung von Myelo- und Leukocyten in Herden und Streifen.* Besonders stellenweise *sehr starke Hämosiderose* der Follikelstromazellen sowie der Pulpazellen. *Wie der Regel gemäß findet sich in der Milz kein mit Sudan nachweisbares Fett.*

Leber: Über das Gewebe verstreute *abakterielle Nekrosen* sowie herdförmige Fibroblastenwucherungen, vermutlich Abheilungen dieser Nekrosen darstellend. Sonst normal. Leber zeigt kein Eisen, Fett ist nur in geringer Menge und in unregelmäßiger Verteilung den Leberzellen eingelagert. Ebenso zeigt die normale Niere nur ganz unbedeutende Fettreaktion in den gewundenen Kanälchen.

Maus, Versuchsnummer 201. 60 Tage mit Ei-Milchnahrung gefüttert.

Milz: Sehr zellreich bei blutreicher Pulpa. Milzknötchen wohl umschrieben, mäßig zellreich, ohne scharfe Sonderung lymphoblastischer Zentren. Die lymphoblastischen Zellen sind vielfach diffus im Knötchen verteilt. In anderen Follikeln sind die ausgereiften Lymphzellen das vorwiegende Element. Zuweilen sieht man fibroblastische Zentren, d. h. helle zentrale Zonen, in denen Reticulumzellen sich unter Streckung von Leib und Kern in einander schlingen. Hier finden sich auch, Leukocyten. Stellenweise greift die Zwischenzone über die ringförmige capilläre Begrenzung hinüber und hilft eine unvollständige Außenzone bilden. Das Rindenlager ist mäßig entwickelt. Es finden sich sehr viele reife Riesenzellen, sowie Entwicklungsstadien. Hier und da in dem dichten Keimgewebe der Pulpa sieht man leukocytäre Fortentwicklung. Strichweise ist auch das capsuläre Zellager rein lymphoblastisch. Neben den größeren lymphoblastischen Stammzellen der Pulpa

sieht man vielfach Zellen vom Typus der kleinen Plasmazellen mit paranucleärer Vakuole und Speichenkern. Allenthalben in der Pulpa finden sich bald knötchen-, bald strangförmige *Wucherungen reticulärer Zellen* wie in den fibroblastischen Zentren, nur großartiger, darunter zugrunde gehende Leukocyten. Kein Amyloid. An den älteren Stellen zweifellos Übergang in junges Bindegewebe. Sehr starke *Hämosiderinspeicherung* in Reticulumzellen der Pulpa und der Follikel.

Leber: Durchaus normal. Sehr wenige kaum angedeutete Zellherdchen intracapillär.

Ratte, Versuchsnummer 183. 90 Tage mit Ei-Milch gefüttert.

Milz: Sehr große typisch geschichtete Follikel. In einigen fibroblastenartige Wucherung der Binnenschicht bei erhaltener Außenschicht, ganz ähnlich derjenigen, die man in der *Säuglingsmilz* an Stelle der späteren Keimzentren sieht. Ihnen muß also keineswegs notwendig ein regressiver Charakter zukommen. In den Außenzonen entwickeln sich zuweilen neue Knötchen durch Eindringen eines Gefäßes mit zunächst indifferenten lymphoider Scheidenbildung. Keimzentren z. T. gut, aber nicht auffällig entwickelt. Schwach basophile, vakuolisierte Zellen mit großen hellen Kernen, dicht gedrängt. Mitosen! Riesenzellen in mäßiger Menge. *Geringe Hämosiderose*. *Leber* ganz normal.

Ratte, Versuchsnummer 159. 69 Tage mit Ei und Milch gefüttert.

Milz sehr blutreich, Knötchen klein, wobei besonders das relative, wie absolute Vorwiegen der Außenzonen auffällt. Lymphoblastische Zentren spärlich in vereinzelten Follikeln. Verhältnismäßig wenig Mitosen. Rindenlager gar nicht entwickelt. Riesenzellen spärlich. Zellreichtum der Pulpa gering. *Mäßige Hämosiderineinlagerung*. *Leber* völlig normal.

Maus, Versuchsnummer 222. 72 Tage mit Ei-Milch gefüttert.

Milz: Zell- und blutreich. Knötchen groß, vorwiegend lymphocytär, mit teils kräftigeren, teils schwächeren lymphoblastischen Zentren. Mäßiger, aber doch deutlicher phagocytärer Abbau. Tingible Körperchen, daneben Mitosen! *Sehr reiche Hämosiderose* in Reticulumzellen. Außenzonen im ganzen spärlich, jedoch nähern sich ein Teil der Knötchen im Zellbestande überhaupt dem Charakter der Außenzonen. Die Zellstränge der Pulpa sind nicht übermäßig, aber doch kräftig entwickelt. Viele Lymphoblasten, auch viele Teilungen. Rindenlager nicht sehr kräftig entfaltet. An einigen Stellen gehäufte Bildung von Riesenzellen, die sonst reichlich, wenn auch nicht sehr reichlich vertreten sind. An *wenigen* Stellen des Rindenlagers schön zu beobachtender *Übergang der Stammzellen in große leukocytäre Zellen*.

Leber: Beträchtliche *Amyloidose* der Venenwände sowie zahlreiche kleine Herde im Gewebe von typischem Bau. In ihrer Umgebung sind die Leberzellen stärker basophil, sonst mehr feinschäumig mit dicht fädigen Mitochondrien leichter Darstellbarkeit im Giemsappräparat, als Begleiterscheinungen einer Eiweißmast in letzter Zeit mehrfach genau studiert. Intracapillär kleine Herde aus basophiler, fibroblastischen und leukocytären Zellen; aber sehr spärlich. Geringfügige perivaskuläre Zellanhäufung vielgestaltiger Zellen meist basophilen Charakters. Die zelligen Bildungen haben eine besondere Tendenz zu leukocytärer Entfaltung.

Eisen findet sich spärlich im Reticulum der Milz, gar nicht in der Leber, Fett *nur* in der Leber und zwar als fein- bis mitteltropfige Einlagerungen der Randteile der Lappchen.

Dieser Fall ist der einzige bisher von mir beobachtete, wo Leberamyloid ohne Milzamyloid auftrat.

Die Ratten reagieren auf diese Kostform nicht sehr auffällig. Die Keimlager sind tätig, aber in normal zu nennenden Umfang. Der Abbau

ist gleichfalls ein bescheidener. Anders verhält sich die Maus. Starke individuelle Verschiedenheit der geweblichen Reaktionen tritt ohne weiteres hervor. Die lymphoblastische Tätigkeit ist ähnlich wie die der rein mit Eiweißüberschuß ernährten Tieren beträchtlich, ohne ihr allerdings völlig gleichzukommen. Eine Reaktion der *Megakaryocyten* ist nicht in auffälliger Weise festzustellen. Der *Abbau* der Vermehrungszentren ist aber stellenweise deutlicher als wir es bisher sahen und auch in der Pulpa sieht man zuweilen stärkere fibroblastische Wucherungen, die öfter die Gestalt umschriebener Knötchen annehmen, aber auch strangartig im Milzgewebe verlaufen können. Sie haben einen geweblichen Charakter, der es wahrscheinlich macht, in ihnen Vorstufen einer bindegewebigen Verödung zu sehen, welche durchaus von dem *Amyloid* zu trennen ist. Auch diesem begegnen wir in dieser Versuchsreihe zum ersten Male. Jedoch werden wir später im Zusammenhang auf seine wichtigen Beziehungen eingehen.

In allerdings noch nicht sehr beträchtlichem Umfange sehen wir in diesen Milzen *Fortbildungen des Keimgewebes zu leukocyitären Formen*. Dies sind aber Entwicklungen, die der Milz einfach, aber auskömmlich ernährter Tiere fremd sind, zu mindesten einen recht seltenen Befund darstellen. Keimgewebe ist gleichzusetzen dem, was die Botaniker mit *Nägeli* als *Teilungsgewebe oder Meristeme* nennen. Histotechnisch erscheint es in unseren Milzen nicht möglich, sicher diejenigen innerhalb der „Follikel“ und die des Rindenlagers sowie der sekundären Keimstränge innerhalb der Pulpa zu unterscheiden. Selbst wenn man in einem konkreten Falle versucht ist, solche unterscheidenden Merkmale anzunehmen, zeigt eine weiter ausgedehnte Betrachtung, die Unmöglichkeit, sie durchzuführen. Daher bezeichne ich die betreffenden Zellformen häufig als „lymphoblastische“, womit ausgedrückt wird, daß *Lymphocyten unmittelbar* aus solchen Zellen hervorgehen, nicht aber, daß andere Zellen *nicht* durch weitere und anders gerichtete Differenzierung hervorgebracht werden können. Dies trifft vielmehr unzweifelhaft zu. Das lymphoblastische Lager ist ein *primäres (Blut-) Meristem* großer Entwicklungsmöglichkeit. Die Differenzierung nach verschiedenen Richtungen ist nicht an *Entdifferenzierungen* gebunden, weil überhaupt kein Dauergewebe vorliegt. *Myeloblastische und lymphoblastische Stammzellen sind hier identisch*. Die Polemik gegen diese Auffassung, besonders von *Schridde* u. a. ist hinlänglich bekannt. Hier soll nur kurz darauf eingegangen werden.

Arnold bespricht den Versuch *Schriddes* auf Grund histologischer Kriterien, Myeloblasten und Lymphoblasten zu trennen. Auch er weist ihn zurück. Für das von uns studierte Material müssen wir die Annahme ablehnen, daß es einer Stammzelle irgendwie anzusehen ist, welche Richtung sie in ihrer Entwicklung nehmen wird. Myeloblasten und Lymphoblasten sind nicht sicher zu trennen. Mitten unter den völlig gleich aus-

sehenden lymphoblastischen Stammzellen treten solche auf, die unter Erwerb der Oxydasereaktion, unter *Ringbildung* oder *Hufeisenbildung ihrer Kerne* und allmählich sich diffus ausdehnender Granulierung myelocytäre Eigenschaft erweisen. Insbesondere sehen wir häufig genug derartige im Oxydaseverhalten negative Stammzellen eine feinschäumige Struktur erwerben, was nach *Schridde* für Myeloblasten sprechen müßte. *Arnold* aber verweist mit vollem Recht auf die *Bedeutung des Funktions-*

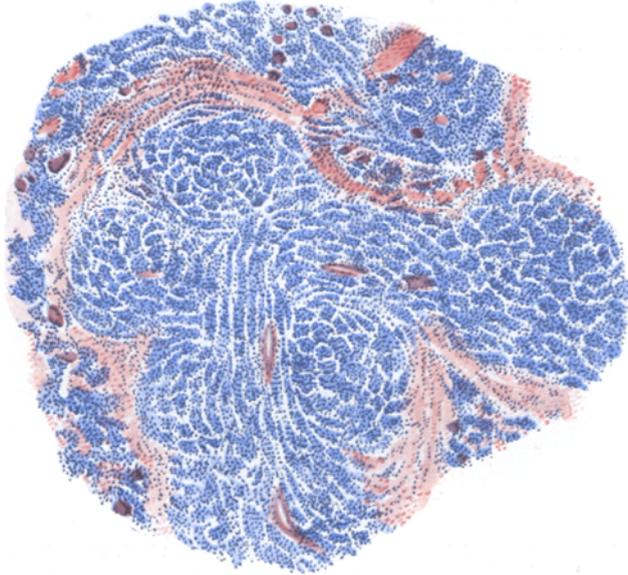


Abb. 14. Maus Versuchsnummer 6, 29 Tage mit Edamer Käse und Brot gefüttert, 3 mal mit Trypanblau, im ganzen 1,5 cem subcutan gespritzt. 2 1/2 Stunden nach der letzten Mahlzeit getötet. Milz: Starke Ausbreitung der „weißen Pulpa“. Die Knötchen sind unscharf umgrenzt und laufen auf weite Strecken eines Schnittes zusammen. Dadurch ist die eigentliche Pulpa als sinuöses Gewebe eingeengt. Zu diesem Eindruck tragen auch lymphoide Wucherungen bei, die besonders unter der Kapsel stärksten Umfang annehmen. Megakaryocyten sehr reichlich. Auch diese vorwiegend im Rindenlager der Milz und in den Keimlagern, welche die Trabekel begleiten. Sie finden sich zugleich in allen Übergängen zu den lymphoblastischen Stammzellen, entsprechend früherer Schilderung. Leitz Obj. 4. Okul. 1. Susafixierung. Giemsa 5/6.

zustandes. Es ist ja eine ganz unwahrscheinliche Anschauung, daß eine Zelle während ihrer ganzen Leistung mit den dadurch bewirkten Schwankungen ihrer *Physis* streng den *Habitus* wahren muß, den ihr die Hämatologie auf Grund normierender Untersuchungen unter ganz bestimmten Bedingungen zuweist. „Je nach dem Funktionszustande biete das Plasma der gleichen Zelle eine schaumige, gitterige, fädige, stäbchenförmige oder mehr granuläre Struktur dar.“ (*Arnold*, Plasmastrukturen, S. 337). Es ist besonders richtig, diese Gesichtspunkte bei Zellen unter den Bedingungen der Entzündung walten zu lassen. *Sie haben aber auch überall dort Gültigkeit, wo überhaupt hohe Anforderungen an zellige Bläseme gestellt werden.*

Unmittelbar in die Nachbarschaft der Ei-Milch-Mäuse und Ratten gehören diejenigen, welche mit Käse und Brot gefüttert werden. Der von uns verwandte Käse ist etwa als halbfetter Käse nach Art des Edamer oder Holländer zu bezeichnen. Er ist fest und enthält verhältnismäßig wenig niedrige Abbaustufen. Sein Hauptbestandteil ist Casein, daneben treten Fett und Salze. Für die näheren analytischen Verhältnisse der handelsüblichen Edamer Sorte vergleiche man die Handbücher. Die Präparate schwanken natürlich in nicht genauer zu prüfender Weise. Jedoch erwies sich für unsere Zwecke der käufliche Edamer Käse stets als brauchbar.

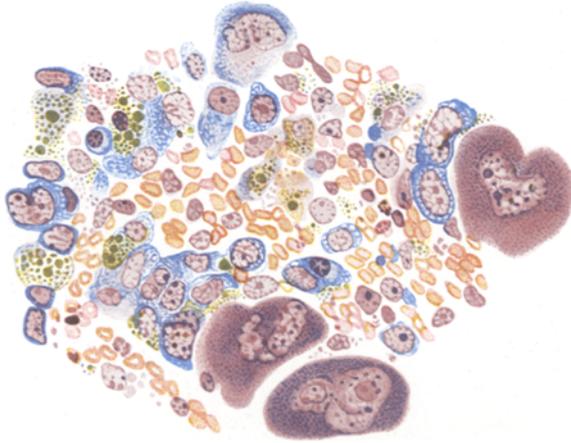


Abb. 15. Ausschnitt aus dem Bild der vorangehenden Abb. 14. Optik: Zeiß. 2 mm Ap. Imm. n. Ap. 1,4. K. = Ok. 12. $\frac{2}{3}$. Dies Bild zeigt kleine lymphoide bzw. lymphoblastische Zellen neben größeren, die bereits zum Typus der Megacaryocyten überleiten. Daneben sieht man voll ausgebildete Riesenzellen. Zahlreiche Pulpazellen zeigen hämosiderotische Speicherung (Fe-Reaktion nach *Perls* stark positiv). In dem dargestellten Gesichtsfeld treten die sonst äußerst reich vertretenen Blutplättchen zurück. Die Trypanblauspeicherung in der Milz ist sehr gering, in der Leber die typische. Dies hängt wahrscheinlich mit der zeitlichen Entwicklung der Milzreaktion im Verhältnis zu den Farbstoffeinspritzungen zusammen.

Bemerkenswert ist, daß Käsegenuß auch beim Menschen Veranlassung zu Störungen geben kann, die auf parenteralen Durchtritt von Käsebestandteilen zurückgeführt werden. *v. Noorden-Salomon* schreiben darüber (l. c. 338): „Man begegnet auch gar nicht selten Fällen, wo Käse zu unangenehmen Allgemeinerscheinungen führt, z. B. zu Erythemen, Urticaria u. dgl., also eine Art Idiosynkrasie, die man heute als Ausdruck einer Anaphylaxie deutet. Ursache dürfen wohl Störungen des Darmchemismus sein, so daß Abbauprodukte des Eiweißes, die der Käse enthält, ungenügend weiter verarbeitet werden und als Gift in den Kreislauf dringen. Bei einem jungen Studenten der Medizin hatte frischer Quark niemals, durchgereifter Käse verschiedener Art regelmäßig Ausbruch von Urticaria zur Folge.“

Wir sehen unsere Tiere zunächst den Käse außerordentlich gerne fressen. Es kommt aber, bald früher, bald später, ein Augenblick, wo sie sichtlich nur mit Widerstreben herangehen und mit Vorliebe und nach Möglichkeit allein das beigefütterte Brot fressen. Hier spielt die persönliche Technik der Untersucher eine große Rolle, indem Tierhaltung und richtige Verteilung der Nahrung dazu beitragen, einen bei ungeeigneter Durchführung schnell schlecht endenden Versuch glücklich zu Ende zu führen. Der angeführte Umstand, der sich bei Fütterungen mit Speck noch viel schneller und stärker bemerkbar macht, zeigt, daß diese Tiere — wohl einer allgemeinen Regel folgend — sehr wohl bei gemischter Nahrung vermögen einen Stoff als Ursache von Störungen kennen und vermeiden zu lernen. Jedenfalls muß man aber sorgfältig beachten, ob die Versuchstiere die Nahrung wirklich in dem gebotenen Maße angenommen haben, da man sonst ganz unbeabsichtigte und natürlich irreführende Ergebnisse erhält.

Tabelle IV. Versuche mit Käsebrotfütterung.

Maus Nr. 15. 26 Tage mit Käse und Brot gefüttert.

Deutliche Sonderung von Knötchen und Pulpa. Knötchen laufen netzartig ineinander. Schon bei schwachen Vergrößerungen sieht man einen großen Teil der Follikel und Pulpastränge aus schönen großen lymphoblastischen Formen bestehen. Darunter sehr zahlreiche Mitosen. Die Anordnung der Knötchen ist meist derart, daß um das Follikelgefäß konzentrisch oder exzentrisch lymphocytäre Formen mit lymphoblastischen, rings um lymphocytäre mit hellem Plasma gelagert sind. Die zentralen Zellen sind teils rundlich, teils eckig, vielgestaltig, aneinander gedrängt. Kerne mit zentralen und randständigen oder mehr netzartigen chromatischen Massen. Größe der Kerne sehr verschieden. In den Pulpasträngen sieht man zahlreiche lymphoblastische Zellen sich zu Riesenzellen weiterbilden. An einigen Stellen sieht man die basophilen Zellen unter Umbildung der Kerne über Ring- und Hufeisenformen sich in unreife, große leukocytäre Zellen entwickeln. Blutplättchen sehr reich vertreten.

Leber: In der Wand großer Venenäste finden sich vereinzelte Infiltrate aus Stammzellen in Teilung, vorwiegend in Umwandlung zu leukocytären Zellen begriffen, z. T. auch innerhalb des Lebergewebes. Die Granulationen entstehen in bekannter Weise eng umgrenzt in den Buchtungen des Kerns.

Maus Nr. 161. 60 Tage mit Käsebrotfütterung.

Milz: Pulpa blutreich und nicht scharf von den Knötchen abgehoben. Diese sehr groß und vielfach zentral mit Keimzentren lymphoblastischer Zellen bzw. von lymphoblastischen Außenzonen umgeben. Breite Streifen gleicher Zellen in der Pulpa. In den Knötchen spärliche Makropagen mit tingiblem Körpern. Auch die Rindenschicht zeigt überwiegend den Charakter lymphoblastischer Elemente. *Hämösiderinspeicherung* mäßigen Grades. Es finden sich einige *Knötchen* hämosiderinbeladener Reticulum- bzw. Pulpazellen.

Leber: Ganz geringfügige und zu vernachlässigende perivascularäre Infiltration. Kein Eisen.

Maus Nr. 162. Wie 161 behandelt.

Milz: außerordentlich zellreich. Pulpa verhältnismäßig zurücktretend, dabei blutreich. Knötchen von ausgesprochen lymphoblastischem Charakter. Die gleichen Zellen sehr reichlich in der Pulpa. Deutliche Entwicklung von Außen-

zonen um die Follikel. In der Pulpa sieht man ganze Stränge heller Zellen, die durch ihr basophiles, aber *feinschäumiges* Protoplasma auffallen. Z. T. sieht man auch größere Vakuolen in solchen Zellen. Sie scheinen sich aus den reichlich in der Nachbarschaft vorhandenen lymphoblastischen Stammzellen abzuleiten. Ihre Kernstruktur ähnelt vielfach derjenigen dieser Zellen. Subcapsulär umgrenzte Bildungen leukocytärer Zellen. An einigen Stellen der Pulpa sind gleichfalls fibroblastische Wucherungen mit Einschluß einiger karyorrhektischer Kerne zu erkennen.

Riesenzellen sind in reifen und jugendlichen Formen reichlich vertreten. Hochgradige Verfettung der *Leber*. Zahlreiche sehr scharf umschriebene größere

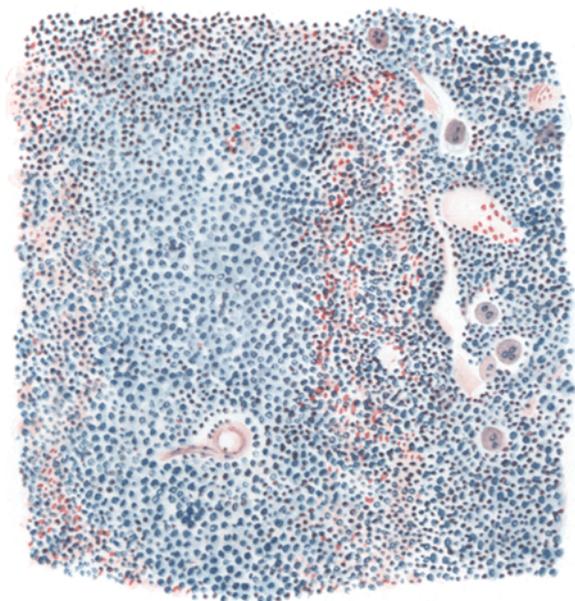


Abb. 16. Maus. Versuchsnummer 162. 60 Tage mit Käse und Brot gefüttert (vgl. Tab. IV) Susa. Giemsa. Leitz Obj. 4. Ok. 4. *Milz*. Breite Stränge basophiler Zellen in dem Milzgewebe, dessen „pulpöser“ Bestandteil dadurch auf schmale blutführende Straßen eingengt wird.

und kleinere Zellherde, zumeist aus Sternzellen, andere aus leukocytären Zellen, einige auch gemischt. Zahlreiche embolisierende Knochenmarksriesenzellen. Kein Eisen.

Maus Versuchsnummer 21. 27 Tage mit Käsebrot gefüttert. In schwerkrankem Zustand getötet.

Milz: Knötchen bilden netzartige Stränge geringer Breite aus meist kleinen Zellen mit dunklem basophilen Protoplasma. Die Follikularstränge sind größtenteils von einer ziemlich breiten Amyloidzone umgeben. Pulpamakrophagen und Sinusendothelien mit *Hämosiderin* überladen! Stellenweise *knötchenförmige Wucherung der Pulpazellen* (vgl. 154). Zwiebelartig ineinandergeschoben. Pulpazellen vielfach vakuolisiert. Mitosen! In den größeren Venen größter Reichtum an „Splenocyten“, d. h. bucht kerniger Zellen mit vakuolisiertem, z. T. basophilen Zelleib. Daneben Zellen vom Typus der Lymphoidocyten. Riesenzellen stark ausgereift, vielfach mit schöner *Ogatascher* Felderung. In ihnen auffallend häufig

chromatische Teilungsfiguren. In dem zelligen Rindenlager noch *viele* Mitosen in den überwiegenden Lymphblasten, die sich epithelartig aneinanderdrängen.

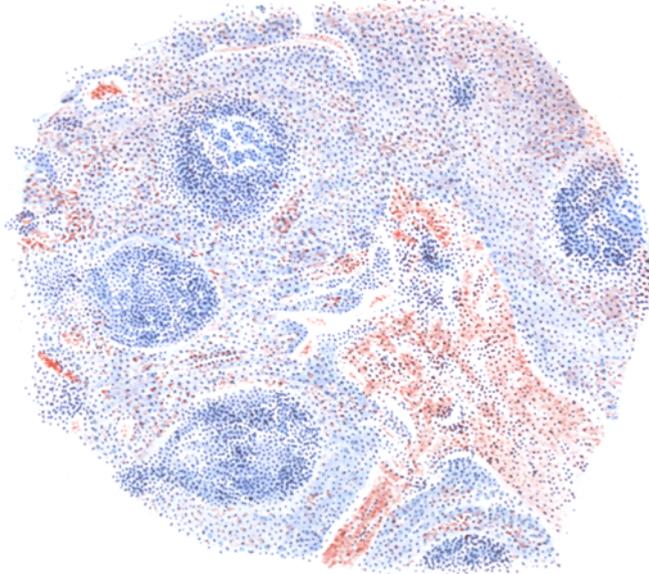


Abb. 17. Ratte. Versuchsnummer 164. Mastversuch. 81 Tage gefüttert mit Chlorophyll-Olivenöl-Käse-Brot. Die letzten drei Wochen 6 mal je 1 cem Trypanblau sbk. Schwache Allgemeinfärbung. Darmkanal im ganzen schwach gefärbt. Starke Schwellung der mesenterialen und subserösen Lymphknoten. Reichliches intraabdominales Fett. Leber und Milz von rein roter Farbe, Niere blau-grün. Dies Bild vermittelt den Eindruck der sehr erheblichen Dichte und Größe der Milzknötchen, die stellenweise ineinanderfließen, während natürlich an anderen Stellen die rote Pulpa noch besser entwickelt ist. Im Zentrum der Lymphknötchen finden sich dichte Ansammlungen großer, pflasterartig zusammen gedrängter Zellen mit zart wabigem, im Giemsapräparat hell, aber kräftig blau gefärbtem Zelleib und großem nicht sehr kräftig gefärbtem Kern mit deutlichem Kernnetz und unregelmäßigen Nucleolen. Darunter zahlreiche Teilungsfiguren. Daran schließt sich die Zone blasser gefärbter lymphoider Zellen mit wesentlich dunkleren und kleineren Kernen, denen sich aber verschiedentlich noch Zellen des erstgenannten Typs einzeln und in Gruppen untermischen. Die tangential Capillarbegrenzung gibt einen scharfen Abschluß und es folgt das sehr kräftig entwickelte äußere Lager, dem sich spärlich Erythrocyten beimengen. Auch hier sehr viele Teilungsfiguren. Diese Außenschichten fließen häufig, wie dargestellt, in eine gemeinsame Schicht zusammen. — Die zahlreichen Zellager der Pulpa zeigen zum großen Teil den Charakter der lymphoiden Stammzelle, wie sie in der innersten Zone der Knötchen gefunden wird. Es finden sich Übergänge zu typischen Lymphzellen. Auch hier zahlreiche Mitosen. Leucocyten sind nur spärlich vorhanden, und die Oxydasereaktion nach *Schultze* zeigt eine gleichmäßig verteilte sehr spärliche Menge von Oxydasegebenden („Of“) Zellen an. Ebenso liegen die Verhältnisse in der Leber. Auch der Darm gab typisch eine gleichmäßige Of-Reaktion in allen Schichten der Wand, aber nicht reichlich. Die Vitalfärbung ist in Leber und Milz sehr gering. Im Berliner Blaupräparat wird die Innenzone der Follikel von einem zarten Ring -FeReaktion gebender Zellen umschlossen. Die Außenzone bleibt völlig frei davon. In der Pulpa, deren Beschränkung im Eisenpräparat besonders deutlich wird, findet sich wieder intracellulär Eisen in tropfigen Einschlüssen. — Die Leber zeigt typische Zellwucherungen gemischten Charakters, unter denen sich wenige, aber sehr auffällige eisenführende Makrophagen finden. Der eigentliche Sternzellenapparat ist frei davon. Leitz 4. Ok. 1. Susa. Giemsa $\frac{1}{6}$.

Umschriebene Fortbildung zu Leucocyten. Junge rein lymphoblastische Follikel unter der Kapsel.

Leber: Sehr ungleichmäßiges Bild. Schon bei schwacher Vergrößerung sehr auffällige, nicht ganz gleichmäßige Vermehrung der *Endothelkerne*. Stellenweise

Bildung richtiger *Zellpolster*. Mitosen in diesen! An solchen Stellen wird das Lebergewebe auseinander gedrängt. Besonders in der Umgebung größerer Gefäße fallen Leberzellbalken auf, die sich durch wesentliche größere Basophilie und größere chromatinreiche Kerne von den normalen blasser blaugrün gefärbten übrigen Leberzellen stark abheben. Bei genauer Untersuchung findet man allenthalben kleinste büstenartige *Amyloidherde* oder solche in der beschriebenen Drusenform. Dazu gesellen sich größere, schon mit bloßem Auge im gefärbten Schnitt erkennbare Flecken fortgeschrittenen Amyloids, in denen die Leberzellbalken zu kümmerlichen Resten atrophiert sind. Dabei sieht man Vakuolisierung, Fetteinlagerung, Verschmälerung, sowie Windung und Zerschnürung karyorrhetischer Kerne. Lymphoide Zelleinlagerung findet sich nur in ganz bescheidenem Maße perivascular.

Die Eiweiß-Lipoin-Lipoidmast, als welche unsere Käsebrottdiät erscheint, führt, wie man es nach den bereits dargestellten Versuchen erwarten muß, zu sehr zellreichen Milzen. Auch hier ist die lymphoblastische Reaktion stark, sie verteilt sich auf Knötchen und Pulpa, die Rindenschicht trägt meist den gleichen Charakter. Bei derartiger Fütterung gelingt es besonders leicht, den Entwicklungsgang der Megakaryocyten aus Stammzellen zu beobachten, eine Feststellung, welche den Experimenten von *L. V. Klaschen* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. und Physiol. 1921) entspricht, welcher das gleiche in großartiger Weise nach intravenöser Nutrosezufuhr sah. Es ist aber wichtig, daß sich bei dieser Kost die zelligen Bildungen nicht auf Lymphoblasten und Megakaryocyten beschränken. Die lymphocytären Zellen sind reicher als in den Milzen der „Eiweißtiere“ vertreten, es kommt öfter zu einer deutlichen „Außenzone“ um die Milzknötchen, die aus Zellen besteht, welche bald mehr den Lymphoblasten ähneln, bald den Reticulumzellen. Die jugendlichen Lymphzellen der Pulpa fallen oft durch ihr feinschäumiges Protoplasma auf. Eine Sudanfettreaktion geben sie jedoch in der Regel nicht. An manchen Stellen bilden sich die Stammzellen lymphoblastischen Formcharakters (*Habitus*) zu leukocytären Zellen fort, indem die großen blaßblasigen Kerne durch zentrale Dellung zu „Lochkernen“ werden oder sich nur brezelförmig einbuchten und indem sich innerhalb dieses *Raumes der Zellsphäre* die typischen Granulationen ausbilden (*Flemming*).

Außerdem beobachtet man in einigen Fällen knötchenförmige Wucherungen von Reticulumzellen, die auch mit Eisensalz beladen sein können. Sie sind nach den Erfahrungen mit anderen cholesterinreichen Kostformen vermutlich auf die Nahrungslipoide zu beziehen. Hierfür liefert die Fütterung mit Cholesterin-Öl-Brot gute Beispiele, worüber die Tabelle V Rechenschaft ablegt. In charakteristischer Ausbildung gleichen sie erheblich den Makrophagenwucherungen bei *Typhus*, die als „toxische Pseudotuberkel“ seit *M. B. Schmidt* in der Literatur abgehandelt werden. Die Hämosiderose ist sonst mäßig und steigert sich annähernd nach Maßgabe des Umfanges der zelligen Umstellung und Produktion innerhalb der Milz; demgemäß ist sie am

stärksten bei den längere Zeit auf Käse-Brot diät gesetzten Tieren, die weitgehende zellige Umformungen des Organes erlitten haben. Am stärksten war sie in den mitgeteilten Fällen bei jenem, der schon durch die Entwicklung des Amyloides anzeigt, daß Stoffwechselstörungen eingetreten sind. Dies wird später im Zusammenhang zu besprechen sein.

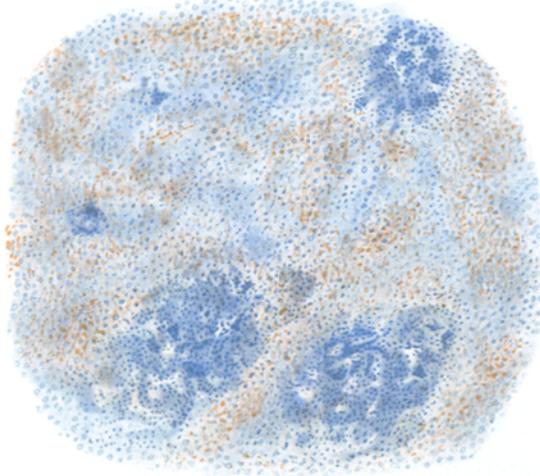


Abb. 18. Maus. Versuchsnummer 171. 112 Tage mit Käse und Brot gefüttert. Milz stark vergrößert, gelblich-grau-rötlich, etwa nach Art der bekannten „großen weißen Niere“. Innerhalb der hellen Milz fallen noch einige hellere Fleckchen auf. Auch die Leber ist stark vergrößert und weist einzelne kleine gelbliche Flecke auf. Das Tier wurde sichtlich krank getötet. In der Leber und Milz finden sich frische Nekrosen mit phagocytierten Bakterien, noch ohne bemerkenswerte zellige Reaktionen. Sicherlich eine terminale Infektion des schwer geschädigten Tieres, die mit den auch bei sterilen Paralleltieren, wenn auch schwächer nachgewiesenen cellulären Reaktionen nichts zu tun hat. Knötchen klein und unregelmäßig mit zahlreichen untergehenden Lymphocyten und mit starker makrophager Reaktion, während Lymphoblasten fehlen (Resorptionsbild). Peripher dagegen Wucherung lymphoblastischer Zellen unter zahlreichen Mitosen. Im Sudanpräparat weisen Sinuswandzellen, gewisse blasse schaumige Zellen und auch Leukocyten eine Fettfärbung in Gestalt kleiner und mittlerer Tropfen auf. Besonders die Phagocyten beteiligen sich stark. Die Färbung nach Lorrain-Smith-Dietrich ist negativ. Eisen findet sich nur in Spuren in einigen sehr großen Reticulumzellen. Leitz Obj. 4. Ok 1. Sudanfärbung.

Auch die Leber ist an den zelligen Reaktionen auf ungewöhnliche und einseitige und zugleich sehr reichliche Nahrung beteiligt. In dem dargestellten Versuche ist sie eine doppelte. Teils sehen wir eine starke Vermehrung der Endothelien, teils die bereits mehrfach beschriebenen, besonders an größere Venenäste angeschlossenen zelligen Infiltrate und zwar überwiegend in Fortbildung zur *Leukopoëse*.

In einigen Fällen hat die Käsefütterung zu Bildern geführt, die außerordentlich an die beim Menschen als „Splénomegalie des Typus Gaucher“ bekannte Veränderung erinnern. Die Literatur dieser Veränderungen ist besonders groß. Die menschlich pathologischen Erfahrungen hat *Eppinger* in seinem Werk (Die hepato-lienalen Erkrankungen 1920) zusammengestellt. *Siegmund* (Dtsch. Pathol. Ges. 1922) hat zuletzt einen

wesentlichen Beitrag zu diesem Problem gegeben, welches experimentell durch die Arbeiten von *Ignatowski*, *Anitschkow*, *Saltykow* u. a. gefördert worden ist. Ich erwähne meine Befunde nur der Vollständigkeit willen. Die bildmäßige Darstellung vermittelt am besten einen Eindruck der eigenartigen großzelligen Wucherungen in der Milzpulpa,

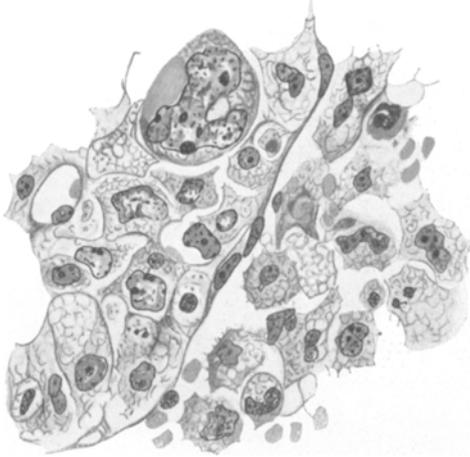


Abb. 19. Maus 171. Die gleiche Milz wie in Abb. 18 bei starker Vergrößerung. Zeiss. 3 mm. Imm. Kom. Ok. 8. Susa. Giemsa. Stellt die Grenze eines größeren Venensinus gegen die eigentliche Pulpa dar. Auf beiden Seiten der Wand sind große Blasse, hier schärfer abgegrenzte, an anderen Stellen jedoch ineinanderlaufende Zellen sichtbar, die durch schäumiges Protoplasma ausgezeichnet erscheinen. Die Kerne sind wenig intensiv gefärbt mit fein stäubigem Chromatin, bald rund, bald aber länglich gewunden. Die Riesenzellen treten in diesem Falle auffallend zurück, sind aber in sehr reifen Formen vertreten; jüngere finden sich im Rindenlager. Hier sind auch leukocytäre Ansammlungen bzw. ihre Ausbildungsstufen vorhanden.

die nur in sehr bescheidenem Umfange eine Fettreaktion und Lipoidreaktion geben.

Den Käsebrotfütterungen müßten eigentlich die Versuche über die Wirkung eingespritzten Käsestoffes — Nutrose = Caseinogennatrium — angereicht werden. Tatsächlich führen sie, wenn nur kurze Zeit durchgeführt, zu dem identischen Bilde, so daß sich auch hier wieder der Schluß ergibt, daß ganz kurze Mast nur eine Änderung quantitativen Charakters im Zellapparat der Milz herbeiführt, daß etwas längere Fütterung zuweilen wenigstens zu einem pathologischen parenteralen Durchtritt unvollkommen abgebauten Nährmaterials führt, der nun abnorme Reaktionen, d. h. typische Entfaltungen

am falschen oder ungewöhnlichen Ort hervorruft. Da aber die parenterale Fütterung mit beträchtlichen Nutrosemenge sicher und in verhältnismäßig kurzer Zeit zu allgemeiner Amyloidose führt, so sollen diese Versuche später im Zusammenhang der Amyloidfrage Behandlung finden.

Erheblich abweichend in ihrer Wirkung ist eine Kostform, die sich wieder auf Brot als Grundlage aufbaut, aber durch Olivenöl ergänzt wird, dem wir auf Grund einer gelegentlichen Beobachtung Chlorophyll bis zur Sättigung des Öls zusetzen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei Fettdarreichung unter gleichzeitiger Einspritzung von Chlorophyll, eine nicht seltene Erkrankung der Tiere vermieden werden kann. Ohne Zusatz sind die Tiere bald struppig, ohne Appetit, und nehmen entsprechend an Gewicht ab. Bei Gegenwart von Chloro-

phyll, welches wir in andersartigen Versuchen zusetzten in der Absicht, Resorptionsfärbungen bestimmter Zellen zu erzielen, vertragen die Versuchstiere die sehr fettreiche Diät offensichtlich weit besser. Ich erwähne diesen Umstand, der in Hinsicht auf die praktisch therapeutischen Bestrebungen *Bürgis* einiges Interesse bietet.

Tabelle V. Versuche mit Chlorophyllbrot (und Cholesterinölbrot).

Maus Versuchsnummer 123. 53 Tage mit Chlorophyllöl, in Olivenöl gesättigter Chlorophylllösung, intraperitoneal zu 0,3 ccm eingespritzt. Dabei wurde gefüttert.

Milz bietet ein ganz „normales“ Bild. Follikel teils größer, teils kleiner, vielfach deutlich in lymphoblastische, nicht ganz regelmäßig gelagerte Zonen, die Keimzentren, und dunklere lymphocytäre geschieden. Mitosen in Keimzentren nicht sehr reichlich Abbau in ihnen gleichfalls spärlich nachweisbar. Kein Eisen, aber grasgrünes tropfig gelagertes Chlorophyll. Pulpa blutreich, rindenwärts mit dem für diese Tiere typischen *Matrikulargewebe* aus großen saftigen, schwach basophilen Zellen, unter denen sich viele in Teilung befinden. In Pulpazellen große eosinophile Vakuolen. Riesenzellen in normaler Menge. Die Leber zeigt ganz normales Verhalten mit Spuren von Fett.

Maus Versuchsnummer 133. 8 Tage in gleicher Weise mit Chlorophyll behandelt. Körnerfutter durch das ganze Leben.

Sehr klares Knötchenbild, wobei auch die Außenzonen angedeutet sind, welche bei der Ratte so auffallend stark entwickelt sind. Einige Pulpazellen mit Erythrocytophagoocytose. Chlorophyll in kleinen runden Tropfen innerhalb der Gefäßwandzellen und retikulären Pulpazellen, auch der sog. Außenzonen. Sie zeigen hier typisch blasse etwas polymorphe Kerne von beträchtlicher Größe. Anscheinend fließen sie auch hier zu einem Netz zusammen. Daneben finden sich hier dunklere, mehr basophile Zellen, die durch alle möglichen Übergänge mit typischen jugendlichen Lymphzellen der Milzknötchen verbunden sind, dieselben Kerne wie diese aufweisen. In diesen Zellen findet man selten, aber ganz einwandfrei gleichfalls tropfiges Chlorophyll!

Maus Versuchsnummer 132. Körnerfütterung, mit Chlorophylllösung, 0,3 ccm intraperitoneal täglich gespritzt.

Scharf umgrenzte kräftige Milzknötchen mit schwachen lymphoblastischen Zentren.

In der Pulpa sind vielfach in Reticulumzellen grasgrüne krümelige Einlagerungen erkennbar, welche keine Eisenreaktion geben, und dem Verhalten der Kontrollen zufolge auf das vom Peritonealraum aus resorbierte Chlorophyll bezogen werden müssen. Rindenlager normal.

Ratte Versuchsnummer 178. 90 Tage mit Chlorophyllöl-Brot gefüttert.

Milz. Scharf umgrenzte Milzknötchen mit kaum angedeuteten lymphoblastischen Zentren. Ganz vereinzelt nur etwas stärker ausgebildet, aber mit verhältnismäßig spärlichen Mitosen. Außenschichten sehr gut entwickelt. In Pulpazellen grasgrüne Chlorophylleinlagerung, ohne Hämosiderin! Matrikulargewebe der Pulpa schwach entwickelt. Leber normal.

Ratte Versuchsnummer 157. 68 Tage mit Chlorophyllbrot gefüttert.

Große Follikel mit besonders kräftigen Außenzonen. Ganz geringfügige Lymphblastenzentren. Zentren z. T. von blassen Makrophagen eingenommen. Zuweilen auch in den Außenzonen einige Lymphblasten in Mitose. Pulpa nicht sehr zellreich. Matrikulargewebe der Rinde schwächlich. Spärliche Chlorophylllagerung in Reticulumzellen.

Maus 146. 65 Tage mit Cholesterin-Olivenöl-Brot gefüttert.

Wenig scharf gezeichnete Milz. Knötchen im allgemeinen klein. Keine deutlichen Keimzentren. Sehr beträchtliche Hämosiderose in den Pulpazellen. In der Pulpa zahlreiche lymphatische Zellen mit blaßblauem Plasma im Giemsapräparat, z. T. mit großtropfigen Einlagerungen.

Leber ganz unwesentliche umschriebene Herdchen aus Sternzellen im Gewebe. Geringfügige, bes. periphere Fetteinlagerung in die Leberzellen der Läppchen. Gleichfalls geringfügige tropfige Einlagerung mit Sudan färbbarer Fette in Sternzellen. Milz zeigt überhaupt kein mit Sudan oder nach *Lorrain-Smith-Dietrich* färbbares Lipoid. Der Darm zeigte im Duodenum in einzelnen Zotten etwas reichlicher Leukocyten, die Plasmazellen sind gut entwickelt, das Stroma nicht verändert.

Maus Nr. 153. 68 Tage lang in gleicher Weise mit Cholesterinöl gefüttert.

Milz zeigt zahlreiche zarte Knötchen, z. T. mit deutlichen Außenzonen. Keimzentren in Gestalt ungrenzter Ansammlungen zusammengedrängter Zellen mit leicht basophilem schäumigen Protoplasma, mit unregelmäßigen großen lichten Kernen, die einen oder mehrere Nucleolen zeigen, unregelmäßig untereinander durch chromatische Stränge verbunden. In den Knötchen überwiegen die *ausgereiften* lymphocytären Zellen mit kleineren dunkleren, gleichfalls unregelmäßig umgrenzten Kernen. Unter sie mischen sich dann unauffällig, weil zerstreut, einzelne Lymphoblasten. In den Außenzonen finden sich die gleichen Kerne, daneben etwas größere, noch deutlicher polymorph gestaltet. Ihr Protoplasma ist sehr hell gefärbt, vielfach vakuolisiert. Pulpa demgegenüber schwach entwickelt. In der Pulpa besteht eine gleichmäßige, nicht sehr beträchtliche Hämosiderose, ebenso Hämosiderin in vereinzelt Makrophagen der Knötchen. Einige Reticulumzellen geben nach *Lorrain-S.-D.* eine positive Reaktion, enthalten also nach der üblichen Vorstellung lipoide Fette (Cholesterin). Leber o. B.

Maus Nr. 154. Wie die Maus 153 behandelt.

Knötchen nicht stark hervortretend. Einige mit hellen Flecken, die auf Makrophagenwucherung beruhen. Keimzentren nicht deutlich ausgeprägt. In der Pulpa häufig nestartige Knötchen endothelialer in einander geschobener Zellen.

Rindenlager aus dichtgedrängten lymphoblastischen Zellen. Rindenzellen gut entwickelt. Oxydasereaktion durchaus negativ.

Maus Nr. 148 wie 146 behandelt.

Knötchen deutlich mit klaren Außenzonen. Keine entwickelten Keimzentren. Pulpa schwach entwickelt. Hämosiderose mäßig. Oxydasereaktion mäßig, z. T. Zellen in kleinen Verbänden darstellend. Fett ist nur in Spuren mit Sudan darzustellen. Die Leberzellen zeigen sehr spärlich feintropfiges Fett, die Sternzellen vereinzelt und in ungleicher Verteilung über die Leber tropfig-fettige Einschlüsse, mit Sudan färbbar.

Die ersten zwei Beispiele der Tabelle erstrecken sich auf Tiere, welche mit Körnern gefüttert sind, aber gleichzeitig eine dünne wäßrige Lösung von Chlorophyll in den Bauchraum eingespritzt erhalten haben. Diese Tiere zeigen keine merkliche direkte Eisenreaktion in ihren inneren Organen, ganz in Übereinstimmung mit den gleich behandelten, aber nicht mit Chlorophyll gespritzten Wurfkontrollen. Jedoch zeigt sich in der Milz, nicht in der Leber, eine tropfige Einlagerung von sehr heller, man kann sagen grasgrüner Farbe, die den Kontrollen und ihrem gegen Eisenreagenzien negativem Verhalten zufolge als ein-

gelagertes *Chlorophyll* aufgefaßt werden muß. Über sein weiteres Schicksal kann ich im Augenblick noch nichts genaues aussagen. Es sei in diesem Zusammenhang an die Ausführungen von *Bürger* und *Reinhart* (Dtsch. med. Wochenschr. 1919) erinnert, welche darauf hinweisen, daß gewisse Pigmente junger Kinder dem grünen Gemüse der Nahrung entstammen. *Hueck* hat diese Frage der „exogenen Pigmentierung“ zuletzt im Zusammenhang besprochen (Handb. allg. Pathol. 3, Lit. 1921). Hier allerdings liegt eine Speicherung innerhalb der Reticulumzellen vor, die durchaus dem Typus der Eisensalz- und sauren Farbsalzspeicherung folgt.

Es ist hier von besonderem Interesse, daß im Tierreich Fälle exogener Pigmentierung bekannt sind, die bei genauerem Studium für die Erkenntnis der menschlichen Verhältnisse noch bedeutungsvoll werden könnten. Der klarste Fall scheint der der grünen Austern von *Marenne* zu sein, worüber sich bei *Jordan* (Vergleichende Physiologie 1. 1913) ausführliche Literaturangaben finden. Das „*Marennin*“ entstammt der *Navicula fusiformis*, die als Nahrung dieser Austern dient, und wird körnig in den Epithelien der Hautschicht und des Darmes sowie der Mitteldarmdrüse abgelagert. Es ist kristallisiert erhältlich.

In unserem Falle kommt natürlich nur eine absolut genommen, unbedeutende Anfärbung mikroskopischer Dimension und Nachweisbarkeit zustande, die aber in ganz gleicher Weise, wie der Vergleich der später in der Übersicht aufgeführten Fütterungsversuche zeigt, enteral erzeugt werden kann. Daher verdient diese Möglichkeit überall Beachtung, wo erhebliche Mengen grüner Pflanzen als Nahrung dienen. Verwechslungen mit endogenen Pigmentierungen liegen sehr nahe.

Betrachten wir sonst die histologischen Bilder der mit *Chlorophyll*-ölbrot gefütterten Tiere, so ergibt sich ein gewisses Durchschnittsbild, das wir am ehesten als ein ideales Querschnittsbild der verschiedenen Möglichkeiten einer in weitem Umfange modifizierbaren Struktur bezeichnen können.

Pulpa und Milzknötchen sind gut gesondert. An diesen kann man die typische Teilung in Schichten wohl erkennen, die in bisher noch nicht völlig erkanntem, aber wohl sicherem Zusammenhang mit der Ausbildung bestimmter Blutzellen, in erster Linie wohl der typischen Lymphocyten steht. In der Beschreibung habe ich sie als lymphoblastische Schicht bezeichnet, die wohl dem gut entwickelten „Keimzentrum“ entspricht; als *Zwischenschicht*, die den ausgereiften Lymphocyten nahekommt, und als *Außenschicht*, die eine besondere ausführlichere Behandlung verlangt. Eine ähnliche Beschreibung hat *Strasser* (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 70) in einer Arbeit über Ortho- und Pathohistologie der Milz geliefert, die nach Abschluß dieser vorliegenden Untersuchung in meine Hände gelangte.

Bei Tieren, die auf einer knappen Körnerfütterung oder der soeben geschilderten gehalten werden, sind die lymphoblastischen Zentren *mäßig ausgebildet*. Dies gilt für Mäuse wie für Ratten. Besonders deutlich ist es jedoch bei Mäusen, weil diese auf *lymphoblastische Reize* sehr viel leichter und intensiver reagieren als Ratten. Die lymphoblastischen Zentren bestehen dann in den Milzknötchen aus einer meist kleinen Gruppe zusammengelagerter Zellen, deren Leiber sich durch ihre basophile Färbung von den umliegenden reiferen Lymphzellen deutlich abheben, weil diese nur sehr gering entwickelte Protoplasmen haben. Praktisch sind an diesen Zellen der Zwischenschicht häufig überhaupt nicht sicher die dazu gehörigen Zelleiber zu erkennen. Weiterhin sind die lymphoblastischen Zellen und Kerne wesentlich größer. Die basophilen Plasmen können fein schäumig erscheinen; dort, wo Rückbildungen auftreten, sah ich auch gröbere Vakuolisierungen. Der Umriß der Zellen ist, soweit er erkennbar ist, sehr unregelmäßig. Die Kerne sind heller als die der lymphatischen ausgebildeten Zellen. Das Chromatin ist in mehreren kleinen Klümpchen angeordnet, die durch feine Stränge verbunden sind, oder aber, es finden sich größere Nucleolen, die oft der Zellwand angelagert erscheinen, aber von unregelmäßiger Größe und dann nicht in Mehrzahl, wie etwa bei typischen Plasmazellen, sondern ein bis zwei an Zahl. Der gesamte Kerninhalt färbt sich leicht an, so daß die Kerne ihrerseits wieder im ganzen dunkler erscheinen, als etwa diejenigen der Reticulumzellen.

In dem beschriebenen „Durchschnittsbild“ finden sich keineswegs häufig Mitosen, im Gegensatz zu den „lymphoblastischen Milzen“, wo sich eine Kernteilungsfigur neben der anderen findet. Sind derartig umgrenzte Keimzentren gar nicht in einem Milzknötchen ausgesprochen, so finden sich die entsprechenden Zellen diffus und einzeln gelagert, wie sie sich überhaupt *in allen Zonen des Follikels finden können*.

Die Zellen der Zwischenzone wurden bereits zum Teil charakterisiert. Ihre Kerne sind wesentlich dunkler, sehr oft gleichfalls von unregelmäßigem Umriß, öfter mit einem oder mehreren der Mitte zu gelegenen chromatischen Massen. Diese Zwischenzone steht insofern in einem Wechselverhältnis zu den lymphoblastischen Zellen, als sie dort am stärksten entwickelt erscheint, wo die Keimzentren zurücktreten, während sie umgekehrt dort ganz verschwinden können, wo stärkste lymphoblastische Bildung stattfindet. Keineswegs muß die Lymphoplastenschicht *zentral* gelegen sein. Sehr häufig liegt sie nicht in unmittelbarer Umgebung des zentralen Gefäßes, sie kann ebensogut mehr peripher, wie fast zentral gelagert sein. Es können mehrere umschriebene Herde kenntlich sein, namentlich, wenn plötzlich lymphoplastische

Reize Geltung erlangen, ein Übergangsstadium zu einer diffusen lymphoblastischen Struktur. Da Teilungen nur an den Lymphoblasten beobachtet werden, nie an den kleinen Elementen, so ist es nach Lage der Präparate in Übereinstimmung mit den Angaben der Autoren wahrscheinlich oder sicher, daß diese aus jenen entstehen, woraus sich

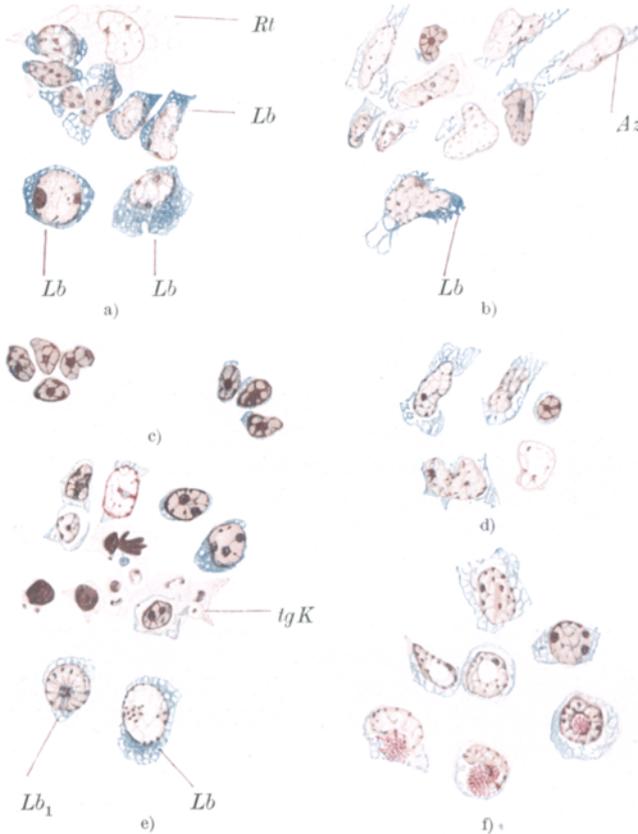


Abb. 20. Ratte und Maus. Zellen des Milzgewebes. a) Ratte. Zellen aus einem Keimzentrum. *Lb* = Lymphoblasten. *Rt* = Reticulumzelle. Dazwischen kleinere lymphoblastische Zellen mit basophilem schaumigem Protoplasma und hellen netzigen Kernen. b) Ratte. Eine große, tief basophile, lymphoblastische Zelle (*Lb*). Fünf große schwach basophile und stark wabig aufgelockerte Zellen mit großen, sehr blassen Kernen, nicht unähnlich denen der Reticulumzellen, so, wie sie in den Außenzonen sehr vielfältig angetroffen werden. Die kleinere Zelle mit dem dunkleren lymphocytenartigen Kern entspricht dem Typus der Zellen der Zwischenzone der Knötchen. c) Maus. Zellen der Zwischenzone des Milzknötchens. Lymphocytenstruktur. Zum Teil ist von einem Zelleib nichts zu erkennen. d) Maus. Zellen der Außenzone eines Milzknötchens. Drei typische Zellen dieser Gegend, eine Reticulumzelle, von der lediglich der Kern zu erkennen ist, und eine kleine Lymphzelle vom Charakter der Zellen der Zwischenzone. e) Maus. Zellen eines Keimzentrums. Verschiedene basophile Lymphoblasten (*Lb*) davon eine (*Lb*₁) in Vorbereitung zur Teilung. Makrophag tätige Reticulumzelle mit Resten aufgenommener Zellkerne (*lgK* = tingible Körperchen). Zwei klumpige Lymphkerne, eine Mitose und ein blasser Kern einer ruhenden Reticulumzelle. f) Maus. Umbildung lymphoider Stammzellen zu leukocytären Zellen. Typische Ausbildung eines Lochkernes und der Granulationen im Bereiche des Kernhofes. Gruppe natürlich zusammengelagerter Zellen. Technik: Susa. Giemsa. Paraffinschnitt 2–4 μ dick. Optik. Zeiss, Ap. Imm. 2 mm n. Ap. 1,4. Komp.-Ok. 8.

ergibt, daß der Name eines „*Lymphoblastenlagers*“, namentlich in Hinsicht auf Verwirrungen der Literatur, am zweckmäßigsten ist. Ich halte es für wesentlich klarer, dieser entwicklungsgeschichtlich eindeutigen Namensgebung zu folgen, als mit *Groll* und *Krampf* (Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 31. 1920) von einem „Zentralraum“ zu reden, der dann in drei möglichen Ausbildungsformen erscheinen kann, nämlich als Keimzentren, epitheloide und hyaline Zentren.

„All diese mannigfaltigen Bilder, die Übergänge von einem Typus zum andern, lassen wohl nur die Deutung zu, daß es sich bei den epitheloiden und hyalinen Zentren um durch irgendwelche Einflüsse umgewandelte Keimzentren handeln muß, die, wenn sie keine Lymphoblasten mehr enthalten, auch keine Lymphocyten bilden können, also auch keine eigentlichen ‚Keim‘zentren sind“. Die Autoren kommen in ihrer Arbeit zu der durchaus zu billigenden Auffassung, daß die epitheloiden Zentren regressiven Umwandlungen entsprechen, Involutionsvorgängen an Keimzentren, die in Zusammenhang stehen „mit einer Einschränkung oder Einstellung der Lymphocytenproduktion in den Keimzentren der Milz“.

Hier können und sollen die menschlichen Verhältnisse nur gestreift werden. Der besondere Wert planmäßiger Tierversuche liegt darin, ein eindeutiges Vergleichsmaterial zu schaffen, aus dem heraus sich die Befunde am menschlichen Obduktionsmaterial einmal klären. Gerade die sorgsamsten Untersuchungen von *Groll* und *Krampf* zeigen die Notwendigkeit derartigen Vorgehens, denn das menschliche Material ist viel zu komplex und die Vorgeschichte im einzelnen fast nie völlig aufzuklären, so daß eine Analyse nur dann Aussicht auf Erfolg hat, wenn ihre Prinzipien klaggestellt sind.

Eine Angabe von *Groll* und *Krampf* verdient in dieser Beziehung doch bereits besondere Erwähnung, nämlich ihre sehr wichtige Mitteilung über das Verhalten der Säuglinge.

„Wir fanden, trotz längeren Bestehens von Infektionskrankheiten oder septischen und pyämischen Zuständen oder bei Pädatrie an den Keimzentren (vom ersten bis zehnten Monat) keine Veränderungen. — Wir glauben uns also zu dem Schluß berechtigt, daß bei Säuglingen, wenn einmal Keimzentren auftreten, was nach unseren Erfahrungen in der Zeit zwischen dem ersten und fünften Lebensmonat geschieht, die Tendenz zur Lymphocytenbildung in der Milz (bis etwa zum zehnten Monat) so groß ist, daß sie auch bei (infektiösen usw.) Krankheiten nicht gehemmt wird“. Hier, glaube ich, gestatten diese Angaben, unmittelbar an unsere Erfahrungen über die Beziehung der Milzstruktur zu einer an Eiweiß und Fett reichen Nahrung anzuknüpfen und auch für den saugenden Menschen anzunehmen, daß die charakteristische, auch bemerkenswerter Weise zeitlich ent-

sprechend umgrenzte Kost, dieses zeitlich ebenso umgrenzte histologische Verhalten verursacht.

Bei unseren Tieren ist, wie gesagt, eine topographische Ordnung nicht angebracht, weil keine strenge topographische Verteilung der verschiedenen Elemente stattfindet. Bei der Ratte ist sie noch eher gegeben als bei der Maus. Wichtig ist der Befund fehlender, mäßig bzw. kräftig entwickelter lymphoblastischer Zellager; sie müssen daher gekennzeichnet werden.

Es ist ganz richtig, daß plötzliche Einstellung der lymphocytären Tätigkeit erhöhte Resorption bewirkt. Dies läßt sich auch beim Tier zuweilen recht deutlich feststellen. Bei Gleichgewichtszuständen, wie dem zuletzt im Chlorophyllöl-Brotversuch dargestellten, sieht man sehr mäßige lymphoblastische Tätigkeit, daneben aber auch in sehr geringem Umfange einen Abbau innerhalb der Milzknötchen durch phagocytierende Reticulumzellen, welche pyknotische Kerntrümmer von Lymphocyten — tingible Körperchen —, Eisensalz und die „vitalen“ Farbstoffe speichern.

Bei Maus und Ratte findet sich, wie ich früher ausführlich beschrieben habe, unter der Milzkapsel ein zelliges Blastem, welches wir im Sinne *Virchows* als ein *Matrikulargewebe* bezeichnen können. In der hier besprochenen Versuchsanordnung ist es schwächlich entwickelt. Die Stammzellen treten zurück. Sie entsprechen *morphologisch* durchaus den Lymphoblasten der Milzknötchen. Ihr reaktives Verhalten ist weitgehend das gleiche, allerdings nicht völlig, da sie unter dem Einfluß bestimmter Reize, z. B. von Blutgiften mannigfacher Art ihre *Pluripotenz als Stammzellen* erweisen. Sie können sich nach der Richtung roter atmender, sowie leukocytärer, granulierter Zellen des Blutes entwickeln. Ebenso gehen schon in der normalen Milz in beschränktem Umfange aus ihnen Megakaryocyten hervor. Dies Zellager zeigt ursprünglich keine stabilen Oxydasen, ebenso wie solche allen Entwicklungsstufen der Megakaryocyten fehlen, eine Tatsache, die merkwürdigerweise immer noch manchen Forschern fremd zu sein scheint. In dem zuletzt dargestellten Falle also ist dies subkapsuläre oder kurz gesagt „Rindenlager“ etwas kümmerlich entwickelt. Es finden sich viele Lymphocyten, verhältnismäßig wenige Lymphoblasten (richtiger in Hinsicht auf die erwähnte Pluripotenz: Stammzellen).

Wir sehen schon aus dieser einfachen Darstellung stets wiederholter Beobachtungen, daß es nicht angeht, alles, was nicht Milzknötchen ist, der „Pulpa“ gleichzusetzen. Die Pulpa ist normalerweise ein besonderes Strömungsverhältnissen unterworfenes Bett, in dem eine Verlangsamung, vielleicht auch rhythmische Stauung und Propulsion des abdominellen venösen Blutes statthat. Geweblich handelt es sich darum, daß die eigentliche Pulpa aus *Sinus* und *Reticulum* besteht,

wobei die capilläre Venenwand ihrer Histogenese entsprechend von *Mollier* als Teil des Pulpareticulums angesprochen wird (vgl. *Helly*, Pathol. Ges. 1921). Wenn wir bei Mäusen und Ratten unter dem Einfluß bestimmter funktioneller Inanspruchnahme sehen, daß die Follikel sich über ihr Maß ausdehnen, oder daß *neben* den Follikeln sich von den Matrikulargeweben, sei es der subkapsulären Schicht oder der von ihr ausgehenden paratrabekulären Zellager ausgedehnteste Vermehrung von Stammzellen entwickeln, wie sie auch den *Mutterboden der Follikel* bilden, so engt sich damit die Pulpa eigentlichen Sinnes sehr ein und schließlich ist sie völlig ersetzt durch ein Gewebe, welches seinem Charakter gemäß als *weiße Pulpa* bezeichnet werden muß.

Also kann man nur dann das außerfollikuläre Gewebe mit Pulpa gleichsetzen, wenn normale Verhältnisse obwalten; *anderenfalls hat die Beschreibung und Namengebung den geweblichen Veränderungen Rechnung zu tragen.*

Einen Schritt weiter in der Formenreihe der Milzbilder führen die Organe von Tieren, welche mit Zuckerbrot gefüttert sind. Es ist nicht ganz leicht, derartige Versuche einwandfrei durchzuführen, weil die Mäuse und Ratten auf kleine Zuckergaben gar nicht reagieren, auf größere jedoch sehr leicht mit schweren Darmstörungen antworten.

Tabelle VI. Versuche mit Zucker- und Brotfütterung.

Maus Nr. 211. 43 Tage mit Brot gefüttert, welches mit gesättigter Rübenzuckerlösung durchtränkt war.

Milz mit großen deutlichen Knötchen, z. T. schön geschichtet. Die Keimzentren sind schwächer und spärlicher entwickelt als in den Eiweißmäusen. Die meisten Knötchen zeigen sogar im wesentlichen ausgereifte Lymphkörperchen, den Zwischenzonen entsprechend mit dunklen Kernen und kaum erkennbarem Protoplasma. Die in anderen vorhandenen Lymphblastennester sind klein. Die Pulpa ist mäßig zellreich, in ihr liegen in kleinen Gruppen teils lymphoide Zellen, teils hellere, den Lymphblasten entsprechende Formen. Mäßige Menge von Hämosiderin. Die Leber zeigt sehr zahlreich zellige Ansammlungen diffus im Gewebe verteilt. In ihnen finden sich große plasmatische basophile Zellen, in einzelnen Leukocyten, auch mitotische Figuren.

Maus Nr. 212 genau wie 211 behandelt.

Milz mit großen Knötchen ohne Andeutung einer Schichtung. Lymphoblastische Zentren meist fehlend, Lymphoblasten überhaupt sehr spärlich. Pulpa wenig entwickelt. Leber zeigt einige kleine Herde von Plasmazellen und Leukocyten im Gewebe.

Maus Nr. 202. 34 Tage in gleicher Weise mit Zuckerbrot gefüttert.

Knötchen ohne deutliche Schichtung aus Zellen mit dunklem Kern ohne deutlichen Zelleib. Riesenzellen, wie in den übrigen Zuckerfällen zurücktretend. Auch das Rindenlager sehr gleichmäßig aus ähnlichen Zellen wie die Knötchen mit völligem Zurücktreten der sonst hier stets reichlichen lymphoblastischen und verwandten Zellformen. Leber o. B.

Die gesamte zellige Entfaltung ist wesentlich geringer als in den bisher besprochenen Versuchsanordnungen. Die Milzknötchen sind

sehr deutlich, die lymphoblastische Tätigkeit wesentlich kümmerlicher, zuweilen ganz zurücktretend. Auch die Pulpa ist verhältnismäßig zellarm und daher in dem besprochenen Sinne „rein“, so daß die ideale Milzstruktur klarer zum Ausdruck kommt. Die Bildung der Riesenzellen tritt ganz zurück, auch Leukopoese fehlt dort, wo intestinale Infektionen fehlen. Solche Fälle sind aber hier natürlich nicht berücksichtigt. Die in einigen Fällen recht deutliche zellige Reaktion in der Leber muß wohl des Sinnes gedeutet werden, daß die Nahrung oft und in den betreffenden Fällen besonders Resorptionsstörungen verursacht hat, die zu abnormen Reizen im Pfortadergebiet Veranlassung werden. Die Gründe für diese Auffassung ergeben sich aus dem Vergleich der zahlreichen Versuche in ihrer Einwirkung auf den Leberbau.

Noch weiter geht diese Reduktion bei Mäusen, welche mit Speckbrot gefüttert sind. Über diese Kostform wurde bereits bei der Behandlung der Reaktionen seitens des Darmkanales gesprochen. Die Erklärungen der Abb. 21 und 22/23 geben eine hinreichende Übersicht der in Betracht kommenden Verhältnisse. Die Milzknötchen sind auf das stärkste zurückgebildet. Daher treten Reticulumzellen, zum Teil als Resorptionszellen in größerem Umfange auf. Von dem Grade ihrer Ausbildung hängt auch die Hämosiderinspeicherung ab. Der eine der dargestellten Fälle weist fischzugartige Makrophagenzüge auf. Daneben kommt es zum Teil zu zelligen Bildungen in der Pulpa, so daß die zuerst schematisch klare Milzstruktur des im ganzen unterernährten Individuums vollends dadurch aufgehoben wird, daß nun nichts mehr von dem regelmäßigen Verhalten zu erkennen ist. Je nach dem individuellen Gesamtverhalten ist auch die sonst bemerkbare gewebliche Reaktion verschieden. Das reine Reduktionsbild ist durchaus gegeben. Andere, wie der Fall 177 dagegen, welche aktive Zellreaktion zeigen, lassen Leukopoese erkennen. Der Riesenzellenbestand ist jedenfalls derart, daß eine Vermehrung und Anbildung *nicht* zu verzeichnen ist.

Tabelle VII. Versuche mit Speck-Brotfütterung.

Ratte Versuchsnummer 199. 106 Tage mit Speck und Brot gefüttert. 12 cc m Trypanblau.

Milz: Knötchen scharf abgesetzt, deutlich ausgebildet. Sehr ausgiebige Zellwucherung in der Pulpa aus blassen epithelartig gedrängten Stammzellen mit blauem schäumigem Protoplasma. Kerne etwas vielgestaltig mit netzartigem Chromatin, licht gefärbt. Viele Mitosen. Viele Lymphocyten, auch leukocytäre Zellen, in reifen Formen zumeist nur in den Sinus. Riesenzellen spärlich. Ganz geringfügige intra- und perifollikuläre Hämosiderose. Hier und da anscheinend Neubildung von Follikeln in der Pulpa.

Leber: Teils zentral, teils auch peripher an den Läppchen lockere Zellwucherung vorwiegend dem Anschein nach aus endothelialen Zellen, die z. T. Farbstoff speichern, zum anderen Teil stark vakuolisiert sind und vielgestaltig erscheinen. Die zelligen Ansammlungen liegen in stark erweiterten capillären Räumen! Stellenweise ist der Untergang von Leberzellen ganz deutlich erkennbar. In einzelnen der

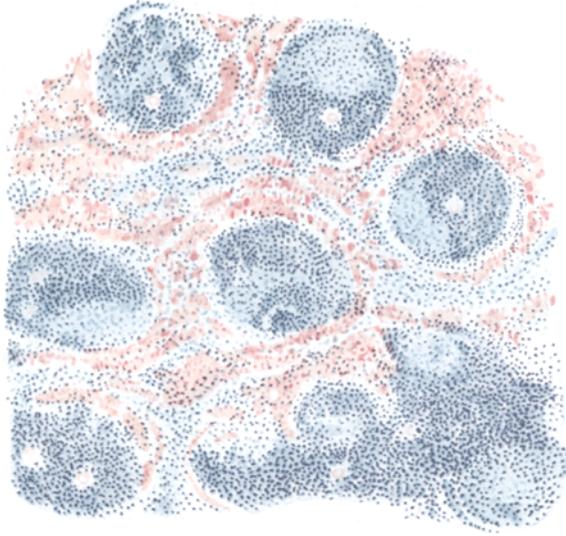


Abb. 21. Maus. Versuchsnummer 175. 21 Tage mit Speck und wenig Brot gefüttert. Diagnostische Tötung des struppigen und mageren Tieres ergibt: typische Fettleber. Milz und Nieren kleiner als normal. Lymphknötchen mit deutlichen weißen Fleckchen. Schwund der Fettlager. Milz: Scharfe Sonderung von Knötchen und Pulpa. Diese blutreich. Knötchen zum größten Teil wie angefressen durch helle, meist exzentrisch gelegene Stellen. In diesen finden sich neben Lymphoblasten, die auch zuweilen eine Mitose aufweisen, zahlreiche Resorptionszellen, geschwollene makrophage Reticulumzellen, die zahlreiche Lymphocytenrümpfe — tingible Körperchen — bergen. Es kommt hier anscheinend auch zu unmittelbarem Untergang von Lymphoblasten, ein Vorgang, welcher mit Kernpyknose und Verlust eines färberisch deutlichen Plasmaleibes einhergeht. Riesenzellen finden sich spärlich und sind meist unausgereift. An einigen Knötchen sind an die Stelle des zurückgebildeten Lymphgewebes große helle Zellen mit Ausläufern getreten, welche zum Teil noch Vakuolen mit Einschlüssen in ihrem Innern bergen („Fibroblastische Zentren“). Die Kerne sind blaß, chromatinarm und vielgestaltig, aber nicht in der Richtung leukocytärer Kerne verändert, sondern blaß-streifig, wie „mononukleäre“ Zellen sie aufweisen. Die eigentliche Pulpa hat normalen, eher sogar verringerten Zellgehalt. Hämosiderin ist nur sehr spärlich nachweisbar. Übersichtsbild. Susa. Giemsa.

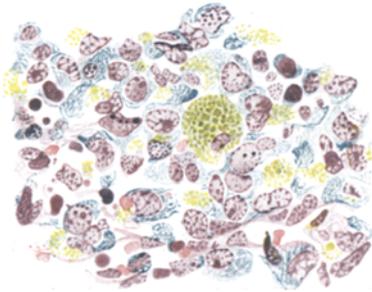


Abb. 22. Maus. Versuchsnummer 117. 22 Tage mit Speck und wenig Brot gefüttert. Makroskopisch das gleiche Bild, wie im Falle der Abb. 21. Hier ist die Rückbildung der Milzknötchen wesentlich weiter gegangen als bei Maus 175. Dafür hat um die Trabekel eine lockere, aber weitgreifende Zellwucherung sich entfaltet, in der viele lymphoblastische Zellen erkennbar sind. Neben ihnen wie im Gebiete der früheren Knötchen fallen zahlreiche zum Teil wie Fischzüge geordnete makrophage Zellen auf, die mit gelblichem, Fe-Reaktion gebenden Pigmenten vollgestopft sind. In der Rindenschicht besonders ist eine starke Bildung leukocytärer Zellen bemerkbar. Die Riesenzellen sind nicht verringert, zum Teil stark ausgereift. Kennzeichnend ist das wenig differenzierte gleichmäßige Gesamtbild ohne deutliche Knötchen mit starker gelber Fe-Pigmentierung. Susa. Giemsa. Zeiss 2 mm. n.

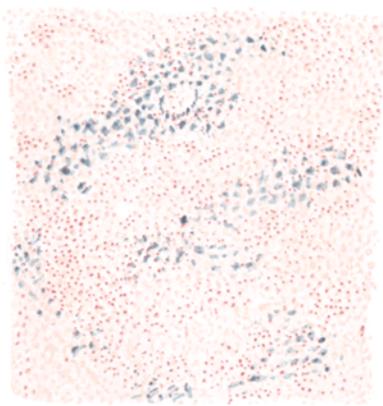


Abb. 23. Übersichtsbild zu der gleichen Milz wie in Abb. 22. Eisenreaktion mittels der Berliner-Blau-Reaktion. Schwache Vergrößerung. Dies Bild läßt die gleichmäßige Gewebsstruktur, sowie den Reichtum an eisenhaltigen Zellen erkennen.

A. 1,4. Komp.-Ok. 8. $\frac{2}{3}$ nat. Gr.

erweiterten Capillarräume sieht man noch Haufen von Erythrocyten, jedoch sind die anderen Capillaren frei von auffälligen Mengen der betreffenden Zellen und führen normalen Inhalt. Stellenweise sieht man in größeren Zellen Speicherung von Vitalfarbstoff und auch von Eisensalz. Die Vitalfärbung ist sonst wie in der Milz geringgradig. (Man kann hier sehr deutlich den Parallelismus mit der Eisenspeicherung beobachten!) Sie erstreckt sich vorzüglich auf die eigentlichen Endothelien und ist sehr deutlich feinkörnig. Im Umkreis der Zellwucherungen dagegen sieht man Zellen mit größeren, blässeren tropfigen Farbstoffeinlagerungen. Auch die Eisenreaktion der Sternzellen ist entsprechend negativ.

Ratte Versuchsnummer 203. 107 Tage mit Speck und Brot gefüttert. 12 com Trypanblau subcutan.

Milz: Sehr große Knötchen. Zumeist auf der Höhe der Ausbildung mit deutlicher Schichtung. Pulpa sehr zellhaltig, in Strängen und Netzen angeordnete Stamm- und lymphatische Zellen. Starke Hämosiderose der Pulpa. Innerhalb der Milzknötchen findet sich Trypanblau und Hämosiderin in ein und derselben Zelle. Weder die lymphoiden Stammzellen der Pulpa noch die hellen Zellen der Außenzonen speichern, wie dies auch der stets innegehaltenen Regel entspricht. Es ist aber, davon abgesehen, nicht mit Sicherheit möglich, die in den Außenzonen befindlichen Zellen von benachbarten der Pulpa, die irgendwie speichern, zu unterscheiden, wozu die schwache Färbbarkeit der Zelleiber ebenso beiträgt wie die oft gewundenen Kernformen, die nur wenig heller sind als Sinusendothelkerne.

Leber: Hier liegen im allgemeinen die gleichen Veränderungen vor wie bei Ratte 199. Die zellige Reaktion ist hier etwas schwächer, von ausgesprochen vorwiegend endotheliale Charakter unter Beimischung vereinzelter plasmacellulärer Formen. Die Verhältnisse der Vitalfärbung sind gleichfalls die bei 199 geschilderten.

Ratte Versuchsnummer 43. 47 Tage mit Speck und Brot gefüttert. 10 Injektionen von Trypanblau subcutan.

Der ganze Satz Ratten (5) magerte langsam ab. Am Tötungstage wog dies Tier 87 g, Milz 0,5, Leber 6,33, Niere 0,5, Thymus 0,2 g.

Makroskopisch bot das Tier normale Verhältnisse, große, blutreiche Milz und noch beträchtlichen Fettgehalt des Netzes.

Milz: Stark entwickelte Follikel mit stark entwickelten Außenzonen. Keimzentren im allgemeinen deutlich. In einigen Knötchen Wucherung langgestreckter Zellen an der Innengrenze der Außenzone. Pulpa blutreich, von mäßigem Zellgehalt mit den üblichen lymphoblastisch-lymphocytären Zellgruppen. *Hämosiderinspeicherung* in vielen Pulpazellen.

Leber: Einzelne sehr stark erweiterte Venen mit sehr zahlreichen, vielgestaltigen *Histiocyten* und kleineren, wahrscheinlich *lymphocytären* Zellen in lockerer Lagerung. Im Umkreis einiger Gefäße besonders auf kleinere und größere Strecken hin starke *histiocytäre* Wucherungen innerhalb von capillären Räumen unter Zusammendrängung der benachbarten Leberzellen, die sich strecken und grob vakuolisiert erscheinen. Zuweilen sieht man auch in diesen Herden mitotische Figuren. Farbstoffspeicherung ist unbedeutend, nur einige riesenhafte Makrophagen an Pfortaderästen fallen durch starke Farbstoffbeladung auf.

Darm: Zotten sehr zellarm. Plasmazellen auf die basalen Teile beschränkt. Mastzellen normal. Leukocyten sehr spärlich. Vereinzelt etwas zellreichere Zotten von vorwiegend lymphocytärem Charakter.

Ratte Versuchsnummer 44. Paralleltier zu der Ratte 43.

Auch hier geringe Vitalfärbung der *Milz*. Großartige Hämosiderose der Pulpa und der Reticulumzellen der Innenzonen. Die Milz ähnelt der von Ratte 43 beträchtlich. Fettreaktion mit Sudan negativ.

Die *Leber* zeigt geringe, gleichmäßige Vitalfärbung der Sternzellen. Die zelligen Ansammlungen wie bei 43. In einzelnen ihrer Zellen sehr starke Speicherung von *Hämosiderin* und Trypanblau. *Während die Infiltrate fettfrei sind, zeigen die Leberzellen eine geringfügige, gleichmäßige, besonders die Läppchenperipherie betreffende Verfärbung.*

Ratte Versuchsnummer 88. 25 Tage mit Speck und Brot gefüttert. 3 ccm Trypanblau.

Zellreiche *Milz* mit blutreicher Pulpa. Einige Knötchen mit zentralen lymphoblastischen Keimzentren; in anderen exzentrische Lagerung derartiger basophiler Zellen, so daß eine Teilung der nicht immer scharf umgrenzten Follikel in eine lymphoblastische und eine lymphocytäre Hälfte zustande kommt. In der Pulpa setzen sich zuweilen an die schwach entwickelten Außenzonen der Knötchen wiederum lymphoblastische Stammzellager an. In der Umgebung der Außenzonen, bes. aber diffus in der Pulpa wird *Hämosiderin* und Vitalfarbstoff gespeichert. Diese Speicherzellen liegen bes. auch in den erwähnten Zellsträngen der Pulpa. Diese zeigen neben den Stammformen Übergänge zu Riesenzellen.

Leber: In der Umgebung kleiner Venenäste Ansammlungen von Zellen, die zum geringen Teil dem plasmacellulärem Typus angehören, meist wesentlich größer sind und ein helleres blau gefärbtes Plasma zeigen sowie zwar dunkle, aber ungleichmäßig gefärbte Kerne. Leber zeigt mäßige diffuse Fettfärbung.

Während Mäuse eine Speckbrotdiät nur kurze Zeit, etwa 6 Wochen längstens, aushalten, kann man Ratten recht lange auf diese Weise erhalten. Allerdings magern auch sie allmählich ab. Die *Milz* wird verhältnismäßig wenig von dieser Ernährung betroffen. Die Entwicklung der einzelnen Zelltypen unterliegt zunächst nicht erklärten Schwankungen beträchtlichen Grades. Jedenfalls findet man, wie gezeigt wurde, nicht selten beträchtliche Stammzellenwucherungen lymphoblastischen Charakters. Hält man dies zusammen mit der ausführlicher besprochenen Pluripotenz dieser Zellen, so läßt sich daraus ohne Zwang der Schluß ziehen, daß Zellen dieses Typus *nie ohne weitere sehr eingehende Begründung zu bestimmten Leistungen in Beziehung gebracht werden können.*

Wir kommen hiermit auf den Angelpunkt unserer Untersuchungen erneut zurück. Gibt es — abgesehen immer von den rein epithelialen Veränderungen — zwischen *Darm, Milz* und *Leber* nachweisbare Zusammenhänge zwischen *Form* und *Funktion*? Genau, wie es für den Darm geschah, ist zunächst zuzugeben, daß ein rein quantitatives Verhältnis in dem Sinne besteht, daß eine reichliche Ernährung den Zellapparat der *Milz* zu hoher Entwicklung gelangen läßt. Umgekehrt bedingt absoluter oder relativer Hunger Zurückbildungen. In bescheidenem Umfange kommen wir über diese Feststellung hinaus. Dazu führen uns unsere *enteralen* und *parenteralen* Fütterungsversuche, wenn wir ihre Ergebnisse vereinigen.

Zunächst allerdings ist eine prinzipiell wichtige Frage zu beantworten, welche wir bereits mehrfach gestreift haben. *Akute Veränderungen im Bau der Milz gibt es im Gefolge einer normalen oder annähernd*

normalen Ernährung bei unseren Tieren sicher nicht. Dem widerspricht schon vor jeglicher besonderen Erfahrung die Besonderheit ihres Freßetriebes und die charakterisierte Eigenheit ihrer Verdauungsorgane, welche eine gewisse *Kontinuität* der Resorptionsleistung gewährleisten. Darüber hinaus habe ich jedoch systematische Versuche angestellt, und fast in allen Fällen bei der Tötung auf die Verdauungsverhältnisse geachtet. Ich habe mich nicht davon überzeugen können, daß periodische Schwankungen merklichen Grades in einzelnen Konstituenten der fraglichen Strukturen auftreten.

Sichergestellt sind jedoch ganz allmählich im Laufe von mehreren Tagen auftretende formale Verschiebungen innerhalb der Organe. Wenn wir von *Form* des Organes reden, so ist natürlich nicht das gemeint, was sich dem Gesicht oder der Betastung unmittelbar ergibt, sondern Form meint *Aufbau*. Man kann auch von *Konstitution* in diesem Sinne reden, fände dieses Wort nicht bereits in so vielfältiger und oft wenig klarer Bedeutung Anwendung. Auch Konstitution meint ja eine Zweieinheit von Bau und Leistung, so wie *Boveri* z. B. von der Konstitution der Kerne reden konnte. Die drüsigen Organe des Körpers sind keine homogenen Bildungen, ebensowenig die Lymphorgane wie die Milz. Gefäße und Gefäßbindegewebe nehmen integrierenden Anteil an jedem Organ. Sie sind für die Leistung wesentlich, während sie in weitem Umfange die korrelativen Leistungen verteilend, hemmend, fördernd vermitteln und das Organ im Sinne der *Kantischen* Definition des Organismus¹⁾ dem Körper zuordnen. Jede gestaltlich zum Ausdruck gelangende Reaktion an diesem Apparat betrifft also sowohl den Körper als Einheit wie das Organ selbst. Jeder kausale Zusammenhang zwischen bekannten Einwirkungen und formalen Veränderungen trifft also „Ursachen der Formbildung und zugleich Wirkungsweisen, die zu Formen führen“. In der Milz ist der gesamte Pulpakomplex in diesem Sinne Gefäßbindegewebe. Aber auch das vielleicht ursprünglich genetisch davon abgeleitete zellige Gewebe ist komplexer Natur, und wir sahen seine Zusammensetzung aus verschiedenwertigen Elementen. Wir haben zunächst ein primäres Blastem unterschieden, das wir auf Grund seiner nächstliegenden Beziehung

¹⁾ *Stark*, Allg. Pathologie schreibt 1844: *Kants* Krankheitsdefinition: „Der lebende Körper ist ein solches Naturprodukt, in welchem alle Teile für einander und für das Ganze, das Ganze aber für die einzelnen Teile zweckmäßig berechnet sind, in welchem alles produzierend und Produkt, Mittel und Zweck zugleich ist (*Kant*).“ „Der dieser Idee der höchsten Zweckmäßigkeit möglichst entsprechende Zustand des Organismus ist *Gesundheit*; der sie beschränkt und getrübt darstellende *Krankheit*; ihr völliges Erlöschen *Tod*.“ Vgl. hierzu *Ungerer*: Die Teleologie *Kants*, S. 77: „Daß auch die Begriffe der Pathologie ‚Ganzheitsbegriffe‘ sind, mag noch hinzugefügt werden; nur beziehen sie sich nicht auf die Erhaltung, sondern auf die Auflösung dieser Ganzheit; als ganzheitsstörender kann ein Vorgang pathologisch genannt werden.“

zu der Lymphkörperproduktion als lymphoblastisches bezeichnet haben. Dies findet seine höchste Entfaltung bei starker Eiweißverdauung. Vergleicht man aber die enterale und parenterale Wirkungsweise nach Eintritt und Umfang, so ergibt sich die Wahrscheinlichkeit, daß die stärksten lymphoblastischen Leistungen nicht mehr in das Gebiet der Normologie gehören. Die rein gestaltliche Betrachtung legt vielmehr die immer weiter gestützte und auch von uns noch weiter zu beweisende Vermutung nahe, daß gesteigerte Ernährung dieses Charakters zu einem Übertritt unabgebauter und physiologisch (antigen) sehr wirksamer Komplexe der Eiweißnahrung führt, die nun für die Körperorgane, zunächst die Milz, ganz neue *Lebensbedingungen* bedeuten. Daher betreffen sie durchaus nicht allein die Milz, sondern sind vielfach ebenso frühzeitig in der Leber, in geringerem Umfange auch in anderen Organen, Lunge, Nieren usw., nachweisbar. Weiterhin zeigt wieder der Vergleich der beiden Zufuhrmöglichkeiten, daß insbesondere Stoffe vom Charakter des Caseins die Bildung der Megakaryocyten beeinflussen. Die gleichzeitige Mast mit Eiweiß und Fett veranlaßt deutlich eine Fortentwicklung des primären Blastems in der Richtung der Leukopoese. Aber wir sehen auch stark myeloide Reaktion nach reiner Eiweißüberfütterung. Die Fütterung mit sehr großen Mengen fettartiger Stoffe vom Typus des Cholesterins bewirkt in bereits seit langem bekannter Weise Reizung des retikulären Organanteiles. Aus diesen Wirkungsdifferentialen setzt sich die individuelle Reaktion zusammen, je nach Art und Güte des schützenden Filters der Darmwand. Daher sind alle Folgeerscheinungen am klarsten und sichersten dort zu finden, wo die parenterale Darreichung diesen wertvollsten Schutzwall ausschaltet. Also ist von den nur quantitativen Verhältnissen abgesehen die deutliche Beeinflussung der Struktur der Ausdruck eines pathologischen Geschehens, allerdings eines Geschehens, das in der Natur nicht selten ist und seine volle Beleuchtung erst empfangen wird, wenn spätere Untersuchungen nun den genauen Vergleich mit infektiösen und toxischen Wirkungen gestatten, der sich schon jetzt vielfältig aufdrängt.

v. Noorden und *Salomon* verweisen auf die ältere Angabe von *Claude Bernard*, der zufolge bei reichlichem Genuß rohen Eierklars kleine Mengen unveränderten Hühnereiproteins im Urin auftreten. *v. Noorden* lieferte selbst einen Beitrag zu der Frage der Albuminurie nach Eiergenuß. Sie wird von mir noch weiter studiert. Allein die sichere Tatsache einer Albuminurie nach Aufnahme rohen Eiweißes hat für uns ein doppeltes Interesse, einmal im Hinblick auf die eben angestellte, auf morphologische Erfahrungen gestützte Überlegung, dann als notwendige Voraussetzung des alimentären *Amyloides*, das wir bereits mehrfach erwähnten und bald im Zusammenhang besprechen müssen.

Über diese mehrdeutigen und daher nicht recht beweisenden Angaben hinaus gestattet uns die *serologische* Untersuchung, Vermutungen zu tatkräftigen Beweisen umzugestalten. Unsere eigenen Versuche sollen später Darstellung finden, wenn es möglich sein wird, das Rätsel des Amyloides weiter zu behandeln, wenn mit anderen Worten unsere etwas langfristigen Versuche zum Abschluß gekommen sind. Daher kann ich mich auf die bereits bekannten Dinge beschränken, wie sie sich von *Uhlenhuth* und *Steffenhagen* (Kolle-Wassermann, 2. Auf. 1913, III. Bd., S. 277) zusammengefaßt finden. Daraus gehen ganz im Sinne unserer auf andere Kriterien gegründeten Anschauung hervor, daß enterale Zufuhr von Hühner-eiweiß bzw. Serum bei jungen Tieren zu einem durch Präcipitine nachweisbarem Übertritt in das Blut führt, selbst wenn die Mengen gering sind, bei älteren jedoch nur im Falle der „Eiweißüberfütterung“ (*Uhlenhuth*). Entsprechende Befunde wurden experimentell bei menschlichen Säuglingen erhoben. *Moro* zeigte, daß atrophische Säuglinge zuweilen Präcipitine gegen Kuhmilch aufweisen. Weiter hat *M. Ascoli* tatsächlich im Sinne *Cl. Bernards* den Übertritt verfütterten Hühner-eiweißes in den Urin durch spezifische Präcipitation nachgewiesen. Diese Tatsachen berechtigen uns, unabhängig von unseren eigenen Versuchen, zu der Ansicht, daß unsere Vorstellung über die hervorragende Bedeutung vielleicht auch nur spurenweise parenteral zur Wirkung gelangender antigener Stoffe hinreichend begründet ist. Leider fehlen anscheinend für die menschliche Pathogenese die wichtigsten Untersuchungen, nämlich nach den entsprechenden Vorgängen bei pastösen „Lymphatikern“. Allerdings darf eine solche Untersuchung nicht nur auf den Nachweis von Präcipitinen im Blut gegründet werden, da die oft flüchtige Existenz solcher Reaktionsprodukte bekannt ist.

Leichter als durch Präcipitine läßt sich der Übertritt antigener Körper, als welche auch nach der jüngsten Darstellung *Dörrens* immer noch lediglich *Eiweißkörper* gelten können, durch den anaphylaktischen Versuch nachweisen. Solche Versuche haben seit den ersten Experimenten von *Rosenau* und *Anderson* tatsächlich dargetan, daß Anaphylaktogene durch die Darmwand übertreten können. Wenn es in diesem Zusammenhange genügen muß, an diese beiden Reihen von Untersuchungen zu erinnern, so ergibt sich also zusammenfassend, daß es unter zahlreichen Einzelbeobachtungen zuweilen gelingt, unter anscheinend normalen Verhältnissen den Übertritt wirksamer und weiter abbaubedürftiger Stoffe durch die Darmwand festzustellen. Unter Bedingungen herabgesetzter Darmleistung sowie bei Darreichung, sei es besonders großer Mengen von Eiweiß oder besonders wirksamer Formen, findet dieser Übertritt wesentlich häufiger statt. Welche Rolle dieser zweifellos gefährliche und folgenschwere Vorgang bei den Reaktionen der *Lymphatiker* spielt, steht trotz regen Interesses der Pädiater an der behandelten Grundfrage völlig dahin.

Gerade wenn wir aber diese Zusammenhänge zu würdigen bestrebt sind, müssen wir *Lubarsch* folgen, daß es unerläßlich ist, die Diagnose „Status lymphaticus“ nicht auf gänzlich normale Zustände besonders kräftiger Individuen zu übertragen. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle ist diese Feststellung nur ein Zeichen für eine mangelhafte Beurteilung der wirklichen Verhältnisse. Jedoch darf andererseits nicht

vergessen werden, daß es Individuen gibt, welche in übertriebenem Maße solche gewebliche Verhältnisse aufweisen, sie mit *klinischen* Zeichen einer abnormen und auch krankhaften Reaktion verbinden und daher sehr wohl als „Lymphatiker,“ herausgehoben werden können. Nur ist es zunächst ganz unzweckmäßig, dies als „Konstitutionsanomalie“ zu buchen. Jedenfalls ist es erforderlich, die Pathogenese dieser Abläufe genauer zu studieren. Es ist sehr wohl möglich, daß sich diese Reaktion auf dem Boden eines abnorm empfindlichen und „schwächlichen“ Magen-Darmkanals entwickelt. Aber diese einfache Fassung umschließt natürlich eine Fülle unbekannter Möglichkeiten (Fermente, Epithelfunktion, Motorik usw.).

Wichtig bleibt schließlich in diesem Zusammenhang noch die von *Lesné* und *Dreyfuß* gefundene Tatsache, daß man auch von der Pfortader aus anaphylaktisch zu sensibilisieren vermag, so daß *jedenfalls die gesunde Leber nicht imstande zu sein scheint, die in Frage stehenden wirksamen Körper zu unwirksamen zu machen, also wahrscheinlich doch abzubauen, oder jedenfalls in unvollkommenem Maße*. Wollte man daher sicher stellen, ob die lymphatische oder leukämische Infiltration eines Organes eine wesentliche Änderung in bestimmter funktioneller Richtung bedeutet, so wäre der *Durchströmungsversuch, verbunden mit der Prüfung eines Abbaues zugesetzter abbaubedürftiger Stoffe der Versuch der Wahl, endgültig die Bedeutung einer solchen „Infiltration“ festzulegen*. (Literatur: *Dörr*, Anaphylaxiereferate in *Weichardts* Ergebnissen; *Löwit*, Infektion und Immunität 1921; *Richet*, Die Anaphylaxie 1921.)

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß die sehr schönen Originalpräparate *Goldmanns* leider keine cytologische oder sonst feinere Strukturbeurteilung zulassen, weil sie ausschließlich mit Carmin gefärbte Schnitte mit Trypanblau gespritzter Tiere (Ratten) darstellen. Gerade sie lassen aber sehr schön *die Verteilung der Farbstoff in auffallender Menge stapelnden Zellen* erkennen. Nimmt man eine gute Immersion zu Hilfe, so erkennt man allerdings auch hier, daß die Übersichtsbilder keine erschöpfende Beurteilung zulassen. Neben den sehr großen, zum Teil beinahe riesenhaften Makrophagen sehen wir nämlich eine überaus große Zahl von Endothelien und Reticulumzellen schwach gefärbt derart, daß nur wenige scharf gezeichnete Farbstoffkörnchen in ihnen, und zwar nur mit diesen hohen Vergrößerungen erkennbar sind. Auch in diesen Fällen enthüllt also die nähere Betrachtung, daß der makroskopische *Effekt* auf einer bedeutenden Anhäufung des Farbstoffes innerhalb einiger Zellen beruht, während eine übergroße Menge anderer Zellen nur relativ wenig, zum Teil sicher gar nichts von dem vitalen Farbstoff an sich gerissen haben. Immer wieder sehen wir aktive *makrophage Zellen* Trypanblau in allergrößter Menge speichern,

wobei die Art der Anhäufung auffällt, die nicht wie bei normalen Sinusendothelien usw. in kleinen Körnchen, sondern *in großen Tropfen* erfolgt, die dicht gedrängt das Plasma erfüllen, und viel weniger intensiv getönt sind als die feinen Körnchen der erwähnten Zellen (vgl. Abb. 6 a und b, sowie Abb. 29/30). Sehr häufig findet man die hämosiderinspeichernden Zellen zugleich farbstoffbeladen. Dann sieht man in der gleichen Zelle die gelben Schollen des Eisensalzes und die blaugrünen Tropfen des Trypanblaus. Es bleiben aber auch viele eisenbeladene Zellen frei von Farbstoff. Gesetze der Verteilung lassen sich wohl kaum aufstellen, da, wie immer wieder gesagt werden muß, die Individualität der einzelnen Tiere mitspricht. Immerhin ergeben sich gewisse Beziehungen zwischen Farbstoffverteilung und Milzbau, die berührt werden müssen. Wahrscheinlich nämlich führt eine *Reduktion* des Knötchensystems, wie wir sie bei Fettfütterung sehen können, zu einer *diffuseren* Makrophagenreaktion und damit auch Farbstoffverteilung, immer nur unter Berücksichtigung der *überladenen Zellen!* Andererseits sehen wir in solchen Fällen, wo eine kräftige Follikelreaktion einsetzt, die diese Gebilde anwachsen läßt, die resorbierenden und speichernden Makrophagen rings um diese Knötchen angesammelt, so daß bei vielen mit Fleisch gefütterten Ratten die Anordnung des Trypanblaus in Kreisen um die Milzknötchen erfolgt. Es versteht sich von selbst, daß hier kaum eine feste Regel, keineswegs sogar eine Gesetzmäßigkeit angenommen werden kann. Wegweisend, glaube ich, ist die Beziehung zwischen resorptiver Mehrleistung einzelner Zellen und ihrer vermehrten Aufnahme auch des Farbstoffes. Betrachtet man, wozu uns mannigfache Erfahrung zu berechtigen scheint, die Hämosiderinablagerung als ein Modell für die Vitalfärbung (und umgekehrt) und weiter als Indicator einer Zellverschiebung, so werden wir geneigt sein, den Charakter solcher Zellen als *Wanderzellen* nicht mehr in den Vordergrund der Betrachtung zu stellen. *Sie waren wanderungsfähig. Die gleiche Oberflächenbeschaffenheit, die pseudopodiale Bildungen ermöglichte, gestattete erfahrungsgemäß auch Speicherungen der geschilderten Art, wobei es ganz gleichgültig ist, ob Schulemanns Phagocytosetheorie zu Recht besteht oder nicht. Jetzt wandern sie nicht mehr.* Sie sind zweifellos ihrerseits abbaufähig. Aber wir sehen mindestens ebensooft, daß solche Zellen liegen bleiben und nach Wochen und Monaten anzeigen, daß an ihrer Stelle ein pathologisch gesteigerter Resorptionsprozeß stattgefunden hat. Die Untersuchung vital gefärbter Tiere auf ihre Milzstruktur, namentlich in Hinsicht gerade auf ihre vital gefärbten Zellen, offenbart uns *keine „fließende Struktur“ als Ausdruck lebenswichtiger Zellverschiebungen und Zelleistungen.* Überhaupt zeigen auffallende Unregelmäßigkeiten der Farbstoffverteilung innerhalb der Organe und

zwischen ganzen Organen eigentlich nur an, daß die resorptiven Leistungen an den Orten höherer Färbung größere gewesen sind, als der betreffende Farbstoff akut kreiste. Es ist eine Stigmatisierung des „ersten Kreisens“, wie man die erste wichtige Ausschwemmung nennen könnte. In diesem Sinne läßt sich wohl auch die Anfärbung im besonderen Falle verwerten, um derartige Attraktionen sinnfälliger zu gestalten. Die Erforschung dieser wichtigen Frage beschäftigt uns noch weiter. Sie berührt das auch therapeutisch so überaus wichtige Problem der Gesetze der „Verteilung“.

Die Reaktionen der Milz werden um vieles klarer, wenn wir die zelligen Veränderungen der *Leber* in den Kreis unserer Betrachtungen ziehen. Sie sichern uns erst die Möglichkeit einiger allgemeiner Betrachtungen im Anschluß an unsere Ernährungsversuche.

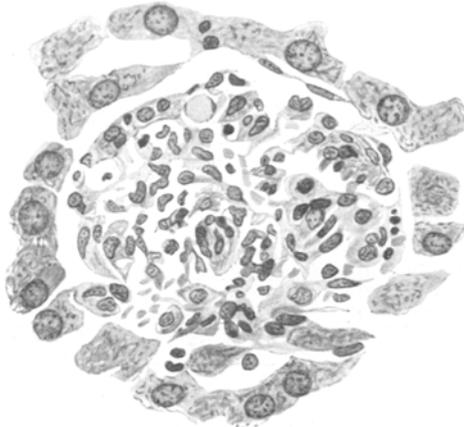


Abb. 24. Ratte. Versuchsnummer 226. 124 Tage mit Chlorophyll-Brot gefüttert. Susa. Giemsa. Optik. Leitz $\frac{1}{12}$. Ok. 3. Leber. Im Leberläppchen gelegenes Knötchen zwiebelschalentartig ineinandergeschobener Zellen, vorwiegend endothelialen Charakters. Dazwischen liegen Erythrocyten, von denen vereinzelt auch phagocytiert in den gewucherten Zellen erscheinen.

Überblicken wir die Schilderung der zelligen Reaktionen der Leber, so ergeben sich wieder Unterschiede bei den einzelnen Ernährungstypen. Je mehr die Kost einer normalen entspricht, desto seltener und geringfügiger sind zellige Wucherungen, sei es in der Adventitia der größeren Gefäße, oder intracapillär. Kostformen, welche cholesterinreich sind, wie Eigelb oder Cholesterinölen, bewirken auch

in der Leber Sternzellenwucherungen, die diffus sein können, aber auch knötchenartig umschrieben beobachtet werden, ganz entsprechend den zwiebelschalentartigen „Pseudotuberkeln“, die wir in der Milzpulpa in solchen Fällen zuweilen angetroffen haben. Auch Käsefütterung rief zuweilen dies Bild hervor. Die Eiweißüberschwemmung ruft im wesentlichen lymphoblastische Reaktionen hervor, dazu gesellen sich Lymphzellen, mit wechselnd starker Ausbildung des Protoplasmas, in viel geringerer Menge meist unreife leukocytaire Zellen. Dort, wo die Herde größeren Umfang annehmen, mischen sich ihnen häufig gestreckte Zellen zu, die im Habitus den Reticulumzellen entsprechen und auch

durch Speicherung von Hämosiderin und Farbstoff diese Gruppierung rechtfertigen. Gerade diese Zellen fallen häufig genug durch ihre besonders starke natürliche oder künstlich bewirkte Pigmentierung vor allen anderen auf.

Sowohl bei den Ei- wie Käsefütterungen sieht man auch in der Leber die zelligen Bildungen zwar zumeist hervorgehen aus Stammzellen lymphoblastischen Charakters, aber in stetem Übergang zu

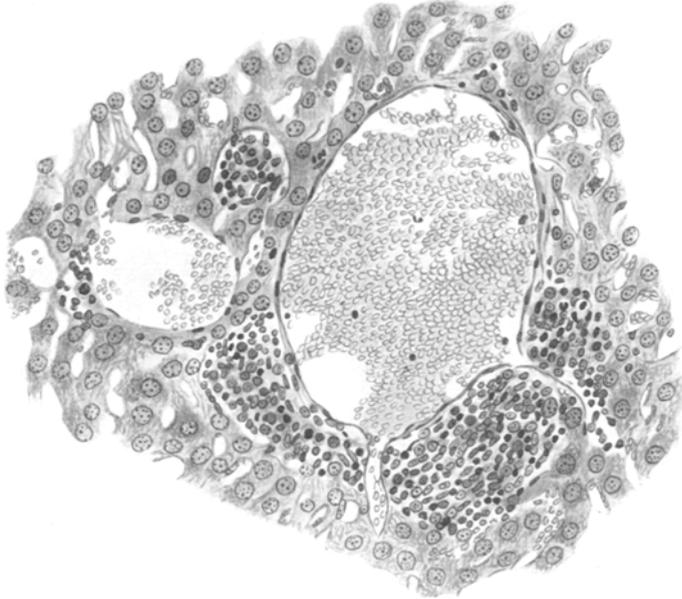


Abb. 25. Maus. Versuchsnummer 17. 28 Tage mit Käse und Brot gefüttert. $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Mahlzeit getötet. Dreimal mit Trypanblau gespritzt. Die Milz dieses Falles fällt durch sehr stark entwickelte, ineinanderlaufende Follikularstränge auf. Das dargestellte Leberbild gibt einen charakteristischen Leberquerschnitt. Man sieht einmal intracapillär eine zwiebelchalenartige Wucherung von Sternzellen, dann um einen größeren Pfortaderast eine erhebliche Wucherung von Zellen, die zumeist dem Typus unreifer Blutstammzellen folgen, wie wir sie besonders in dem Rindenlager der Mäusemilz als typische Grundlage jeder weitergehenden zelligen Differenzierung wahrnehmen (vgl. die Abb. 23 und 24). Optik: Zeiss Hom. Imm. $\frac{1}{7}$. Komp.-Okul. 6 (auf $\frac{2}{3}$ verkleinert).

leukocytären Zellen. Am großartigsten zeigt sich die Zellwucherung bei den Ratten, die längere Zeit mit Speck genährt sind, sowie bei den Mäusen, die gleichfalls beträchtliche Zeit enteral oder parenteral mit Käsestoff gefüttert sind. In Hinsicht auf die mit Speck gemästeten Ratten ist erneut auf den Unterschied im Verhalten dieser Tiere gegenüber den Mäusen hinzuweisen. Die Mäuse werden unter dieser Kostform atrophisch-dyspeptisch. Die Ratten dagegen ertragen sie, wie erwähnt, recht gut und lange Zeit hindurch. Bei den Mäusen fehlen entsprechenderweise die Reize einseitig erhöhter Fettkost. So ist die Speck-Brotfütterung der Ratte in vielen Fällen zu werten. Dennoch

ist die Beziehung der angebildeten Zellen zu den in erhöhtem Maße vertretenen Nährbestandteilen nicht eine so einfache, daß sie etwa diese speicherten. Dies geht daraus ohne weiteres hervor, daß eine wesentliche Einlagerung färberisch darstellbarer Fette in den besprochenen Fällen durchaus vermißt wird.

Besonders wichtig ist, daß jedenfalls diese der normalen Leber fremdartigen Einlagerungen, so mannigfach sie auch in den einzelnen Fällen unterschieden sein können, doch stets *hämopoëtisches Gewebe*



Abb. 26. Einzelbild zu Abb. 25. Das intracapsuläre Knötchen links oben von dem Pfortaderast ist dargestellt. Man erkennt deutlich die ineinandergeschobenen Zellen vom Typus der Leberendothelien. Nur ein Teil derselben hat Trypanblau gespeichert. Zeiss. Ap. Imm. 2 mm num. Ap. 1,4. Komp.-Ok. 12. $\frac{2}{3}$.

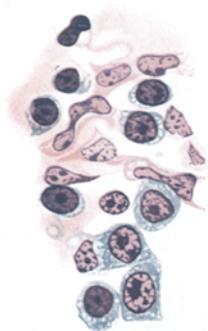


Abb. 27. Einzelbild zu Abb. 25. Einige Zellen aus der unmittelbaren Umgebung des dargestellten Pfortaderastes. Man sieht die blassen, gewundenen retikulären Zellen und die basophilen, saftig-großen Stammzellen. Zeiss. Ap. Imm. 2 mm. Komp.-Ok. 8. $\frac{2}{3}$. Susa. Giemsa.

darstellen, sofern wir hier die nur das Endothel betreffenden Wucherungen ausschalten. Man kann sie auch, wie ich dies früher getan habe, als „splenoid“ bezeichnen, womit hervorgehoben wird, daß sie — in dem vorliegenden Falle wenigstens — dem Milzblastem in ihren ersten Anlagen und ihrer Fortbildung entsprechen.

Versuchen wir noch einmal, die Ergebnisse der verschiedenartigen Fütterungsversuche zu gruppieren hinsichtlich der Qualität der bei ihnen auftretenden Leberveränderungen, besonders des histologischen Charakters der interparenchymalen Zellherde, so ist dies äußerst schwierig. Für die histiocytär-endothelialen Reaktionen sowohl diffuser wie umgrenzt herdförmiger Art läßt sich vielleicht eine allerdings noch lange nicht genügend geklärte Beziehung zu der Verarbeitung von Fetten im weitesten Sinne des Wortes annehmen. Entsprechen diese Zellen vielfach dem Typus primitiver mesenchymaler Zellen, so könnte man sie den anders gerichteten zelligen Reaktionen angliedern und sagen, daß die gewebliche Anbildung den Typus des Blutbildungsgewebes und damit auch des Knochenmarkes trägt. Bald überwiegen die „lymphoblastischen bzw. indifferenten Zellen,

bald die leukocytären. Je mehr man seine Erfahrungen verbreitert, je sorgfältiger man die einzelnen Tiere mikroskopisch untersucht, desto sicherer vermittelt sich der Eindruck, daß es zunächst nicht angängig ist, aus den geweblichen Veränderungen *Schlüsse auf Einzelleistungen bestimmter Zellformen* herzuleiten. Die kann auch kaum anders sein, wenn wir Recht haben, diese zelligen Reaktionen zu den Besonderheiten des individuellen Stoffwechsels in Beziehung zu bringen. Es ist natürlich nicht möglich, eine Einzelfunktion des allgemeinen Umsatzes durch so rohe Eingriffe ganz elektiv zu stören, vielmehr greift jede Veränderung im Eiweißstoffwechsel notwendig über auf den Umsatz der Fette und Kohlenhydrate und umgekehrt, jedenfalls in beachtlichem Maße, wenn die Grenzen der Norm überschritten sind. Zunächst besteht für uns nur gesichert der Zusammenhang zwischen Nahrung und Resorption einerseits, den zelligen Reaktionen andererseits.

Es ist besonders bemerkenswert, dieser Beziehung nachzugehen. Wir treffen nämlich Blutbildungsgewebe — nicht notwendig im engsten Sinne des erythropoetischen — abgesehen von den Knochenmarksverhältnissen „erwachsener Individuen“ dort, *wo Nahrungsresorption stattfindet*. Es ist wichtig und bisher meines Wissens nicht beachtet, daß die *embryonale Blutbildung des Säugetieres ungefähr den Orten des Nährstromes folgt*. Die Tatsachen können nur kurz in das Gedächtnis zurückgerufen werden. Das „*erste erythropoetische Organ*“ ist das Mesenchym des *Chorions* und der *Dotterblase*. Das zweite Organ ist die *Leber*, die beim Menschen nach *Mollier* von der ersten Anlage an diese Funktion mitübt. Ihre Beziehung zum fötalen Nährstrom wird natürlich auch durch die Entwicklung des *Ductus venosus* Arrantii nicht aufgehoben. Die Blutbildungszellen, welche von *Mollier* ausführlich dargestellt sind (Arch. f. mikrosk. Anat. **74**. 1909), gleichen als *große basophile Zellen mit relativ hellem Kern weitgehend unseren „Stammzellen“*. Es ist charakteristisch, daß auch die Generation der Hämoblasten *praktisch nicht von Lymphocyten zu trennen ist*. Dies Netz von hämopoetischen Zellen steht mit den Verzweigungen der Lebercapillaren in Verbindung. *Die Produktion von Blutzellen erfolgt aus diesem Mesenchymnetz in periodischen Schüben*. Später treten dann Milz und schließlich das Knochenmark als Bildungsstätten in Funktion.

Goldmann hat solche Reaktionen innerhalb der Leber als „celluläre Geschwulstreaktionen“ bei Mäusen beschrieben, die durch eine vorangegangene Verimpfung eines „hochvirulenten“ Tumors gegen eine nachfolgende zweite Impfung „immunisiert“ waren (1912). Er vergleicht mit Recht das Bild eines solchen Organs demjenigen, welches die Leber eines neugeborenen Tieres darbietet, bei dem noch eine ausgesprochene hämopoetische Funktion vorliegt. *F. v. Müller* hat noch kürzlich auf eine ältere eigene Arbeit aufmerksam gemacht, wonach beim Menschen sich infolge Carcinoms erhöhter Eiweißzerfall nachweisen läßt. Für die Maus fehlen solche Untersuchungen. Jeder Forscher aber kennt die große Neigung der Mäusetumoren zum Eigenzerfall, so daß die Tatsache beträchtlicher Steigerung der Abbau- und Resorptionsprozesse im Körper auch der Maus gesichert erscheint. Wie ich in einer früheren Arbeit auch unter Heranziehung der infektiös bedingten Reaktionen nachwies, fällt auch diese celluläre Geschwulstreaktion in die Gruppe *resorptiv begründeter Vorgänge*. Welche echte Schutzwirkung sie besitzt, bleibt dabei außer Betracht. Daß sie eine solche besitzt, ist aber ganz verständlich, denn die jetzt erweiterte

Einsicht lehrt uns die regulative Bedeutung dieser Bildungen insöfern kennen, als sie höchstwahrscheinlich mit dem Abbau *ortsfremden* Materials verbunden erscheinen.

Ehe wir aber die Bedeutung dieser Bildungen weiter behandeln, müssen wir uns ihrer formalen Beschaffenheit noch näher zuwenden.

Zunächst müssen die meist kleinen intraparenchymalen Zellherde innerhalb der Acini unterschieden werden. Von ihnen erhält man



Abb. 28. Ratte. Versuchsnummer 180. 99 Tage mit Eiweiß-Brot gefüttert. Wöchentlich 1 ccm Trypanblau sk. Vgl. Tab. I. Susa. Giemsa. Optik. Zeiß. Ap. 8 mm. Komp.-Ok. 6. $\frac{2}{3}$. Leber. Der Querschnitt zeigt eine Reihe der sehr charakteristischen Capillarektasien. Näheres vergleiche man im Text bei der Besprechung der Leberreaktionen.

häufig genug den Eindruck, daß sie sich *innerhalb der Capillaren* entwickeln, zumal da sich die Zellen des Blastemes häufig reichlich in der Milzvene finden. Diese Zellansiedlungen entwickeln sich nach meinen bisherigen Erfahrungen niemals so stark, daß sie zu beträchtlichen Capillarektasien führen. Solchen begegnet mandagegen sehr häufig bei der zweiten Gruppe der zelligen Bildungen, welche *ihren Ausgang wenigstens von der Adventitia der interlobulären Gefäße* nehmen. Es hat einer sehr erheblichen Arbeit bedurft, hier zu einer klaren Erkenntnis der Struktur zu gelangen.

Am besten lassen sich wohl die in den einzelnen Protokollen und Bildern dargelegten Verhältnisse so zusammenfassen, daß es unter den bekannten Bedingungen unserer Versuche vorwiegend in der Gefolgschaft der großen Gefäße, also an der Peripherie der Läppchen zu zelligen Proliferationen kommt, die sehr wohl zunächst den Charakter einer „interstitiellen“ Wucherung tragen können, sehr bald aber *organhaft fortgebildet* werden. Sie führen unter sehr zahlreichen Teilungen zu einer *Sonderung in Reticulum und Parenchym*. Das Reticulum bildet sich zu rundlichen prallen Maschen, schließlich *sackartigen* oder *schlauchartigen* Räumen um, die sich seitlich in das Lebergewebe vorwölben und sehr bald mit den capillaren Bluträumen in Verbindung treten können. Diesen Schluß läßt jedenfalls der Umstand zu, daß man zuweilen schon in gering entwickelten Bildungen dieser Art einen wechselnden Gehalt roter Blutkörperchen antrifft. Handelt es sich um stärker entwickelte Proliferationen, so ist die endothelbekleidete Wand, der zellige Inhalt mit vielen Mitosen, oft auch

reticulären Verbänden von Zellen deutlich, oder aber es findet sich die sackartige Wand, der zellige Inhalt ist ausgeschwemmt oder schließlich an seine Stelle sind nur oder vorwiegend rote Blutkörperchen getreten.

Wir sehen hier Entwicklungsgänge, die außerordentlich in allen ihren Phasen an die zuvor angedeutete normale Ontogenie erinnern. Hier wie dort findet das mesenchymale Netz schließlich seinen Anschluß an das Capillargebiet, in das es seinen Inhalt *schubweise* entleert.

Warum aber das einmal ein in allen Elementen vertretenes Blutbildungsgewebe, das anderemal vorwiegend unreife lymphoblastisch-myeloblastische Elemente vorwiegen, muß zunächst noch mangels hinreichender Erfahrung unerörtert bleiben.

Wir können also auf unsere Fälle wenigstens hinsichtlich eines Teiles der Veränderungen ohne Schwierigkeit die Schilderung übertragen, welche *Askanazy* von entsprechenden Veränderungen beim Menschen (Knochenmarkscarcinose) gibt (Pathol. Ges. 1904). „Im wesentlichen dokumentieren sich die Veränderungen in einer stellenweise enormen, sehr eigenartigen Dilatation des Capillarsystems oft in Form weiter Aussackungen, sowie einer Füllung dieser Capillarektasien mit kernreichen Zellmassen. Durch die oft mächtige Ausdehnung der Capillarräume sind die Leberzellbalken oft hochgradig komprimiert und atrophiert, so daß man mehrfach auf den ersten Blick kaum die Leberstruktur wiedererkennt. Besonders gegen das Zentrum der Läppchen sind die Blutcapillaren geradezu zu Sinus erweitert, auch die Zentralvenen sind bedeutend ausgeweitet und von demselben abnormen Inhalt erfüllt wie die Capillaren“.

Askanazy glaubt, daß die erweiterten Capillarbahnen mindestens zeitweise einer partiellen Ausschaltung aus der Blutbahn unterlegen sind. Der Fall von *Borissowa* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 172, 108ff.) zeigt „durch die ganze Leber hindurch mehr oder weniger gleichmäßig in den peripherischen Teilen der Acini eine Anfüllung der Blutcapillaren mit Zellen, welche vollständig den großen Zellen der Milzpulpa gleichen, und die Capillaren sind dabei überall erweitert und die Leberzellen atrophisch bis zum völligen Schwund“. „Wir dürfen uns daher diese Zellen nicht als völlig frei zirkulierend vorstellen, aber doch auch kaum als völlig festsetzend, denn die Zellen werden zuerst gerade in der Peripherie des Acinus sich anhäufen, müssen aber dann nach dem Zentrum hin allmählich vorrücken, und wahrscheinlich lösen sich dann und wann in dem Zentrum Zellen wieder los und mischen sich dem frei zirkulierenden Blut bei; das wird bewiesen durch jene erweiterten, sogar stark erweiterten Capillaren, welche nur rote Blutkörperchen enthalten, sie sind also wieder durchgängig geworden.“

Besonders auf die vielfach beobachtete Beimengung von roten Blutkörperchen zu den zellig aufgebauchten Capillarsinus habe ich mehrfach in den Protokollen hingewiesen.

Ich glaube, daß durch die dargestellten experimentellen Ergebnisse eine Überprüfung der Deutungen von *Borissowa* und *Askanazy* notwendig wird. Es kann kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß sich in allen Fällen die gleichen histologischen Bilder darbieten. *Borissowa* erinnert bereits an einen noch älteren ähnlichen Befund von *Bovaird* (1900) bei *Bantischer* Krankheit. *Bovaird* jedoch sagt, daß die neuen Zellgruppen im perilobulären Bindegewebe liegen und hält die Zellen trotz ihrer Ähnlichkeit mit den Milzzellen für ortseigentümliche Wucherungen, nicht für Metastasen. Tatsächlich sehen wir wohl jetzt, daß sich der Streit nicht um das Wesen der Sache dreht, sondern daß nur der Ausbildungsgrad der „splenoiden Wucherung“ einen wesentlichen Unterschied *vortäuscht*. Auf diese Verhältnisse wird mehr Licht fallen, wenn man entsprechende Untersuchungen über die Neubildung von *Knochenmark* unter dem Einfluß anämisierender Wirkungen anstellt.

Auch bei unseren Mäusen habe ich diese auffälligen Zellbildungen in großartiger Ausbildung nach Milzexstirpation bei gleichzeitigem Ernährungsreiz gesehen. Darüber berichten die weiter unten beigefügten Protokolle über die Nutroseversuche (vgl. Abb. 40). Aber sie kamen auch in zum Teil ebenso starker Intensität ohne diesen operativen Eingriff zustande. Kann man sie als entzündlich deuten? Eigentlich erscheint dies schon um der anatomischen Verhältnisse willen ausgeschlossen. Es wäre aber immerhin möglich, ihren *defensiven* Charakter im Sinne *Aschoffs* hervorzuheben und sie so dennoch irgendwie entzündlichen Prozessen anzureihen.¹⁾

Ich möchte dies keineswegs tun. In mehreren früheren Arbeiten habe ich teils an Hand gelegentlicher Beobachtungen, teils auf Grund systematisch durch geeignete Versuchsanordnungen herbeigeführter Veränderungen den von vornherein restitutiven Charakter dieser Bildungen betont. Folgen wir den klaren Ausführungen *Drieschs*, so könnten *sekundäre Restitutionen* vorliegen (Phil. des Organ. 1921, S. 103). „Wir sprechen nun andererseits von *sekundären* Restitutionen, sobald eine Störung der Organisation berichtigt wird durch Prozesse, welche dem Bereich des Normalen fremd sind; und derartige abnorme Prozesse geschehen auf Grund der Aktivierung von Potenzen, welche in der eigentlichen Ontogenie latent bleiben.“ Restitution schlechthin definiert sich als

¹⁾ „Unter Entzündung verstehen wir daher vom biologischen Standpunkt aus die Gesamtheit der mit klinischen, morphologischen und physiologischen Methoden nachweisbaren, auf pathologische Reize hin erfolgenden Regulationsvorgänge des Organismus.“ (*Aschoff*, Zur Begriffsbestimmung der Entzündung. Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. 68.)

die dem Organismus immanente Fähigkeit, Störungen seiner Organisation wiederherzustellen. *Driesch* wie *Ungerer* bezeichnen nur die morphogenetische, formgestaltende Regulation als Restitution.

Wenn aber nachweisbar ist, daß die von uns eingehend geschilderten zelligen Bildungen als Neubildungen (Reproduktionen) kompensatorischen Charakters aufzufassen sind, wenn ihre Beziehungen zu den Verhaltensweisen des Lebergewebes in den gleichen Abläufen nicht in enger Folgeverknüpfung stehen, dann hat es wohl wenig Sinn, nach Beziehungen zu dem Komplex der entzündlich genannten Reaktionen zu fahnden. *Ganzheitserhaltung* ist zwar Inhalt und Ziel in diesem wie in jenem Falle; aber gerade wenn man die nicht immer fruchtbaren Erörterungen der letzten Zeit zu übersehen versucht, so wird man wohl zu der Ansicht gelangen, daß man der Logik unseres Forschungszweiges dient, wenn man nichts „entzündlich“ nennt, was nicht in strengstem Sinne und mit Notwendigkeit so genannt werden muß. Es hat sicher wenig Aussicht auf Erfolg, den Entzündungsbegriff, der ebenso sicherlich durch Brauch und Herkommen belastet ist, in der Namengebung auszuschalten. Ich glaube, daß es der Sinn der *Lubarsch*schen Bestrebungen ist, ihn für ein bestimmtes Gebiet von Abläufen, für eine bestimmte Gruppierung von Zuständen zu retten, denen er *historisch unzweifelhaft zukommt*. Es ist ohne Schwierigkeit einzusehen, daß diese *Ausschnitte* lebendigen Geschehens nicht für sich und durch sich existieren. Sie knüpfen an und sie finden ihre Fortsetzungen an Gelegenheiten, die wir nicht ohne Zwang „entzündlich“ nennen mögen, schon deshalb, *weil sie sich ihrerseits nicht nachweislich mit Notwendigkeit vorwärts oder rückwärts in entschieden entzündliche (Teil-) Prozesse verfolgen lassen*. Auch diese Teilprozesse oder Zustände können oft genug als ganzheitserhaltende Leistungen des Organismus aufgefaßt werden, und ich habe sie selbst als defensive im Anschluß an *Aschoff* zu kennzeichnen versucht. Wenn ich aber die von *Driesch* und *Ungerer* gepflegte Betrachtungsweise für sehr glücklich halte und in diesem Sinne auch die Heraushebung körperlicher Leistungen als „Abwehrleistungen“ für sehr kennzeichnend erachte, so, glaube ich, kann sie nur Gewinn daraus ziehen, wenn man diese *kategoriale* Denkform möglichst nicht vermischt mit einer *besonderen* und in ihrem Gesamtablauf reichlich charakteristischen Verhaltensweise des Organismus, wie der nur eine *besondere* Möglichkeit der ganzheitserhaltenden Verhaltensweisen darstellenden *Entzündung*.

Ganz und gar vermeiden möchte ich eine Auseinandersetzung mit dem Versuche *Aschoffs*, eine Begriffsbestimmung der „Entzündung“ nach „Wesen“ oder „Bedeutung“ vorzunehmen. Ich möchte die Entzündung selbst, wie ausgeführt, als *einen Gegenstand der Erfahrung* ansehen. *Driesch* hat gelegentlich in seiner Ordnungslehre hervor-

gehoben, wie leicht eine „Setzung“ hier „Entzündung oder „als Entzündung zusammengefaßter Ablauf“ für die Zwecke der Praxis inhaltlich verändert wird, was unmöglich erscheint, denn „Setzung bleibt Setzung“. Man kann dagegen mit einem gewissen Recht einwenden, daß es keine autoritative eindeutig zwingende definitive Begründung des Entzündungsbegriffes gäbe. Da wir aber auch heute erst in den ersten Anfängen einer allgemeinen Lehre von den zelligen Leistungen im Gefüge des Gesamtorganismus stehen, so genühten sicherlich die Kenntnisse zur Zeit *Virchows* nicht zu einer hinreichenden Begründung, auch die rein cellulären Veränderungen, die überdies zumeist nur an Leichenmaterial studierbar waren, in die „*Reihe von Veränderungen*“ einzubeziehen, „welche wir als Entzündungsprozeß bezeichnen“ (*Rindfleisch*). Entzündung ist ein rein auf Erfahrung gegründeter Begriff, eine rein erfahrungsmäßige Zusammenfassung einer bestimmten Werdefolge mit hervorragender Beteiligung des Gefäßsystems. Soll der Begriff im bestimmenden Sinne irgendwie nützlich sein, so muß er umkehrbar sein, also muß Entzündung zugleich die einzelnen Stufen dieses Prozesses mit setzen. Nun stehen am Anfange der Erscheinungsfolge sehr häufig, vielleicht immer auch celluläre Veränderungen. Es wäre daher berechtigt, sie dem Entzündungsbegriffe einzuordnen, wenn sich, wie oben angedeutet, tatsächlich zwischen ihnen und den klassischen Ablauferscheinungen der Entzündung eine irgendwie notwendige Verknüpfung finden ließe. Wir stellen nun als Anatomen keine Prozesse fest, sondern wir schließen mit wechselnd guter Begründung nur aus Zuständen auf Prozesse. Heute läßt sich jedoch noch kein hinreichendes Kriterium angeben, welches formal gleiche (gleich aussehende) Zellveränderungen nach ihrer (prospektiven) Bedeutung zu sondern gestatte. Man setzt sich also in hohem Maße der Gefahr aus, mannigfaltige Leistungen zellulärer Gebilde ungebührlich zu gruppieren, teils ungleiche vereinend, teils gleiche trennend. Dies gilt besonders für den Fall, daß man geneigt ist, auch an den Anfang sehr vieler, wenn nicht aller entzündlichen Abläufe *resorptive* Leistungen im weitem Sinne der Verdauungstätigkeit zu stellen (wie ich dies mehrfach versucht habe, näher zu begründen); denn es geht schwer an, den Entzündungsbegriff auf Grundfunktionen *aller Zellen* auszudehnen. *Virchow* selbst hat im 14. Kapitel seiner Cellularpathologie (3. Aufl.) die Schwierigkeit hervorgehoben, eine Trennung der die Entzündung einleitenden Vorgänge von „einfachen Hypertrophien“ vorzunehmen. *Virchow* hat unseren Einwand vorweggenommen. Tatsächlich hat er jedoch in seinen Ausführungen diese Vorgänge vorzüglich *als einen Teil* jenes Gebietes gewürdigt „das man im gewöhnlichen Leben der *Entzündung* zurechnet“. Ich glaube, gerade die vorgetragenen Befunde verweisen vielfach auf seine viel be-

kämpfte und vielleicht daher in letzter Zeit etwas vernachlässigte Vorstellung von der *nutritiven Reizung*. Ein anderes ist es, diese anzuerkennen und ihre Bedeutung am Anfang entzündlicher Abläufe mit *Virchow* festzustellen, ein anderes, auf solche Erscheinungen bereits den Begriff der Entzündung anzuwenden. Hierzu hat *Lubarsch* (*Virchow-Festschrift* V. A. 235. 1921) das Wesentliche gesagt. Es dürfte aber sehr schwer sein, in dieser Frage zu einer Einigung zu gelangen. Hier handelt es sich nicht um Beschreibung, sondern wie *Aschoff* selbst mit Recht hervorhebt, um *Wertung*. „Polemik ist ja in der Philosophie noch zweckloser als in den Sonderwissenschaften“ (*Driesch*).

Die Berechtigung, nach dem *Sinn* einer „pathologischen“ Veränderung zu fragen, wird natürlich durch diese Erörterung *nicht* verneint. Sie muß meiner Überzeugung gemäß sogar das weite Gebiet der histologischen Beschreibungen mit neuem Leben erfüllen. Ich halte in diesem Sinne, der wohl auch für *Aschoff* wesentlich ist, eine normierende Betrachtung für einen großen Gewinn, sofern dadurch neue Einblicke vermittelt und fruchtbare Fragestellungen eröffnet werden. Wie gefährlich aber eine bewußte Vernachlässigung der historisch-kritischen Momente und der strengsten begrifflichen Prägung bei der Darstellung der Beobachtungen und der sie ordnenden Begriffe ist, dies zeigt in vorbildlicher Weise die Studie *Tschuloks* über die Descendenzlehre (1922).

Leberschädigungen treten als Folge der intraparenchymalen Zellbildung nur insofern auf, als Leberzellen durch die Wucherung erdrückt und ihrer Lebensbedingungen direkt beraubt werden. Dabei kann man häufig eine braune Pigmentierung so abgeschnittener Leberzellen sehen. Die „Blutbildung“ in der Leber geht zumeist in unseren Fällen, wie bei *Borissoua*, von Zellen aus, welche den primitiven Zellformen der Milz völlig gleichen. Da man, wie bereits erwähnt, die gleichen Zellen in den Ästen der Milzvene häufig antrifft, sowohl die histiocytären wie die lymphoblastischen Zellen, so kann man, wie dies bereits ausgeführt wurde, für die intralobulären kleineren Herde eine implantative Entstehung aus ausgeschwemmten Milzzellen sehr wohl annehmen. Die anderen scheinen jedoch aus den stets vorhandenen spärlichen primitiven adventitiellen Elementen hervorzugehen, indem diese sich unter dem Reiz der durch die Leber kreisenden gehäuften oder abnorm gearteten Nahrungsbestandteile bzw. Abbaustufen vermehren und unter Entfaltung ihrer geweblichen Potenzen organhaft umbilden. In den neuen Ansiedlungen innerhalb der Leber kommt es dann unter reichlichen Mitosen zu Bildungen der beschriebenen Art, so daß mindestens an günstigen Stellen ganz der wesentliche Eindruck des Knochenmarks geweckt wird.

Damit ist uns aber der wichtige Nachweis gelungen, daß eine Blutbildung an abnormem Orte neu einsetzt, wenn durch abnorm gefügte Be-

dingungen innerhalb des Organismus Ernährungsstoffe als heterotope Reize innerhalb des Kreislaufes zur Wirkung gelangen. Die Hämopoese lympho-leukocytärer Zellen steht tatsächlich in engster Beziehung zu der Ernährung und zum Abbau der Nährstoffe.

Gewiß kann, wie in den Fällen von *Askanazy*, der Ausfall des Knochenmarkes oder in unseren Versuchen die Milzexstirpation eine „Restitution“ erfordern. In diesen Fällen mag man mit *Askanazy* von *regeneratorischen Bestrebungen* reden. In den dargestellten Fällen ist von einer Verödung des Knochenmarkes keine Rede; auch die Milz ist fast stets auf der Höhe ihrer funktionellen Gestaltung. Aber ich habe wiederholt auf den wesentlichen Punkt unserer Fütterungs- und parenteralen Versuche hingewiesen: im Verlaufe unserer Anordnungen tritt dem Abbau notwendig unterliegendes Material in den Kreislauf und daher kommt es zu einer diffusen Verteilung dieser hochwirksamen Materie, die diffuse gewebliche Reaktionen auslöst. Es bedarf nur des kurzen Hinweises, daß auch Lunge, Niere, sogar Muskel an solchen Zellreaktionen beteiligt sein können und, je sorgfältiger man untersucht, desto häufiger ergriffen erscheinen.

Man kann also sehr wohl im Zweifel sein, ob hier überhaupt „Restitutionen“ vorliegen. Es ist recht lohnend, auf eine sehr klare begriffliche Auseinandersetzung *Henles* (Handb. rat. Pathol. 1846, S. 87ff.) zurückzugreifen. Bei Körpern können wir nur von einer *relativen Norm* reden, „als derjenigen Gestalt, welche die typische Kraft unter den gewöhnlichen Bedingungen darstellt“. „Die Krankheit ist die Entfernung von dieser relativen Norm, das Wesen der Krankheit ist: *Äußerung der typischen Kraft unter ungewöhnlichen Bedingungen.*“

„Nach ihren Erscheinungen ist die Krankheit abnorme Reaktion; der Schmerz, wie er in Entzündung auftritt, ist ein ungewöhnlicher Zustand; nach ihrem Wesen ist sie normale Reaktion: es liegt in der Natur des gesunden Nerven, beim Druck, wie er auch zustande kommt, zu schmerzen.“ Dies ist gewissermaßen das Motto unserer Betrachtung der zelligen Vorgänge im Verlaufe der Ernährungsprozesse als eines Grenzgebietes zwischen Pathos und Norm, zwischen Gesundheit und Krankheit.

Ist es richtig, daß die besondere Ernährung eine Störung der Organisation bewirkt, welche durch die normal gegebenen geweblichen Einrichtungen nicht behoben werden kann, so darf man natürlich mit *Driesch* auch die Aktivierung der ruhenden mesenchymalen Zellen als eine sekundäre Restitution ansprechen (Philosophie des Organ., 2. Aufl., S. 103). *Driesch* hat einleitend mit Recht hervorgehoben, was sich auch hier insonderheit bestätigt, daß Restitution ein Wachstums-, ganz vornehmlich aber ein *Differenzierungsvorgang* ist.

Zwei der wichtigsten Fragen der Pathologie stehen in enger Beziehung zu unserem Gebiet, einmal die kausale Entstehung der Lebercirrhose, dann die nach dem Wesen der Leukämie.

Es ist zweifellos, daß in den Frühstadien der Lebersklerose typischen Charakters ähnliche Prozesse, besonders interacinäre, reticuläre Wucherungen eine Rolle spielen, wie sie in einem Teil unserer Versuche beobachtet werden. Hier kann ich auf diese früher von mir besprochene Frage nicht eingehen. Wichtig erscheint nur, daß wir jetzt eine recht genaue Beziehung herstellen können zwischen einer *enteral-alimentären Störung und einer Lebersklerose*, wie sie für Mensch und Tier seit langem zur Gewißheit geworden ist, ohne daß man dieser Anschauung eine wirklich eindeutige Unterlage zu geben vermochte. Es sei nur auf die sehr bemerkenswerte Besprechung dieser Beziehung bei Joest (Spez. Pathol. usw. 1919ff.) verwiesen. Ich komme hierauf noch kurz zurück.

Tatsächlich kann in unseren Versuchen nicht mit dem Umstande gerechnet werden, daß das eine Tier starke Veränderungen aufweist, das andere nicht, weil das eine verdorbene Nahrung erhielt, das andere normale. Alle Tiere sind in Hinsicht auf die Versuchsbedingungen weitgehend gleichgestellt. Für die erheblichen Unterschiede in den histologischen Reaktionen müssen notwendig *Individualfaktoren* in Betracht gezogen werden, die allenthalben im lebenden Organismus wirken. Wir haben als wesentlichsten die individuell wechselnde *Darmleistung* erkannt. Es wird jetzt klar sein, warum ich an den Anfang meiner Ausführungen den Satz gestellt habe, daß unsere Tiere sich nicht unähnlich ganz jungen Menschenkindern verhalten.

Dies führt uns auf die Frage des *Status lymphaticus* und weiter der *leukämischen Erkrankungen* weitesten Sinnes.

Die Tatsache engster Beziehung aller normal gegebener lymphoblastischer Stätten und auch entsprechender neuer Entwicklungsstätten solcher Zellen an abnormen Stellen zu einer sehr stark gesteigerten und besonders eiweißreichen Nahrung, ist so vielfach in den vorangehenden Ausführungen besprochen, daß sich eine nähere Erörterung erübrigt. Die *lymphatische Hyperplasie in Zusammenhang mit Mast* kann auch für das Tier nicht bezweifelt werden. „*Status lymphaticus*“ ist in vielen Fällen nur der Ausdruck einer entsprechend gestalteten Ernährung durch längere Zeit. Damit ist aber keineswegs behauptet, daß ein so hochgradig gereizter Organismus dem normalen gleichgesetzt werden kann und ihm in seinen Leistungen entspricht. Deutet seine Struktur auf Mehrleistung hin, so braucht auch dies weder gleichgültig noch förderlich zu sein. R. Pfeiffer hat erst jüngst der Meinung einiger Autoren Nachdruck verliehen, gerade bei den stürmischen Influenzafällen sei mit einer gewaltig gesteigerten und daher gerade gefährlichen Bakteriolyse zu rechnen. Ich führe dies zur Veranschaulichung eines derartigen Zusammenhanges an (vgl. Levinthal, Kuczynski, Wolff: Grippepandemie 1918). So faßt man ja auch neuerdings die schweren Erscheinungen der Syphilis maligna nicht sowohl als

Schwäche, sondern viel eher als höchsten Grad der Sthenie auf, deren Folgen gefährlich wirken.

Es ist demzufolge wohl zu unterscheiden zwischen dem lymphatisch optimalen *Normalzustand* des gesunden Erwachsenen und dem lymphatisch hyperplastischen des *abnormen Kindes* und *Jugendlichen*. Es soll damit nicht gesagt sein, daß sich nicht zuweilen auch in späterem Lebensalter eine derartige abnorme Struktur erhalten *kann*. Dies ist aber unzweifelhaft seltener. Die pathogene Bedeutung solcher körperlichen Beschaffenheit ist in der Pädiatrie seit langem bekannt.

„Der Kinderarzt darf aber auf Grund seiner klinischen Erfahrungen dazu die Frage aufwerfen, ob nicht für die Entstehung der Symptome ebenso wie für die anatomische Grundlage des Zustandes die Gegenwart abnormer Stoffe alimentärer Herkunft von Bedeutung ist, die die Funktion ebenso schädigen und das Lymphsystem ebenso zur Wucherung anregen, wie es zugegebenermaßen die Bakterientoxine tun. Der Zusammenhang der lymphatischen Hyperplasien, insbesondere auch des Milztumors und der Größe der Thymus mit fortgesetzt reichlicher oder unzweckmäßiger Ernährung ist jedenfalls gesichert und ebenso läßt sich oftmals beobachten, daß auch der plötzliche endgültige Zusammenbruch in Anschluß an die Aufnahme einer reichlichen Mahlzeit erfolgt. Damit wird es verständlich, daß von manchen der Status lymphaticus nur als höchster Grad der exsudativen Diathese angesehen wird (*Ad. Czerny*).“ (*Finkelstein*, Kinderheilkunde, 2. Aufl., S. 638.)

Ich glaube, daß die Annahme derartiger Zusammenhänge durch unsere Beobachtungen eine wesentliche Stütze erfahren hat. Weitere Versuche werden uns vielleicht später noch tiefer in die angedeuteten Krankheitsprozesse eindringen lassen.

Nur der Vollständigkeit wegen möchte ich erwähnen, daß sich der *Thymus* im wesentlichen analog den Lymphknoten verhält. Sogar bei nahezu ausgewachsenen Mäusen von 25 g sah ich häufig im Gefolge der geschilderten überschießenden Ernährungsformen mit Ei-Milch oder Käse oder nach parenteraler Albumindarreichung sehr erhebliche Vergrößerung des Thymus, der die Hälfte des Herzens überlagern kann und sich sehr deutlich von dem Organ der normal gefütterten Kontrolltiere abhebt. Es bedarf nur kurzer Erwähnung an dieser Stelle, daß auch bei *Infektionen* diese Beteiligung des Thymus am Infektionsprozeß derjenigen des lymphatischen Gewebes entspricht (vgl. im übrigen *Lubarsch*, Vortrag über den Status lymphaticus in der Berl. med. Ges. 1922).

Nägeli leitet seine Ausführungen über *Histogenese und Wesen der Leukämien* (Blutkrankheiten 1919, S. 500f.) mit den Worten ein: „Für die Auffassung der Myelosen ist es von allergrößter Wichtigkeit, daß die gleiche myeloische Milz, die gleichen Myelocytenformationen im adventitiellen Gewebe an allen nur möglichen Orten auch beim normalen Embryo und der heilbaren Anaemia pseudoleukaemica infantum nachgewiesen werden, und dabei in einem so hohen Grade, daß niemand

einen Unterschied gegenüber leukämischen Veränderungen feststellen könnte.“ Sowohl für die myeloische, wie für die lymphatische Form fiele es gelegentlich nicht leicht, eine klare Grenze zwischen leukämischer und nicht leukämischer Wucherung zu ziehen.

Wie immer man sich ihre *Entstehung* denken mag, es bleibt besonders bemerkenswert, daß *Nägeli* in seinen eigenen Ausführungen genetisch die „symptomatischen“ und regelrechten Leukämien in nächste Nachbarschaft bringt, indem er Dysharmonien innersekretorischer Natur für ihre Entstehung verantwortlich macht, vorübergehende, noch ausgleichbare für die erstgenannten, endgültige irreparable für die echten Leukämien.

Man könnte nun die Frage aufwerfen, ob wirklich die von uns beim Tier hervorgerufenen Bildungen den von *Nägeli* gemeinten entsprechen. Ich betonte bereits, daß besonders bei der Maus die interstitielle Wucherungsform eine erhebliche Rolle spielt, so jedenfalls, daß vielfach nicht sicher zu entscheiden ist, ob extra- oder intracapilläre Wucherungen vorliegen. Ich habe auch bereits ausgeführt, daß extracapilläre Zellwucherung sicher vorkommt, aber nirgends dem Wesen nach scharf zu trennen ist von den Wucherungen in sinuösen capillären Räumen, die in unseren Versuchen vielfach das histologische Bild beherrschen. Für diese könnte man nun im Zweifel sein, ob man sie hierher zählen darf. Sie entsprechen ganz den von *Askanazy* dargestellten Fällen und bieten nicht selten das Bild einer „geschwulstähnlichen Proliferation des blutbildenden Gewebes innerhalb der Gefäße“. Es ist sicher bemerkenswert, daß ein hervorragender Kenner der leukämischen Bilder wie *Sternberg* dazu neigte, diese intracapillären Zellwucherungen prinzipiell der Leukämie anzugliedern.

In unseren Fällen handelt es sich natürlich nicht um Leukämien, aber vielfach um Anämien. Dennoch besitzen unsere Versuche ein gewisses Interesse in diesem Zusammenhang, weil sie zeigen, daß derartige Zellwucherungen — extra- und intracapillär — auch bei Fehlen eines Regeneration auslösenden Defektes *funktionell* bedingt sein können *und ihre Ursache in dem Übertritt abbaubedürftigen Materials in den allgemeinen Kreislauf oder in einer entsprechenden Störung besitzen.*

Die Suche nach einem *Erreger der Leukämie* ist heute noch weniger gerechtfertigt als diejenige ätiologische Meinung, die die Lösung des Rätsels darin sieht, die *tumorenhafte Natur* dieser Vorgänge zu betonen. *Die Bedeutung unserer Versuche kann darin liegen, in ganz scharfer Form die Forderung zu begründen, den Stoffwechsel derartiger Kranker genauestens zu erforschen.*

Hier ist, wie oben angedeutet wurde, besonders noch der von *Jaksch* beschriebenen „Anaemia pseudoleukaemica“ zu gedenken. Sie tritt, wie *Türk* ausführt, „wohl ausschließlich bei nicht oder nur ganz kurz

an der Brust genährten Kindern im Zusammenhang mit Ernährungsstörungen und Darmkatarrhen . . . auf“. Sie wurde — auch von *Türk* — vielfach mit Rachitis in Zusammenhang gebracht.

Czerny-Kleinschmidt haben die alimentäre Ursache auch dieser Anämien besonders hervorgehoben und eingehend begründet (Jahrb. f. Kinderheilk. 83). Anatomisch findet man in den drüsigen Organen myeloische Herde mikroskopischer Ausmessung und — bemerkenswerterweise — eine hochgradige *Hämosiderose*. Dieser müssen wir jetzt noch unsere Aufmerksamkeit zuwenden.

Hämosiderose geringen Grades findet man bei unseren Versuchstieren häufig. *Jede Steigerung der resorptiven Prozesse durch das Reticulum steigert hier sicher auch die Eisenspeicherung innerhalb der tätigen Zellen.* Sie kann eine doppelte Ursache haben: einmal kann der resorptive Blutabbau vermehrt sein, dann kann die Zelle zwar speichern, aber die Fähigkeit verloren haben, die gespeicherten Stoffe wieder regelrecht abzugeben, wie dies wohl normal stattfindet. Leider sind wir gerade über diesen letzten Punkt noch sehr unvollkommen unterrichtet. Ich möchte hier darauf verzichten, die Angaben der Literatur zu besprechen, weil ich seit einiger Zeit diese Frage systematisch bearbeite und hoffe, darüber später ausführlich berichten zu können. Die Lösung dieser Aufgabe birgt deshalb besonderes Interesse, weil sie Aufschlüsse über das Alter einzelner Zellen gibt und zugleich die Beurteilung mancher normalen und pathologischen Bilder überhaupt erst ermöglicht.

Versucht man sich über zahlreiche Versuche Rechenschaft abzulegen, so kommt man nicht zu dem Schlusse, daß eine bestimmte Form der Ernährung die Hämosiderose fördert, sondern daß dies jedwede tut, welche entweder starken Abbau der Lymphgewebe in Lymphknoten und Milz oder umgekehrt starke formative Reizung bewirkt. Dabei fallen die speichernden Zellen durch ihre *Größe, ihren Turgor* auf. Man kann sich fragen, ob dies nicht einfach die *Folge der Speicherung* ist. So einfach und naheliegend eine derartige Auffassung ist, erscheint sie keineswegs als erschöpfende Antwort. Die Hämosiderose betrifft nämlich auch nicht unterschiedslos Zellen, die nach ihrer systematischen Beziehung Eisenpigment bergen *könnten*. Sie zeigt vielmehr, ganz analog einer bestimmten Form der Farbstoffspeicherung, ein ganz elektives Verhalten, indem bestimmte, oft engbegrenzte Zellbezirke allein oder vorwiegend hämosiderotisch beladen erscheinen. In den Protokollen sind dafür zahlreiche Beispiele gegeben. Wir stellten zugleich fest, daß gar nicht selten in den gleichen Zellen Eisen- und Farbstoffspeicherung statthat. Weiterhin konnten wir eine Beziehung zwischen phagocytärer Betätigung und Farbstoffaufnahme sichern,

worauf ich bereits im ersten Teil dieser Arbeit hingewiesen habe. Schon an Originalpräparaten von *Goldmann* fiel mir auf, daß besonders bei einigen mit Fleisch gefütterten Ratten an der Lläppchenperipherie die Sternzellen wesentlich größer waren als im Zentrum. Zugleich wiesen solche Präparate auch eine leichte Vermehrung innerhalb dieser Zone und zwar, der Regel folgend, ausgehend von den Gefäßen auf.

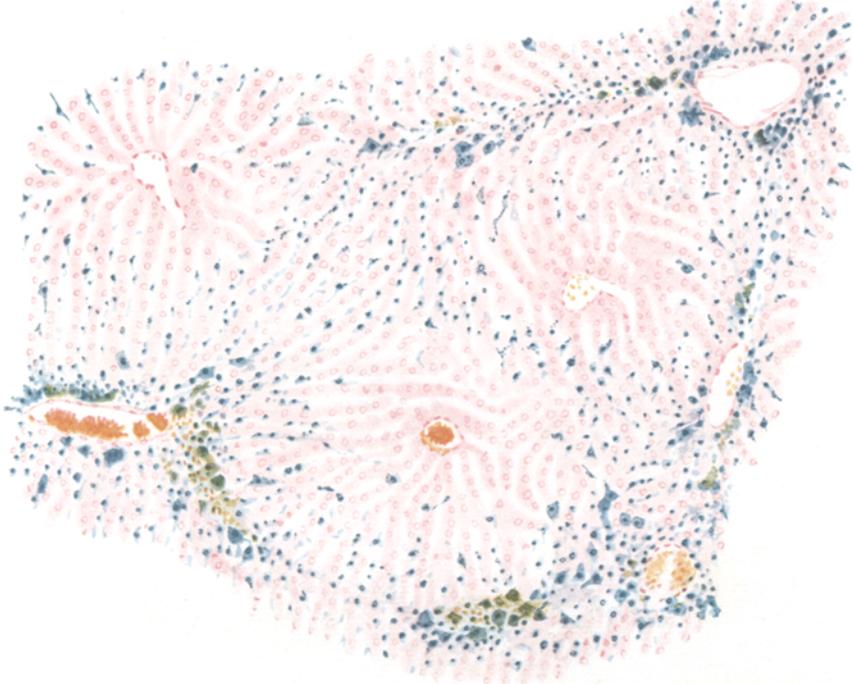


Abb. 29. Ratte. „Fleischratte 3“. Vom 16. bis 26. IV. 1913 mit Fleisch gefüttert. Hat zuvor und auch während des Versuches Trypanblau erhalten, im ganzen 12 ccm. *Leber*. Originalpräparat von Herrn Prof. *Goldmann*. gez. 1922, in Berlin von *M. Landsberg*. Zeiß AA.-Okl. 6. Das Bild vermittelt in sehr eindrucksvoller Weise die ganz ungleichmäßige Verteilung des Vitalfarbstoffes auf die endothelialen Zellen der Leber. Es ist an der Peripherie der Leberläppchen, ausgehend von den größeren Gefäßästen, zu dichten Stauungen des Vitalfarbstoffes gekommen, während die Sternzellen innerhalb der Lläppchen nur sehr wenig, zum Teil gar nichts vom Vitalfarbstoff aufgenommen haben.

Während innerhalb der Acini die Färbung der Sternzellen eine sehr zart körnige und nach Menge unauffällige genannt werden muß, hebt sich der Lläppchenumriß sehr scharf aus dem Gesamtbilde ab, weil die peripheren Zellen, deren erhebliche Größe hervorgehoben wurde, ganz *unvergleichlich viel mehr Farbstoff* bergen. Dieser Farbstoff ist aber anders als in den kleinen Sternzellen abgelagert.

Betrachtet man sich die großen Zellen, so sieht man in sehr vielen *Phagocytose* verschiedenen Umfanges. Ganz so, wie es eben erst für das Hämosiderin hervorgehoben wurde, schließt diese Phagocytose keineswegs die Farbstoffaufnahme aus; vielmehr vergrößert sie sogar

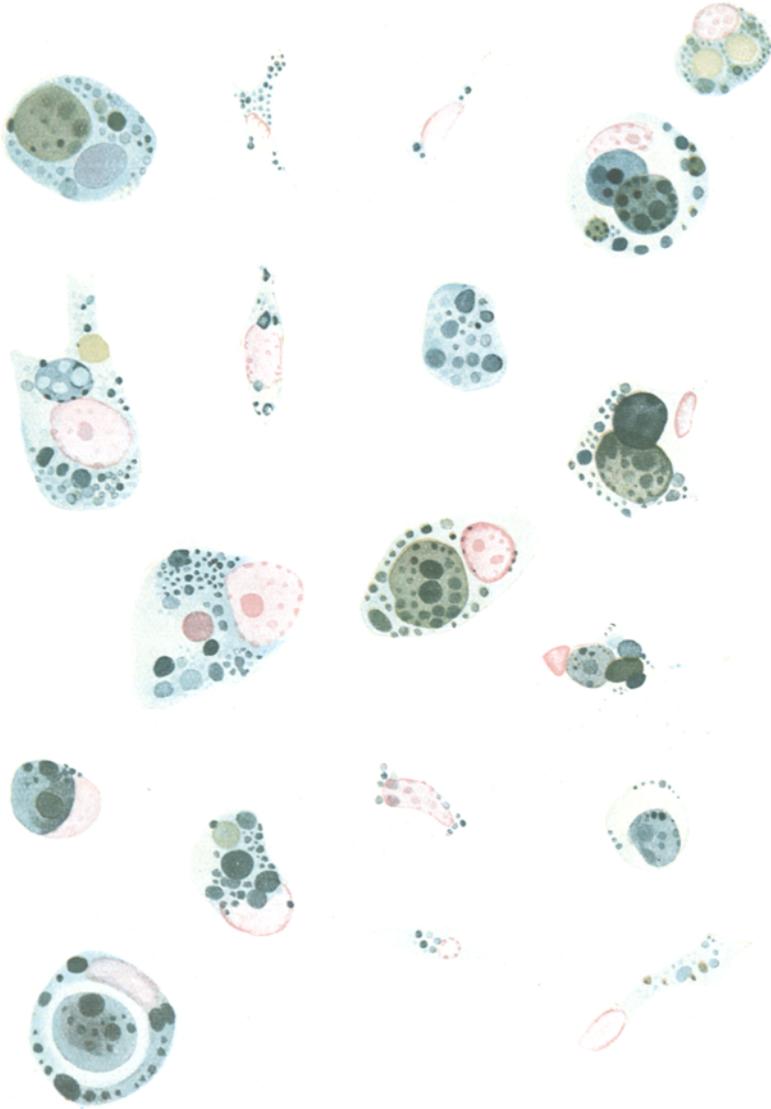


Abb. 30. Einzelbilder zu der vorigen Abbildung. Verschiedene vitalgefärbte Zellen, die großen aus den interacinären Ansammlungen. Sie zeigen sehr ungleichmäßig große Farbstoffeinlagerungen, meist tropfgen Charakters, zum Teil neben einer diffusen Durchfärbung des Zelleibes, welcher vielfach große phagocytierte Zellrümer, auch ganze aufgenommene Zellen birgt. In fortgeschrittenen Stadien der Resorption schei-
 non diesen Präparaten zu-
 folge auch die Ingesta sich
 mit Farbstoff zu beladen —
 Histioeyten gefressen. Frisch
 aufgenommene Erythrocyten
 sind frei von Trypanblau.
 Die zarten, wesentlich schwä-
 cher gefärbten Zellen sind
 Sternzellen aus dem Innern
 der Leberläppchen. Man be-
 achte die Hypertrophie auch
 des Kernes im Zustand erhöh-
 ter Zellfähigkeit. Zeiß 2 mm
 Apochromat. Immersion.
 Komp.-Okul. 8. $\frac{5}{4}$ der Ori-
 ginalgröße.

die *Affinität* zu ihm erheblich. Dabei wird er zumeist nicht granulär abgelagert, sondern liegt in scheinbar großen Tropfen innerhalb der Zelle. Die phagocytierten Einschlüsse sind häufig, wie die Abbildung nach *Goldmanns* Präparat zeigt, selbst *diffus* durchgefärbt. Auch die phagocytär tätige Zelle *kann, wie Goldmann selbst 1912 bereits* (Vitale Färbung und Chemotherapie, Berl. klin. Wochenschr.) *hervorhob, eine diffuse Färbung zeigen*. Sie kann nicht in Analogie zu den *Großschen* Versuchen bei Nierenschäden als irreparable Veränderung, als Einleitung des Zelltodes gelten, denn wir haben jede Berechtigung zu der Vorstellung, daß solche Zellen noch lange Zeit am Leben bleiben.

Die Anfärbung der phagocytierten Einschlüsse erinnert sehr an die Angaben *Platos*, deren Deutung in seinem Sinne bereits seit längerer Zeit bekämpft worden ist. Ich verweise auf die Ausführungen von *Goldmann* und *Arnold*. Gerade innerhalb der Zellwucherungen der Leber ist es auffällig, daß sowohl die Hämösiderose, wie die vitale Farbstoffspeicherung eine ganz ungleichmäßige ist. Sie betrifft häufig nur einzelne Zellen, und zwar oft gleichzeitig. Es ist sehr schwer, sich darüber genau zu unterrichten, ob etwa beide gespeicherten Substanzen an gleichem Orte gespeichert werden; ich möchte darüber nichts aussagen. Oft zeigen sich diese Zellen schmutzig graublau gefärbt, mit einem Stich in das Grüne. Aber die wesentlich gegen die Norm veränderte Farbstoffspeicherung bedingt an sich eine ähnliche Farbe. Sicher läßt sich jedoch aussagen, daß vielfach neben dem gelben Hämösiderin Farbstoff erkennbar ist. *Jedenfalls blockiert die Aufnahme der einen oder anderen Substanz so wenig wie die phagocytäre Betätigung die Aufnahme eines weiteren nach gleichen Regeln eintretenden Stoffes.*

Die Frage, ob *Zellreizung eine vermehrte Farbstoffaufnahme bewirkt*, ist in dem Laboratorium *Aschers* von *Gerzowitsch* und *Garmus* bearbeitet und im positivem Sinne beantwortet worden. *v. Möllendorff* verhält sich aber dieser Auffassung gegenüber sehr zurückhaltend. „Die Zell-speicherung ist von der Menge des in der Umgebung der Zelle vorhandenen Farbstoffes abhängig. Nur strenge Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes ermöglicht eine sichere Deutung. In Geweben mit langsamen Flüssigkeits- und Stoffwechsel wird es zu weniger starker Farbstoffspeicherung kommen, als in solchen, in denen ein lebhafter Flüssigkeitswechsel auch die Farbstoffteilchen in großer Menge an die Zellen heranträgt.“ (Neuere Ergebnisse der vitalen Färbung, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1414ff.)

Nach den Beobachtungen, die ich bereits für die einzelnen Organe angeführt habe, kann ich dieser Meinung nicht beipflichten. Es ist keineswegs so, daß unter den von uns studierten Bedingungen jede systematisch gleichzusetzende Zelle eines Gewebsterritoriums gleiche

Farbstoffmengen an sich zieht. Ich habe vielmehr immer wieder auf die sehr erheblichen Unterschiede hinweisen müssen. Wir sehen vielmehr an der vielleicht über die Norm ernährten Zelle, daß sie nicht nur nicht weniger Farbstoff an sich reißt, als die Normales leistende „ruhende“, sondern sogar wesentlich mehr gefärbte Inhaltkörper bildet. Wie dies zustande kommt, ist hier ganz gleichgültig, wesentlich, daß die betreffende Zelle jedenfalls Gelegenheit und Kraft hatte, mehr als die durchschnittliche Farbstoffmenge aufzunehmen. Ist sie — wie dies in den Zellwucherungen der Leber häufig genug zu sehen ist — erst nach den letzten Farbstoffkreisen entstanden, so ist es selbstverständlich, daß auch die stark tätige Zelle farbstofffrei bleibt. *Auch hier ist es nicht das zirkulatorische Moment im Sinne Ludwigs, welches die Zelltätigkeit regelnd beherrscht. Gerade der Pathologe wird der hohen Weisheit Virchows bewußt bleiben, der zu dem Satze gelangte: die Zelle wird nicht ernährt, sie ernährt sich selbst.* So regelt die Zelle auch von sich aus die Aufnahme des Farbstoffes.

Leider wissen wir noch sehr wenig genaues über die intracellulären Vorgänge bei der Phagocytose. Die öfter diffuse Färbung stark phagocytär tätiger Zellen deutet unzweifelhaft darauf hin, daß wesentliche Veränderungen im physikalisch-chemischen Verhalten innerhalb der tätigen Zelle stattfinden. Sodann ist zu berücksichtigen, daß mit gespeicherter Materie — Farbstoff wie Eisen — überladene Zellen allem Anschein nach eine sekundäre Veränderung des Sinnes erfahren, daß ihre weitere Durchlässigkeit leidet. So finden wir *Schlackenzellen* allenthalben, wo früher entsprechende resorptive Beschleunigungen des Gewebswechsels stattgefunden haben, also noch nach Wochen, wenn z. B. Infektionen oder toxische Wirkungen sich geltend gemacht haben.

Wenn wir, wie dies *Lubarsch* u. a. öfter zum Ausdruck gebracht haben, in der hämosiderotischen Zellspeicherung einen Vorgang erblicken, der an eine Zellschädigung geknüpft ist, so werden wir hieran am ehesten gemahnt, wenn wir sehen, daß in der schwerst amyloiden Milz das reticulöse Zellgewebe der langsam abgedrosselten Follikel besonders intensiv diese Hämosiderose zeigt. Diese gleichen Zellen sind auch zellabbauend (phagocytär) tätig.

Es ist naturgemäß nur eine Umschreibung, sie als geschädigt anzusprechen, besser gesagt, vielleicht nur eine nicht zwingende Deutung. *Sicher* ist wieder, daß der Prozeß der resorptiven Leistungssteigerung sich mit dem der Schlackenspeicherung verbindet. Häufig genug findet man auch Fett in den gleichen Zellen.

Wir erinnern uns bei dieser Gelegenheit, daß diese Zellen *Fett*, *Glykogen*, *Eisen*, *Cholesterin* und vielleicht noch andere Substanzen zu speichern vermögen. Bei Wirbellosen sind durchaus vergleichbare Speicherfunktionen gleichfalls an Mesenchymzellen gebunden.

Hier ist z. B. das bekannte Chloragogengewebe zu nennen oder der Fettkörper der Insekten. Auch für diese Zellen ist bekannt, daß Farbstoffspeicherung und Speicherung von Fett bzw. Endprodukten des Stoffwechsels parallel gehen.

Diese Zellen der Wirbellosen werden vielfach als *Speichernieren* bezeichnet. Sie könnten wohl für das Verständnis der besprochenen Reticulumzellen der Säuger von grundlegender Bedeutung werden. Ich glaube, daß die bekannten Tatsachen durchaus dazu berechtigen, auch für diese eine ganz entsprechende *Speichernierenfunktion* anzunehmen. Sie sind mit anderen Worten befähigt, nicht allein vorübergehend geringe Mengen mannigfacher kreisender Stoffe bestimmter Verteilung aus den kreisenden Säften aufzunehmen, sondern auch bei Häufung regulierend einzugreifen und durch stark vermehrte Aufnahme ihre Ausscheidung aus dem *Kreislauf* zu bewirken. Der Mechanismus dazu müßte in dem Umstande liegen, daß diese Mehrleistung zu sekundären Veränderungen der Zelloberfläche führen, die eine normale Abgabe erschweren oder verhindern. Die Beobachtungen legen diese Überlegung nahe, die vielleicht experimentell weiter zu erhärten sein wird.

Die Frage der Hämosiderose kann hier noch keine ausführliche Besprechung erfahren. *Hueck* hat sie zuletzt eingehender erörtert (Handb. allg. Pathol. 3, 322ff. 1921). Genau so unklar wie die Verhältnisse der Farbstoffspeicherung sind wir hinsichtlich der Frage, wie lange das Eisensalz innerhalb einer Zelle liegen bleibt. Es scheint aber zunächst, als ob hier sehr ähnliche Prozesse zustande kommen. Es ist immerhin wahrscheinlich, daß gerade die Lehre von der Hämosiderose aus den Vitalfärbungsversuchen erheblichen Nutzen ziehen wird.

Für uns bleibt zunächst als wichtiger Befund bestehen, daß die gleichen Zellen, welche Fette, Lipoide, Glykogen und Eisen speichern, auch Farbstoff aufnehmen und hierin nicht durch vorangegangene andere Speicherprozesse behindert sind.

Es ist in diesem Zusammenhange bemerkenswert, daß auch *Anitschkow* an seinen mit Cholesterin gefütterten Kaninchen feststellte, „daß die Färbung gerade von denjenigen Elementen der Milz und des Knochenmarkes aufgenommen worden war, in denen sich die anisotropen Tropfen der Cholesterinesterverbindungen befanden“. Auch hieraus geht hervor, daß nicht allein, wie *Anitschkow* hervorhebt, Histioeyten, vital gefärbte Zellen, ruhende Wanderzellen usw. das gleiche Element darstellen, sondern daß auch die Funktionssteigerung durch „Cholesterinesterphagocytose“ zugleich die Vitalfärbung eher fördert als hemmt. Er hat ebenfalls Hämosiderin in diesen Zellen beobachtet. Er führt dies auf die venöse Stauung in der Milz zurück, insoweit mit Recht, als hierin ein sehr wesentlich begünstigender Faktor gegeben ist. Im

übrigen bleibt er sich jedoch über die Ursachen der Entstehung der Stauungserscheinungen und des Erythrocytenzerfalls selbst im unklaren.

Wollen wir die Frage beantworten, inwieweit die gefundene Hämösiderose etwa als Ausdruck vermehrten Blutzerfalles gelten darf, so möchte ich wegen allen Einzelheiten der Literatur auf die erwähnte Bearbeitung von *Hueck* verweisen. Er gelangt zu dem Ergebnis, daß die Hämochromatose eine in unbekannter Weise noch verwickelte maximale Hämösiderose ist. Sie bedeutet keineswegs notwendig erhöhten Zerfall von Blut, sondern zunächst nur Speicherung, „Deposition einer erhöhten Eisenmenge“. „Die Anreicherung läßt daran denken, daß der Körper die überflüssige Menge des Stoffes gern hinaus bringen möchte; wir sahen aber, daß mit Fe-Pigment überladene Zellen das Metall nur äußerst langsam eliminieren können.“ Diese Ergebnisse verschiedener Forscher zusammen mit unseren Fütterungsversuchen scheinen mir eine wesentliche Stütze der Vorstellung zu geben, die in den besprochenen Zellen *nach Bedarf gebildete Speicher sieht, wie sie genau ebenso bei zahlreichen Evertebraten vorkommen, Zellen, deren Stoffwechselsteigerung zunächst ihre Aufnahmebereitschaft maximal steigert, während der innere Stoffwechsel durch seine Reaktionsänderungen, die sogar ganz grob mikroskopisch angedeutet erscheinen, von einem bestimmten Zeitpunkt an die Oberflächenverhältnisse der Zelle und ihre Stoffabgabe von Grund auf umgestalten.*

Es ist zweifellos in diesem Zusammenhang besonders wichtig, daß die typische *Hämochromatose* bei zwei Krankheiten vorzüglich auftritt, für die eingreifende Stoffwechselstörungen seit langem bekannt sind: bei Lebersklerose und *Diabetes*.

Eppinger hat auch die Hämochromatose ausführlich in seiner Monographie der hepato-linealen Erkrankungen zur Darstellung gebracht. Eine Lösung ihrer rätselhaften Beziehungen zur Lebersklerose findet er auch nicht. Ich möchte glauben, daß sie eigentlich so naheliegend ist, daß es sich lohnt, ganz kurz auf diese Frage einzugehen. Es ist seit langem bekannt, daß die typische *Laenecsche Cirrhosis hepatis* ein ganz hervorragend chronischer Krankheitsprozeß ist. Die Theorie der *enterogenen Genese* der cirrhotischen Prozesse steht, abgesehen von allen anderen Gründen, welche für sie sprechen, am besten mit dieser *chronisch rezidivierenden Schädigung* im Einklang. Dabei sind unsere Kenntnisse der anatomischen Frühveränderungen noch beschränkte. Jedenfalls scheinen hier neben rein parenchymalen Schädigungen interparenchymale zellige Reaktionen eine erhebliche Rolle zu spielen, wie sie bei Infektionen und aus Gründen, wie sie in dieser Arbeit ausführlich besprochen worden sind, vorkommen. Wir sehen ja auch die Cirrhosen des atrophischen Typus bei *Kindern* im Anschluß an dieselben Infektionen auftreten, die auch erfahrungsgemäß häufig zu den einfachen

und wahrscheinlich flüchtigen „kleinzelligen Infiltraten“ in der Leber führen. *Rössle* hat, wie ich glaube, mit vollem Recht die beiden Erscheinungen der Lebersklerose und der Pigmentierung *koordiniert*. Die pathologische Stoffwechsellenkung bewirkt, wie wir gesehen haben, daß sich im Bannkreis der Wirksamkeit des abbaubedürftigen Materiales Zellgewebe mit sekretorisch-resorptiver Tätigkeit anbildet. Dies führt des weiteren, falls nicht von vornherein histiocytäre Zellen in größerer Menge vorliegen, jedenfalls zu Mehrleistungen der retikulären Zellen, die ganz gleichzeitig zu Vermehrungen und *Anhäufungen* mit allen früher von mir geschilderten Folgen, sowie zu vermehrten *Speicherungen* führen. Dabei verdient der Umstand volle Bewertung, daß gerade die resorptive und sekretive *Mehrleistung* nach unserer Meinung zur Übersättigung der Zelle mit sonst nur spurenweise in ihr auftretenden Substanzen, wie Eisensalz u. a., führt, und daß auch dies nicht gleichgültig sein *kann*. So wird es zum mindesten *wahrscheinlich*, daß die im lockeren Bindegewebe harmlosere Speicherung im Gedränge der zelligen Züge des jungen „lymphatischen Granulationsgewebes“, wie man es in der älteren Literatur nicht selten und nicht schlecht benannt findet; sehr stark dazu beiträgt, die Umwandlung dieser Zellzüge in fibroblastische Bildungen zu begünstigen. Damit wird aber zugleich vorausgesetzt, daß auch die einzelnen Schübe der definitiven Lebersklerose als jugendliche Veränderungen, soweit sie nicht etwa Ausheilungen, also Narben von Parenchymausfällen darstellen, in dem dargestellten Sinne *funktionell zu deuten sind*. Hier ist vielleicht daran zu erinnern, daß *Ignatowski* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 198. 1909: Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe des Kaninchens) am Kaninchen bei langsamer und vorsichtiger Gewöhnung an Fleischkost in Leber und Nieren ein „feinzelliges Infiltrat“ beobachtete, „mit Neigung zur Bildung jungen Bindegewebes“. Gleichfalls sehr bemerkenswerte Versuche dieses Autors an jungen Kaninchen mit Eigelb-Milchfütterung führten bemerkenswerterweise zu einer sehr starken Hämösiderose der Milz, die der Schilderung gemäß, in unserem Sinne als strukturell „erschöpft“ zu bezeichnen wäre, zu *einem der Chlorose ähnlichen Blutbefund mit Herabsetzung des Hämoglobingehaltes und — zu Lebercirrhose mit und ohne Ascites!* (S. 262 bis 263). Es kommt zu einer Wucherung der Gallengänge. „Zwischen den Gallengängen war teils *Embryonalgewebe*, teils ausgebildetes Bindegewebe, welches bis an das Innere der Läppchen hineinzog, zu sehen.“ Die Leberzellen werden durch das Bindegewebe erdrückt. Fortgeschrittene Fälle weisen unzweifelhaft das Bild ausgesprochener Lebercirrhose auf.

Ich halte eine sichere Entscheidung der von den russischen Forschern (*Anitschkoff, Chalatow, Saltykow*) erörterten Frage für ver-

früht, ob das Eiweiß *oder* das Nahrungscholesterin hier verantwortlich ist. Meine Erfahrungen sprechen dafür, daß *beides* zusammenwirkt. *Wolff* und ich haben durch chronisch rezidivierend gemachte infektiöse Schädigungen gleichfalls „Cirrhose“ in weiterem Sinne bei empfindlichen Tieren hervorgerufen (Pathol. Ges. 1921). Hier spielt zweifellos eine Störung des Lipoidhaushaltes eine geringere Rolle als die starke eiweißresorptive Leistungsschädigung, welche z. B. Kaninchen in bekannter Weise am Abschluß *überwundener Infekte* noch durch Kachexie tötet. In diesem Sinne sind wohl die wertvollen Beobachtungen von *Weil* beim streptokokkenimmunen Kaninchen zu deuten. So habe ich früher bereits (Beobachtungen über die Beziehungen von Milz und Leber bei gesteigertem Blutzerfall unter kombiniert toxisch-infektiösen Einwirkungen, Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. 65. 1918) darauf hingewiesen, daß „diese eigenartige Verbindung von Lebernekrosen und lymphatisch-splenoider Wucherung im Beginn mancher cirrhotischer Prozesse eine Rolle spielt“. Nur war mir damals die Beziehung der „lymphatisch-splenoiden Wucherung“ zur Resorptionsstörung noch nicht in dem Umfange klar, wie er aus den planmäßigen Fütterungsversuchen hervorgeht.

Man darf sich nicht daran stoßen, wenn bei schweren Stoffwechselstörungen auch epitheliale Zellen Speichererscheinungen aufweisen. Schon innerhalb der gewöhnlich de potentia phagocytären Zellen sind stets nur ein bestimmter Teil „aktiv“. Schreiten die Störungen im Getriebe fort, so sehen wir, wie ich früher ausführlich besprochen habe, ein „Wandern der Reaktion“ innerhalb des Systems (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 234. 1921, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen). Nicht unähnlich liegt das Verhältnis des Endothelapparates der Milz und der Leber. Viele Einzelfälle lassen sich so betrachten, als ob in der Leber ein restitutiver Vorgang stattfände, im Anschluß an funktionelle Überlastungen oder Ausfallserscheinungen. Tatsächlich lehren aber unsere Versuche, daß häufig mit voller Sicherheit parallele Vorgänge in beiden Organen anzunehmen sind, *nur daß ihrer Struktur gemäß die Milz stets früher und stärker anspricht*. Ebenso können sich die Lebenserscheinungen wohl aller Zellen entsprechend ändern, wenn nur die krankhafte Lage die unmittelbaren Bedingungen solcher Umgestaltung schafft. *Es ist nur mit großer Vorsicht zulässig, die regionäre und überhaupt topische Verteilung von Zellreaktionen (auch der Vitalfärbung) dazu zu nutzen, entscheidende Zellgruppierungen vorzunehmen*. *Ribbert* zeigte (Zeitschr. f. allg. Physiol. 4. 1904) bereits, daß jung regenerierte Nierenepithelien Carmin nicht speichern. Das funktionelle Moment bedarf viel eingehenderer Berücksichtigung.

Wir können abschließend dies Problem kaum besser beleuchten, als durch Anführung einiger recht wichtiger Ausführungen *Eulers*

(Chemie der Enzyme 1920, S. 168). Er bespricht den Befund, daß es einer Hefe nichts schadet, wenn sie mehrere Stunden in einer Saponinlösung (Cyclamin) belassen wird, sie vergärt hernach tadellos. Andererseits hemmt das Saponin in Zuckerlösungen die Gärung alsbald. „Die Tatsache, daß gärende Hefe vergiftet wird, ruhende Hefe von Cyclamin unbeeinflußt bleibt — das gleiche gilt für Toluol, Chloroform u. a. —, ist offenbar darauf zurückzuführen, daß das Gift nur in gärende Hefe eindringt. Die Permeabilität lebender Zellen ist überhaupt weitgehend von ihrem physiologischen Zustand abhängig, und dadurch wird die Beurteilung, wieviel von einem Gift in die Zelle eingedrungen ist, noch unsicherer, als dies sonst der Fall ist.“

Wenn also einerseits Hämösiderose nicht gleichbedeutend mit vermehrtem Blutabbau ist, so sehen wir andererseits bei unseren Fütterungsversuchen recht häufig, namentlich in zeitlich und anatomisch fortgeschrittenen Fällen, wie mehrfach angedeutet, auch erhöhte phagocytäre Resorption von Erythrocyten, z. B. auch in den Zellherden der Leber. Soweit ich dies bei den kleinen Tieren zu beurteilen wage, findet sich auch eine, wenn auch nicht sehr hochgradige Anämie. Dabei werden die Tiere auch schließlich elend, selbst wenn sie recht fett aussehen. Wir haben wieder die Verhältnisse, die von menschlichen Kindern wohl bekannt sind. Versuche an größeren Tieren, die ich unternommen habe, werden wohl später eine genauere Darstellung dieser allgemein pathologisch interessierenden Verhältnisse gestatten. Es sei darauf hingewiesen, daß ich für das Fleckfieber die endotheliale Reizung durch das intracelluläre Wachstum des Erregers, jetzt weitgehend bestätigt durch die Arbeiten von *Wolbach* und Mitarbeitern (*Etiology and Pathology of Typhus 1922*), verantwortlich gemacht habe für den *resorptiven Blutabbau*, welcher für diese Krankheit besonders charakteristisch ist. Einen ähnlichen Gedankengang kann man für die chronische Sepsis durchführen (Leberbefunde bei fleckfieberkranken Meerschweinchen, *Klin. Wochenschr.* 1. 1922).

Unsere Fütterungsversuche haben weiterhin eine wichtige *Beziehung zwischen Resorption und Amyloid* kennen gelehrt. Bei der Durchführung der verschiedenartigsten Versuche, die alle durch einen hohen Eiweißgehalt der Kost ausgezeichnet sind, ergab sich nämlich, wie einige Protokolle bereits mitgeteilt haben, *daß in ihrem Verlaufe typische Amyloidose zustande kommt, während genaue Untersuchung der Tiere es gestattete, interkurrente Infektionen mit voller Sicherheit auszuschließen.*



Abb. 31. Maus. Versuchsnummer 181 (vgl. Tab. VIII). 113 Tage mit Käse-Brot gefüttertes Tier. Charakteristisches *Situsbild* eines frischen Amyloidfalles. Die Milz ist *groß* und noch blutreich. Die Milzknötchen schimmern ihrer starken Ausbildung entsprechend sehr deutlich durch. Die Leber ist gleichfalls groß und ein wenig blaß. Die Nieren fallen durch unregelmäßig umgrenzte grau-rosa gefärbte, ineinanderlaufende Flecken auf, zwischen denen normalrotes Nierengewebe sichtbar ist. Die Fettpolster sind sehr stark entwickelt.

Tabelle VIII. Beispiele alimentär- (enteral) erzeugter Amyloidose (studiert an Mäusen).

Versuchsnummer. 21. Futter: Käse-Brot. 27 Tage lang.

Pathologischer Befund:

Milz: Perinoduläres Amyloid. Jod-, Jodschwefelsäure positiv. Rindenzellen

noch mit Lymphblasten. Wucherung großer Zellen nach Art derjenigen der Außenzonen. Riesenzellen vermehrt.

Leber: Kleine Herde frischen Amyloides. Metachromasie, Jod, Jodschwefelsäure positiv. Einige größere ältere Amyloidherde unter der Kapsel. Diffuse, nicht ganz gleichmäßige Zellwucherung endothelialer Elemente, z. T. knötchenförmig.

Darm: Zotten starr. Um etwas verbreiterte Bindegewebsbalken bürstenartige Amyloidablagerung. Zellen entsprechend seitlich verdrängt. Innerhalb der amyloiden Zone bleiben nur Bindegewebskerne. Metachromasie schwach, Jod und Jodschwefelsäurereaktion positiv.

Versuchsnummer 37 und 38. Ei-Milch, 40 Tage.

Milz: Sehr starkes Pulpaamyloid. Knötchen stark rückgebildet, z. T. noch lymphoblastisch.

Leber: Fleckiges Amyloid. Metachromasie, Jod, Jodschwefelsäure positiv. Aseptische Lebernekrosen mit reparativer Entzündung. Endothelwucherung.

Darm: Zotten hoch. Schon bei schwacher Vergrößerung fallen deutlich Unterschiede der einzelnen Zotten auf. Während wenige noch ganz normal sind, erscheinen in anderen schon bei schwacher Vergrößerung im Giemsapräparat große Strecken der Zotte rötlich und zellarm, so daß die Zellen, zumeist vom Plasmazelltypus, im Rest der Zotte zusammengedrängt werden. Stellenweise setzen sich die klumpigen, schlierigen Balken der zellig verödeten Bezirke deutlich aus Wirbeln nadelförmiger Krystalle zusammen, oder sie bestehen aus Palisaden von Nadeln, die den feineren Balken regelmäßig seitlich aufsitzen. Die Zottenspitzen bleiben meist, nicht immer, frei. Andererseits sind die stärksten Veränderungen in der Zottenbasis bis zur Darmmuskulatur zu finden. Ganz frische Herde entsprechen genau denen der Nebenniere und Leber. Am schönsten erkennt man hier die Nadelform, wo man optische Querschnitte beobachtet.



Abb. 32. Maus. Versuchsnummer 37 (vgl. Tab.VIII). Alimentäres Amyloid. 40 Tage mit Ei und Milch gefüttert. Gewicht des Tieres 21 g, Milz 0,335 g, Thymus 0,013 g, Niere 0,23 g. Jodreaktion des perinodulären Amyloides. Übersichtsbild.

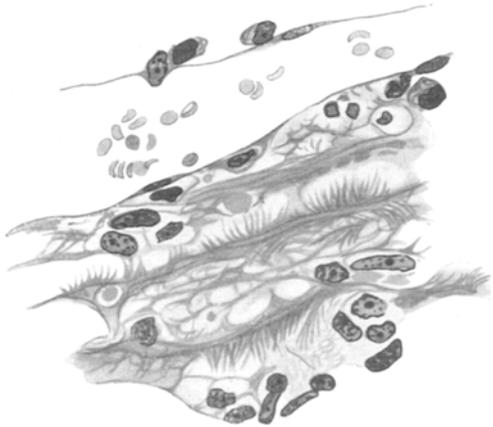


Abb. 33. Maus. Versuchsnummer 38 (vgl. Tab.VIII). Alimentäres Amyloid. 40 Tage mit Ei-Milch gefüttert. Milz. Abschnitt der Pulpa an einem eingengten Sinus. Allenthalben setzen sich an die Bindegewebsfasern kammartig die nadelförmigen Amyloidkrystalle, zum Teil sich innig durchflechtend. Die Zellen und ihre Kerne erscheinen noch wenig betroffen. Susa. Giemsa. Optik Zeiß Ap. Imm. 3 mm. K.-Ok. 8.

Mesenteriale Lymphknoten: Außerordentlich zellreich, mit typischen kleinen *Amyloidherden* sowie amyloider Ablagerung in Gefäßwänden. Metachromasie und Jodreaktion positiv.

Niere: Kleine *Amyloidherde* in vielen *Glomeruli*, zuweilen mehrere in dem gleichen. Schwach metachromatisch; Jod: positiv; von faserigem Bau, an frischen Stellen büstenförmig der Basalmembran aufsitzend, besonders in der Richtung auf das Gefäßlumen. Gefäßwandzellen (Endothelien) teils gelichtet, teils mit dicht gedrängten Kernen. Epithelien mit tief basophilem geschwollenem Protoplasma und oft lang gestreckten Kernen. Vereinzelt starke *Amyloidherde* im Interstitium. Erhebliche lymphocytär-plasmacelluläre Infiltrate um größere Gefäße, auf das eigentliche Interstitium übergreifend. In Gefäßen Reichtum großer histiocytärer Zellen. Schwellung der gewundenen Abschnitte, zum Teil mit

tropfiger Einlagerung, zum Teil mit starker Vakuolisierung bei gut erhaltenem Bürstensaum und granulärer Trypanblauspeicherung. (Sekretionsphänomene) Eiweißausscheidung in Kanälchen.

Versuchsnummer 106. Eiweiß-Brot (Hühnereiweiß), 20 Tage.

Milz: Lymphoblastische Knötchen mit *beginnenden perinodulären Amyloidspangen*. Jodreaktion positiv.

Leber: Einige lymphocytäre Herde an Pfortaderästen.

Versuchsnummer 105. Hühner-eiweiß-Brot, 92 Tage.

Milz: Beginnendes perinoduläres Amyloid. Knötchen groß, netzig, lymphoblastisch. Zahlreiche lymphoblastische Herde in Pulpa, z. T. nach Art junger Knötchen geordnet, auch diffus. Amyloid blaßgefärbt, zusammengesintert, fasrig.

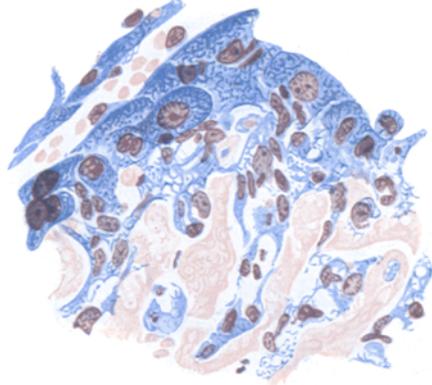


Abb. 34. Maus. Versuchsnummer 21. 27 Tage lang mit Käse-Brot gefüttert (siehe Tab. VIII). Teil eines der älteren *Amyloidherde* unter der Leberkapsel. In knotiger Umgrenzung bildet das *Amyloid* dichtere schaumig-streifige Balken und Stränge, in deren Bereich die Leberzellen unter Vakuolisierung, Kernpyknose und Kernstreckung degenerieren.

Optik Leitz Hom. Imm. $\frac{1}{13}$. Ok. 4. $\frac{2}{3}$.

Leber: Zellherde um größere Gefäße, vorwiegend aus sehr plasmareichen, basophilen Zellen mit runden, auch gestreckten Kernen. Darunter solche vom Typ der Sternzellen und typische Plasmazellen. Scharfe Absetzung gegen das zusammengedrückte Lebergewebe. Lagerung in erweiterten Capillarbezirken. Embolisierende Riesenzellen. An Gefäßen einige, z. T. zusammengelagerte Makrophagen mit großen, tropfigen Farbstoffeinlagerungen, während Färbung der Sternzellen ungleichmäßig, aber spärlich und in kleinen Körnchen. Eisen in Leber, wenn überhaupt vorhanden, spärlich in der Milz in Reticulumzellen innerhalb der Knötchen.

181. Käse-Brot, 113 Tage.

Milz: *Perinoduläres Amyloid* in bereits starker Ausbildung. Milzknötchen noch groß, aber im wesentlichen lymphocytär. Pulpa blutreich mit zahlreichen dichten Zellagern, in diesen zahlreiche leukocytäre Elemente.

Nebennieren: Mark mit zahlreichen *Amyloidherden* aus typisch strahlig gedrängten Nadeln. Ein Herd in der Tiefe der Rinde. Metachromasie und Jodreaktion ++.

Niere: In einzelnen *Glomeruli* beginnende amyloide Ablagerung mit Jodreaktion. Viele Kanälchen stark geweitet; hier und da Kernpyknose, Zelluntergang

und kräftige Regeneration mit Basophilie des Plasmas. Vereinzelte epitheliale und Leukocytenzylinder. Beginnende interstitielle Infiltration. Beträchtliche Eiweißausscheidung, wobei sich zuweilen das extravasierte Eiweiß metachromatisch färbt.

Leber: Zahlreiche kleine Zellherde aus gewucherten Capillarenendothelien und indifferenten Zellen. Stellenweise beginnende zarteste Amyloidlagerung.

Die Betrachtung der tabellarisch dargestellten, sowie ähnlicher Versuche zeigte mir also, daß im Verlaufe der Fütterungsversuche mit hohem Eiweißgehalt der Kost neben den bereits dargestellten Reaktionen im Organismus der Erscheinungskomplex der *allgemeinen Amyloidose* auftreten kann. Mit Sicherheit ist er nicht zu erwarten, namentlich bei kürzere Zeit derart genährten Tieren ergeben sich sehr erheblich individuelle Unterschiede. Je länger hingegen die abnorme Ernährung fortgesetzt wird, desto sicherer erkranken die meisten, auch alle Tiere der Serie. Schon aus den zeitlich früher gewonnenen Ergebnissen meiner Arbeit über die Zusammenhänge der cellulären Reaktionen mit dem Verdauungsprozeß war ich zu der Auffassung gelangt, daß der *Übertritt blutfremder, abbaubedürftiger Stoffe* wesentliche Ursache des abnormen Geschehens ist. Diese Auffassung lag im Falle des gehäuften Auftretens einer Amyloidose durch Fütterung besonders nahe. Sie ließ sich leicht prüfen, indem die angeschuldigten Substanzen *wieder parenteral* eingeführt wurden. Ich wählte dazu Caseinogenatrium = Nutrose, das in 5proz. Lösung, jedesmal vor Gebrauch gut sterilisiert, Mäusen zu 0,3–0,5 ccm intramuskulär eingespritzt wurde.

Tabelle IX.

Versuche, durch Einspritzung von Nutrose Amyloid zu erzeugen.

Maus Versuchsnummer 173. 41 Tage lang 0,3 ccm einer 5proz. Nutroslösung im.

Milz: Stark entwickeltes Pulpaamyloid. Knötchen eingeeengt und vorwiegend lymphocytär. Rindenlager schwächig, aber stellenweise noch dickere Schicht von lymphoblastischen Stammzellen mit Übergangsformen zu Riesenzellen.

Leber: Ausgeprägte Amyloidose aller größeren Gefäße. Im Gewebe kleinere Herde typischen Amyloides aus drusenartigen Zusammenlagerungen nadelförmiger Krystalle. Reaktionen: Jod, Jodschwefelsäure, Metachromasie positiv.

Darm: Zotten gut entwickelt, aber mit durchaus mäßigem Zellgehalt. Viele Lymphocyten, mittlere Menge von Plasmazellen, wenige Leukocyten.

Nebenniere: Besonders im Mark, dann in der Zona reticularis rundliche typische Amyloidherde der gleichen Beschaffenheit, wie sie im Lebergewebe angetroffen wird.

Oxydasereaktion nach *Schultze:* Leber, Niere, Milz negativ.

Maus Versuchsnummer 193. 48 Tage lang mit Nutrose gespritzt.

Milz: ausgesprochenes Pulpaamyloid. Milzknötchen noch zu beträchtlichem Teil aus lymphoblastischen Zellen. Rindenlager ausgesprochen lymphoblastisch.

Leber: im Giemsa schnitt außerordentlich buntes Bild. Leberzellen stark vakuolisiert und relativ schwach gefärbt. Daneben intensiv metachromatisches und reichliches Amyloid in Gefäßwänden und im Lebergewebe, besonders in der Nähe der Gefäße, aber ohne Kontinuität. Außerdem fleckige Herde tief basophiler

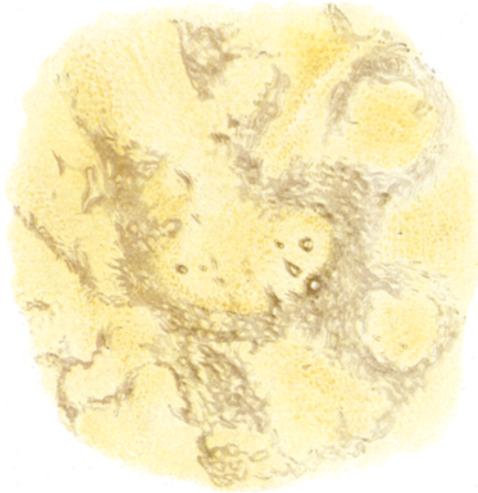


Abb. 35. Maus. Versuchsnummer 141. 48 Tage mit Nutrose 0,3 ccm im. gespritzt. Jodreaktion des perinodulär angeordneten Amyloides. Auch die Gefäße der Milzknötchen zeigen zum Teil deutliche amyloide Einlagerungen ihrer Wandung. Übersichtsbild.

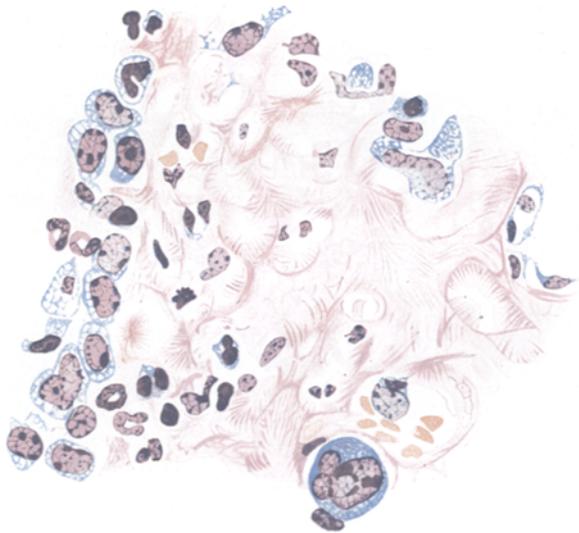


Abb. 36. Maus. Versuchsnummer 141. Vgl. Abb. 35 und 37. 48 Tage mit Nutrose 0,3 ccm im. gespritzt. Susa. Giemsa. Zeiß. Ap. Imm. 1,3 mm Komp.-Ok. 8. $\frac{2}{3}$. Milz. Einzelbild des perinodulären Amyloids. Bei bester Optik und Beleuchtung sieht man auch hier ganz deutlich die feinere Struktur des Amyloids, welches in Gestalt feiner Nadelchen an den Bindegewebsfibrillen abgelagert erscheint. Diese selbst erscheinen entsprechend auseinander gedrängt. Links sieht man die reichlich vertretenen lymphoblastischen Zellen, zum Teil groß und vakuolisiert, in Übergängen zu Megakarhyocyten. Im Bereiche des Amyloids liegen nur wenige Zellen, vielfach mit deutlich degenerierten Kernen, wobei auch Ansätze zu Teilungsschritten beobachtet werden.

Zellen z. T. mit großen, mäßig dunklen Kernen mit netzigem Chromatin. Anscheinend ausnahmslos *intracapillär* gelagert. Stellenweise gehäufte Mitosen, so daß das Bild dem Rindenlager der Milz sehr ähnelt, um so mehr, als hier und da Ring- und Hufeisenkerne, sowie auch weitere Übergänge zu leukocytären Zellen gruppenweise beobachten werden. Stellenweise bilden sich auch Riesenzellen. In der Leber finden sich einige abakterielle Nekrosen mit Leukocyteneinwanderung, in deren Bereich das Amyloid randwärts gut erhalten, mehr zentral dagegen seiner starken Metachromasie und deutlichen Struktur verlustig gegangen ist.

Maus Versuchsnummer 220. 65 Tage mit Nutrose gespritzt.

Milz: Sehr ausgebildetes Pulpaamyloid nebst geringer Beteiligung der Follikelgefäße unter starker Einengung der Follikel und der sie in früheren Phasen solcher parenteraler Ernährung regelmäßig verbindenden und in Andeutungen noch erhaltenen Zellstränge. Die lymphoblastischen Teile dieser Bildungen noch klar erkennbar, in ihnen neben noch nachweisbaren Mitosen auch starker zelliger Abbau mit Phagocytose tingibler Körperchen. Beträchtliche Hämosiderose! Eindringen von Capillaren in die zelligen Stränge.

Leber: mäßige Entwicklung von Amyloid. Geringfügige Infiltrate zelliger Art an größeren Gefäßen. Sie zeichnen sich hier durch vorwiegend myeloischen Charakter aus und liegen auch hier in sinuoes erweiterten Räumen unter Zusammendrängung und Atrophie benachbarter Leberzellen. Die eigentlichen Lebercapillaren, welche durch ihren Blutgehalt sich als durchströmt erweisen, sind im wesentlichen *frei* von den entsprechenden Zellen.

Maus Versuchsnummer 170. *Milzexstirpation*, danach 34 Tage lang mit Nutrose gespritzt.

Leber: *Amyloid* in sehr zahlreichen kleinen Herden aus drusen- oder wirbelartigen Nadelkrystallen, z. T. perivasculär. Einige Gefäße mit sehr fortgeschrittener Amyloidose der Wand. Kräftig entwickelte zellige Infiltrate, bes. um die Gefäße. Schon bei schwacher Vergrößerung sind Riesenzellen erkennbar, sowie der stellenweise fast rein myeloisch-leukocytäre Charakter der Infiltrate. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man unmittelbar daneben größere ringkernige Zellen mit teilweisem Verlust der Basophilie, in Übergang zu reifen leukocytären Zellen. An anderen Stellen der zelligen Anbildung vorwiegend Basophilie, plasmacelluläre Formen mit paranukleärer Vakuole. Amyloid in den Bereich leukocytärer Bildungen gelangt, büßt seine kräftige Metachromasie ein, wobei die Leukocyten sich den Amyloidklumpen charakteristisch anlagern oder sich strahlig zu ihnen ordnen. In den Zellagern finden sich reichliche Mitosen der Stammzellen. Auch hier ist eine akute Ausschüttung der gestauten Capillarbezirke nicht nachweisbar.

Maus Versuchsnummer 169. *Milzexstirpation*, danach 34 Tage lang mit Nutrose gespritzt.

Leber: Sehr starke *Amyloidose* der Leber mit Erkrankung der meisten Gefäßwände sowie zahlreichen einzelnen und zusammenfließenden frischen Herden.

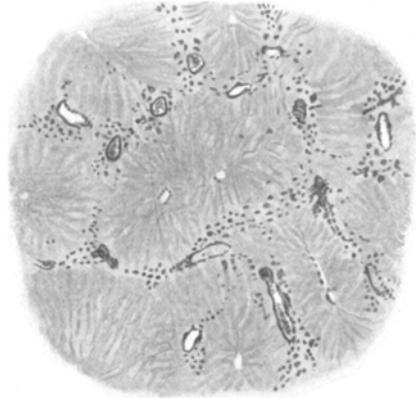


Abb. 37. Maus. Versuchsnummer 141. Vgl. Abb. 35, 36 und 38. 48 Tage mit Nutrose gespritzt. Jodreaktion des vorwiegend in der peripheren Läppchenzone sowie in den Gefäßwänden, weniger zentral im Läppchen und meist noch fleckig gelagerten Amyloides. Schwache Vergrößerung.

Um einzelne Amyloidherde reaktive Zellansammlung, wobei diese wieder abblassen. Zellreaktion in diesem Falle nur angedeutet aus lymphoblastischen Stammzellen, von denen viele in Mitose. Leberzellen in normalem Zustande.

In allen diesen Fällen war starke braune Jodreaktion sowie eine meist schmutzig blaugrüne Jodschwefelsäurereaktion nachweisbar. Dabei blieb der kristallinische Charakter erhalten.

Diese Versuche ergaben in voller Übereinstimmung mit der Erwartung, aus der heraus sie erdacht waren, in 100% der Versuchstiere binnen 30 Tagen etwa ein ausgeprägtes Amyloid.

Stimmte aber die Vorstellung, welche wir uns über die Beziehung der resorptiven Störung zur Amyloidose gebil-

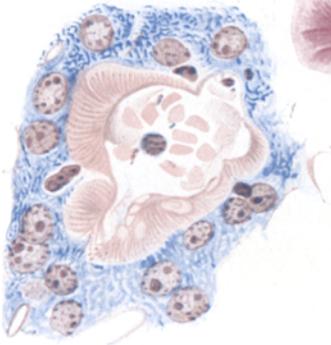


Abb. 38. Maus. 141. 48 Tage lang mit Nutrose 0,3 ccm sk. gespritzt. Die drüsi- gen Organe des Abdomens fallen makroskopisch durch ihre Größe u. Blässe auf. Mikroskopisch allgemeine Amyloidose. Das Bild gibt einen kleinen Amyloidherd der Lebergewebes wieder, welcher klar die Lagerung zwischen Capillarwand und Leberzellen sowie die Zusammensetzung aus kamm- und wirbelartig zusammengesetzten nadelförmigen Einzelgebilden erkennen läßt.

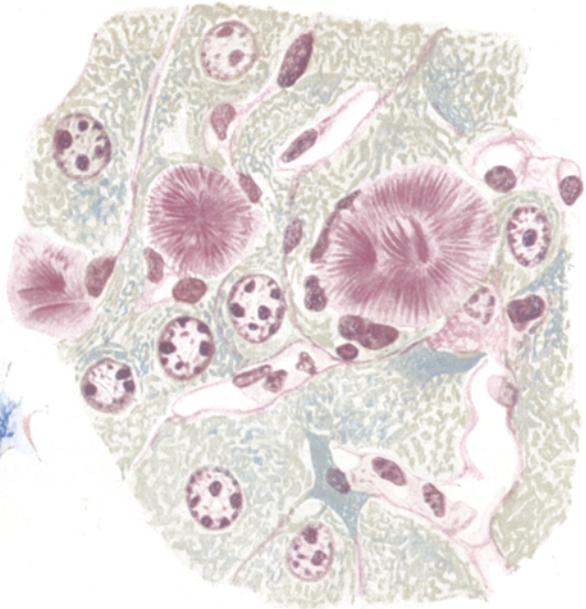


Abb. 39. Maus. Versuchsnummer 141. Siehe die Abb. 35—38. Frische Amyloidherde innerhalb der Leber. Die Capillaren sind örtlich durch die amyloiden Drusen zum Verstreichen gebracht. Die entsprechenden Capillarwandkerne sind zum Teil dunkel und langgestreckt. Typisch sieht man in der Nachbarschaft der Amyloidherde einzelne intensiv basophile Zellen. Optik Zeiss Ap. Imm. 3 mm. K.-Ok. 8. Susa. Giemsa.

Zeiss Ap. Imm. 3 mm. K.-Ok. 8. $\frac{2}{3}$.

det hatten, so mußte die Anschauung falsch sein, welche *Davidsohn* begründet hat, wonach die Milz in *notwendiger* Verknüpfung zur Amyloidose steht, indem sie die „Abscheidung des die Amyloidbildung bedingenden Fermentes“ bewirkt. Der *Ausschaltungsversuch* bestätigte diese Annahme, wie aus den beigegebenen Protokollen hervorgeht: die *Milzexstirpation verhinderte oder verzögerte die Amyloidose keinesfalls*.

Die amyloid erkrankenden Tiere halten sich lange Zeit ganz gut, schließlich jedoch zeigen sie deutliche Krankheitszeichen und sterben

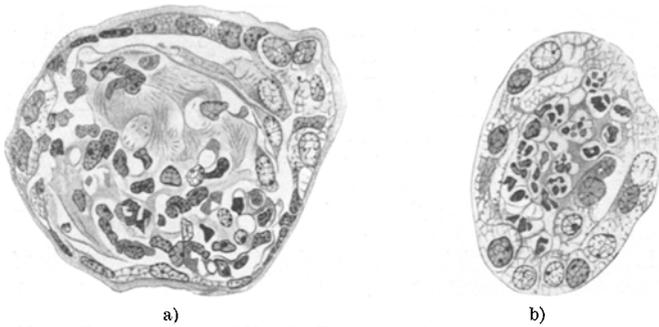


Abb. 40. Maus. Versuchsnummer 220. 66 Tage mit 0,3 ccm Nutrose täglich im. gespritzt. Susa. Giemsa. Optik Zeiss. Ap. Imm. 3 mm. Kom.-Ok. 6. $\frac{2}{3}$. Starkes Pulpaamyloid der Milz. Leber frei von Amyloid. Einzelne Herde in den Nebennieren. Nieren. Makroskopisch: Bis auf eine gewisse Blässe normal. Mikroskopisch: Starke *Eiweißausscheidung* in die Kanälchen, die zum Teil sehr beträchtlich erweitert sind. Vielfach sind die Epithelien der gewundenen Abschnitte grob vakuolisiert; an einigen Stellen (b) sind *Zylinderbildungen* vorwiegend aus Leukocyten nachweisbar. In zahlreichen Glomeruli (a) finden sich kleine Herde frischen Amyloides, die vielfach einen charakteristischen Bau zeigen.

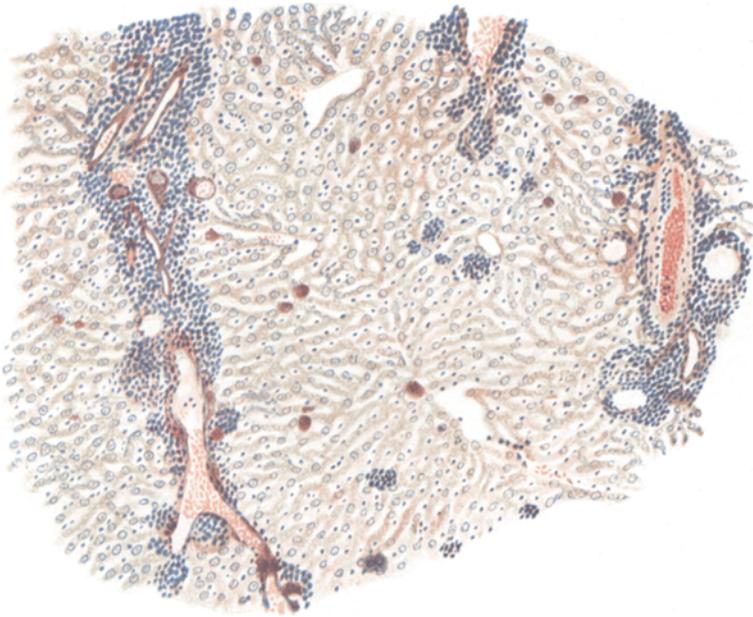


Abb. 41. Maus. Versuchsnummer 170. Vgl. Tab. IX. Tier wurde nach *Milzextirpation* 34 Tage lang mit Nutrose gespritzt. Charakteristisches Übersichtsbild der Leber. Leitz 3, Ok. 4. $\frac{5}{8}$. Zahlreiche kleine Amyloidherde erscheinen bei dieser Vergrößerung als rote Flecken im Lebergewebe. Fleckförmig im Lebergewebe, dann großartig in der Umgebung der stark amyloiden Gefäße finden sich zellige Bildungen, die — gleich dem hier ausgeschalteten Milzgewebe — teils den Charakter indifferenten Bildungsgewebes, teils aber ganz myeloischen tragen. Im unteren Rande des dargestellten Abschnittes sieht man daher auch zwei Megakarhyocyten.

dann bald. Ihre Sektion zeigt einen ziemlich typischen Befund. Die Milz ist stark vergrößert, oft dabei blasser als gewöhnlich, mit hell durchschimmernden Knötchen. Ihr Gefüge ist erhöht. Die Leber ist

gleichfalls groß, dabei aber nicht von der Farbe eines hyperämisierten Organs, sondern blasser, in die Farbe des Ockers spielend. Zuweilen zeigt sie einige helle Stippchen an der Oberfläche. Der Nierenbefund wechselt. Sie können ganz normal aussehen. In anderen Fällen sind sie vergrößert, helle, oft ausgedehnte gelbrötliche Stellen wechseln mit normal dunkelrot gefärbtem Gewebe. Der Thymus ist oft vergrößert. Sonst ist makroskopisch nichts Besonderes zu erkennen.

Sehr bemerkenswert ist die mikroskopische Untersuchung frischer Amyloidherde, besonders der Leber. An Stelle der viel geübten Methylviolett färbung hat sich uns die *Giemsafärbung* ganz hervorragend bewährt, weil sie die Metachromasie glänzend zum Ausdruck bringt und zugleich die gewebliche Struktur vollendet darstellt und recht haltbar ist. Das frische Leberamyloid, wie das der Nebenniere und Lymphknoten ist durch azurrote Metachromasie ausgezeichnet. Die jungen Herde treten zerstreut im Gewebe auf, nicht notwendig, aber häufig in der Nachbarschaft der großen Gefäßäste, die frühzeitig erkranken. Der einzelne Amyloidherd sitzt zwischen Leberzelle und Capillarwand, diese zunächst ganz leicht vorwölbend, später jedoch kugelförmig in die Lichtung eintreibend, so daß das ganze Capillar lumen von der amyloiden Masse ausgefüllt erscheint. Das Endothel umschließt dann den Herd wechselnd, deutlich als dünnes Häutchen. Der Herd selbst zeigt in allerjüngsten Stadien etwa die Gestalt eines kleinen Fächers nadelförmiger Krystalle. In etwas späterer Entwicklungsstufe stellt er sich *typisch als eine drusenartige Zusammenlagerung nadelförmiger Krystalle* dar. Die gleiche Struktur bleibt auch während der Jodreaktion deutlich erhalten. Perivascular an den größeren Gefäßen lagern sich gleichartige feine Nadelchen pallisadenartig den Bindegewebsfibrillen auf, und den gleichen Vorgang kann man bei sorgsamem Studium in Milz und Niere verfolgen, wo frühzeitig die amyloide Masse zusammensintert, so aber, daß der streifig unhomogene Charakter oft sehr deutlich erhalten ist. Diese Verhältnisse werden noch mit moderner Methodik untersucht und in anderem Zusammenhang dargestellt werden. Bevor nicht röntgenspektrographische Untersuchungen genaueren Aufschluß über die amorphe oder feinkrystallinische Struktur auch der nicht mikroskopisch ohne weiteres krystallinischen Amyloideinlagerungen vermitteln, kann man nicht entscheiden, ob vielleicht, was immerhin denkbar ist, verschiedene Gewebssorte verschieden speichern, oder ob während des Alterns des Amyloides an bestimmten Orten eine Umwandlung einer krystallinischen in die Gelform stattfindet. Sicher ist jedenfalls, daß einmal Leber, Nebennieren, Lymphknoten auf das deutlichste die krystallinische Ablagerungsform erkennen lassen, daß andererseits Milz, Nierenglomeruli, öfter auch die adventitiellen Gefäßschichten sie nie so deutlich, aber oft genug stellen-

weise angedeutet erscheinen lassen. Jedenfalls ergibt dieser schwache, aber als solcher sichere Befund, daß auch an diesen Stellen der krystallinische Abscheidungsvorgang stattfinden kann und stattfindet. Untersucht muß jedoch werden, ob die scheinbar homogenen Abschnitte der amyloiden Einlagerung, wie es zuweilen in der Milz aussieht, durch Zusammensinterung solcher erhaltener, nur verdeckter Krystallstrukturen entsteht, oder ob tatsächlich eine Umwandlung einer primär krystallinischen Struktur in die Gelform eintritt, oder ob schließlich neben einer krystallinischen auch eine amorphe Ablagerung zustande kommen kann. Auch diese letzte Möglichkeit kann durch Beispiele aus der anorganischen Welt belegt werden (vgl. *Freundlich*, *Capillarchemie* 1922). Auch im *Darm*, der bei den enteralen Fällen häufig erkrankt, stellt sich das Amyloid zuerst so dar, daß vielleicht etwas verbreiterten Bindegewebsbündeln pallsaden- oder büschelförmig die feinen Nadelchen aufsitzen. Hier aber ist die Metachromasie nicht so deutlich. Fortgeschrittenere Stellen zeigen ein ähnliches Bild, wie wir es in der Milz zu sehen gewohnt sind. Die einzelnen Herde sind auch hier nicht ineinander fließend, und treten durch ihre kräftige Jodreaktion am frischen Material sehr gut hervor. Diese ist im übrigen in der Milz, Leber, Niere, sowie in den befallenen Lymphknoten besonders bei frischer Untersuchung sehr deutlich; an Milz und Leber ist meist die Jod-Schwefelsäurereaktion gleichfalls positiv.

Während das Amyloid in der Leber nicht ganz regelmäßig verteilt ist, tritt es in der Milz zunächst *ausgesprochen perijollikulär* auf, während innerhalb der Knötchen höchstens die Gefäße eine meist nicht sehr stark entwickelte amyloide Infiltration der Wand zeigen. Fortgeschrittene Fälle zeigen natürlich diffuses *Pulpaamyloid*.

In der Niere befällt das Amyloid zunächst in Gestalt zahlreicher kleiner Herde die Glomeruli; öfter derart, daß im gleichen Knäuel mehrere Herde festgestellt werden. Hier ist die Metachromasie schwächer, die Jodreaktion dagegen fällt kräftig aus. Primär folgt die Einlagerung genau dem gleichen Typus, den wir in Leber und Nebenniere finden: feinste Nadelchen setzen sich büstenförmig der Basalmembran an, oft, wie es scheint, sogar nach beiden Seiten hin. Schnell tritt Versinterung auf und es kommt zu typischer Verödung. Man findet schon sehr frühzeitig in den Fütterungsversuchen mikroskopisch Albuminurie deutlichen Umfanges. Bei ausgebildetem Amyloid sieht man zuweilen auch metachromatische Färbungen des ausgeschiedenen Eiweißes, wie sie zuweilen auch beim Menschen berichtet wurde (z. B. *Heubner*, *Lehrb. d. Kinderheilk.* 2, 502. 1911). Schlüsse sind aus diesem färberischen Verhalten natürlich nicht ohne weitere Untersuchungen zulässig. Es sei aber auf die früheren Erwähnungen hingewiesen, daß z. B. Eiereiweiß in den Urin übertritt (*Cl. Bernard, v. Noorden*). Hier-

über soll später berichtet werden. Da auch in der Niere die zellige Reaktion sich zu der amyloiden Ablagerung gesellt, ergibt sich hier aus tubulären Hypersekretionen, zweifelsfreien Schädigungen einiger, oft beträchtlicher Kanälchenabschnitte, interparenchymalen, meist dem eigentlichen Interstitium angehörigen Wucherungen von Zellen, teils fibroblastischen, mehr noch plasmacellulären Typus, Kanälchenweitungen und andererseits Regeneraten zusammen mit der Erkrankung der Glomeruli ein Bild, welches den menschlichen „Amyloidschrumpfnieren“ frühen Zeitpunktes sehr ähnelt. Man kann für die Maus feststellen, daß die eingehend erörterten zelligen Bildungen und die amyloide Ablagerung unabhängige Vorgänge sind, wenn es auch durchaus wahrscheinlich ist, daß sie irgendwie der gleichen Ursache zuzuschreiben sind. Darüber sind aber vorläufig noch keine Spekulationen am Platze.

Merkwürdigerweise ist diese Struktur des Amyloides bisher nicht recht gewürdigt worden, obwohl unzweifelhaft Beobachtungen von *Schuster* und vor allem *M. B. Schmidt* (Dtsch. Pathol.-Ges. 1904) den gleichen Gegenstand betreffen. Die von diesem Autor abgebildeten aufgefranzten Grenzsäume sind sicher nichts anderes als der Ausdruck einer vielleicht schlecht konservierten kristallinen Struktur. Tatsächlich ist jedoch die Kenntnis dieses eigenartigen Verhaltens viel älter, wie ich nachträglich aus dem Referat von *Lubarsch* (Ergebn. 1899, 4. Jahrg., Hyaline und amyloide Degeneration) ersehe. *Maximow* hat bereits für die Pferdeleber den kristallinen Bau der Amyloidmassen angegeben, „indem die amyloiden Schollen an der Peripherie mit deutlichen Amyloidreaktion gebenden Nadeln und Borsten besetzt sind“. Er macht bereits die entsprechende Angabe für die menschliche Leber. Er ist Unglauben begegnet, und die Tatsache ist in Vergessenheit geraten. Aber die Untersuchung frischen Materials schließt jeden Einwand gegen die Fixierung *vitales* Strukturen in unserem Falle und damit auch wohl ganz allgemein aus.

Krystallinische Ablagerungen von Eiweiß sind in Fülle bekannt geworden. Meistens handelt es sich um *intracelluläres Vorkommen*. Sie werden seit langem den Dotterelementen nahestellt. „Das Auftreten der Krystalloide bei reichlicher Ernährung, namentlich in den Aleuronkörnern der Samen und in den Winterknospen, ihr allmählicher Schwund bei Inanitionserscheinungen der Zellen, vor dem Absterben des betreffenden Teiles und namentlich in den keimenden Samen, lassen keinen Zweifel darüber aufkommen, daß sie als echte Reservestoffe der pflanzlichen Zelle, als Eiweißansatz innerhalb derselben, angesehen werden müssen“ (*Gurwitsch*, Morphol. u. Biol. d. Zelle, S. 141. Jena 1904).

Eine sehr ausführliche Besprechung der Eiweißkrystalle im Organismus findet sich bei *Czapek* (Biochemie der Pflanzen 2. 1920) und bei

Meyer (Analyse der Zelle 1920). Es verdient hervorgehoben zu werden, daß *Meyer* auf die bedeutungsvolle Rolle gerade der *Trichiten* hinweist, dieser dünnen, haar- oder nadelförmigen Krystalle, die auch in den Amyloidherden so auffallen. „Die Trichitenbildung spielt beim Aufbau der Stärkekörner, wahrscheinlich auch beim Aufbau pflanzlicher und tierischer Zwischensubstanzen und anderer Stützgebilde aus Kohlenhydraten oder Eiweißstoffen eine Rolle“ (S. 43/44).

Während nach den Ausführungen von *A. Meyer* bei den Pflanzen und vielfach auch beim Tier die Krystallbildung sich innerhalb der Zelle vollzieht und ihrer steten Regelung somit unterworfen erscheint, läuft hier der Prozeß der amyloiden Krystallisation anscheinend rein extracellulär ab, er erdrosselt, wie man leicht sehen kann, die umschlossenen Zellen, indem er ihnen die wichtigsten Lebensbedingungen des Säftestromes und der Sauerstoffversorgung sperrt, so daß schließlich nur die anspruchlosesten Bindegewebszellen in verkümmerte Form sich innerhalb der amyloiden Einlagerungen halten können.

Wir stehen also zunächst vor einer neuen Tatsache, die nur insoweit zu älteren gesicherten Vorstellungen in nähere Beziehung rückt, als die enge Verknüpfung des Krystallisationsphänomens mit Stoffwechselfvorgängen hier wie dort gegeben zu sein scheint. Sollen wir jetzt den Versuch unternehmen, die bisherigen Vorstellungen über Genese und Wesen des Amyloides mit unseren ganz regelmäßigen und daher wohl gleichfalls gesicherten Befunden in Einklang zu bringen, so geraten wir leicht in Verlegenheit.

Der Umstand, daß auch das Fibrin in nadelförmigen Krystallen ausfällt, hilft uns nicht unmittelbar weiter, denn er zeigt uns nur, daß Krystallisationen *nach* fermentativen Einwirkungen ablaufen können. Die Möglichkeit erscheint aber auch gegeben, daß eine derartige Krystallisation *ohne* fermentative Einwirkung durch örtlich bedingte Änderung der Lösungsbedingungen in Solform befindlicher Körper stattfindet.

Ich habe die *gleiche* Form amyloider Ablagerung bei Streptokokkeninfektionen, Carcinom, bei Fütterung mit Eiern, Käse und bei Einspritzung von Käsestoff an Mäusen gesehen. Dies ist unzweifelhaft sehr auffallend. Ich hoffe, daß die fortgesetzte serologische Forschung uns weiter bringen kann. Es braucht aber kaum betont zu werden, daß die bisherigen Angaben, insbesondere von *Raubitschek*, noch keinerlei Schlüsse zulassen, wie dies auch aus der kritischen Besprechung von *Pick* hervorgeht (Biochemie der Antigene in *Kolle-Wassermann I*, 718, 2. Aufl.). Die Gleichförmigkeit der amyloiden Ablagerung aus so verschiedenen ursächlichen Zusammenhängen könnte darauf beruhen, daß entweder das resorbierte Material bei den Fütterungsversuchen ebenso wie die infektiös-toxische Schädigung *den Körper*

veranlassen, aus eigenem, natürlich gleichbleibendem Bestande den amyloiden Körper zu bilden, den wir als eiweißartig ansehen; oder die verschiedenen Eiweißstoffe krystallisieren unter den geweblichen Bedingungen gleichartig, falls der krystallinische Stoff nicht ein *identischer* Bestandteil der in Betracht kommenden Körper ist; oder sie werden vom Körper unter Zuhilfenahme irgendwelcher sonst gebotenen Substanzen zur Krystallisation gebracht, derart, daß daraus sich die EINFÖRMIGKEIT ergibt.

Eine Entscheidung erscheint im Augenblick nicht möglich. Wir kommen vielleicht in der Erkenntnis weiter, wenn wir feststellen, was *nicht* der Fall ist. Die Vielfältigkeit der genetischen Beziehungen des Amyloides, wie sie aus zahlreichen experimentellen Arbeiten bekannt sind, sprechen von vornherein sehr gegen eine engumgrenzte infektiöse Entstehung. Sie wird neuerdings wieder von *Frank* (Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 67) vertreten. Seine Anschauung widerspricht der einfachen älteren Tatsache, daß bei der Maus auch ohne bakterielle Einwirkung, z. B. bei Tumoren, Amyloid auftreten kann, ebenso den Experimenten, in denen Amyloid auf dem Boden abakterieller Eiterungen entstand (*Czerny, Lubarsch* u. a.). Meine eigenen Versuche widersprechen gleichfalls völlig den Vorstellungen *Franks*. Es kann keine Rede davon sein, daß „das Plasmaeiweiß der häufig phagocytierten roten Blutkörperchen in den amyloiden Massen aufgeht“ (*Frank*). Die Jodbräunung sowohl mortifizierter Zellen wie normaler Erythrocyten hat natürlich nichts mit der Entstehung des Amyloides zu tun. Zahlreiche Eiweißstoffe bräunen sich mit *Lugol*-scher Lösung. Eine auch nur einigermaßen chemische Gleichsetzung läßt sich natürlich mittels der Amyloidreaktionen *nicht* erzielen. Wie so oft in der Biologie, genügen sie unseren Anforderungen im *Rahmen* der anderen, insbesondere morphologischer Tatbestände. Dasjenige Bild, welches *Frank* an den Anfang seiner Amyloidreihe stellt, bedeutet zweifellos nicht mehr als eine bakterielle Nekrose. Ich vermag nicht einzusehen, wie solche Veränderungen mit einwandfreiem Amyloid zusammenhängen könnten. Es kann für das Mäuseamyloid mit Sicherheit gesagt werden, daß es nicht geeignet erscheint, die Lehre von der „amyloiden Zelldegeneration“ aufleben zu lassen. Trotz alledem mag in gewissen Grenzen der vorsichtige Standpunkt *M. B. Schmidts* zu Recht bestehen, der nicht alle Bilder von amyloider Reaktion einzelner Zellen für Täuschungen hält. Ich glaube auch ganz vereinzelt Zellen gesehen zu haben, die granuliert waren und wenigstens eine metachromatische Reaktion zeigten. Aber sie können keineswegs als beweisend für die Möglichkeit amyloider Zellveränderungen gelten, da der Möglichkeiten einer Täuschung sehr viele sind; Beweise in positivem Sinne fehlen ganz, und solche Bilder sind ganz außerordent-

liche Seltenheiten. Sie verschwinden ganz und gar gegenüber der Fülle von Beobachtungen, die man in dem dargelegten Sinne jeder Zeit anstellen kann.

Die Beobachtungen bei der Maus sprechen sehr im Sinne der *Wichmannschen* Ausführungen, denen zufolge die Bindegewebsfasern nicht eigentlich amyloid werden, sondern nur durch Anlagerung des eigentlichen Amyloids in dieser Weise verändert erscheinen. Hierüber werden die feineren physikalischen Strukturuntersuchungen vielleicht weiteren Aufschluß erteilen.

Die Angaben *Leupolds* über die Bedeutung der Schwefelsäure für die amyloide Ablagerung sind durch die Angaben *Eppingers* (Biochem. Zeitschr. 1922) in ihrem erklärenden Wert zunächst zweifelhaft geworden.

Wenn immer wieder die Unmöglichkeit einer Rückbildung des Amyloides betont wird, so ist dieser Angabe gegenüber zu betonen, daß wir darüber *gar nichts Sicheres* wissen. Es könnte auch hier sehr wohl gelten: *Cessante causa, cessat effectus*. Bereits in der Diskussion zu dem Referat von *Schmidt* hat *Litten* hervorgehoben, daß man „ätiologisch durchaus nicht immer in der Lage ist, selbst für weitverbreitete Fälle allgemeiner amyloider Degeneration stets die Ursache nachzuweisen, selbst bei noch so sorgfältiger Untersuchung“. Es könnte also sehr gut so sein, daß die autoptisch sichergestellten Fälle von Amyloid stets noch unter der Einwirkung der ursächlichen Schädigung stünden. Diese Annahme hat vielmehr Wahrscheinlichkeit, als ihr Gegenteil. Jedenfalls kann die Forschung nur Gewinn daraus ziehen, wenn sie nicht jeden unerklärten Amyloidfall durch eine Syphilis „erklärt“. *Nowak* vertritt die Meinung, daß anomale Dickdarmfermentation, welche bei chronischer Erkrankung der Schleimhaut vor sich geht, von großer Bedeutung ist. Obwohl, wie *Lubarsch* in dem erwähnten Bericht ausführt, ohne bindenden Beweis vorgebracht, besitzt diese Anschauung doch in Hinsicht auf unsere neuen Ergebnisse erhebliche Bedeutung. Erwähnt sei nur die gelegentliche Bemerkung *Rössles* zu dem Vortrag von *Raubitschek* (Verhandl. d. Pathol. Ges. 1910, S. 273), man müsse ein „Antiamyloidserum“ auch gegen Nahrungseiweiß präzipitieren. Dieser sehr interessante Hinweis hat meines Wissens aber zu keinem praktischen Ergebnis geführt.

Während bei allen bisherigen natürlich und künstlich erzeugt beobachteten Fällen von Amyloidose der kausale Zusammenhang ein unklarer und sicherlich sehr indirekt vermittelter war, läßt sich für unsere enteralen und parenteralen Experimente zur Erzeugung der gleichen Krankheit geltend machen, daß hier der Weg zwischen Ursache und Wirkung ein sehr viel näherer ist. Damit ist natürlich nicht behauptet, daß diese eigenartige Form der Abscheidung eines überschießend in den Kreislauf eindringenden Eiweißkörpers geklärt wäre. Im Gegen-

teil, wir kommen jetzt dazu, eigentlich erst das Problem scharf zu umschreiben.

Die Gesamtheit unserer Beobachtungen über die Entstehung des Amyloides, sowie auch über die anderen diffus im Körper zerstreuten rein zelligen Folgen parenteraler Anwesenheit abbaubedürftiger Eiweißbestandteile reichen in das Gebiet der „*Albuminkrankheiten*“ *Vaughans* (vgl. 1914, Die Phänomene der Infektion in *Weichardts* Ergebnissen). Er faßt darunter *alle* Gesundheitsstörungen zusammen, „welche durch parenterale Einführung von körperfremden Proteinen, ob lebend oder tot, organisiert oder nicht, herbeigeführt werden“. Ich möchte diesem Gedankengang nicht weiter nachgehen. Er gibt mir aber Gelegenheit, davor zu warnen, eine irgendwie einseitige Auffassung vom Wesen des Amyloides an die Stelle der heute herrschenden Unklarheit zu setzen. Das Amyloid ist die Folge einer Störung im intermediären Eiweißstoffwechsel. Ob diese an der Wurzel — der Darmresorption — oder irgendwo sonst im Körper stattfindet, ist wohl sicher belanglos, wie schon aus der reinen Erfahrung über die Syndrome des Amyloides hervorgeht. Alle weitere Aufklärung hat zur Voraussetzung, daß wir das *Wesen der Störung* schärfer erfassen.

Die Eiweißnatur des Grundstockes des Amyloids (*Friedreich* und *Kekulé*, *C. Schmidt* u. a., vgl. bei *Neuberg* Pathol. Ges. 1904, S. 19), seine in den meisten Fällen typische Lagerung in bestimmten, besonders befallenen Organen und seine primär krystallinische Ablagerung bilden die Grundlage unserer Kenntnis um das Amyloid.

Ich habe mich bemüht, in dieser Arbeit auseinanderzusetzen, daß die mannigfachen Reaktionen, sofern sie ein gewisses als normal anzuerkennendes Maß überschreiten, höchstwahrscheinlich damit zusammenhängen, daß abbaubedürftiges Material die Schwelle des Darmes unrechtmäßig überschreitet, sei es durch Versagen des regulierenden Darmabbaues oder, weil wir selbst es bewußt parenteral einverleibt haben. Ich konnte ganz das gleiche für das Amyloid erweisen, und bin daher zu der Auffassung gelangt, daß *das Amyloid eine besondere und bei der Maus besonders leicht eintretende Form krystallinischer Ausscheidung nicht regelrecht abgebauten Eiweißstoffes jenseits der Gefäßwand darstellt. Sie kann — ohne daß dies sicher zu entscheiden ist — mit der Wirksamkeit jenseits der Intima allfälliger Koagulasen des Gewebes oder der Gefäßwandschichten zusammenhängen. Dies würde etwa der Formulierung Schmidts entsprechen. Der Zusammenhang zwischen der abgelagerten Masse (eine amyloide Degeneration kann als solche nicht als irgendwie gesichert anerkannt werden) und dem resorbierten bzw. parenteral eingeführten Stoff ist wahrscheinlich ein unmittlbarer. Hier kann die einfach mikroskopische Erforschung nicht weiter.*

Es liegt aber jetzt sehr nahe, daran zu denken, daß bei allen bisher experimentell hervorgerufenen Amyloidosen *erhöhte Resorption eiweißreicher Materials eine ganz beträchtliche Rolle spielte*. Für das Carcinom wurde bereits besonders darauf hingewiesen. Für die menschlichen Fälle kaverner Tuberkulose der Lungen kann auch kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß dieser Zusammenhang möglich ist. Es muß bedacht werden, daß bisher der unmittelbare Anreiz zu entsprechenden, technisch durchaus durchführbaren Untersuchungen fehlte. Daß sich die Fälle von Amyloid nach aseptischen Eiterungen und vollends bei jeder konsumptiven Infektion und Intoxikation hier zwanglos einreihen, ist klar.

So haben wir eine Mehrheit von Ursachen einer Amyloidose beim Versuchstier und beim Menschen, von denen mit Sicherheit keine unmittelbar wirkt. Auf der anderen Seite eine ganz regelmäßige eiweißresorptive Amyloidose, die besonders unter den Bedingungen parenteraler Zufuhr jede gewünschte Sicherheit des Auftretens zeigt. Drittens schließlich den Umstand, daß derartige parenterale Eiweißresorptionen gerade bei den amyloidogenen „Ursachen“ anscheinend in allen Fällen nachweisbar sind. *Daraus scheint sich mir die Möglichkeit des gezogenen Schlusses zu ergeben, wonach das Amyloid schlechthin einer abnormen Bewältigung abnorm kreisender Eiweißstoffe verschiedener Herkunft durch krystallinische paravasculäre Ablagerung seinen Ursprung verdankt.*

Das Hypothetische in dieser Beweisführung ist ausdrücklich hervorgehoben. Ich habe mich nur deshalb schärfer gefaßt, weil ich die Fragestellung für die weitere Arbeit verschärfen wollte. Ich glaube aber, daß die Ableitung genug des Tatsächlichen enthält, um eine erneute Erforschung der Amyloidfrage einzuleiten.

Der wesentlichste Fortschritt liegt in der *Sicherheit der Amyloid-erzeugung durch parenterale Zufuhr von Casein*. Die vergleichende Durchforschung verschiedenartigster Proteine wird erweisen, welche überhaupt dazu imstande sind, Amyloid zu erzeugen. Dies ist auch für die amyloidogene Wirkung verschiedenartiger Krankheiten und verschiedener örtlicher Ansiedlung bestimmter Krankheiten vielleicht prinzipiell bedeutungsvoll. „Daß durch die nun endlich gelungene experimentelle Erzeugung von Amyloid keine größere Klarheit über zahlreiche Fragen der Amyloidartung erzielt wurde, liegt, wie ich schon früher betont, daran, daß wir es noch nicht in der Hand haben, Amyloidartung mit Regelmäßigkeit und zu annähernd bestimmbarer Zeit zu erzeugen“ (*Lubarsch 1899*).

Die Verfolgung der Wirkungen einer nach Menge oder Zusammensetzung nicht dem Organismus entsprechenden Nahrung hat uns tief in das Gebiet der Pathologie geführt. Lautete die selbstgestellte Aufgabe *Goldmanns*, die Bedeutung bestimmter Zellen für

Ernährung und Resorption sicher zu umschreiben, so hat sie sich als nicht voll lösbar erwiesen. Die Kontinuität geweblicher Leistungen, die Synergie differenzierter Zellen, ist wieder klar geworden. Wenn auch pathologisch nach Art und Umfang, haben sich die Folgen, welche wir beobachtet haben, dennoch als wertvolle Gleichnisse normalen Geschehens erwiesen. Wir haben wenigstens einen Ausblick auf die Möglichkeit erhalten, formale Zustandsbilder indicatorenhaft zu werten für allgemein pathologisch wichtige funktionelle Abläufe. Dabei haben wir auch einen vertieften Einblick erhalten in die Regeln, denen die Farbstoffverteilung im Körper unterliegt. Der gesamte intermediäre Ernährungsapparat, insbesondere der reticulo-endotheliale Stoffwechselapparat hat zugleich eine neue Beleuchtung erfahren, indem er den Speichernieren der Wirbellosen zur Seite gestellt wird. Die Beziehung lympho-leucoeytärer Wucherungen zu Stoffwechselstörungen ist im Prinzip sichergestellt worden. Als parallele, aber gänzlich andersgeartete Folge des parenteralen Kreisens abbaubedürftigen Eiweißmaterials wurde neben cellulären Reaktionen, die das große Gebiet des Lymphatismus und der jugendlich myeloiden Reaktion umfassen, das Amyloid erkannt.

So hat uns die Vertiefung in unsere Aufgabe in vielen Einzelheiten von dem Wege *Goldmanns* fortgeführt. Schließlich haben sich mehr Fragen zur Beantwortung neu ergeben, als wir selbst beantworten konnten. Dies kann aber als das wertvollste Vermächtnis *Edwin Goldmanns* angesehen werden. Ich hoffe, daß es trotz aller Härten der Zeit mit Hilfe seiner Nachfahren gelingt, die angedeuteten Spuren zu neuer, auch praktisch wichtiger Erkenntnis in eigener Werkstatt zu verfolgen. Damit werden wir vielleicht den großen ärztlichen Zielen näher kommen, welche *Goldmanns* Leben seinen Inhalt gegeben haben.

Wenn diese Arbeit nach langer Vorbereitung und dennoch in so vielem unfertig der Öffentlichkeit übergeben wird, so finde ich den Mut dazu, durch eine stete und enge Zusammenarbeit mit Herrn Geheimrat Lubarsch, dessen Erfahrung und Zuspruch diese Arbeit durch äußere und innere Klippen geleitet hat. Ich möchte sie ihm daher dankbarst zueignen, weil sie mit unzureichenden Mitteln zwar, aber doch guten Willens Zielen nachgeht, die er selbst mit großer Vorsicht oft genug gewiesen hat.

Ich danke meinen Mitarbeiterinnen, Fräulein *Prinz* und Fräulein *Kuchler*, die nach dem leider vorzeitigen Ausscheiden von Fräulein *Schmelcher* mit großer Aufopferung sich dafür eingesetzt haben, daß eine so umfangreiche Arbeit in verhältnismäßig kurzer Zeit bewältigt werden konnte. Die mühevoll Aufgabe der bildmäßigen Darstellung hat Herr *M. Landsberg*, Berlin, übernommen und in oft bewährter Weise gelöst.
