

# Über chronische Proteinvergiftung und die durch sie bewirkten Veränderungen der Organe.

## (Experimentelle Untersuchungen.)

Von  
Prof. F. Pentimalli, Rom.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. August 1929.)

Es ist seit langer Zeit bekannt, daß die Proteinsubstanzen tierischer oder pflanzlicher Herkunft, welche, ohne zur Gruppe der bakteriellen Exotoxine zu gehören, Antigeneigenschaften besitzen, primär atoxisch sind und sich von den eigentlichen Toxinen außerdem noch unterscheiden durch den Verlauf ihrer Reaktion mit Antikörpern in vivo und die typische Allergieform, die sie in den Organismen hervorrufen. Sekundär jedoch, d. h., wenn die Möglichkeit eines erneuten Eindringens dieser Substanzen in den Blutkreislauf gegeben ist, wird das Produkt ihrer Reaktion mit den Antikörpern außerordentlich giftig, was besonders durch die anaphylaktischen Erscheinungen bewiesen wird. Das Anaphylaktogen wird durch jede auch nur geringfügige Zersetzung der Proteine zerstört; denn es ist bisher nicht gelungen, wirkliche und spezifische anaphylaktische Erscheinungen mit Derivaten oder Grundbestandteilen von Proteinsubstanzen hervorzurufen. Möglicherweise finden sich jedoch zwischen dem unzersetzten Proteinmolekül und den ersten noch sehr komplizierten Spaltungsprodukten, z. B. den sog. sekundären Albumosen, Zwischenstufen, welche den Antigencharakter (*Zuntz*) bewahren. Gleichzeitig mit dem Antigencharakter verliert das Proteinmolekül durch die Zersetzung jedoch auch seine ursprüngliche Ungiftigkeit, denn es ist bekannt, daß die Derivate der Proteinsubstanzen, von den Peptonen bis zu den Polypeptiden, mehr oder weniger primär giftig für die Organismen sind, und daß nur die letzten Polypeptide und die Aminosäuren, also Moleküle von einfacher Konstitution, bei denen der kolloidale Zustand aufhört, von neuem indifferent werden. Wenn auch *Burrows* und *Neumann*<sup>1</sup> beim Studium des Zellstoffwechsels in vitro an Zellkulturen gefunden haben, daß der Zusatz von Aminosäuren das Zellwachstum bis zum Absterben der Kulturen inhibiert, so läßt sich doch immer noch annehmen, daß die bei diesen Experi-

<sup>1</sup> *Burrows* und *Neumann*, J. of exper. Med. **25** (1917).

menten beobachtete Wirkung auf Rechnung eines Wechsels in der Reaktion des Mediums zu setzen sei, welches durch Zusatz der Aminosäuren sauer geworden war. So läßt sich annehmen, daß an den beiden Endpunkten der Kette die ersten und letzten Glieder nicht primär schädlich für den Organismus erscheinen, in welchen sie eindringen. Von den Aminosäuren ist es bekannt, daß sie im normalen Organismus mit großer Leichtigkeit verbrannt werden, sobald sie ins Blut gelangen, und daß die Bedingungen für ihre Anhäufung in den organischen Flüssigkeiten gegeben sind entweder durch eine Steigerung der autolytischen (toxischen) Prozesse in den Geweben oder durch eine Herabsetzung des Desamidationsvermögens der Gewebe oder der Leber, ist doch die Desamidation ein Prozeß, der der Verbrennung der aliphatischen Reste der Aminosäuren vorhergeht. Schwerer zu erklären ist die primäre Ungiftigkeit der heterogenen auf parenteralem Wege in den Organismus gebrachten Proteine, für welche man annehmen muß, daß entweder der Adsorptionskoeffizient ihre Fixierung im Zellplasma nicht gestattet, oder daß auf die geschehene Fixierung keine weitere, wenigstens keine sofortige spezifische Wirkung folgt, denn die Steigerung der Stickstoffausscheidung nach der parenteralen Einführung von heterologen Proteinen, welche großenteils, wenn nicht ausschließlich von der Zersetzung der eigenen Proteine des behandelten Organismus herrührt (*Schittenhelm*), weist deutlich auf eine im Stoffwechsel des Tieres erfolgte Störung hin. Man dürfte deshalb eigentlich nicht von primärer Ungiftigkeit der heterogenen unzersetzten Proteine sprechen, sollte vielmehr den sehr großen Unterschied in der Giftigkeit der verschiedenen Proteine in Betracht ziehen, und ebenso die Tatsache, daß ein scheinbar unschädliches Protein in größeren Dosen letal wirken kann, welche Unterschiede zurückzuführen sind auf die verschiedene Fixierungsfähigkeit der Proteinmoleküle und auf die verschiedene Empfindlichkeit des Protoplasmas für die einzelnen Proteine.

Während diese Erfahrungen über die primäre und sekundäre Giftigkeit der Proteine, soweit sie die Beziehungen betreffen, welche einige Krankheitszustände zur Anaphylaxie, d. h. zu einer *akuten* Proteinvergiftungserscheinung haben (Serumkrankheit, Ernährungsidiosynkrasien, Heufieber, Eklampsie, Symptomatologie der Infektionskrankheiten), ist dagegen die Wichtigkeit einer *chronischen* Proteinvergiftung für die Pathologie noch wenig bekannt. Die akute Vergiftung mit Proteinen oder Derivaten solcher (Peptone) ist eine auffällige, von verhältnismäßig leicht zu beobachtenden funktionellen Störungen begleitete Erscheinung; aber im Organismus können chronische Proteinvergiftungszustände stattfinden, welche der schweren, von ihnen verursachten Folgen wegen nicht weniger wichtig sind, während unsere Kenntnisse über sie äußerst spärlich sind. Die wichtigsten Krankheitszustände

des Menschen, in denen sich die Bedingungen einer Vergiftung durch heterogene Proteinsubstanzen feststellen lassen, sind:

a) Störungen des cellulären qualitativ unvollständigen Stoffwechsels mit Hineingelangen von Zwischenprodukten in den Blutkreislauf, welche den nötigen Spaltungsgrad nicht erreichen.

b) Quantitative Stoffwechselstörungen mit Eintritt zu großer Mengen von an sich normalen Stoffwechselprodukten, welche ebenso schädlich für den Organismus werden können.

c) Ernährungsstörungen infolge von ungenügender oder gestörter Funktion der Darmzellen: in allen Lebensaltern, besonders aber in der Kindheit.

d) Degenerationerscheinungen an den Geweben; eiterige Verschmelzung von Geweben; Resorption von Exsudaten und hämorrhagischen Extravasaten; Gewebszerstörung durch Trauma oder Verbrennung usw.

e) Leukämische Prozesse und Tumoren.

f) Infektionskrankheiten.

Jede dieser Gruppen, zu denen man nach den modernen Anschauungen (*Lubarsch*) wie auch nach meinen eigenen Forschungen noch den lymphatischen, den thymisch-lymphatischen und vielleicht auch den rachitischen Zustand hinzufügen muß, würde eine gesonderte Behandlung erfordern, die an anderer Stelle geschehen wird; hier begnüge ich mich damit, anzudeuten, daß in jedem der erwähnten Zustände die Wirkungen auf den Organismus sich leicht bald auf die Einführung von heterogenen denaturierten oder in Zersetzung begriffenen Proteinen, bald auf die Bildung solcher im Organismus selbst zurückführen lassen.

Abgesehen von der Verschiedenheit des chemischen Krankheitsbildes, welches von der Natur des einzelnen Krankheitsprozesses abhängt — je nachdem dieser hauptsächlich auf das eine oder andere Organsystem und durch die zwischen allen Organen und Systemen eines Organismus bestehenden funktionellen Korrelationen auch auf nicht primär affizierte Organe wirkt —, haben die pathologischen Zustände, von denen ich spreche, das eine gemeinsam, daß bei ihnen das hämatopoetische System und das Mesenchym im weitesten Sinne mehr oder weniger geschädigt sind. Wir haben es also mit einem Agens zu tun, das einzigartig ist — wenn nicht in seiner feineren chemischen Struktur, so doch in seiner Herkunft und biologischen Wirkung.

In der Tat handelt es sich immer um Proteine, welche die Merkmale der Heterogenität aufweisen: d. h. ihre chemische und physikalisch-chemische Eigenart ist verschieden von jener des Protoplasmas des Organismus, auf das sie wirken; und das ist auch dann der Fall, wenn sie von demselben Tiere stammen oder sich in diesem durch pathologische Alterationen bilden; denn sie werden immer denaturiert, d. h. in ihrem

physikalisch-chemischen Bau verändert und nehmen daher eine neue Eigenart ihrer Konstitution an. Von der Heterogenität hängt ihre biologische Wirkung (Giftigkeit) ab, die sie besonders auf das Mesenchym ausüben, in welchem sie je nach ihrer Konstitution mehr oder weniger schwere Schädigungen hervorrufen.

Es ist ein Verdienst von *Pfeiffer*<sup>1</sup>, in einer zusammenfassenden Arbeit alle Einzeltatsachen vereinigt zu haben, welche die so enge Beziehungen zur Anaphylaxie habende Eiweißerfallvergiftung betreffen. Aber der fast völlige Mangel von vollständigen experimentellen Daten zur chronischen Proteinvergiftung erlaubte es bisher nicht, eine entsprechende synthetische Darstellung dieser zweiten Form zu geben. Nicht, daß es an Experimenten mit wiederholter Einführung von Proteinkörpern in den tierischen Organismus fehlte: aber diese Experimente hatten immer spezielle und einseitige Zwecke, indem sie bald diese, bald jene der zahlreichen besonders funktionellen Schädigungen betrafen, die man auf diese Weise im Organismus hervorrufen kann. So studierten einige (*Friedemann* und *Isaac*<sup>2</sup>, *Schittenhelm* und *Weichardt*<sup>3</sup>, *Hirsch* und *Leschke*<sup>4</sup>) den Einfluß wiederholter Injektion genuiner Eiweißkörper auf den Eiweißumsatz, viele andere dagegen die Änderungen in der Morphologie des Blutes, entweder um die sog. Verdauungsleukocytose zu erklären oder um die Veränderungen des Blutes nach wiederholter Injektion eines Eiweißantigens festzustellen. Und selbst die, welche vor mir die sog. proteinogene Kachexie studierten, unterließen es, die Anatomie der Organe und ihre Veränderungen zu untersuchen. Während daher bei der akuten Eiweißerfallvergiftung wenigstens die hauptsächlichsten Leichenveränderungen (Verfettung der parenchymatösen Organe, schwere Schädigungen der Nebennieren usw.) gut bekannt sind, so sind unsere Erfahrungen über dieselben Fragen bei der chronischen Form der Eiweißvergiftung noch äußerst spärlich und unvollständig. *Longcope*<sup>5</sup> fand nach wiederholter Injektion heterogener Albumine in für diese spezifischen Proteine sensibilisierten Tieren Degenerationsbezirke mit ausgedehnter entzündlicher Reaktion in Myokard, Leber und Nieren. Bei verschiedenen Tierspezies variierten die Wirkungen etwas; die Niere wird affiziert bei Hund, Katze, Kaninchen, Meerschweinchen; die Leber bei Kaninchen und Katze; das Myokard bei Kaninchen und Meerschweinchen. Beachtenswert ist, daß nach den Angaben des Verfassers die umschriebenen Degenerationsbezirke mit kleinen rundlichen Zellen infiltriert sind, welche sich im Herzen auch im Myokard beider Kammern zerstreut finden, in der Leber gewöhnlich

<sup>1</sup> *H. Pfeiffer*, *Krkh.forsch* **1** (1925).

<sup>2</sup> *Friedemann* und *Isaac*, *Z. exper. Path. u. Ther.* **1** (1905).

<sup>3</sup> *Schittenhelm* und *Weichardt*, *Z. exper. Path. u. Ther.* **11** (1912).

<sup>4</sup> *Hirsch* und *Leschke*, *Z. exper. Path. u. Ther.* **15** (1914).

<sup>5</sup> *Longcope*, *J. of exper. Med.* **18** (1913).

um die portalen Räume gelagert sind und in der Niere am zahlreichsten in der Mitte auftreten, sich jedoch auch bis in die Rinde erstrecken. In vorgeschrittenen Stadien ergeben diese Schädigungen das Bild einer ausgedehnten Myokarditis, eine periportale Cirrhose der Leber und eine subakute Nephritis unter Beteiligung der Glomeruli. *Simonds*<sup>1</sup> fand zahlreiche Konglutinationsthromben in der Leber von Hunden, welche zahlreiche intravenöse Peptoninjektionen erhalten hatten. *Woolley, de Mar* und *Clark*<sup>2</sup> experimentierten mit 7 Meerschweinchen, denen sie intraperitoneal Pepton inokulierten (7—50 Tage). Die Sektion ergab nichts Bemerkenswertes, abgesehen von 2 Fällen, in denen die Behandlung länger ausgedehnt und intensiver war, und die Nephritis und Anhäufung von runden Zellen zwischen den Tubuli der Nierenrinde aufwiesen. In denselben beiden Tieren zeigte die Leber ein beträchtliches Ödem, begleitet von mäßiger interstitieller Fibrose und Anhäufung runder Zellen im perilobularen Bindegewebe, und die Milz eine enorme Hyperplasie der *Malpighischen* Follikel mit Vermehrung des Pigments. Beachtenswert ist, daß die Verfasser bei 2 der übrigen 5 Meerschweinchen mäßige Hyperplasie der mesenterialen Lymphdrüsen und mäßige Hypertrophie der *Malpighischen* Follikel der Milz antrafen. Die Untersuchungen von *Siegmund*<sup>3</sup>, obgleich von anderen Gesichtspunkten ausgehend, und die von *Kuczynski*<sup>4</sup>, die fast in demselben Sinne wie die meinigen angestellt wurden, sind die ersten deutlichen Feststellungen der wichtigen Wirkungen auf den normalen Zustand der Organismen, die in den Organen nach Einführung heterogener Proteine in den Blutkreislauf folgen können. Nach *Siegmund* erfolgt unter dem Einfluß verschiedenster zur Resorption gelangender Reizkörper eine „Erweiterung des aktiven mesenchymatischen Gewebes, die nicht nur in der Aktivierung speicherungsfähiger Zellen zu sehen ist, sondern auch in der Neubildung hämatopoetischen Gewebes ihren Ausdruck findet“. In der Tat hat er gefunden, daß Eiweiß, insbesondere Caseosan, lymphocytaire Proliferationen bedingt. Große Bedeutung kommt in dieser Beziehung ferner der Arbeit von *Kuczynski* zu, da er beim durch eigene Untersuchungen vervollständigten Studium der Präparate des verstorbenen *Edwin Goldmann* über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses die Probleme, welche sich an die vielfältigen Beziehungen zwischen enteraler und parenteraler Verdauung der Eiweißkörper und gewissen pathologischen Prozessen dunklen Ursprungs anknüpfen, in den Vordergrund gestellt hat. Seine Untersuchungen werden von mir im Laufe dieser Arbeit an den geeignetsten Stellen mehrfach zitiert

<sup>1</sup> *Simonds*, J. inf. Dis. 1919.

<sup>2</sup> *Woolley, de Mar* und *Clark*, Science 14 (1914).

<sup>3</sup> *Siegmund*, Münch. med. Wschr. 1923.

<sup>4</sup> *Kuczynski*, Virchows Arch. 239 (1922).

werden, was mir gestatten wird, weitere Einzelheiten zu ersparen; hier will ich nur erwähnen, daß *Kuczynskis* Experimente, die an Mäusen und Ratten angestellt wurden, welche exzessiv mit Proteinsubstanzen ernährt wurden, sich andererseits anschließen an alle früheren Untersuchungen über die Ernährung im allgemeinen, über den Hungerzustand usw., aus denen tatsächlich die Möglichkeit einer Modifikation der Organe (*Hofmeister*, *Heidenhain* usw.) hervorging, wie denn *Ignatowski*<sup>1</sup> auch wirkliche und eigenartige Zellinfiltrationen in den Organen und Lebercirrhose beschrieben hat.

Schon vor dem Kriege hatte ich meine experimentellen Untersuchungen zu dieser Frage begonnen, und sie nach dem Kriege eifrig fortgesetzt und allein im Jahre 1921 acht Arbeiten<sup>2</sup> veröffentlicht, in denen ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen darlegte. Über die pathologisch-anatomischen, bei den mit heterogenen Proteinen vergifteten Tieren angetroffenen Veränderungen habe ich auf der 9. Versammlung der italienischen pathologischen Gesellschaft (Padua, Oktober 1922) ausführlich berichtet und einige ausreichende Mitteilungen in der *Riforma medica* und der *Klinischen Wochenschrift* 1924 gemacht. Jetzt halte ich es für angebracht, die wenigen damals gemachten Angaben zu vervollständigen; denn wenn sich auch aus meinen Versuchen ungeachtet ihrer großen Zahl keine endgültigen Schlüsse ziehen lassen, so zeigen sie doch sicher, daß es der Mühe wert ist, die hier begonnene Arbeit in der Zukunft weiter zu entwickeln.

Ich habe zunächst die Giftigkeit der Proteinsubstanzen (u. a. Eialbumin an 15 Kaninchen, Eidotter an 31 Kaninchen, Kuhmilch an 54 Kaninchen) und deren Abbauprodukte (durch hydrolytischen Abbau mit Alkali aus Eialbumin entstandene Produkte an 14 Kaninchen, Fleischpepton an 18 Kaninchen, Casein an 6 Kaninchen) untersucht. Wenn man noch die mit *Typhusbacillus*-Protein behandelten Tiere hinzurechnet, so habe ich mit 164 Tieren experimentiert. Weitere Experimente sind zur Zeit mit Mäusen im Gange. Ich konnte eine relativ geringe Primärgiftigkeit dieser Substanzen feststellen; bei einer wiederholten Injektionsbehandlung des Tieres spielen sich teils Immunitäts-

<sup>1</sup> *Ignatowski*, *Virchows Arch.* **198** (1909).

<sup>2</sup> *F. Pentimalli*, Studi sull'intossicazione proteica. 1. Introduzione. *Riforma med.* **37**, Nr 23 (1921). 2. Tossicità dell'albumina di uovo e suoi derivati. *Gazz. internaz. med.-chir.* **1921**, Nr 9 u. 10. 3. Tossicità del peptone. *Rass. internaz. Clin.* **2**, H. 6 (1921). 4. Tossicità del latte e suoi derivati. *Pediatria* **29**, H. 2 (1921). 5. Comportamento della pressione del sangue e della respirazione. *Fol. med. (Napoli)* **7**, Nr 11 (1921). 6. Comportamento della temperatura del corpo. *Arch. di Sci. biol.* **2**, Nr 1 (1921). 7. Il nistagmo. *Riforma med.* **37**, Nr 25 (1921). 8. Alterazioni morfologiche del sangue. *Haematologica Palermo* **2**, H. 3 (1921). 9. L'intossicazione proteica cronica e le anemie e leucemie sperimentali. *Riforma med.* **1924**, Nr 35. 10. Über die chronische Proteinvergiftung. *Klin. Wschr.* **1924**, Nr 46.

teils Anaphylaxievorgänge ab. Je nachdem, ob sich bei den Tieren ein Immunitäts- oder ein anaphylaktischer Zustand geltend macht, ist es möglich, die Tiere mehr oder weniger lang am Leben zu erhalten. Während manche Tiere demgemäß kurze Zeit nach Beginn der Behandlung starben, überstanden andere viele Monate lang eine täglich oder jeden zweiten Tag vorgenommene Behandlung. Eine lange Behandlung führt bei den Tieren zu einem Zustand von Kachexie, der das Absterben der Tiere selbst zur Folge hat. Alle Einzelheiten der Behandlung finden sich in meinen zitierten Arbeiten, auf die ich mich hier beziehen muß, da ich in der vorliegenden Arbeit nur die anatomischen Veränderungen in den Organen der Tiere bespreche und aus Mangel an Raum die Versuchsprotokolle über die Behandlung der Tiere nicht wieder abdrucken kann. Zu den noch nicht beschriebenen Vorgängen, die als Folge der Wiederholung der Injektionen dieser Substanzen auftreten, gehört der bilaterale Nystagmus, auf den ich seinerzeit die Aufmerksamkeit lenkte. Ferner habe ich die Wirkung studiert, welche die wiederholte parenterale Einführung dieser Substanzen auf den Blutdruck, die Atmung und die Temperatur des Körpers ausübt. Aus meinen Untersuchungen geht hervor, daß eine Unempfindlichkeit der nervösen Zentren des Druckes und der Atmung gegen diese Behandlung nach einer gewissen Zeit eintritt, daß die thermogenetischen und thermoregulierenden nervösen Zentren dagegen stets und tunlichst auf den durch die Einführung des Proteins verursachten Reiz reagieren, selbst nach einer viele Monate hindurch währenden intensiven Behandlung. Diese letzten Untersuchungen tragen zur Klärung einer ganz neuen Theorie bei, auf Grund deren der ätiologische und pathogenetische Fiebermechanismus auf eine Proteinvergiftung zurückgeführt wird. Resultate von nicht zu unterschätzender Bedeutung ergaben sich mir aus systematischen Untersuchungen des Blutes der so behandelten Tiere, und die Anzahl der Experimente ist genügend, um mit Sicherheit beweisen zu können, daß die parenterale Einführung heterogener Proteine wichtige Veränderungen in der morphologischen Konstitution des Blutes verursacht. Einige der Proteine, z. B. das Eialbumin, bewirken schwere Veränderungen, insbesondere auf Kosten der roten Blutkörperchen; andere, z. B. die im Eigelb enthaltenen (sei es als Protein, sei es als Lipo-Proteinsubstanzen), verändern vornehmlich die leukocyitären Granulocyten, die in der Milch enthaltenen endlich verursachen Veränderungen der lymphoiden und monocytischen Bestandteile des Blutes. Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, daß dies nur bis zu einer gewissen Grenze geschieht; denn in schweren Vergiftungsfällen können die von mir untersuchten heterogenen Proteine eine allgemeine Wirkung auf sämtliche Blutelemente haben; in solchen Fällen aber treten auch Störungen der übrigen Organe und Systeme des Organismus auf. Infolge einer

chronischen Proteinvergiftung machen sich beim Tiere wiederholt beschriebene Kachexievorgänge geltend, bei denen die Anämie eine wichtige Rolle spielen kann, die nicht so sehr eine Hypoglobulie als vielmehr eine öfters von morphologischen und mikrochemischen Veränderungen der roten Blutkörperchen begleitete Oligochromämie ist. Die quantitativen Verhältnisse der roten Blutkörperchen bei Proteinvergiftung erreichen nicht immer einen bedeutenden Grad; ihre verminderte Fähigkeit, das Hämoglobin zu fixieren, und die übrigen von mir festgestellten Veränderungen beweisen außerdem, daß die funktionelle Potentialität des Blutes stark herabgesetzt ist.

Bei Anämie treten auch quantitative und qualitative Veränderungen der *weißen* Blutkörperchen in Erscheinung, die in einigen Fällen denen bei Leukocytose gleichkommen. In anderen Fällen ist noch folgendes von Bedeutung:

1. Die Anwesenheit von zahlreichen äußerst unreifen Elementen im Blutkreislauf, die aus den lymphoiden und hämopoetischen Organen herrühren und sich manchmal, wie durch die Karyokinesis bewiesen, in dauernder Proliferierung befinden.

2. Die Dauer der so charakterisierten Leukocytose, da diese auch nach Einstellung der Behandlung für längere Zeit fortbestehen kann.

3. Die Tatsache, daß die Leukocytose quantitativ und qualitativ bedeutend ist zu einem Zeitpunkt, da die Blutarmut nicht vorwiegend ist.

In diesen Fällen läßt sich nicht darüber diskutieren, ob das, was zunächst festgestellt wird, Blutarmut ist oder die Veränderungen der weißen Blutkörperchen. Im allgemeinen sind beide Fälle möglich. Aus meinen Untersuchungen geht hervor, daß das Eialbumin und dessen Abbauprodukte eine schwere Blutarmut verursachen; das Eigelb und die Milch dagegen üben als Primäreffekt eine direkte Reizwirkung auf die myelo-, bzw. lymphocytären und monocytären Elemente in den hämopoetischen Organen aus.

Dieses Ergebnis hat insofern eine größere Bedeutung, als es in der Gegenüberstellung des Blutes mit dem anatomischen Zustand der hämopoetischen Organe einen Stützpunkt findet. Ich muß deshalb kurz auf die makro- und mikroskopischen Charaktere dieser und der übrigen Organe hinweisen, sofern ich in den letzteren wichtige Veränderungen wahrgenommen habe.

In Anbetracht ferner der Schwierigkeiten, die sich bei einem histologischen Studium der lympho-hämopoetischen Organe aus mikroskopischen Präparaten ergeben, und wegen der Schwierigkeit eines exakten Vergleiches zwischen den im Blut zirkulierenden Elementen, die sich frei im Medium finden und sich unserem Studium in allen ihren morphologischen, mit Hilfe der heute gebräuchlichen Methoden leicht zu erkennenden Merkmalen darbieten, und den Elementen, beispielsweise



des Knochenmarks und der Lymphdrüsen im Gewebe selbst, habe ich es für nötig gehalten, außer den üblichen nach Paraffineinbettung der anatomischen Stücke hergestellten mikroskopischen Präparate, jedesmal auch Ausstriche von Knochenmark, Milz, Lymphdrüsen, Thymus anzufertigen und mit den für das Blut üblichen Methoden zu färben. Endlich wurden einigen Tieren gegen Ende der Behandlungsperiode viele Tage hindurch intravenös Karmin injiziert, um für die Identifizierung einiger cellulären Elemente auch von dieser Methode Vorteil zu ziehen.

### *Knochenmark und Knochen.*

In jedem Falle wurde das Knochenmark beider Femura untersucht. Makroskopisch zeigt es bei Experimenten mit Eialbumin rote, oft intensive Färbung; bei Experimenten mit Eidotter ist es in den ersten Wochen der Intoxikation rot, blaßrosa bei chronischer Vergiftung; wenn die Injektionen ins Peritoneum und nicht ins Blutgefäßsystem gemacht wurden, war das Knochenmark immer lebhaft rot. Bei Intoxikation mit Milch erscheint das Knochenmark im Falle intravenöser Injektion nur in den ersten Wochen rot, bleibend dagegen bei intraperitonealer; ebenfalls rot, jedoch mit Hämorrhagien oder deutlichen nekrotischen Herden oder auch mit vollständiger Nekrose bei langer und beständiger Behandlung mit intravenöser Injektion. Im letzten Falle können die langen Knochen, besonders der Femur, von reaktiver Knochenbildung umgeben sein, die der wohlbekannten Totenlade ähnelt. Während endlich im allgemeinen der Markzylinder des Femurs sich leicht ablösen läßt, gelingt es in anderen Fällen nur schwer, wegen Wucherungen fibrösen Bindegewebes, die ihn an die innere Wand des Knochens festheften.

Mikroskopisch ist das histologische Bild, das sich der Beobachtung darbietet und in jedem Fall durch nach Giemsa gefärbte Ausstriche des Knochenmarks bestätigt wurde, wechselnd je nach der zu den Versuchen verwendeten Substanz und der Länge der Zeit, durch welche das Tier der Behandlung widerstanden hat. In den Tieren, die infolge von Behandlung mit Eialbumin starben, zeigt das Knochenmark eine äußerst intensive Neubildung von Erythrocyten, deren Vorstufen sich sehr häufig in mitotischer Vermehrung befinden; aber auf den Ausstrichen läßt sich besser beobachten, daß auch manche pseudoeosinophile Myelocyten sich in Mitose befinden. Im ganzen hat aber das Mark doch mehr das Aussehen des erythroblastischen als des myelocytischen. Was Eidotter, Milch und auch die verwendeten Spaltungsprodukte betrifft, kann das histologische Bild des Knochenmarks in den ersten Tagen der Behandlung als aus erythroblastischem und myelocytischem Mark kombinierter Typus betrachtet werden, da beide Zellelemente sich in starker Vermehrung befinden; auch die Riesenzellen sind in Vermehrung begriffen. Später finden sich

jedoch im Knochenmark des Femurs die großen ungranulierten Knochenmarkszellen (Myeloblasten) vermehrt, die aus den charakteristischen großen, Nucleolen enthaltenden Kernen und einem hochgradig basophilen Protoplasma bestehen; ferner sind Elemente zahlreich, die besonders nach den Merkmalen ihres Kernes als Monoblasten oder Monocyten betrachtet werden können. Die Ausstrichpräparate von diesem Stadium des Marks zeigen eine interessante, die Myelocyten und fertigen Leukocyten betreffende Besonderheit, nämlich die Gegenwart von violetten Granulis in diesen Elementen des Marks. Es handelt sich nicht um Mastzellen, deren Granula violett sind, sondern um einen viel dunkleren Farbton, während jene von hellvioletter Färbung sind; übrigens finden sich in diesen Präparaten auch echte Mastzellen. Andererseits ist es bekannt, daß die Granulationen der pseudoeosinophilen Myelocyten des Kaninchens acidophile Eigenschaften besitzen; aber wenn die reifen pseudoeosinophilen Mastzellen sich in polynucleäre Leukocyten umwandeln, nimmt die Zahl der rotvioletten Granulationen rasch ab. Deshalb ist die dauernde Anwesenheit dieser Granula in bereits zirkulationsreifen Leukocyten und — wie die Untersuchungen zeigen, die ich über das Blut dieser Tiere publiziert habe — auch im zirkulierenden Blut selbst ein Beweis für die Unreife der Zellen. In Ausnahmefällen treten auch kleine Elemente auf, welche wegen ihrer morphologischen Besonderheiten, speziell wegen der charakteristischen Anordnung des Chromatins in ihren Kernen ohne jeden Zweifel zu den Lymphocyten gerechnet werden müssen. Diese Elemente finden sich am häufigsten, kleine Anhäufungen — manchmal in Beziehung zu einer Gefäßwand — bildend. Eines dieser Lymphknötchen im Mark des Femurs ist in der Textabbildung 1 wiedergegeben. Nach der vorherrschenden, von mir geteilten Ansicht sind die Lymphocyten kein normaler Bestandteil des funktionierenden Knochenmarks; und ihre Anwesenheit, besonders in so beträchtlichen Anhäufungen wie die in der Abbildung dargestellte, zeigt deutlich eine pathologische Veränderung des Marks an. Wenn es möglich ist, die Behandlung der Tiere längere Zeit hindurch fortzusetzen, scheinen die Veränderungen des Marks eine verschiedene Richtung zu nehmen; im allgemeinen zeigen sich ausgedehnte Nekrobiosen der Zellelemente, für welche die Tatsache charakteristisch ist, daß die Zellen ihre Form noch bewahren, ihre Kerne aber ihre Färbefähigkeit verloren haben; wenn die Schädigung sich auf das ganze Knochenmark erstreckt, umgibt die reaktive Bildung von osteoidem Gewebe um die Corticalis des Femurs die Diaphyse vollständig in ihrer ganzen Länge. Im Knochenmarkgewebe selbst kann man, manchmal in vermutlichem Anschluß an eine reaktive Entzündung des Markgewebes um die nekrotischen Herde, in anderen Fällen, wie wir sehen werden, dagegen unabhängig von diesem Vor-

kommen, beobachten, daß das Mark seinen Charakter als hämopoetisches Zellgewebe verliert und sich in ein fibröses Mark umzubilden beginnt, das allmählich in osteoides Gewebe übergeht. So wandeln sich die spindelförmigen Bindegewebszellen, die in einer fibrillären, mit den Zellen selbst in innigen Beziehungen stehenden Intercellularsubstanz liegen, teils in stark abgeplattete Zellen um, teils trennen sie sich, plump polyedrische Form annehmend, von der Intercellularsubstanz und werden von dieser durch einen Hohlraum getrennt, der die Zellen selbst

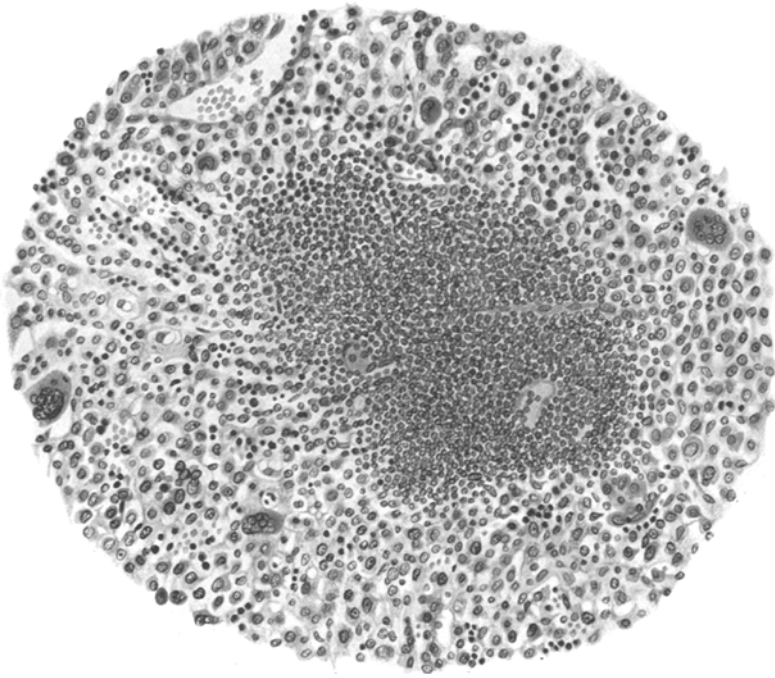


Abb. 1. Erklärung im Text.

umgibt. Später ist die fibrilläre Struktur überhaupt nicht mehr erkennbar, und die Grundsubstanz nimmt ein homogenes Aussehen an; aber in dem so entstandenen Gewebe werden kleine Calciumsalze abgelagert, und in den Wänden der die Zellen einschließenden Hohlräume beobachtet man kleine röhrenförmigen Ausläufer wie in typischen Knochenzellen. Dieser Prozeß der Bildung osteoiden Gewebes (s. Textabbildung 2) findet am häufigsten statt entweder in Fällen von Erschöpfung des Markes oder in Fällen, wo die Nekrobiose der parenchymatösen Elemente des Markes schrittweise erfolgt und von einer Reaktion der reticulären Elemente begleitet ist. Wie auch immer entstanden, stets bildet das osteoide Gewebe Trabekel in der Markhöhle, welche

manchmal schon mit bloßem Auge, manchmal dagegen erst bei mikroskopischer Untersuchung sichtbar sind. Das die Trabekel umgebende Knochenmark erwies sich in einigen Fällen als stark hyperplastisch, und sogar von myeloblastischem Typus, in anderen Fällen war es dagegen nur spärlich mit erythro-myelopoetischen Elementen ausgestattet. Der einzige Forscher, der vor meinen Untersuchungen den Zustand des Knochenmarks nach wiederholter Injektion heterogener Proteine untersucht hat, war *R. Blumenthal*<sup>1</sup>, welcher mittels intraperitonealer Injektion von Eiweiß bei verschiedenen Tierarten nur die

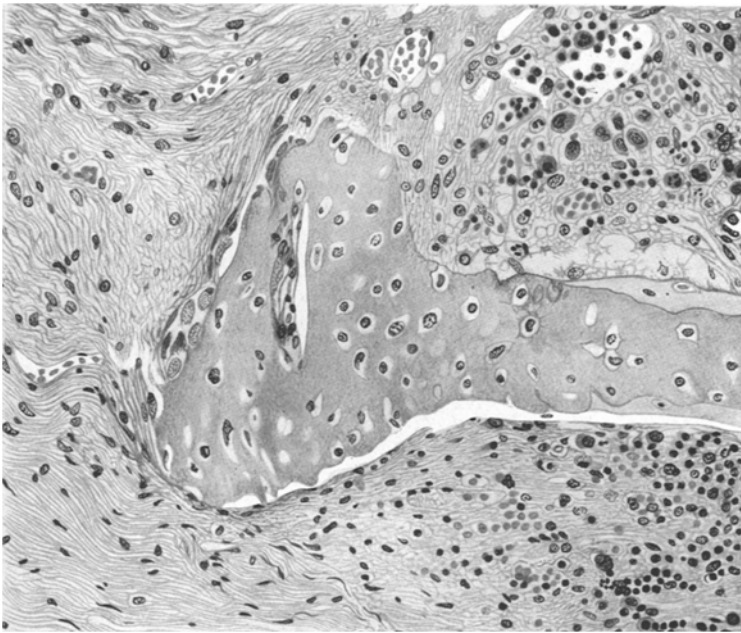


Abb. 2. Erklärung im Text.

funktionelle Erregung feststellte, welche es in den hämopoetischen Organen hervorruft. Seine Arbeit enthält eingehende mikroskopisch Untersuchungen, die angestellt wurden, um die Entstehung der Blutzellen zu studieren. Leider hat kein anderer Forscher dieses Thema berührt, und nicht einmal *Kuczynski* fühlte sich veranlaßt, in seiner zahlreichen Tierreihe das Knochenmark zu untersuchen. Ich kann daher keine Vergleiche mit ähnlichen experimentell hervorgerufenen Schädigungen des Knochenmarks bei Tieren anstellen und bin andererseits weit davon entfernt, solche zu versuchen mit solchen in analogen

<sup>1</sup> *R. Blumenthal*, Arch. internat. Physiol. I (1904).

Fällen bei Menschen gefundenen. Immerhin möchte ich darauf hinweisen, daß auch beim Menschen die Umwandlung fetthaltigen Markes in erythroblastisch-myelocytisches infolge von pathogenen Zuständen vorkommt, bei denen man eine Proteinvergiftung annehmen muß (z. B. Infektionskrankheiten). Das myeloblastische Mark ist eine viel seltenere Erscheinung, die auftritt infolge entweder von schwerer Erschöpfung des Marks, wie bei perniziöser Anämie, oder bei hohen Graden toxischer Anämie, oder bei Abdominaltyphus oder endlich bei myeloïder Leukämie. Während übrigens die pathogenen Beziehungen zwischen diesen Krankheiten und der myeloblastischen Schädigung des Knochenmarks leicht festzustellen sind, ist es in anderen Fällen, wie z. B. der perniziösen Anämie und der Leukämie schwierig, weil der Ursprung dieser Krankheiten noch völlig dunkel ist. Daher gewinnen die vorliegenden Untersuchungen, in welchem auf experimentellem Wege die Möglichkeit enger Beziehungen zwischen myeloblastischer Schädigung des Knochenmarks und chronischer Proteinvergiftung dargetan wird, ein besonderes Interesse für die Pathologie. Dasselbe läßt sich behaupten für den lymphatischen Zustand des Marks, welcher beim Menschen hauptsächlich bei lymphoïder Leukämie auftritt, aber auch bei dem sog. thymisch-lymphatischen Zustand (*Hedingerscher* Fall) vorkommen kann.

Es ist schließlich angebracht, hervorzuheben, daß die von mir beschriebenen Umbildungen im Knochenmark in einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle (ich habe es 4 mal bei Proteinvergiftung mit Milch, 3 mal mit Typhusprotein, 2 mal mit Eigelb und 1 mal mit Pepton beobachtet) von Osteosklerose mitten im Mark begleitet ist, über deren Bedeutung es vielleicht möglich ist, sich weniger ungewiß auszusprechen als in analogen Fällen von Osteosklerose beim Menschen, denn ich habe mit eindeutigen Material gearbeitet und bin imstande, den Verlauf des Prozesses durch pathologisch-anatomisches Studium der vor Ablauf der Versuche gestorbenen Tiere von seinem Beginn an zu verfolgen. Indessen kann man feststellen, daß die Bildung von osteoidem Gewebe im Mark immer nur dann stattfindet, wenn es möglich war, die Tiere längere Zeit hindurch zu behandeln; wenn auch bei den mit Typhus infizierten Tieren die Schädigung des Marks, welche zur Bildung von Knochenbälkchen führt, schon sehr früh beginnt, so ist doch ihr Verlauf so langsam, daß, wenn es nicht gelingt, die Proteinvergiftung durch viele Monate fortzuführen, sich keine Knochenbildung im Mark findet. Eine andere feststehende Tatsache ist, daß in den vorhergehenden Stadien das Knochenmark sich für längere Zeit nicht nur in einem hypertrophischen, sondern auch in einem wirklich pathologischen Zustand befand, wie aus der myeloblastischen Umwandlung hervorgeht, oder aber durch die Nekrobiose seiner Elemente schwer geschädigt war. Entsprechend dem Zustande des Knochenmarks zeigte das Blut dieser

Tiere bald das Bild einer leukämieähnlichen Schädigung, bald das einer Anämie. Endlich findet man, wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, in den übrigen blutbildenden Organen, ja auch in solchen, die normalerweise beim erwachsenen Tiere diese Funktion nicht haben, diffuse Hyperplasie der lympho-hämo-poetischen Gewebe. Wenn wir jetzt diese Tatsachen von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus betrachten, können wir uns die Natur dieser Schädigungen erklären durch die Annahme, daß die Osteosklerose infolge einer bis zur Erschöpfung fortgesetzten Wucherung des Knochenmarks oder aber infolge einer Nekrose desselben auftritt. Die Vorgänge sind also gleichsam als ein Ersatz der pathologischen Zellen, welche als solche leicht zugrunde gehen, oder als ein Ersatz der infolge der Nekrobiose zugrunde gegangenen Elemente zu betrachten, während in beiden Fällen der schwer geschädigte Organismus nicht oder nur noch in sehr geringem Grade fähig ist, die zugrunde gegangenen Elemente durch andere gleichwertige zu ersetzen. Durch diese Auffassung finden alle die wenig zahlreichen, beim Menschen beschriebenen Fälle von Osteosklerose eine befriedigende Erklärung, einerlei ob sie von Anämie (*Baumgarten*<sup>1</sup>, *Jaksch*<sup>2</sup>, *Assmann*<sup>3</sup>, *Oesterlin*)<sup>4</sup>, von myeloider oder lymphatischer Leukämie (*Hueck*<sup>5</sup>, *Schwarz*<sup>6</sup>, *Schmorl*<sup>7</sup>, *Nauwerck-Moritz*<sup>8</sup>, *Lehndorff* und *Jack*<sup>9</sup>, *Assmann*) oder von aleukämischer Myelose begleitet waren (*Jores*<sup>10</sup>).

#### Milz.

Nach Vergiftung mit Eialbumin erscheint die Milz in ungefähr der Hälfte der Fälle auf das doppelte Volumen vergrößert, während sie in Fällen von Vergiftung mit Eidotter in der Regel 5—6mal vergrößert erscheint. Bei Proteinvergiftung mit Milch oder mit Typhusproteinen zeigt sich die Milz in den ersten Tagen der Behandlung wenig vergrößert, nimmt später aber beträchtlich an Volumen zu. Wenn man bedenkt, daß nach den Untersuchungen von *Richet* die Milz des Kaninchens ein mittleres Gewicht von 0,54 g pro Kilo des Körpergewichts erreicht, und ich bei meinen mit den letztgenannten Proteinen behandelten Tieren oft Gelegenheit hatte, Milzen von 4—5 g zu finden, so geht daraus deutlich die enorme Vergrößerung dieses Organes hervor. Bei

<sup>1</sup> *Baumgarten*, Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **2** (1899).

<sup>2</sup> *Jaksch*, Z. ges. Heilk. **22** (1901).

<sup>3</sup> *Assmann*, Beitr. path. Anat. **41** (1907).

<sup>4</sup> *Oesterlin*, Virchows Arch. **247** (1923).

<sup>5</sup> *Hueck*, Virchows Arch. **78** (1880).

<sup>6</sup> *Schwarz*, Z. ges. Heilk. **22** (1901).

<sup>7</sup> *Schmorl*, Münch. med. Wschr. **1904**.

<sup>8</sup> *Nauwerck-Moritz*, Dtsch. Arch. klin. Med. **84** (1905).

<sup>9</sup> *Lehndorff* und *Jack*, Fol. haemat. (Lpz.) **4** (1907).

<sup>10</sup> *Jores*, Virchows Arch. **265** (1927).

der Sektion fand ich gut sichtbare *Malpighische* Follikel und auch sehr deutliche weiße Streifen. In einigen weniger häufigen Fällen jedoch behielt die Milz fast normale Dimensionen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß es nicht möglich ist, die zu ihrer Vergrößerung führenden Änderungen in der Struktur der Milz von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus zu beurteilen. Manchmal handelt es sich bei Beginn der Vergiftung um einen einfachen spodogenen Tumor der Milz; und zwar kommt das hauptsächlich bei endoperitonealer Behandlung mit Eidotter vor, während es bei den anderen Vergiftungsformen nie beobachtet wurde. Im allgemeinen aber und auch bei fortgesetzter Behandlung mit Eidotter rührt die Volumzunahme des Organs von der Zunahme der *Malpighischen* Körperchen an Größe und Zahl her oder von der Vergrößerung der Pulpastränge der Milz oder aber von einer solchen aller beider Bestandteile des Organs. Die Lymphknoten der Milz können zwei hauptsächlich morphologische Typen darbieten: entweder die Form eines soliden, aus ungefähr gleich großen und gleichförmig in den Maschen des Reticulums verteilten Lymphocyten bestehenden Knotens oder in der Form eines solchen, in dem sich ein zentraler und ein peripherischer Teil unterscheiden lassen; ohne behaupten zu wollen, daß ein fundamentaler Unterschied zwischen ihnen besteht, wird es nützlich sein, diese beiden Formen getrennt zu beschreiben. Der erste Knotentypus besteht aus einem einförmigen Zellmantel von Lymphocyten, deren größerer Teil einen stark färbbaren Kern besitzt, während einige einen helleren und weniger chromatinreichen Kern aufweisen. Die Elemente des Reticulums sind manchmal nicht gut unterscheidbar; in anderen Fällen fallen sie durch charakteristische Größe, schwache Färbbarkeit und Formveränderlichkeit des Kerns auf. Der Zellmantel enthält auch Elemente mit großem, manchmal einen Nucleolus besitzenden Kern und stark basophilen Protoplasma; diese Elemente finden sich stets in mitotischer Vermehrung, wie auch immer der Verlauf der Vergiftung sei. Es sind Elemente, welche, wie auch aus dem Studium der Organaustriche hervorgeht, alle Merkmale von Lymphoblasten, haben und sie finden sich nicht nur in den soliden Knoten, sondern — wie wir sehen werden — auch beim morphologischen Typus des mit einem sog. Keimzentrum versehenen Knotens und ebenso in den Strängen der Milzpulpa. Zu den Merkmalen der mit einem Zentrum versehenen Knoten gehören die Bildung einer fast ausschließlich aus Lymphocyten bestehenden Randzone, in der man jedoch auch einige lymphoblastische Elemente beobachten kann, und einer hellen zentralen Zone, in der das reticuloendotheliale Element besonders deutlich zu erkennen ist, während das lymphocytäre spärlich und manchmal in regressiver Metamorphose begriffen ist. Die in der zentralen Area enthaltenen Zellen

haben einen ziemlich unregelmäßigen chromatinarmen Kern und nehmen bisweilen ein epithelartiges Aussehen an. Unter ihnen finden sich einige mit großem rundlichen oder ovalen, einen Nucleolus enthaltenden Kern und basophilem Cytoplasma: auch hier ist dieses Element in starker mitotischer Vermehrung und entspricht also, sowohl in seinen morphologischen Merkmalen als auch in seiner funktionellen Aktivität den analogen, bei den soliden Knoten beschriebenen Elementen. Wahrscheinlich stellen die beiden beschriebenen Typen von Lymphknoten nicht verschiedene Phasen desselben Prozesses vor, sondern verschiedene Ausdrücke der hyperplastischen Wirkungen, welche die Vergiftung auf die Struktur des Milzknotens ausübt. Was in allen Fällen unmittelbar auf den durch die Vergiftung gesetzten Reiz reagiert, ist ein den Lymphoblasten gleich zu setzendes Element, und seine Wucherung ruft folglich eine Vermehrung der Lymphocyten des Knotens hervor; ob das reticuläre Element bei der Bildung des zentralen Hauptteiles des sekundären Follikels hypertrophisch ist oder nicht, das hängt ebensowohl von einem gleichzeitigen Einfluß der Vergiftung auf das Reticulum — wie deutlich aus dem Studium der Milzpulpa und der Lymphknoten hervorgeht — als auch von der Notwendigkeit für das Reticulum selbst ab, die Produkte des stürmisch verlaufenden Zerfalls der Lymphocyten zu verarbeiten. Ohne zu der Controverse zwischen *Hellmann*<sup>1</sup> und *Groll* und *Krampf*<sup>2</sup> über die morphologische und funktionelle Bedeutung des sog. germinativen Zentrums Stellung nehmen zu wollen, nähere ich mich doch der Ansicht von *Aschoff*<sup>3</sup>.

Die mikroskopische Untersuchung des Pulpagewebes muß die Beschreibung der zelligen Elemente der Stränge und der sog. venösen Sinus der Milz enthalten. Beim Beginn der Vergiftung weisen die Milzstränge Anzeichen von Hyperplasie der eigenen Elemente auf, die bei Vergiftung mit Eialbumin oder Eidotter begleitet sind von einer Zunahme der Erythrocyten und ihrer Trümmer; natürlich ist auch die Zahl der Makrophagen mit oder ohne Pigment in Zunahme begriffen. In der Folge kann die Hyperplasie wirklich bemerkenswert werden bis zu einem Grade, daß breite, sich zwischen den Milzfollikeln findende Gewebzonen nur von hyperplastischen Strängen eingenommen werden und in ihnen wenig Platz für die venösen Sinus bleibt (s. Textabbildung 3). In der mannigfaltig zelligen Zusammensetzung der Stränge herrscht weitaus dasselbe auch in den Knoten beobachtete Element mit denselben Struktureigentümlichkeiten vor; nur hat der Kern eine verschiedene Form und entbehrt häufig des Nucleolus, und das Protoplasma ist reichlicher. Während also im Knoten die in Rede stehende

<sup>1</sup> *Hellmann*, Beitr. path. Anat. **68** (1921).

<sup>2</sup> *Groll* und *Krampf*, Zbl. Path. **31** (1920/21).

<sup>3</sup> *Aschoff*, Beihefte Med. Klin. **1926**, H. 1.



Zellart ein Lymphoblast mit allen seinen Merkmalen ist, bewahren in den Strängen nur wenige Elemente dieses Aussehen, die anderen weisen dagegen eine Struktur auf, die sie den Monoblasten nähert; bekanntlich hat man sie als „indifferente Stammzellen“ bezeichnet. In den karmin-gespeicherten Tieren nehmen diese Zellen kein Karmin auf. Es finden sich natürlich auch echte isolierte Lymphzellen, entweder in kleinen Gruppen, besonders im Bereiche der lymphoiden Arterienscheiden, aber auch diffus in der Pulpa. Außer diesen Elementen finden sich, besonders bei mit Eidotter behandelten Tieren, auch Myelocyten. Es ist richtig, daß sich Myelocyten, allerdings in recht geringer Zahl, auch normalerweise finden; immerhin habe ich mit Sicherheit feststellen

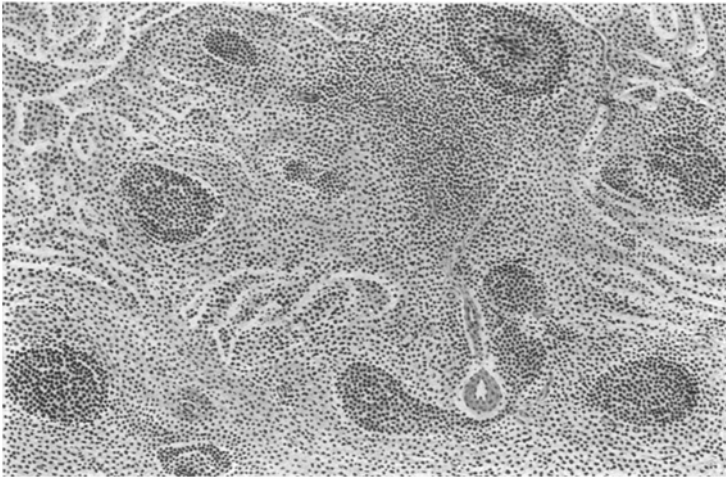


Abb. 3. Erklärung im Text.

können, daß nach Vergiftung mit Eidotter ihre Anzahl in der Milz stark vermehrt ist. Die Tiere, welche am auffallendsten die Hyperplasie außer in den Follikeln auch in den Strängen aufweisen, sind jedoch immer solche, die eine lange Behandlung mit Milch allein oder zusammen mit Typhusproteinen ausgehalten haben. Bei ihnen beobachtet man ziemlich häufig Mitosen der lymphocytären Monocyten, die eine Anreicherung der Stränge an lymphoiden Zellen zur Folge haben. Andere Elemente, die sich nur ausnahmsweise und immer nur in den Strängen vorfinden, sind gelapptkernige Zellen, sog. Megakaryocyten und — besonders bei Vergiftung mit Eidotter — Mastzellen und Plasmazellen. Während jedoch die Megakaryocyten sich immer nur vereinzelt und spärlich finden, ist es wirklich überraschend, wie bemerkenswert groß bei einigen mit Milch und Typhusprotein behandelten Tieren die Menge der Plasma- und Mastzellen ist. Besonders die Organausstriche, auf die sich die Blut-

färbungen besser anwenden lassen, zeigen in bestimmten Fällen eine sehr große Menge dieser Zellen zwischen den anderen Elementen der Stränge. Was die Histogenese der Mastzellen anbetrifft, sind es ziemlich kleine Zellen mit hellem, rundem oder nierenförmigem Kern ohne Nucleolus, die exzentrisch in einem ganz mit dunkelvioletten Granulationen angefüllten Protoplasma liegen. — So ist es bekannt, daß verschiedene Forscher sie von Fibroblasten, Adventitiazellen, Clasmocyten und Lymphocyten herleiten, und es ist richtig, daß von allen genannten Zellen aus sich Mastzellen differenzieren können; aber im vorliegenden Falle, wo ihr Vorkommen in beträchtlicher Menge mit einer allgemeinen Hyperplasie des lymphoiden Elementes zusammenfällt, springt ihre Beziehung zu diesem Element klar in die Augen. Sie finden sich jedoch ausschließlich unter den Zellen der Stränge, und niemals unter denen der Knoten, weshalb man an ihre Herkunft von den Lymphocyten oder deren Vorstufen in den Strängen denken kann. Auch die Plasmazellen kommen ausschließlich in der Pulpa vor, was dafür spricht, daß sie daselbst entstehen; und von welchem Typus sie auch immer seien (ob vom *Marschalkoschen*, vom *Schriddeschen* oder vom *Hodaraschen*), es sind stets einkernige Elemente vom Typus der Lymphzellen, die sich später zu den Plasmazellen entwickelt haben; diese genetische Beziehung geht klar aus dem Umstande hervor, daß die Hyperplasie der Stränge hervorgerufen wird durch die mitotische Aktivität der Lymphoblasten und der lymphocytären Monocyten, ferner durch Struktureigentümlichkeiten, die sie, besonders die Plasmazellen vom *Hodaraschen* Typus, mit jenen Elementen gemein haben. Die von den meisten Autoren anerkannte lymphocytäre Natur der Plasmazellen läßt sich mit meinen Beobachtungen, welche mich veranlassen, sie in der Milz als Zellen zu betrachten, die sowohl von Lymphoblasten als auch von lymphocytären Monocyten abstammen, insofern in Übereinstimmung bringen, als ja diese Elemente ihrerseits die Vorstufen der Lymphzellen in der Milzpulpa sind. Wenn *Pappenheim*, um die Frage des Ursprungs der Plasmazellen im Knochenmark in annehmbarer Weise zu lösen, sie von den myeloblastischen Lymphoidzellen abstammen läßt, so bestreitet er doch auch die Möglichkeit ihrer Herkunft von den Lymphocyten der Milz nicht. Auf jeden Fall kann uns eine Deutung, wie die hier dargelegte, nach welcher die Plasmazelle von den Monocyten der Gewebe im weitesten Sinne abstammt, Hinweise auch für das Vorkommen von Plasmazellen im Knochenmark liefern, wo, obgleich sich in ihm unter normalen Bedingungen kein lymphoides Gewebe findet, jedoch myeloide Monocyten als normale Bestandteile vorkommen. Entsprechend dem höheren oder geringeren Grade der Hyperplasie in der Pulpa sind die venösen Sinus, deren Endothelien bei karmingespeicherten Tieren deutlich hervortreten, mehr oder weniger verengert, in bestimmten

Fällen jedoch läßt sich trotz der Hyperplasie feststellen, daß sie erweitert und bluterfüllt sind. Offenbar scheinen diese Fälle jedoch mit dem Tode der Tiere durch anaphylaktischen Shock zusammenzufallen, bei welchen oft allgemeine Hyperämie der Organe vorkommt.

*Kuczynski* hat in seinen Untersuchungen ähnliche Ergebnisse erhalten wie ich, obgleich er hauptsächlich mit Ernährung der Tiere mit eiweißreicher Kost gearbeitet hat. Auch bei seinen Tieren war die starke lymphoblastische Reaktion auf Knötchen und Pulpa verteilt.

### *Lymphdrüsen.*

Vergiftung mit Eialbumin bewirkt keine Vergrößerung der Lymphdrüsen; dasselbe gilt für die Behandlung mit intravenösen Injektionen von Eigelb, während bei intraperitonealer Injektion derselben Substanz, ebenso bei intravenöser Verabfolgung von Milch oder Typhusproteinen, sich stets vergrößerte Lymphdrüsen ergeben. Wenn es möglich ist, die Behandlung mit den letztgenannten Substanzen längere Zeit hindurch fortzusetzen, kann man ausnahmsweise die Mesenterialblätter mit kleinen aber gut sichtbaren Lymphknötchen von verschiedener Größe besetzt finden, die hauptsächlich längs dem Verlauf der Gefäße verteilt sind; genau wie in dem von *Askanazy* zuerst, und später von *Assmann* beschriebenen klassischen Fall von Osteosklerosis ergab sich auch in meinen Experimenten im Fall von Osteosklerosis die Entwicklung solcher lymphatischen Knötchen im Mesenterium. Mikroskopisch haben die Schädigungen der Lymphdrüsen rein hyperplastischen Charakter, und nur ausnahmsweise gesellen sich dazu degenerative und phlogistische Erscheinungen. Die Sinus, sowohl die peripherischen, als auch die im Mark gelegenen, sind erweitert und enthalten große Mengen, manchmal bis zu praller Füllung, von großen, einkernigen, bald kugligen, bald polyedrischen Zellen, die zum Teil von den geschwollenen und abgeschuppten Endothelien gebildet werden, und dann Anzeichen von Karyolyse und Karyorhexis aufweisen, zum größeren Teil aber von den Elementen der Stränge stammen, was aus der Tatsache hervorgeht, daß sich in den Sinus, wie auch in den Strängen einige dieser Zellen in Mitose befinden. Auch im follikulären System finden sich ähnliche Zellen, und einige von ihnen in Mitose; ihre größere oder geringere Zahl, auch die Ruhe- oder aktive Phase, in welcher sie sich befinden, scheint von der Qualität der für die Vergiftung verwendeten Substanz, außerdem auch von der Dauer der Behandlung abzuhängen. In der Tat steigt die Zahl dieser Zellen bei Vergiftung mit Milch, besonders, wenn diese lange fortgesetzt wird. In den Follikeln sind die Lymphzellen manchmal vermehrt und in einem einförmigen Mantel angehäuft; in anderen Fällen sind die sog. Keimzentren deutlich sichtbar und enthalten zahlreiche Mitosen derselben

großen einkernigen und in den Strängen und Sinus vorkommenden Zellen. Bei Behandlung mit intraperitonealen Injektionen erweisen sich bei der Sektion die mesenterialen Drüsen vergrößert und rötlich oder braunrötlich gefärbt, und die mikroskopische Untersuchung ergibt eine mehr oder weniger starke Hyperämie des Parenchyms und der Kapsel: bei einigen intraperitoneal mit Eigelb behandelten Tieren wurde auch eine starke Bildung von Riesenzellen beobachtet, hervorgerufen durch Reizung der reticulo-endothelialen Zellen, während gleichzeitig viele Lymphocyten sich in Pyknose befinden. Abgesehen aber von diesen und anderen Veränderungen, die, außer von den erwähnten Umständen, hauptsächlich auch von der individuellen Konstitution der Tiere abhängen, wird die Hyperplasie der Drüsen hervorgerufen durch den großen Reichtum der Stränge an großen einkernigen Zellen, welche denen in den germinativen Zentren gleichen, und sich ebenso wie dort in Mitose befinden. Während jedoch eine derartige Aktivität im allgemeinen Anreicherung der Drüse an kleinen und großen Lymphocyten zur Folge hat, führt sie manchmal, wenn auch nur in Ausnahmefällen, nicht zu diesem Endergebnis, sondern zur Umbildung der Drüse, besonders in ihren peripheren Teilen, in ein neugebildetes, kompaktes lymphadenoides Gewebe, bestehend aus großen, einkernigen Zellen, mit hellem Kern und in reger mitotischer Vermehrung; in diesem Gewebe finden sich keine oder nur noch kaum erkennbare Reste der sekundären Follikel. Endlich kann man Tiere finden, bei denen auch in den Lymphdrüsen zahlreiche Plasmazellen und Mastzellen vorkommen, für deren Ursprung das oben bei Besprechung der Milz Gesagte gilt. Die stets nur spärlich vorhandenen Myelocyten nehmen nach Vergiftung mit Eidotter an Zahl zu und finden sich nur in den Strängen; in denselben Fällen wurde auch die Bildung von echten Megakaryocyten beobachtet. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigen die in den mesenterialen Blättern beobachteten Knötchen lymphoiden Charakter, ohne jedoch die Bestandteile einer Lymphdrüse zu besitzen, vielmehr handelt es sich um lymphoide Herde mit zahlreichen Histocyten und Monocyten. Ich nehme an, daß es sich um sog. Milchflecken handelt, d. h. um eine Ansammlung von Netzhistocyten, in der auch Monocyten vorkommen, welche sich dann unter dem Einfluß lymphoblastischer Reizungen weiter differenzieren bis zur Lymphzellenbildung.

#### *Thymus.*

Dieses Organ wies äußerst variable Dimensionen auf, ohne daß sich irgendein Zusammenhang mit der Qualität der für die Vergiftung verwendeten Substanz, mit der Dauer der Behandlung oder dem Alter der Tiere feststellen ließ. Während z. B. in einigen Fällen der Vergiftung mit Pepton oder mit Milch die Thymus nach oben die

Mitte des Halses des Tieres und nach unten die Mitte des Herzbeutels erreichte und sich mit zahlreichen Läppchen auch nach rechts und links ausdehnte, wies sie in anderen Fällen dagegen normale Größenverhältnisse auf oder befand sich sogar in Involution. Ich werde daher die Beschreibung des mikroskopischen Befundes auf die Fälle beschränken, wo das Organ Volumzunahme zeigte.

Die Thymusrinde ist sehr reich an den wohlbekannten plasmaarmen kleinen Thymuszellen, welche die Maschen des Reticulums vollständig ausfüllen. Die Dimensionen dieser Zellen sind nicht gleich, indem einige von ihnen sehr klein, andere etwas größer sind; doch zeigen alle dieselben Kernverhältnisse. Zwischen ihnen finden sich auch spärliche, beträchtlich größere Monocyten mit hellem, rundlichem oder ovalem, häufig in Mitose begriffenem Kern. Außerdem finden sich, besonders gegen die Peripherie der Rinde, Myelocyten, eosinophile Leukocyten, hin und wieder auch spärliche Plasmazellen. Die Zellen des Reticulums haben einen kleinen Protoplasmaleib mit langen Ausläufern. Im Thymusmark bildet das Reticulum dagegen ein grobes Netzwerk von Bälkchen mit ausgesprochen sternförmigen Zellen, die einen großen, verhältnismäßig chromatinarmen Kern besitzen. Die das Mark zusammensetzenden Zellen sind im Grunde dieselben wie jene der Rinde, nur sind sie weniger dicht gelagert, und unter ihnen herrschen die Monocyten vor, die sich sehr häufig in Mitose befinden. Ja, die Zahl der in Teilung begriffenen Monocyten ist im Mark bei weitem größer als in der Rinde, vielleicht weil auch unter normalen Bedingungen die Zahl der Monocyten in der Rinde immer kleiner ist als im Mark. Hieraus folgt, daß die Hyperplasie mehr das Mark betrifft, d. h. eine Zunahme der Marksubstanz und nicht der Rinde herbeiführt. In bezug auf die *Hassalschen* Körperchen habe ich nichts Bemerkenswertes finden können. Das Studium der Organausstriche erwies sich als sehr nützlich: mit Giemsa-Romanowski-Färbung kann man erkennen: 1. kleine Zellen mit sehr spärlichem basophilen Protoplasma und grobbalkigem pachychromatischen Kern, vollkommen ähnlich dem nach *Pappenheim* für die Lymphocyten charakteristischen. Diese Zellen überwiegen die anderen weit an Zahl; 2. Monocyten, wenigstens zwei- oder dreimal so groß wie die unter 1. beschriebenen Zellen, mit leicht basophilem Protoplasma, rundem oder ovalem, zuweilen etwas gebuchtetem Kern mit diffusem Kerngerüst; 3. noch voluminösere Zellen, die sich von den vorhergehenden nicht nur durch den Reichtum an ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, basophilem Protoplasma unterscheiden, sondern auch durch die Struktur des ein zartes Netzwerk bildenden Kernes. Im ganzen haben diese Zellen auf den Ausstrichen ein Aussehen, das zwischen dem von Epithel- und Endothelzellen schwankt. Endlich finden sich noch spärliche eosinophile Myelocyten und Plasmazellen. Das erste der auf-

gezählten Elemente entspricht offenbar den kleinen Thymuszellen der Autoren und muß nach seiner Kernstruktur zu den Lymphzellen gerechnet werden; das zweite entspricht den im Organe beschriebenen Monocyten, das dritte den sog. Epithelzellen des Thymusmarkes. Das Studium der Ausstriche von hyperplastischer Thymus vergifteter Tiere zeigt im Vergleich mit Thymusausstrichen normaler Tiere numerische Zunahme nicht nur der Lymphocyten, sondern auch der Monocyten, welche allein Mitosen aufweisen. Ihre Identifizierung während der Teilungsstadien ist leicht, denn sie erscheinen immer als große Zellen mit langen, nicht geschlossen liegenden Chromosomen, während, wie auch *Hammar*<sup>1</sup> vermerkt hat, die Chromosomen der Lymphocyten, kurz, dick, und dicht zusammengedrängt sind. Diese Monocyten, welche sich zwischen den kleinen Lymphocyten der Thymus nur spärlich finden, sind dagegen das vorherrschende Element im Thymusmark; und so erklärt es sich, warum die Hyperplasie des Organs hauptsächlich eine Markhyperplasie ist. Analoge Befunde hat *Schridde*<sup>2</sup> in Fällen von Status lymphaticus erhoben.

Bekanntlich hat *Dustin*<sup>3</sup> wiederholt das Vorkommen ähnlicher Erscheinungen in der Thymus von Mäusen nach intraperitonealer Injektion von Pferdeserum behauptet und ihnen den Namen „Onde des cinèses“ gegeben; auch hat er sie, wenn auch in viel geringerem Grade, in den Lymphdrüsen, der Milz und den *Peyerschen* Plaques der Versuchstiere aufgefunden. Während *Berberich*<sup>4</sup>, der die *Dustinschen* Versuche wiederholt hat, vollständig negative Resultate erhielt, bestätigen meine Untersuchungen dagegen die Befunde *Dustins* mit der Einschränkung, daß wenigstens beim Kaninchen und von den von mir verwendeten Substanzen die Resultate nicht immer eindeutig in außerordentlicher Beschleunigung der mitotischen Aktivität bestehen, wie aus dem Umstand hervorgeht, daß die Vergrößerung der Thymus der Versuchstiere ein zwar häufiger, aber kein regelmäßiger Befund ist. Und zwar hängt diese Verschiedenheit nicht von der Dauer der Behandlung ab, da schon nach wenigen oder einer einzigen Injektion die so auffallenden kinetischen Phänomene fehlen können; man darf sich deshalb nicht auf eine erworbene Immunität der Tiere berufen, wie *Dustin* sie anzunehmen scheint, muß vielmehr andere Faktoren als Ursache der Unregelmäßigkeit dieses Phänomens in Erwägung ziehen.

#### *Leber.*

In der Mehrzahl der Fälle erwies sich dieses Organ bei mittlerer Dauer der Vergiftung als wenig geschädigt. Bei längerer Behand-

<sup>1</sup> *Hammar*, Anat. Anz. **27** (1905).

<sup>2</sup> *Schridde*, Aschoffs Lehrb. Path. Anat. **2** (1928).

<sup>3</sup> *Dustin*, C. r. Soc. Biol. Paris **85** u. **86** (1921/22).

<sup>4</sup> *Berberich*, Zbl. Path. **33** (1923).

lung jedoch erscheint die Leber vergrößert und ihre Oberfläche unregelmäßig. Bei der Sektion erscheint sie verhärtet und mit weißen Punkten und Streifen besetzt, die bald diffus verbreitet sind, bald die einzelnen Acini begrenzen. Nicht selten findet man hämorrhagische Stellen, besonders bei an akuter Anaphylaxis gestorbenen Tieren und Perihepatitisherde. Kaninchen, die sich als mit Coccidiose behaftet erwiesen, wurden ausgeschaltet.

Die mikroskopische Untersuchung dieses Organs ergibt ein sehr charakteristisches Bild, das bei den einzelnen Tieren mehr oder weniger deutlich ist, je nach der Versuchsdauer und der individuellen Reaktionsweise der Tiere. Will man ein Gesamtbild der Schädigungen geben, so ist es nötig, die Länge der Behandlung in Betracht zu ziehen und vor allem die Beobachtungen in den ersten Versuchstagen zu beschreiben. In dieser Periode erscheint das periacinäre Bindegewebe in fast allen Fällen bei oberflächlicher Beobachtung „infiltriert“ und die Capillaren scheinen schon jetzt hier und da große einkernige Zellen zu enthalten. Bei genauerer Untersuchung mit starker Vergrößerung kann man tiefer in das Wesen der sog. Infiltrate eindringen und sich überzeugen, daß sie vielmehr von einer Wucherung des Zellmantels der Adventitia der Gefäße herrühren, wie aus der Tatsache hervorgeht, daß sich bei genauer Untersuchung unter den das Infiltrat zusammensetzenden Zellen Mitosen feststellen lassen. Es ist das ein Vorkommen, welches manchmal schwer festzustellen ist, aber nie fehlt. Die Zellen in diesem wuchernden periportal Gewebe sind in der Mehrzahl Monocyten, Lymphocyten und große Zellen mit rundem oder ovalem, häufig eingebuchtetem Kern und ziemlich reichlichem Protoplasma. Keines dieser Elemente zeigt irgendwelche Granulationen, abgesehen von einigen Fällen von mit Eidotter behandelten Tieren, wo sich vereinzelte Leukocyten und Myelocyten finden. Wenn die Tiere am Ende der Versuche auch mit Carmin behandelt wurden, so nahmen nur wenige dieser Zellen den Farbstoff auf; die Mehrzahl blieb frei von Carminkörnchen. Die Zellen, die sich in den venösen Capillaren finden, sind große, einkernige Elemente, die offensichtlich von *Kupfferschen* Zellen herkommen, entweder durch häufig zu beobachtende mitotische Teilungen oder durch Zelldifferenzierung, die darin besteht, daß der Kern hypertrophisch wird, sich abrundet und an Chromatin anreichert, während das Protoplasma stark basophil wird. Wenn die *Kupfferschen* Zellen dieses Stadium erreicht haben, werden sie frei und finden sich im Lumen der Capillaren, wo sie fortfahren können, sich zu teilen; denn ich habe auch im Lumen der Capillaren Mitosen dieser Elemente gefunden. Der oben beschriebene Prozeß läßt sich Schritt für Schritt durch alle Entwicklungsstadien verfolgen und ist leichter im Anfangsstadium festzustellen als im Endstadium, wenn die erweiterte Capillare ganz mit neugebildeten Zellen

angefüllt ist. In den carmingespeicherten Tieren kann man beobachten, daß die *Kupffersche* Zelle mit dem Fortschreiten ihrer Differenzierung die Fähigkeit, Carminkörnchen aufzunehmen, verliert, und nach vollendeter Differenzierung wird die sonst so ausgesprochen carminophile *Kupffersche* Zelle vollkommen carminophob. Nach Giemsa gefärbte Präparate zeigen keinerlei Granulationen in diesen Elementen; in der Mehrzahl der Fälle, und nur bei mit Eidotter behandelten Tieren finden sich neben den oben beschriebenen granulierten einkernigen Zellen auch Promyelocyten und Myelocyten in beträchtlicher Zahl. In dieser ersten Periode sind endlich manche Leberzellen überfärbt, angeschwollen, vergrößert, mitunter auch vakuolisiert. Ihre dunkle Färbung ist wahrscheinlich durch Verdichtung des Protoplasmas, vielleicht auch durch Volumzunahme der Mitochondrien bedingt.

Wenn die oben beschriebenen Prozesse, die sowohl in der Adventitia der Gefäße als auch in den *Kupfferschen* Zellen der Capillaren auftreten, weiter vorgeschritten sind, entweder weil das Tier besonders gut reagiert oder die Vergiftung länger gedauert hat, können die Zellwucherungen in zwei verschiedenen Richtungen verlaufen, welche in typischen Fällen der Leber ein verschiedenes histologisches Aussehen verleihen. Manchmal dauert die fernere Entwicklung der neugebildeten Elemente in demselben Sinne an; und dann erscheinen die intralobulären venösen Capillaren in so hohem Maße angefüllt mit Lympho- und Monocyten, die alle Merkmale unreifer Zellen aufweisen, daß sie bei schwacher Vergrößerung als dunkle Striche erscheinen, die von der zentralen Vene des Acinus zu dessen Peripherie ziehen. Auch das periacinöse Bindegewebe ist reichlich mit diesen wuchernden Elementen von lymphomonocytärem Typus ausgestattet, so daß die einzelnen Acini scharf voneinander geschieden sind durch neugebildetes Gewebe, in welchem lymphomonocytäre Elemente vorherrschen mit denselben Merkmalen der Unreife, wie sie die Zellen in den Capillaren zeigen (s. Abb. 4). Die rege Vermehrung der Zellen im Gewebe der periportal Räume, wie auch jene der *Kupfferschen* Zellen, kann in bestimmten Fällen zu sehr beträchtlichen Zellanhäufungen, echten Lymphomen bzw. Myelomen führen. Ein solches histologisches Bild der Leber ähnelt sehr dem bei Leukämiefällen, doch gilt das natürlich nur für Ausnahmefälle, während man in der Mehrzahl der Fälle als Folge der Vergiftung nur eine starke Wucherung sowohl der Zellen in der Adventitia der Pfortadergefäße als auch der reticulo-endothelialen Elemente der Leber, d. h. in erster Linie der sternförmigen *Kupfferschen* Zellen feststellen kann. Diese Wucherung hat zur Folge, daß sich im Periportalgewebe oder den venösen Capillaren Zellen entwickeln und anhäufen, die sich als unreife Lympho- und Mono-, manchmal auch Myelocyten identifizieren lassen. Entsprechend der Stärke der beschriebenen Schädi-



gungen werden die Leberzellen selbst, durch den Druck, den sie erleiden, in Mitleidenschaft gezogen; aber abgesehen davon nimmt die Zahl derer unter ihnen zu, welche die Farbstoffe stärker aufnehmen als die anderen; was, wie ich glaube, von der Verbreitung der Mitochondriensubstanz in ihrem Protoplasma abhängt. Die Kerne dieser Zellen sind häufig hypertrophisch, manchmal vervielfältigt; die Kernmembran ist unregelmäßig, der Nucleolus nicht so ausgesprochen acidophil. In manchen Fällen ließ sich im Innern der Zellen ein gewisser Grad von braunem Pigment feststellen, in anderen eine auf den peripheren Teil des Acinus

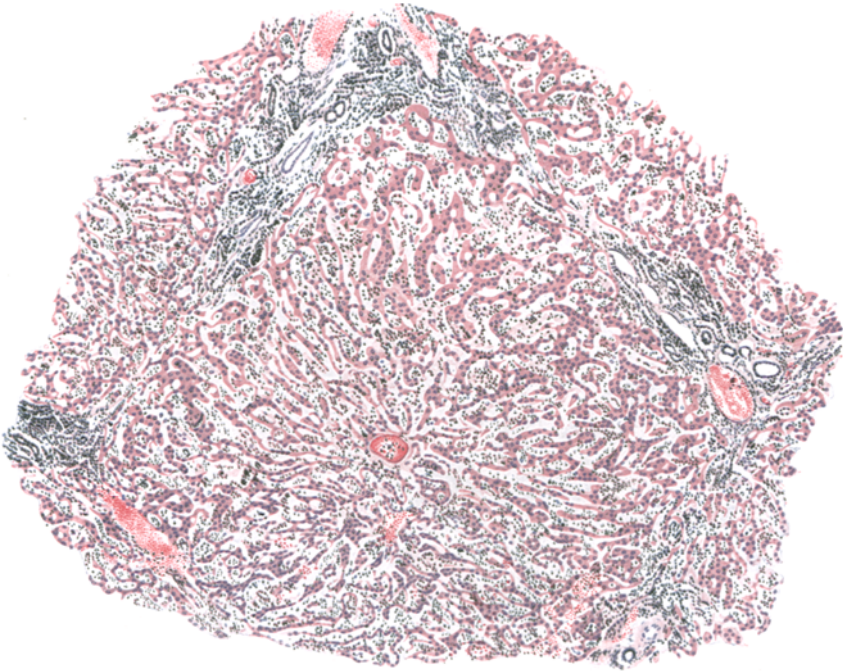


Abb. 4. Leber eines Kaninchens nach langdauernder intravenöser Behandlung mit Milch. Gesamt-bild bei schwacher Vergrößerung. Die erweiterten Capillaren mit neugebildeten lympho-monocytären Zellen angefüllt. Deutlich auch die Wucherung des periacinösen Gewebes. Färbung: Hansens Hämatoxylin-Eosin.

beschränkte großtropfige Verfettung; bei an Anaphylaxie gestorbenen Tieren schließlich fanden sich Hämorrhagien und Nekrosen.

Das andere histologische Bild, das die Leber darbieten kann, ist charakterisiert durch starke Entwicklung des Bindegewebes in den periportalten Räumen, in erster Linie also der Adventitia der Gefäße, während die Reaktion der *Kupfferschen* Zellen der venösen Capillaren nur schwach ist. Die Wucherung der Zellen in der Adventitia, die, wie wir gesehen haben, sich auch in dem vorher beschriebenen histologischen

Bilde der Leber feststellen ließ, nimmt in diesem Falle eine andere Richtung, indem — während ein Teil der proliferierenden Zellen sich in Elemente des Blutes, Lymphocyten, Monocyten, Leukocyten differenziert — sich die Mehrzahl dagegen in Zellen mit rundem oder ovalem, 1—2 Nucleolen enthaltendem Kern und basophilem Protoplasma umwandelt. Diese Zellen sehen Fibroblasten sehr ähnlich; um so mehr als man bei längerem Anhalten der Prozesse histologische Bilder echter Lebersklerose erhalten kann. Und es ist interessant zu beobachten, so wenig klar auch die Ursachen dafür sind, daß ein und dieselbe Substanz bei einigen Tieren in der Leber leukämieähnliche, bei anderen dagegen hochgradig sklerotische Veränderungen hervorrufen kann. An dem Prozesse nehmen sicher auch die *Kupfferschen* Zellen teil, was sich besonders an den peripheren, an die *Acini* grenzenden Stellen des wuchernden Gewebes feststellen läßt.

Ich verzichte in dieser Arbeit auf eine Besprechung der reichen, sich auf die embryonale Entwicklung der lymphatischen und myeloiden Elemente in der Leber beziehenden Literatur. Ich begnüge mich darauf hinzuweisen, daß die zahlreichen, in allen Richtungen angestellten experimentellen Untersuchungen die Frage nicht haben klären können; ob diese Elemente in der myeloiden Metaplasie der Leber autochthon entstehen oder aus dem Blute stammen. Selbst *Kuczynski*<sup>1</sup>, der bei seinen Ernährungsexperimenten den meinen sehr ähnliche Resultate erhielt, nimmt an, daß die sich im Innern der Capillaren findenden Zellen von angeschwemmten Milzzellen stammen, weil er in den Ästen der Milzvene häufig die gleichen Zellen gefunden hat. Die periportal Zellbildungen leitet er dagegen ab „aus den stets vorhandenen spärlichen primitiven adventitiellen Elementen . . ., indem diese sich unter dem Reiz der durch die Leber kreisenden gehäuften oder abnorm gearteten Nahrungsbestandteilen bzw. Abbaustufen vermehren und unter Entfaltung ihrer geweblichen Potenzen organhaft umbilden“. Während ich mich gern diesen Ausführungen *Kuczynskis* anschließe, kann ich mich nicht einverstanden erklären mit der von ihm und auch von anderen Autoren (weilsie die einfachste und leichteste sei, obgleich sie auch auf Fälle ausgedehnt wurde, wo die Milz normal war und auch im peripheren Blute keine myeloiden Zellen zirkulierten, auf Verhältnisse also, in denen jene Deutung kompliziert und schwierig werden müßte) ausgesprochene Deutung des Ursprungs der lympho-myeloiden Zellherde im Innern der Lebercapillaren, denn ich habe in allen Fällen mit voller Sicherheit ihren Ursprung von den sternförmigen *Kupfferschen* Zellen feststellen können. Unter den experimentellen Untersuchungen, welche meine Anschauungsweise bestätigen, freut es mich, an die von *Chlopin*<sup>2</sup> mit Explantaten von

<sup>1</sup> *Kuczynski*, loco cit.

<sup>2</sup> *Chlopin*, Arch. exper. Zellforschg I (1925).

Axolotleber ausgeführt und die von *Malyschew*<sup>1</sup> über experimentell erzeugte aseptische Leberentzündung zu erinnern. In beiden Fällen waren Bedingungen hergestellt, die den Gedanken an Metastasen myeloider Zellen in der Leber ausschließen und wurde die Umbildung *Kupffer*-scher Zellen in lymphoide bzw. myeloide direkt beobachtet.

Was schließlich die durch die Behandlung hervorgerufene Sklerose betrifft, möchte ich daran erinnern, daß es *Ignatowski*<sup>2</sup> gelang, durch Ernährung der Tiere mit Fleisch, Milch und Eidotter nicht nur die sog. Infiltrationen, sondern auch ausgedehnte, vom Verfasser sogar für echte Cirrhosen gehaltene Sklerosen hervorzurufen.

### *Nieren.*

Makroskopisch weisen diese Organe im allgemeinen keine bemerkenswerten Schädigungen auf. Und mikroskopisch läßt sich nur nach intraperitonealen Injektionen eine trübe Degeneration der Zellen des Hauptstückes beobachten. In Fällen von ausnehmend starker Reaktion des mesenchymalen Systems, wie z. B. bei einigen chronisch mit Pepton vergifteten Tieren, ist das die Gefäße an der Grenze von Rinden- und Marksubstanz der Niere umgebende Bindegewebe der Sitz einer lebhaften Zellvermehrung, die zu zerstreuten Anhäufungen von Lymphocyten, Monocyten und Myelocyten führt. Wie deutlich aus Abb. 5 hervorgeht, erfolgt dieser Prozeß ausschließlich in der Adventitia der Gefäße und ist durch Mitosen in den Zellen der Adventitia charakterisiert, deren Kern sich abrundet, chromatinreich wird, während das Protoplasma stark basophil erscheint. Auch im Innern der Gefäße kommen bald in größerer, bald in kleinerer Menge neugebildete Elemente vor, und es ist denkbar, daß Schädigungen der Gefäßwände im Sinne z. B. von Auflockerungen diesen Elementen den Durchtritt gestatten können. Diese neugebildeten Zellen nehmen kein Carmin auf, und jene, welche auf der Abbildung es doch getan zu haben scheinen, sind noch nicht umgewandelte Histiocyten.

Abgesehen von Anämie- und Leukämiefällen beim Menschen wurde heterotopische Entwicklung von myeloidem Gewebe der Niere von *Sacerdoti* und *Frattin*<sup>3</sup> durch Unterbindung der Nierengefäße ausgelöst. Später unterwarf *Maximow*<sup>4</sup> die Bildung von myeloidem Gewebe unter den genannten experimentellen Bedingungen einer eingehenden histologischen Untersuchung. Er kam zu dem Schlusse, daß die kleinen und mittelgroßen Lymphocyten des stagnierenden Blutes sich durch ein-

<sup>1</sup> *Malyschew*, Beitr. path. Anat. **78** (1927).

<sup>2</sup> *Ignatowski*, loco cit.

<sup>3</sup> *Sacerdoti* und *Frattin*, Virchows Arch. **168** (1902).

<sup>4</sup> *Maximow*, Beitr. path. Anat. **41** (1907).

faches Wachstum und Hypertrophie in große Lymphocyten umwandeln, welche die Fähigkeit besitzen, sich in verschiedener Richtung zu differenzieren und den Myelocyten, Erythroblasten und Megakaryocyten den Ursprung geben. Das Vorkommen von myeloiden Elementen im extravasculären Bindegewebe rührt nach dem Verfasser von aktiver Wanderung alter und neugebildeter Lymphocyten sowie auch von Myelocyten, durch die Gefäßwand und darauf folgender Weiterentwicklung her. Während endlich die Umwandlung gewöhnlicher Lymphocyten

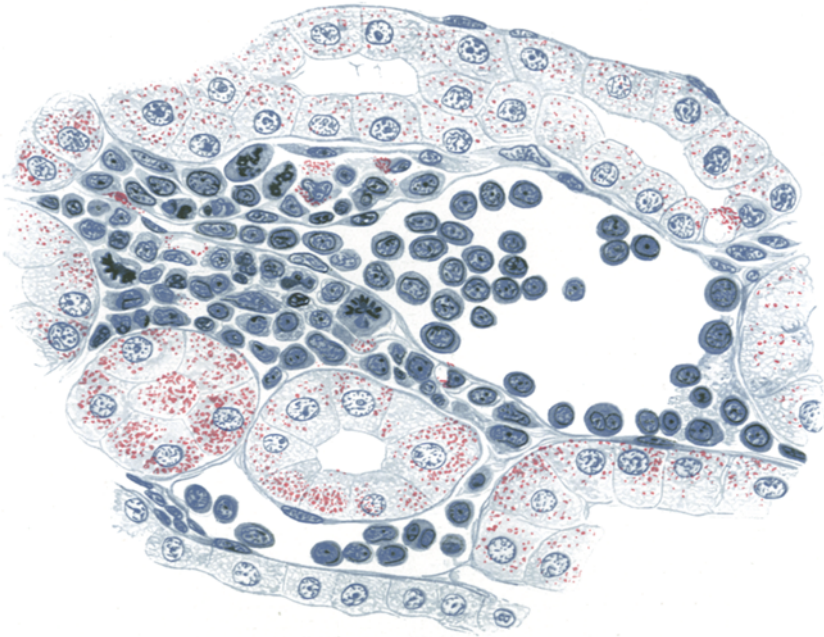


Abb. 5. Niere eines intravenös mit Pepton vergifteten Kaninchens, dem später Carmin injiziert wurde. Deutliche Wucherung des adventitialen Gewebes mit zahlreichen Mitosen. Die noch nicht in Wucherung begriffenen Histocyten enthalten Carminkörnchen, während die neugebildeten Zellen frei davon sind. Färbung: Mayers Hämalaun. Vergrößerung: Zeiss, Hom.-Imm.  $\frac{1}{12}$ , Comp.-Okul. 4.

in große und in Megakaryocyten nur auf Hypertrophie des Kerns beruht, soll die Differenzierung in Myelocyten durch Ausarbeitung spezifischer Granula erfolgen; doch sollen die Myelocyten auch die Fähigkeit mitotischer Vermehrung besitzen. Ich muß dazu bemerken, daß es sich erstens bei meinen Untersuchungen nicht um stagnierendes Blut handelt, wie bei Unterbindung der Nierengefäße, sondern um normal in den Gefäßen kreisendes, und daß zweitens die Wucherung des Zellkomplexes der Gefäßadventitia in allen Fällen sehr deutlich ist; ich habe deshalb in Abb. 5 ein Beispiel wiedergegeben.

*Nebennieren.*

Im allgemeinen zeigen diese Organe keine bemerkenswerten makroskopischen Schädigungen. Bei mikroskopischer Untersuchung ließ sich in der Mehrzahl der Fälle und unabhängig von der Dauer der Behandlung Reduktion der chromaffinen Marksubstanz feststellen, während die Lipoiden in der Rinde ein Verhalten zeigen, das bis zu einem gewissen Grade von der Dauer der Vergiftung abhängt. In den ersten Tagen verschwinden nämlich die Lipoiden immer mehr, wobei zuerst die feintropfigen Einlagerungen verschwinden und später auch die großtropfigen sich verkleinern. Gegenüber diesem Aussehen der Nebennieren in den ersten Tagen der Vergiftung haben Tiere, die eine Behandlung von vielen Monaten überstanden, Nebennieren von einem völlig verschiedenen Aussehen, indem nicht nur die Zellen der Zona fasciculata vollgepfropft mit Lipoiden sind, sondern auch jene der Zona glomerulosa sie in beträchtlichem Maße enthalten können. Ob es sich dabei nur um Vermehrung der gewöhnlichen Neutralfette und Lipoiden im engeren Sinne, oder auch um die der Cholesterinester handelt, habe ich nicht untersucht. Bei chronischer Eiweißvergiftung ist also das Verhalten der Nebennieren anders als bei akuter, bei welcher das Verschwinden der chromaffinen Substanz des Marks immer von einer Verminderung der Rinde an Lipoiden begleitet ist.

Ich muß außerdem bemerken, daß ich in 3 Fällen die Bildung kleiner myeloider Herde beobachtet habe, die sicher vom reticulär-endothelialen Apparat des Capillarsystems herstammten. Es ist also wahrscheinlich, daß die blutbildende Funktion desselben in den Nebennieren, wenn auch weniger merklich, so doch prinzipiell gleich jener des nämlichen Apparates in der Leber, der Milz usw. ist. Ich erinnere noch daran, daß *Ssysojew*<sup>1</sup> durch experimentelle Untersuchungen festgestellt hat, daß die Rolle des Endothels in der Nebenniere bezüglich der Blutbildung sich in nichts von der der sternförmigen *Kupfferschen* Zellen unterscheidet.

*Lungen.*

Bei den Tieren, die trotz aller angewandten Vorsichtsmaßregeln (Methode von *Besredka* usw.) sofort nach intravenöser Injektion der Proteine mit akuten Symptomen starben, entsprachen die makro- und mikroskopischen Schädigungen dieses Organs den für den Tod durch akute Anaphylaxis bekannten Schädigungen, insbesondere beobachtet man Hyperämie, Emphysem sowie hämorrhagische Herde im Lungenparenchym. Bei vielen anderen Tieren, welche die Vergiftung längere Zeit hindurch aushielten und nicht unmittelbar nach einer intravenösen Proteininjektion abstarben, bot das histologische Bild der

<sup>1</sup> *Ssysojew*, *Virchows Arch.* **250** (1924).



Lunge nichts besonders Bemerkenswertes. In wenigen Fällen jedoch ist es sicher, daß auch die Lunge in ihrem lymphoiden System in evidenter Weise die Wirkung der chronischen Vergiftung erkennen läßt. In der Lunge des Kaninchens finden sich unter normalen Bedingungen zwar keine ausgebildeten lymphoiden Organe, aber doch regelmäßig zerstreute Lymphocyten, entweder in kleinen Gruppen in den Wänden der Alveolen oder in den breiteren Räumen, die durch die Kreuzung von zwei oder mehr Alveolen entstehen. Im Chorion der Bronchien oder

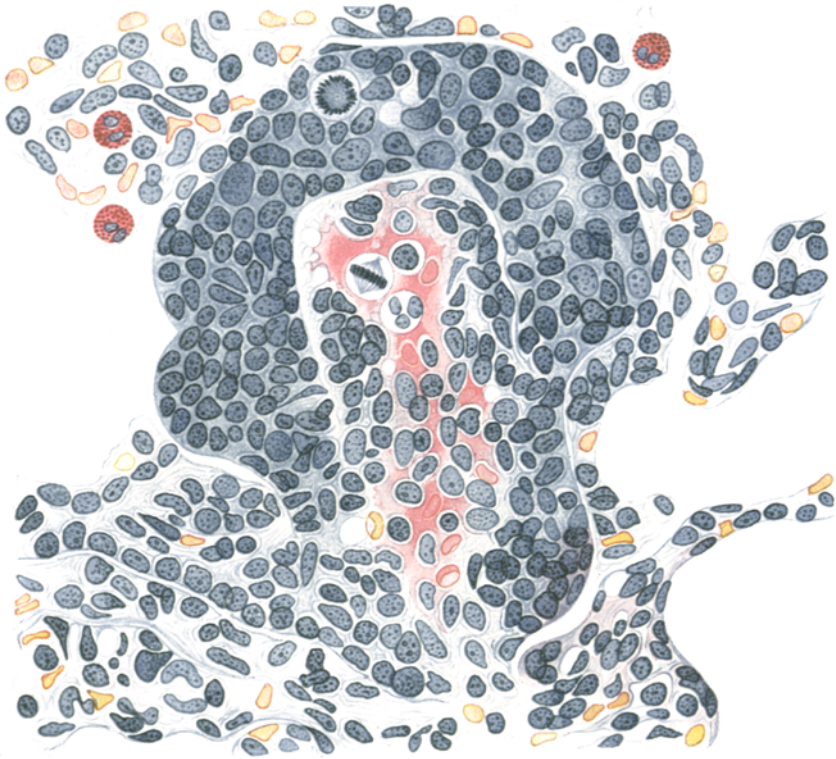


Abb. 6. Lunge eines intraperitoneal mit Typhusprotein und intravenös längere Zeit hindurch mit Milch behandelten Kaninchens. Man sieht ein Gefäß mit starker Wucherung des gesamten Zellmantels der Gefäßwand, und darin eine Mitose. Die Wucherung hat die Gefäßwand aufgelöst und die Zellen sind ins Lumen eingedrungen, wo sie fortfahren, sich zu vermehren (Mitosen!). Färbung nach Giemsa. Vergrößerung: Zeiss Hom.-Imm.  $\frac{1}{15}$ . Comp.-Okul. 4.

Bronchiolen sieht man hier und da undeutlich begrenzte und verschieden große Anhäufungen von lymphocytären Elementen; auch in der Adventitia der Gefäße kann man Lymphocyten als normale Gewebsbestandteile finden. In Ausnahmefällen kann man nun dieses diffuse Lymphsystem, wie in echten lymphoiden Organen, stark hyperplastisch finden,

und den Zellmantel der Adventitia in starker, zur Bildung der gewöhnlichen großen Monocyten mit stark basophilem Protoplasma führender Wucherung. Der Proliferationsprozeß kann in einzelnen Fällen einen so hohen Grad erreichen, daß er zur Degeneration und Desorganisation der Gefäßwand führt und so das Eindringen der neugebildeten Zellen in das Gefäßlumen gestattet, wo sie fortfahren, sich mit mitotischer Teilung der Kerne weiter zu entwickeln (s. Abb. 6). Das auf der Abbildung dargestellte Gefäß stammt von der Lunge eines Tieres, das im Leben starke Mononucleosis und, im peripheren kreisenden Blute, Mitosen von Monocyten erkennen ließ.

Hier verdient bemerkt zu werden, daß *Oeller*<sup>1</sup> bei Meerschweinchen nach intravenöser Injektion von Hühnerblutkörperchen, besonders in den Lungen eine hyperplastische Reaktion fand, die in Anhäufung von Lymph- und Plasmazellen bestand und ihren Ausgang von der Gefäßwand nahm. Es ist jedoch merkwürdig, daß diese Reaktion schon nach wenigen Minuten begann, nach einer  $\frac{1}{2}$  Stunde ihren Höhepunkt erreichte und nach 24 Stunden keine Spuren von ihr mehr zu beobachten waren. Auch ist es sonderbar, daß Reaktionen von der Intensität der von *Oeller* beschriebenen nicht durch Mitosen verwirklicht werden, was zu betonen der Autor selbst für nötig gefunden hat. *Seemann*<sup>2</sup> als erster und *Gerlach* und *Finkeldey*<sup>3</sup> nach ihm kamen bei der Wiederholung von *Oellers* Versuchen zu gänzlich negativen Resultaten und zu derselben Schlußfolgerung von der Unzulänglichkeit der Angaben von *Oeller*.

Auf die histologischen Veränderungen, die sich in den Organen der Tiere fanden, die mit aus Eiweiß-Abbauprodukten oder aus Milch (Casein) entstandenen Substanzen oder mit entfetteter Milch behandelt worden waren, kann ich nicht näher eingehen. Die Ergebnisse der Behandlung mit diesen Substanzen sind zudem im Grunde dieselben wie die durch Injektion der entsprechenden genuinen Substanzen erhaltenen Resultate; z. B. habe ich im Mesenterium die Entwicklung der miliärlymphatischen Knötchen, auf die ich vorhin hinwies, auch mit entfetteter Milch in einem Falle von Nekrosis des Femurmarkes mit reaktiver Periostitis infolge langandauernder Behandlung des Tieres erzielt. Mit Fleischpepton habe ich fast die gleichen Ergebnisse wie mit genuinem Protein erzielt; Knochenmark, Milz, lymphatische Drüsen, Thymus reagierten in gleicher Weise, zuweilen bildeten sich auch kleine hämorrhagische Herde im Duodenum und im Dünndarm mit Hyperplasie der *Peyerschen* Haufen. Bei diesen Tieren machte sich der Einfluß auf die Nieren geltend, ebenso bei den peritoneal mit genuinem

<sup>1</sup> *Oeller*, *Krkh.forsch* **1** (1925).

<sup>2</sup> *Seemann* *Beitr. path. Anat.* **1927**.

<sup>3</sup> *Gerlach* und *Finkeldey*, *Krkh.forsch* **4** (1927).

Protein behandelten, und weit häufiger lassen sich trophische Störungen der Haut, insbesondere des Rückens und des Maules, beobachten. In bezug hierauf verweise ich auf die Arbeit von *Abderhalden* und *Weil*<sup>1</sup> über eine eigenartige lokalisierte Hautveränderung (Ulcerationen der Cutis in der Sakralregion), hervorgerufen durch intraperitoneale Einspritzung eines Polypeptides. Das Gehirn einiger dieser Tiere wurde durch meinen Freund *V. M. Buscaino*<sup>2</sup> (Psychiater in Catania) histologisch untersucht, welcher bei nach langer Behandlung gestorbenen oder getöteten Tieren, besonders bei solchen mit sklerotischer Leber, Schollen von traubiger Desintegration in den Ganglien der Basis und in der weißen Substanz der Hemisphären fand.

Endlich drängt es mich, die Wirkungen einer kombinierten Vergiftung mit dem Protein der Typhusbacillen und Milch hervorzuheben. Durch intravenöse Injektion von Typhusprotein erhält man in erster Linie eine Nekrose des Knochenmarks, aber durch nachträgliche Behandlung des Tieres mit Milch gelingt eine rasche Wiederherstellung der funktionellen Tätigkeit des Marks, welches erythro- und myelocytisch wird; auch die übrigen lympho-hämapoetischen Organe werden hyperplastisch und es kann sich die bereits erwähnte Entwicklung der mesenterischen lymphatischen Knötchen ergeben. Bei einer langandauernden Milchbehandlung der Tiere, denen vorher endovenös Typhusprotein injiziert worden war, findet schließlich nicht nur keine dauernde Besserung des funktionellen Zustandes des Knochenmarkes statt, sondern entsprechend dem sich bildenden anatomischen Zustand von Osteosklerosis verschlimmern sich die Lebensbedingungen des Tieres, bis es der Tod erreicht. Vollständig gegenteilige Ergebnisse nach Einführung des Proteins des Typhusbacillus hat man bei dem Knochenmark und bei den cellulären Elementen der übrigen lympho-hämapoetischen Organe, wenn das Protein ein einziges Mal und durch peritoneale Injektion eingeführt wird. In einem solchen Falle werden die das Blut regenerierenden Elemente aber deutlich gereizt; und es steht nicht fest, ob dies auf direkte Wirkung zurückzuführen ist oder infolge des leicht anämischen Zustandes eintritt. Bei derart vorbehandelten Tieren sind die Ergebnisse einer nachträglichen Milchbehandlung sehr oft, wenn nicht in allen Fällen, außerordentlich wichtig. Vor allen Dingen entsteht ein leukämisches Blutbild mit im Blutkreislauf vorhandenen hochgradig unreifen, ständig proliferierenden cellulären Elementen lympho-monocytären Charakters. Dem Blutzustande entsprechend sind die Organveränderungen denen bei leukämischer Lymphadenie sehr ähnlich. Die Milz ist auf das Vier- oder Fünffache vergrößert, die Lymphdrüsen, und nicht nur die mesenterialen, sondern in manchen Fällen auch die Achsel- und Leisten-, wie

<sup>1</sup> *Abderhalden* und *Weil*, Arch. f. Dermat. **129** (1921).

<sup>2</sup> *V. M. Buscaino*, Riv. Pat. nerv. **34** (1929).



die Drüsen des ganzen Körpers überhaupt, haben sehr an Volumen zugenommen; aus ihnen fließt zuweilen beim Schnitt ein reichlicher weißlicher Saft; auch die Thymus ist oftmals vergrößert; das teils rote, teils nur rosafarbige Knochenmark zeigt einzelne weißliche Pünktchen. Sogar in den Lungen stellte ich weißliche Knötchen fest, teils unterhalb der Pleura, teils im Parenchym. Wie die mikroskopischen Untersuchungen beweisen, handelt es sich hierbei nicht nur um eine außergewöhnliche Hyperplasie des lymphatischen Gewebes mit atypischen Charakteren der einzelnen cellulären Elemente, sondern auch um die Entwicklung des lympho-monocytären Gewebes bei unreifen Elementen, in Organen und in Geweben, die normalerweise nicht damit versehen sind. Das Gesamtbild entspricht somit vollständig dem bei leukämischer Lymphadenie des Menschen beobachteten, sowohl vom makroskopischen als auch vom mikroskopischen Standpunkt aus betrachtet.

Eine jede der in den Organen von chronisch mit heterogenen Proteinen vergifteten Tieren beobachteten Veränderungen verdiente eine besondere eingehende und von verschiedenen Gesichtspunkten aus unternommene Betrachtung. Im Laufe einer solchen Betrachtung würden aber so viele Streitfragen nicht nur morphologischer, sondern auch physio-pathologischer Natur über die Bedeutung der einzelnen Gewebe und Zellsysteme zum Vorschein kommen, daß ihre Behandlung mich wirklich zu weit führen würde. Bei strenger Beschränkung auf mein Arbeitsfeld ist es jedoch gewiß nützlich, die Hauptergebnisse dieser Untersuchungen zusammenzufassen.

Vom rein histologischen Standpunkte aus besteht das dominierende Phänomen in einer Reizung des lymphatischen und des monocytischen Systems, welche eine von gleichzeitiger Lympho-Monocytose des Blutes begleitete Hyperplasie der sog. lymphoiden Organe zur Folge hat. Einige Fälle lassen sich betrachten als Reaktionen im Zustande durch gewisse Proteinvergiftungen hervorgerufener Anämie, wobei zu bemerken ist, daß die Reaktionen nicht auf das Knochenmark beschränkt, sondern sich auch — ohne daß das notwendigerweise von einem außergewöhnlichen Grade der Anämie abhängt, der nicht oft festzustellen ist — auf Gewebe und Organe erstrecken, die normalerweise keine blutbildenden Funktionen haben. Andere Fälle dagegen sind, da eine kompensatorische Wucherung nicht annehmbar ist, auf direkte Reizung dieser Gewebe zurückzuführen. Dieser Prozeß kann soweit fortschreiten, daß schließlich im Blute Elemente, namentlich lympho-monocytärer Natur kreisen, die noch im peripheren zirkulierenden Blut fortfahren, sich mitotisch zu vermehren, was ich nicht nur mit voller Sicherheit, sondern sogar in hervorragender Weise beobachten konnte, und daß man in den Organen gleichzeitig Umwandlungen finden kann, die denen

entsprechen, welche wir bei Leukämie wahrzunehmen pflegen, obgleich die Struktur der Organe nicht vollkommen desorganisiert war. Ich will deshalb nur von Ähnlichkeit, nicht von Gleichheit der Veränderungen sprechen.

Natürlich sind die eben besprochenen Ergebnisse nicht in allen Fällen konstant. Aber wer an experimentelle Untersuchungen gewöhnt ist, weiß sehr wohl, daß, wie *Kuczynski* sagt, „Tiere keine Reagensgläser sind“ und daß eine Menge von Faktoren, konstitutionelle, akzessorische usw., die uns entgehen, Einfluß auf die Resultate haben können. Vielleicht ist jene „Labilität der Organe“, von denen *Seemann* bei Mäusen in bezug auf ihre morphologischen Bestandteile spricht, auch für das Kaninchen, die Tierart, mit der ich experimentierte, in Erwägung zu ziehen. Auf jeden Fall ist die Zahl meiner Versuche hinreichend groß, um eine allgemeine Idee von den Folgen einer chronischen Proteinvergiftung für den tierischen Organismus zu geben. Wie jedoch der feinere Mechanismus der beschriebenen Veränderungen beschaffen sei, ist recht schwer zu sagen. Schon das Schicksal der parenteral (intravenös in den Tierkörpern) eingeführten Proteinstoffe ist ungenügend bekannt. Wie chemische Untersuchungen zeigen, verschwinden sie sehr bald im Blut und werden zu einem kleinen Teile hauptsächlich durch die Nieren, weniger durch Gallenblase und Darm ausgeschieden. Der größere Teil wird sowohl im Blut als in den Körperzellen selbst abgebaut, denn die Zellen sind, wie *Pflüger* gezeigt hat und woran *Isaac*<sup>1</sup> mit Recht erinnert, die Stätten der Stoffwechselprozesse. Der erste dieser Mechanismen wurde von *Abderhalden*<sup>2</sup> vollkommen aufgeklärt, dessen Untersuchungen klassisch geworden sind. Da ich mit Milch und Casein gearbeitet habe, möchte ich daran erinnern, daß *Kimusa*<sup>3</sup> neulich gefunden hat, daß die Seroprotease das beigefügte Substrat zersetzt, und daß bei Verwendung von Milcheiweiß als Substrat die Zersetzungsprodukte reich an Phosphor sind; und *Schierge*<sup>4</sup> fand, daß die Zersetzung des Caseins durch die Protease des Serums in einigen Fällen bis zum Tryptophan und zur Bildung von Leucin und Tyrosin ging, in anderen Fällen jedoch nicht. Von dem zweiten Mechanismus wissen wir nur, daß nach reicher Eiweißernährung Eiweißstapelung in der Leber beobachtet wurde (*Seitz*<sup>5</sup>, *Berg*<sup>6</sup>, *Berg* und *Cahn-Bronnder*<sup>7</sup>, *Junkersdorf*<sup>8</sup>, *Röthmann*<sup>9</sup>), während ältere Untersuchungen von

<sup>1</sup> *Isaac*, Oppenheimers Handb. Biochemie 1923.

<sup>2</sup> *Abderhalden*, Abwehrfermente. Berlin 1914.

<sup>3</sup> *Kimusa*, Tohoku J. exper. Med. **4** (1924).

<sup>4</sup> *Schierge*, Klin. Wschr. **1922**.

<sup>5</sup> *Seitz*, Pflügers Arch. **111** (1906).

<sup>6</sup> *Berg*, Biochem. Z. **61** (1914).

<sup>7</sup> *Berg* und *Cahn-Bronnder*, Biochem. Z. **61** (1914).

<sup>8</sup> *Junkersdorf*, Pflügers Arch. **186** (1921).

<sup>9</sup> *Röthmann*, Z. exper. Med. **40** (1924).

*Pacchioni* und *Carlini*<sup>1</sup> gezeigt hatten, daß intravenös injizierte Protein-  
stoffe (Eialbumin, heterologes Blutserum, Pflanzeneiweiß) unzersetzt  
in den Geweben fixiert werden. Später fand *Szumowski*<sup>2</sup>, daß in den  
Blutkreislauf gebrachtes Zein sich nach 5 Stunden in großen Mengen  
in der Leber wiederfand, und *Inagaki*<sup>3</sup> zeigte, daß die Albumosen sich  
mit dem Nucleohiston verbinden und so von den Zellen fixiert werden.  
Da es indessen nicht zulässig ist, zu glauben, daß diese Substanzen un-  
verändert bleiben, so besteht die Hauptfrage darin, zu wissen, ob und  
durch die Tätigkeit welcher Gewebelemente sie zersetzt werden. Daß  
sie auch ohne die vorbereitende Tätigkeit der Darmwand abgebaut  
werden können, darüber besteht heute kein Zweifel mehr, nachdem die  
Stoffwechseluntersuchungen gelehrt haben, daß es möglich ist, einen  
Organismus durch parenteral eingeführtes Eiweiß im Stickstoffgleich-  
gewicht zu erhalten, was doch bedeutet, daß der Organismus dieses  
Eiweiß in derselben Weise ausnutzen muß, wie das ihm mit der Nahrung  
zugeführte. Der Nachweis jedoch der zwischen den einzelnen Gewebe-  
elementen und der in ihnen erfolgenden Zersetzung der Eiweißstoffe  
obwaltenden Beziehungen läßt sich nur indirekt führen und muß sich  
auf die Erwägung beschränken, daß die Zunahme der Gewebsbestand-  
teile einem erhöhten Bedürfnis des Gewebes entspricht; wenn von ihm  
eine größere Arbeit verlangt wird, so entspricht dieser erhöhten An-  
forderung eine Zunahme seiner Bestandteile, je nach der speziellen  
Funktion der einzelnen Elemente. Im Falle der parenteralen Einführung  
von Eiweißstoffen sehen wir, daß das mesenchymale System im wei-  
testen Sinne, oder, um uns spezieller auszudrücken, das reticulo-endo-  
theliale und das lymphoide System es sind, welche direkt und unzweifel-  
haft auf das erhöhte Bedürfnis des Organismus nach Elementen re-  
agieren, welche fähig sind, eingeführtes heterogenes Protein zu zersetzen.  
Wie wird es doch immer klarer, wie weitausschauend *Aschoffs* Intuition  
war, als er das reticulo-endotheliale System einen Stoffwechselapparat  
nannte. Die Bestätigung der morphologisch festgestellten Wichtigkeit  
des retikulär-endothelialen Systems für diese Reaktion, welche nur bei  
oberflächlicher Betrachtung als rein lymphoid erscheinen kann, wird  
dadurch erbracht, daß bei Blockierung des retikulär-endothelialen  
Apparates durch Tusche die Reaktion ganz oder bis auf Spuren aus-  
bleibt, wie aus im Gange befindlichen Untersuchungen meines Assi-  
stenten Dr. *Ragnotti* hervorgeht. In dem oben angeführten Sinne  
müssen die alten Untersuchungen von *Hofmeister*<sup>4</sup> beurteilt werden,  
der bei Ernährung der Tiere mit Milch und Eialbumin eine Vergröße-

<sup>1</sup> *Pacchioni e Carlini*, Arch. di Fisiol. **2** (1905).

<sup>2</sup> *Szumowski*, Z. physiol. Chem. **86** (1908).

<sup>3</sup> *Inagaki*, Z. physiol. Chem. **50** (1906/07).

<sup>4</sup> *Hofmeister*, Arch. f. exper. Path. **20** (1886); **22** (1887).

rung des lymphoiden Apparates im Darm fand, wie auch die wiederholt zitierten von *Kuczynski*. Wenn auch *Erdely*<sup>1</sup>, der Untersuchungen derselben Art angestellt hat, der Ansicht ist, daß es keinen Zelltypus gibt, dessen Vorkommen ausschließlich von der Art der gebotenen Nahrung abhängt, so entspricht doch jeder Art von Nahrung ein typisches Verhalten des lymphatischen Apparates der Darmschleimhaut, im Zusammenhang mit der Häufigkeit der einzelnen Zellarten und der Gesamtzahl der Zellen. Für dieselbe Frage sind auch die Untersuchungen von *Heiberg*<sup>2</sup> sehr wichtig. Den morphologischen Befunden entsprechen sehr wohl die chemischen. Es finden sich nämlich gerade in den lymphoiden Organen, in den Lymphdrüsen (*Hedin*<sup>3</sup>) in der Milz, (*Hedin*<sup>4</sup>, *Waldschmidt-Reiz* und *Deutsch*<sup>5</sup>) in der Thymus (*Widmark*<sup>6</sup>) beträchtliche Mengen von proteolytischen Enzymen.

Aus der Gesamtheit meiner sich auf viele Jahre erstreckenden Untersuchungen läßt sich also eine genügend durch Experimente gestützte Schlußfolgerung ziehen, daß nämlich die chronische Proteinvergiftung im Organismus einen hämopathischen, mit Anämie verbundenen Zustand und in einigen Fällen Lymphadenie und Myeloadenie hervorruft, die bald aleukämisch, bald leukämisch sein können.

Während für viele Formen, sowohl sekundärer als auch kryptogenetischer Anämien der toxische Ursprung zugegeben wird, obgleich die chemische Natur des toxischen Agens, oft auch seine Wirkungsweise vollkommen unbekannt waren, so wußte man bisher nichts über die Ätiologie oder Pathogenie der Leukämie, da es vor mir niemand gelungen war, experimentell ein so leukämieähnliches Krankheitsbild zu erzeugen. Meine Untersuchungen über diese Krankheitsprozesse zeigen, daß man in den heterogenen Eiweißstoffen die chemische Natur des toxischen Agens, und an der Funktion des retikulär-endothelialen und des lymphoiden Systems, bzw. an der Schädigung dieser Funktion die Wirkungsweise dieses Agens feststellen kann. Wir sehen nämlich in allen obenerwähnten Zuständen, daß mit der Möglichkeit des Eindringens heterogener Proteine in den Kreislauf eine anatomische Veränderung der mesenchymatischen, insbesondere der hämopoetischen Gewebe verbunden ist, welche früher als alle anderen alteriert werden. Weshalb nun diese Veränderungen sich bald im Sinne einer Anämie, bald im Sinne einer Leukämie entwickeln, ist schwer zu sagen; das hängt vielleicht von der Natur der Störung des Eiweißstoffwechsels ab, über die sich beim heutigen Stande unserer Kenntnisse noch kein

<sup>1</sup> *Erdely*, Z. Biol. **46** (1905).

<sup>2</sup> *Heiberg*, Zbl. Path. **36** (1925).

<sup>3</sup> *Hedin*, Hoppe-Seylers Z. **125** (1923).

<sup>4</sup> *Hedin*, J. of biol. Chem. **54** (1922).

<sup>5</sup> *Waldschmidt-Reiz* und *Deutsch*, Hoppe-Seylers Z. **107** (1927).

<sup>6</sup> *Widmark*, Hoppe-Seylers Z. **135** (1924).

Urteil fällen läßt, da es sich um fundamentale, uns ebenfalls unbekannte Zustände des Organismus handelt. Aber dieser Umstand hat, wenigstens von einem prinzipiellen Standpunkt betrachtet, nicht die große Bedeutung, die man ihm zuzuschreiben geneigt sein könnte. Denn trotz der großen Verschiedenheit des hämatologischen Bildes und des Krankheitsverlaufes fehlt es nicht an Merkmalen, die den schweren Anämien und den Leukämien gemeinsam sind. Es ist nämlich allgemein bekannt, daß in beiden Fällen im Blute unreife Elemente, sowohl der Hämoglobin- als der Leukocytenreihe kreisen; das geht so weit, daß man versucht hat, eine besondere Krankheitsform, die Leukoanämie (*Leube*) allein durch Untersuchung des Blutes aufzustellen, das Symptome sowohl der Leukämie als auch der perniziösen Anämie aufweist. Dazu kommen noch einige Analogien in der Struktur der blutbildenden Organe bei diesen beiden Krankheiten, welche durch *Mayer* und *Heinecke*<sup>1</sup> festgestellt worden sind. Übrigens werden alle pathogenetischen Fragen, die an diesen Gegenstand anknüpfen, besser geprüft werden können, nachdem der richtige ätiologische Weg zu ihrer Beantwortung gefunden ist. Das gilt besonders für die so oft diskutierte Frage, ob die diese Krankheitszustände verursachenden Agenzien in erster Linie myelotoxisch oder hämotoxisch sind —, für deren Lösung nicht nur meine Untersuchungen von Wert sind, sondern auch die von *Samuel*<sup>2</sup>, der mit biogenen Aminen experimentierte, und besonders die von *Rosenthal*<sup>3</sup>, nach denen es auf oxydativem Wege möglich ist, normale Abbauprodukte des Eiweißmoleküls in schwerste Blutgifte zu verwandeln, woraus hervorgeht, daß die Genese der perniziösen Anämie ein Problem des intermediären Eiweißstoffwechsels ist.

Die genaue Bedeutung jedoch der experimentellen Ergebnisse durch so rohe Eingriffe kann nur dann wirklich verstanden werden, wenn man bei diesen pathogenetischen Studien dem von *Wells*<sup>4</sup> angegebenen Wege zu einem besseren Verständnis der experimentell hervorgerufenen Immunitätserscheinungen folgt: und da wir es mit einer Gleichung mit zwei Unbekannten zu tun haben — einerseits das lebende Tier und andererseits die komplexesten aller chemischen Verbindungen, die Proteine oder eng verwandte Kolloidstoffe — so ist das einzige Mittel, um diese Gleichung einfacher zu gestalten, die Anwendung gereinigter Proteine oder einfacherer und besser bekannter Derivate. Aus diesem Grunde glaube ich, wie eingangs erwähnt, daß die Arbeit in dieser Richtung erst begonnen hat und in der Zukunft weitergeführt werden muß.

<sup>1</sup> *Mayer* und *Heinecke*, Dtsch. Arch. klin. Med. **88** (1907).

<sup>2</sup> *Samuel*, Z. exper. Med. **40** (1924).

<sup>3</sup> *Rosenthal*, Klin. Wschr. **1928**.

<sup>4</sup> *Wells*, Chemische Anschauungen usw. Jena 1927.