

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: weiland Prof. R. Maresch].)

Die Pathologie der Entzündung vom Standpunkte der embryonalen Aktivierung der Mesenchymzelle.

Von
C. Coronini.

(Eingegangen am 3. Juni 1936.)

Der Begriff der Entzündung ist eigentlich so alt wie die Medizin selbst und hat sich auch bis heute in seiner ursprünglichen Fassung, wie fast keine andere Erkenntnis erhalten, wenn auch seine zuerst enge, vor allem durch klinische Symptome bedingte Umgrenzung sowohl durch die fortschreitende anatomische Erforschung des menschlichen Organismus als auch durch die Möglichkeit der mikroskopischen Gewebsuntersuchungen ungeahnte Weitungen erfahren hat.

In dem Maße wie die anatomischen und histologischen Kenntnisse an Boden gewannen, mußte die von *Celsus* geprägte klassische Fassung des Entzündungsbegriffes, welche die klinischen Kennzeichen allein zur Begriffsbestimmung erhoben hatte, naturgemäß verlassen werden, um das *wirkliche Wesen der Veränderungen* darzutun.

Wenn auch *Celsus* und später *Galen* die Entzündung mit Erscheinungen gleichsetzten, die sich an der Oberfläche des Körpers abspielten, was ja nicht ganz den Tatsachen entspricht, so waren doch sie es, welche entzündliche Veränderungen als eine *lokale Störung* bezeichnet haben, eine Ansicht, die trotz gegenteiliger Meinung neuerer Autoren, vor allem *Aschoffs*, dennoch immer wieder von Forschern wie *F. Marchand* und *Lubarsch* vertreten wird.

Das Verdienst, die histologische Basis für die lokalen Veränderungen bei der Entzündung festgelegt zu haben, gebührt *Virchow*, der als erster darauf aufmerksam machte, daß die *Funktion der Zellen* den Angelpunkt der Veränderung darstelle, andernteils aber der Entzündung einen rein *degenerativen Charakter* zuschrieb, eine Ansicht, die noch 1895 von *Ziegler* vertreten wurde, besonders als *Neumann* die Entzündungserscheinungen als zweckmäßige Vorgänge zur lokalen Heilung hinstellte und auch *Marchand* schon gelegentlich dieser Meinung zuneigte.

Virchow hat in der Folge seinen Standpunkt vom rein degenerativen Charakter der Entzündung nicht aufrechterhalten und auch *proliferative* und *exsudative Veränderungen* als zu ihr gehörig gerechnet, eine Auffassung, die in die damaligen Lehrbücher Eingang fand. Durch diese Ansicht jedoch wurden die Grenzen gegen andere pathologische Geschehnisse derartig verwischt, daß ernstlich die Forderung aufgestellt wurde,

den Entzündungsbegriff wegen seiner Unbestimmtheit als solchen vollkommen fallenzulassen.

Diese Forderung zur Abschaffung des Entzündungsbegriffes wurde auch durch die Meinung gestützt, daß dieser Begriff nicht nur unbestimmt, sondern auch entbehrlich, ja sogar bedenklich sei, weil er nur Verwirrung mit sich bringe. Dieser Ansicht trat besonders *Aschoff* mit aller Entschiedenheit entgegen und unternahm es, die Entzündung vor allem nach ihren *funktionellen Merkmalen*, ihrem *Zweck* zu klassifizieren. Er hat die Entzündung in Unterabteilungen: *regeneratorische, reparatorische und defensive* eingeteilt und so naturgemäß auch pathologische Geschehnisse der Veränderung zugezählt, die keine sind. Diese „*teleologische*“ Betrachtungsweise der Entzündung ist von den verschiedensten Seiten, so vor allem schon von *Virchow*, *Hanseemann*, *Jores*, *Lubarsch* und *Ricker* bekämpft worden, welche Forscher an *rein kausalen Relationen* der Veränderungen festhielten. In der Folge wurde von weniger Radikalen die teleologische Auffassung zugunsten der „*finalen*“ in den Hintergrund gedrängt, so vor allem von *Ribbert* und *Metschnikoff*, die nicht den *Zweck* des Vorganges, sondern dessen *Folgen* ins Auge faßten. Zu der finalen Einstellung neigt auch *Lubarsch*, trotz seiner schroffen Ablehnung der teleologischen Betrachtungsweise hin, indem er nicht anders kann, als von *Selbstregulierungsmechanismen* und *Abwehr* zu sprechen, und auch *Ricker* kommt um den *Reiz* und die *Reizbarkeit* nicht herum.

Somit ist und bleibt die Entzündung eine *Reaktion des lebenden Gewebes auf einen Reiz*, und zwar auf eine *Reizstärke*, die sich nach *Askanazy* in allgemeinen Normen und durch Bildung sekundärer *Reizfolgen* im Gewebe bemessen läßt. Diese Reizfolgen hängen nach *Rössle* von der *Entzündungsfähigkeit* ab, eine Funktion, die sich im Laufe der Phylogenese immer mehr verfeinert hat, ohne ihren ursprünglichen Charakter, Sitz und Bedeutung zu verlieren. Sie ist eine Leistung des *Mesoderms* und seiner *Abkömmlinge*, der Leibeshöhlen- und Gefäßwandzellen und in einer *Urfunktion des Bindegewebes*, einer besonderen Form der Verdauung verankert.

Es sei uns hier gestattet auf diese, durch den Entzündungsreiz hervorgerufene Wiederkehr zur Urfunktion des Bindegewebes näher einzugehen und klarzulegen, daß diese durch eine *Stoffwechselsteigerung* hervorgebracht wird, die der im *embryonalen Leben* sehr ähnlich ist, deren Wiederkehr aber in der postfetalen Periode als Ausdruck einer vom Physiologischen abweichenden Reaktion auf einen pathologischen Reiz, wie ihn die Entzündung darstellt, angesehen werden muß.

Uns erscheint es besonders wichtig darauf hinzuweisen, wie der Entzündungsreiz vom ersten Augenblick an der Mesenchymzelle die *Fähigkeit der Entwicklung ihrer Urfunktionen* verleiht, was sich ganz besonders in der *Wiederkehr ihrer embryonalen Charaktereigenschaften und ihrer pluripotenten Valenz* äußert.

Was die *embryonalen Charaktereigenschaften* betrifft, konnte beispielsweise *Ernst* auf Anregung *Askanazys* nachweisen, daß eine Aktivierung der Gefäßendothelien — wir wollen sie entsprechend unserer Auffassung als eine *embryonale Aktivierung* bezeichnen — schon innerhalb von 15 Min. nach einer Einspritzung von 2%igem Terpentilöl unter die Haut von Ratten erfolgt, die in einer beginnenden Basophilie des Protoplasmas besteht. Diese durch diese Basophilie gekennzeichnete *Jugendlichkeit* der Endothelien, die auch den *jungen* Bindegewebszellen im Endzündungsbereich zukommt, nimmt nach *Ernst* in dem Revier rasch zu, so daß innerhalb von 2—3 Stunden nach Einsetzen des Entzündungsreizes *alle* Gefäßendothelien eine mit Pyronin rot gefärbte Membran darstellen. *Ernst* betont, daß bei dieser Umwandlung der Endothelien Anzeichen einer Schädigung fehlen, wofür der wohlgebildete Kern samt Kernkörperchen mit aller Deutlichkeit spricht.

Wir selbst konnten uns von der Raschheit derartiger „embryonaler Aktivierungen“ an Hand von Präparaten überzeugen, die wir bei Versuchen von Fremdkörpertuberkulose am Peritoneum von Kaninchen und Meerschweinchen gewonnen hatten, wobei durch Einbringung von Mageninhalt in die Bauchhöhle der Versuchstiere auch Gastro- bzw. Duodenostomie mit nachherigem vollständigen oder partiellen Verschuß der Magenwunde Granulome des Bauchfells erzeugt wurden, die nach Stunden und Tagen zur Untersuchung kamen. Auch hier zeigten die jungen Bindegewebszellen und Endothelien im engeren aber auch weiteren Entzündungsgebiet in Pyroninpräparaten deutliche Basophilie. Dabei ist diese Basophilie, wie schon *Askanazy* betont, mit Schwellung des Zellkörpers, mit Vergrößerung und Saftigwerden des Kernes und Anwachsen der Kernkörperchen verbunden. Interessant ist es, daß bei den Versuchen von *Ernst* sich zeigte, daß die Gefäßendothelien, denen ja im embryonalen Leben unter den Zellen des Mesenchyms die *größte Vitalität zukommt*, schon nach 5 Min. nach Einbringung des Reizstoffes die basophile Schwellung zeigten, während die der Bindegewebelemente erst nachfolgte, aber immerhin schon nach einer halben Stunde in vollster Entwicklung war.

Eine weitere Aktivierung embryonaler Charaktereigenschaften stellt unseres Erachtens nach auch die *Mobilisierung der Endothel- und Stromazelle* dar, die aus dem Verband gelöst, sowohl in der Gefäßbahn als auch in dem durch den Entzündungsreiz ödematös aufgelockerten, dem sulzig-myxomatösen fetalen Mesenchym ähnlichen Bindegewebe besonders wandlungs- und anpassungsfähig wird. In diesem, dem embryonalen Mesenchym vergleichbaren Stroma vollzieht sich eine Vermehrung der jungen Bindegewebszellen besonders prompt und ausgiebig etwa wie in einer Gewebskultur, die auch am besten gedeiht, wenn embryonales Material und Nährmedien — sog. Tréphone nach *Carrel* — verwendet

werden. Dabei ist zu beobachten, daß ebenso wie im embryonalen Gewebe die Entwicklung der Zellen auf *Kosten der Grundsubstanz* zu geschehen scheint, indem die kollagenen Fasern, ebenso wie die elastischen unter der Menge der Entzündungszellen zurücktreten, ein Vorgang, der von Rössle als „*Entleimung*“ bezeichnet wird; hingegen treten aber primitive Fibrillen wie Gitterfasern — die Jugendformen der Bindegewebsfasern — bei entsprechender Silberimprägnation schon frühzeitig auf.

Sehr lehrreiche Beispiele in dieser Hinsicht bilden junge, vor allem intracapillär entwickelte, proliferative Epitheloidzelltuberkel, die, wie schon *Schleusing* und *Hübschmann* es beschrieben, reichlich primitive Silberfibrillen enthalten, welche sich erst später in kollagene umwandeln. Uns erinnern auch die Epitheloidzellen der spezifischen Entzündungen im allgemeinen, dank ihrer Polymorphie, unscharfen Zellbegrenzungen und ihrem verbandartigen Auftreten morphologisch ganz besonders an die großen, bläschenartigen, oft wie in syncytialen Verbänden aneinander gereihten Elemente des embryonalen Mesenchyms.

Was die embryonale *Aktivierung von Gefäßendothelien* anlangt, so ist ihre primäre Proliferation in Form der Verzichtleistung auf die Kanalbildung ebenfalls ein Beweis für die Wiederkehr embryonaler Charaktereigenschaften. Gerade die uneröffneten Gefäßsprossen sind es ja, denen im embryonalen Gewebe besondere Wachstumsenergien innewohnen. Wir verweisen da auf das geradezu aggressiv-destruierende Wuchern von Gefäßsprossen im embryonalen Knochen, das mit Eröffnung der Knorpelhöhlen einhergeht, ein Vorgang, den die rasch wachsenden Capillaren eines jeden entzündlichen Granulationsgewebes in mehr-weniger vollkommener Weise nachahmen.

Sollten sich, trotz zahlreicher gegenteiliger Meinungen, wie etwa die von *Gerlach*, *Fischer-Wasels*, *Maximow* u. a. die Ansichten insbesondere von *F. Marchand*, seines Schülers *Herzog* und *Möllendorf* bewahrheiten, daß durch Entzündungsreize aus Endothelien und adventitiellen Gefäßwandzellen „lymphoide und leukocytoide Elemente“ sich entwickeln können, so wäre dieser Vorgang ein weiterer Beweis für die embryonale Aktivierung dieser Zellen des Mesenchyms. Wir selbst glauben die Entstehung basophil gekörnter Elemente aus *Kupfferschen* Endothelien bei einem Fall von Lymphogranulom beobachtet zu haben, ein Befund, der diese Anschauung stützen würde. Auch sahen wir bei den früher erwähnten Tierversuchen über Fremdkörpertuberkulose des Bauchfelles anscheinend gekörnte Leukocyten aus Adventitiazellen von Gefäßen hervorgehen. In dieser Hinsicht sei auch auf die Leukämien verwiesen, die wir, wenn wir die sog. akuten Formen ins Auge fassen, ebenfalls als eine Folge eines entzündlichen Reizes ansehen dürften. Bei diesen Erkrankungen ist wohl anzunehmen, daß die leukämischen Zellformen nicht nur aus dem Knochenmark stammen, sondern doch sicher in den ursprünglich blutbildenden Organen wieder zur Entwicklung gelangen,

mit anderen Worten, daß das Mesenchym, vorzugsweise aber das Endothel dieser Organe wieder seine embryonale Polyvalenz zurückgewinnt, eine Ansicht, die heute viele Gegner hat, vielleicht aber in der Folge doch noch allgemein anerkannt werden wird. Es scheint uns nämlich verwunderlich, daß die Rückkehr embryonaler Charaktereigenschaften des Mesenchyms, die diesem unter gewissen pathologischen Reizzuständen in so hohem Maße zukommt, nur fallweise und nicht generell zu eigen sein sollte, eine Tatsache, die der biologischen Gesetzmäßigkeit vollkommen widerspricht.

Diese Feststellungen gewinnen durch die Ausführung *F. Marchands* eine wesentliche Stütze, der auf die schon im Fetalleben und bei Neugeborenen nachweisbare Bildung großer einkerniger (neutrophiler, eosinophiler und basophil gekörnter) Zellen in der Umgebung der Gefäße des Omentum aufmerksam macht. Nach *F. Marchand* ist die oft gebrauchte Bezeichnung für diese gemischten Zellhaufen, welche auch an anderer Stelle des Bindegewebes in der Umgebung der Gefäße in der Leber wie im Dottersack nach den Untersuchungen *Saxers* schon in frühen Stadien des Embryonalabschnittes und im späteren Leben sehr verbreitet sind, als *myeloisches Gewebe ungerechtfertigt*, da sie mit dem Knochenmark nichts zu tun haben. *F. Marchand* zieht daraus die bemerkenswerte Folgerung, daß *diese Zellhaufen auch bei entzündlichen Zuständen und leukämischen Prozessen als Wucherungsherde eine Rolle spielen* und polemisiert die Ansicht *H. Jaffés* in seiner Arbeit über extramedulläre Blutbildung betreffs der wahrscheinlichen Herkunft dieser Zellformen aus dem Knochenmark in der Leber anämischer Mäuse, obwohl *Jaffés* Bilder vollständig mit *Marchands* Abbildungen in der *Saxerschen* Arbeit von jungen Embryonen übereinstimmen.

Ohne eine solche, auf einer embryonalen Aktivierung des Mesenchyms fußenden extramedullären Blut- bzw. Granulocytenbildung erscheint uns das oft besonders gehäufte Auftreten derartiger Elemente, wie bei der Leukämie, im entzündlichen Exsudat und im Gewebe nur schwer verständlich. Wie ließe sich beispielsweise die große Anhäufung eosinophiler Zellen im Gewebe, etwa in der Nasen-, Bronchial- und Trachealschleimhaut beim Asthma erklären, die, wie *F. Marchand* bemerkt, trotz geringer Anhäufung dieser Elemente in den benachbarten Gefäßen zustande kommt, ohne der Annahme einer Entstehung dieser Zellen außerhalb des Knochenmarkes, ebenso wie die Eosinophilie bei der reaktiven Entzündung in der Nachbarschaft von Carcinomen, im Granulationsgewebe eines Ulcus ventriculi, beim Lymphogranulom usw.

Hierher gehören auch die Versuche von *Shuichi Fukase* aus dem Institut *Holzknicht* in Wien, der bei der Beeinflussung der traumatischen Entzündung durch Röntgenstrahlen in den ersten Stunden im bestrahlten Gebiete oxyphil gekörnte, rundzellige Elemente und ebenso granulierte, spindelige, den Fibrocyten des Gewebes gleichende Zellen auftreten sah,

die in der Blutbahn der Versuchstiere und auch in dem benachbarten unbestrahlten Gebiete nicht vorkamen. Diese Befunde veranlaßten *Shuichi Fukase* zu der Schlußfolgerung, daß einerseits oxyphil gekörnte, rundkernige Leukocyten schon zu Beginn einer Entzündung aus Bindegewebelementen sich entwickeln können, daß aber andererseits durch Röntgenbestrahlung ihre Umwandlung zu segmentkernigen Leukocyten vollständig ausbleiben kann. Des weiteren entstehen im Strahlungsbereich gekörnte Fibrocyten, aus denen *ebensowenig* reife Leukocytenformen hervorgehen.

Wir sehen aus diesen Versuchen, daß zwar embryonale Mesenchymaktivierungen bei der Entzündung durch *gewisse Faktoren*, hier durch die *Röntgenstrahlen*, nicht aufgehoben werden, daß aber die anabiotische Enddifferenzierung der durch den Entzündungsreiz zu Fetalzellen rückgebildeten Mesenchymelemente bedeutend gehemmt werden kann, ein Umstand auf den noch später eingegangen werden soll.

Daß bei manchen, vor allem akuten Leukämieformen der embryonale Rückschlag ein besonders ausgiebiger ist, beweisen die sog. Lympho- bzw. Myeloblastenleukämien, bei denen nicht nur die *unreifsten* Zellformen auftreten, sondern auch geringste Neigung zur Bildung von Zwischenstufen oder gar ausgereifter Elemente besteht, *anabiotische Hemmungen*, von denen auch noch zu reden sein wird.

Rössle erklärt in seinem Referat über die Entzündung auf der Göttinger Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, in welchem er die Fortentwicklung der Entzündungsfähigkeit im Tierreich erörtert, daß *die Entwicklung der Blutzellen als eine in Permanenz erklärte Mobilisation von Gefäßwandzellen zu bezeichnen ist*, wofür ihre Histogenese vor allem beim Embryo spricht, und daß die *erste Blutbildung* dort erfolgt, wo mehr Material zu holen ist und cellulär verdaut und abtransportiert werden soll, nämlich am Dotter. *Rössle* beruft sich in dieser Hinsicht auf *Maurer*, der sich folgendermaßen ausdrückt: „Bedeutsam für die erste Blut- und Gefäßbildung ist das Auftreten unmittelbar unter dem Entoderm des embryonalen Darmes. Das findet sich gerade an der Stelle, wo von seiten der Entodermzellen die *intensivste Aufsaugung des Dottermaterials* einsetzt, hier werden auch diese resorbierten Nahrungsteile unmittelbar an die embryonalen Gefäße abgegeben. Warum sollte nach dieser Erklärung *Rössles* bzw. *Maurers* die der Entzündung in so hohem Maße zukommende permanente Mobilisation von Gefäßwandzellen nicht auch wie im Fetalleben zur Blutentwicklung führen, nachdem sie ja doch zu Gefäßentwicklung führt, um so mehr, da die allerursprünglichsten Beziehungen cellulärer Verdauung und Abtransportes, wenn auch nicht von Nährmaterial, so doch von im Sinne eines Fremdkörperreizes wirkenden Agens, nicht aufgegeben werden.“

Im Zusammenhang mit dieser embryonalen Aktivierung der blutbildenden Organe im postfetalen Leben seien hier auch gewisse Entzün-

dungsformen erwähnt, die im embryonalen Leben eingreifend, durch ihren Reiz aber über dieses hinausreichend, den fetalen Charakter des Mesenchyms unterhalten. Wir meinen damit vor allem die hereditäre Lues, bei der sich blutbildende Herde in Leber, Milz, Niere und hie und da auch in der Nebenniere finden, die nicht nur bei luischen Frühgeburten, sondern auch bei ausgetragenen derartigen Früchten am normalen Schwangerschaftsende und darüber hinaus zur Beobachtung kommen. Somit wäre das, was wir gemeiniglich als eine Entwicklungshemmung bezeichnen, in diesem Falle die Persistenz eines Reizzustandes auf das embryonale Mesenchym mit dem Erhaltenbleiben seiner ihm im Fetalleben zukommenden Funktion, die in der postembryonalen Periode infolge ähnlicher entzündlicher Reize erst rückläufig errungen werden muß. Im Anschluß an diese Feststellung sei auch darauf verwiesen, wie schwer die Diagnose des spezifisch luischen Granulationsgewebes bei ererbter Syphilis sich oft gestaltet, weil die Erkennung der spezifischen Epitheloiden, vorausgesetzt, daß deren Bildung in dem Vordergrund steht, dank ihrer schon früher erwähnten großen Ähnlichkeit mit umfänglichen Elementen des embryonalen Mesenchyms auf beträchtliche Schwierigkeiten stößt, vollends, wenn solche Elemente nicht in zusammenhängenden Verbänden, sondern nur vereinzelt auftreten.

Vielleicht stellt dieser Hinweis auf die diagnostischen Schwierigkeiten der kongenitalen Lues einen Fingerzeig für das mangelhafte oder gar unmögliche Erfassen und Abgrenzen der fetalen Entzündung überhaupt dar, und vielleicht erklärt sich dadurch auch der noch immer ablehnende Standpunkt zahlreicher Forscher in bezug auf manche Entzündungserscheinungen der Embryonalzeit, vor allem wenn sie in einem besonders frühen Zeitpunkt den fetalen Organismus treffen, wo nur Urformen oder zumindest diesen sehr nahestehende Entwicklungsstadien der Mesenchymzellen vorhanden sind. Wir verweisen hier nur etwa auf die fetale Endokarditis, die Encephalitis neonatorum *Virchow* und dergleichen mehr.

Im Zusammenhang mit dieser sehr interessanten Frage fiel uns in den Anmerkungen zum Entzündungsreferat von *Rössle* auf, daß er auf die „noch nicht untersuchte Eigentümlichkeit der fehlenden Entzündungsfähigkeit jüngerer embryonaler Stadien“ hinweist, bzw. auf die gewisse *Einseitigkeit* des entzündlichen Geschehens im Fetus“.

Uns will es vorkommen, als wäre diese „fehlende Entzündungsfähigkeit“ und diese „gewisse Einseitigkeit“ nur eine *scheinbare*, in dem natürlichen Unvermögen zu weiterer Rückbildung des unreifen Mesenchyms verankerte Eigentümlichkeit und hänge weniger mit der „Unfertigkeit chemischen (Fermentmangel) wie biochemischen (Antikörpermangel) Vermögens zusammen“, wie *Rössle* anzunehmen geneigt ist. Diese „fehlende Entzündungsfähigkeit“ und diese „gewisse Einseitigkeit“ wird selbstverständlich in dem Maße, wie die anabiotische

Weiterentwicklung des embryonalen Mesenchyms fortschreitet, bei fetalen Entzündungen abnehmen, umgekehrt aber im postfetalen Leben bei Störungen der katabiotischen Rückbildung, das ist der embryonalen Aktivierung, nach ungewöhnlichem Ablauf von Entzündungsreizen wieder zunehmen.

Hier sei auch noch auf die diagnostischen Schwierigkeiten gewisser, wahrscheinlich dem Lymphogranulom zuzählender Reticuloendotheliosen *im Kindesalter* hingewiesen, deren außerordentlich großzellige mesenchymale Wucherungen besonders eindringlich den embryonalen Charakter ihrer Granulationsgewebszellen zur Schau tragen. Unserer Meinung nach gehört auch die von *Terplan* bei der Berliner Pathologen-Tagung mitgeteilte Beobachtung in die Kategorie derartiger Fälle. Ähnliches gilt ferner auch für die sog. retikulierten Tuberkulosen, deren syncytiale Epitheloidzellverbände innerhalb des lymphatischen Apparates einen ausgesprochen fetal-mesenchymalen Eindruck machen, desgleichen die sog. großen mononukleären Lymphogranulomzellen, die sich vielfach von den normalen Elementen des lymphatischen Reticulums aus dem letzten Abschnitt der Fetalperiode nicht unterscheiden.

Da wir eben von den Retikulosen *im Kindesalter* gesprochen haben, sei uns der Hinweis gestattet, daß *der Grad der Intensität* und die Promptheit der Reaktion bei Wiedererlangung embryonaler Charaktereigenschaften des Mesenchyms nach Entzündungsreizen sicher auch von *dem Alter* des betroffenen Individuums abhängig ist. Mit anderen Worten, daß ein dem embryonalen Bindegewebe näherstehendes, von einem jugendlichen Individuum stammendes Mesenchym *rascher, sicherer und ausgiebiger* seine fetalen Eigenschaften zurückgewinnen wird, als ein solches eines älteren oder gar eines alten Trägers, ganz abgesehen von den sog. *allergischen Zuständen*, die in dieser Richtung zweifellos im positiven und negativen Sinne ausschlaggebend sein dürften.

Dadurch kann selbstverständlich die embryonale Mesenchymaktivierung, je nachdem die Erwerbung einer allergischen Über- oder Unterempfindlichkeit vorliegt, gefördert oder gehemmt werden, woraus sich auch bei entzündlichen Reizzuständen jugendlicher Individuen vielfach nur eine *zögernde* Wiederkehr embryonaler Charaktereigenschaften ergibt, umgekehrt auch bei alten Individuen eine besonders prompte Umstellungsfähigkeit zu beobachten ist. Vielleicht ist dieser Hinweis ein Fingerzeig für manche uns unverständliche Formen von Infektionskrankheiten, insbesondere für die Tuberkulose des Greisenalters, die vielfach durch ihre besondere Heilungstendenz bzw. geringe Neigung zum Zerfall an solche der Kinder erinnert.

Außer dem Alter und den allergischen Zuständen des Mesenchyms dürfte bei der entzündlichen embryonalen Aktivierung auch *die Konstitution* des Individuums eine Rolle spielen. Wir wissen, daß die sog. *Hypoplasten*, wie etwa Astheniker, Eunuchoide, Lymphatiker, in ganz anderer

Weise auf Entzündungsreize reagieren, als ihrem Alter entsprechend normal entwickelte Menschen. Solche mit einer Reifeverzögerung ausgestattete Individuen stellen Träger eines für die Altersstufe nicht hinlänglich ausgereiften, demgemäß auch labileren Mesenchyms dar, das morphologisch vor allem durch den sog. „Status thymico-lymphaticus“ gekennzeichnet ist und dessen embryonale Aktivierung bei der Entzündung in mehrfacher Weise Abweichungen von der Norm nach sich ziehen dürfte. So ergibt sich durch die mit dem Alter des Trägers nicht übereinstimmende Jugendlichkeit des Mesenchyms die Vorbedingung für die Wiedererlangung embryonaler Potenzen, aber auch ein besonders ausgiebiger, auf frühe und früheste embryonale Entwicklungsstufen zurückgehender, über das dem tatsächlichen Alter des Individuums adäquate Maß hinausreichender katabiotischer Rückschlag.

Eine solche die Grenzen des Hergebrachten überschreitende Aktivierung wird selbstverständlich auch bei allergischer Überempfindlichkeit des Mesenchyms zustande kommen, das dank der überragenden Entwicklungshöhe von Mensch und Säugetier in der phylogenetischen Reihe schon normalerweise mühelos, rasch und ausgiebig auf einwirkende Reize anspricht, bei gesteigerter Sensibilisierung des Gewebes jedoch mit überstürzter, ja sogar explosionsartiger Reaktion zu antworten pflegt. Möglicherweise beruht der katabiotische Rückschlag auf den der unreifsten Blutzellformen bei den akuten, schon früher erwähnten Lympho- bzw. Myeloplastenleukämien auf einer derartigen allergischen Überempfindlichkeit des Mesenchyms, wobei die „explosionsartige Reaktion“ zu so „überstürzten Wucherungen“ führt, daß die Zellen ihr anabiotisches Differenzierungsvermögen zur Gänze einbüßen und auf der Primitivstufe stehenbleiben. Da gewöhnlich Jugendliche von der Erkrankung ergriffen werden, würde nach den früheren Ausführungen dieser Umstand möglicherweise schon allein genügen, den besonderen Rückschlag herbeizuführen, durch eine allergische Überempfindlichkeit aber selbstverständlich noch gesteigert werden.

Der Gipfel der Entwicklungsreife des menschlichen Mesenchyms birgt demnach *auch Hemmungen* in der Weise in sich, daß zwar embryonale Potenzen rasch und mit Leichtigkeit wieder erlangt werden können, daß aber eine weitere Differenzierung der Zellelemente ausbleibt, wie etwa bei den Leukämien, oder nur zögernd in Erscheinung tritt. Andererseits freilich kann sie auch äußerst prompt und sogar mit einer *über das Ziel hinausschießenden regeneratorschen Anabiose* verbunden sein, doch ist diese niemals so ausgiebig wie bei niederen Tieren, wo trotz langsameren Ablaufes reparatorischer Vorgänge dank der geringeren geweblichen Differenzierung ganze Glieder neu gebildet und ersetzt werden können. Das bekannteste Beispiel in dieser Hinsicht sind ja die Eidechsen, bei welchen — auch bei ausgewachsenen Tieren — der Schwanz

mehr-weniger vollkommen, gelegentlich sogar in zwei Exemplaren, regeneriert wird.

Besonders ausgiebige und rasche embryonale entzündliche Mesenchymaktivierungen mit anschließender, die normalen Grenzen überschreitender anabiotischen Regeneration kann gelegentlich zu gutartiger *luxurierender Granulationsgewebsentwicklung* Anlaß geben, so z. B. in der Hohlhand. Hier spricht der Volksmund geradezu von „wildem Fleisch“, obwohl kein Sarkom, sondern nur eine unspezifische Entzündung vorliegt. Auch die Granulationsgewebswucherungen bei der syphilitischen und tropischen Frambösie wären an dieser Stelle zu nennen. Wir selbst können hier einen Fall anführen, wo sich ein frambösiartiges Granulom am Daumen infolge multipler Nadelstichinsulte in kürzester Zeit entwickelte und Nußgröße erreichte. Für den Granulationsgewebscharakter der Veränderung sprach die Rezidivfreiheit nach chirurgischer Amputation des Knotens. Es seien hier auch die sog. teleangiektatischen Granulome der Mundschleimhaut und des Nasen-Rachenraumes erwähnt, die vielfach schon als angiomatöse Sarkome bezeichnet wurden.

Wenn der überstürzte, durch allergische Überempfindlichkeit oder andere Ursachen bedingte katabiotische Rückschlag der embryonalen Aktivierung, dank der besonderen Reaktionsenergie des hyperergischen Gewebes, sich frühen embryonalen Entwicklungsphasen nähert, so kann sich eine *metaplastische Reaktion und Regeneration* anschließen, bei der sich als *Enddifferenzierung verschiedene Gewebsarten* des Mesenchyms entwickeln können, die vorher nicht vorhanden waren.

Durch diesen Vorgang hat die durch den Entzündungsreiz fetal aktivierte Mesenchymzelle *die ihr innewohnende pluripotente Valenz neuerlich erreicht* und ist imstande, nicht nur zur eigentlichen Bindegewebszelle wieder heranzureifen, sondern auch beispielsweise Fett-, Muskel- und gelegentlich auch Knorpel-, Knochen- und andere verwandte Zellelemente zu bilden. So sehen wir etwa nach abgelaufenen Entzündungen des Darmes, vor allem aber der Appendix, metaplastische Fettzellwucherungen in der Submucosa auftreten, die normalerweise hier nicht anzutreffen sind und selbstverständlich nur aus polyvalenten unreifen Mesenchymzellen gebildet werden können. Andererseits entstehen auch im Granulationsgewebe „Arterialisierungen“ von neugebildeten Gefäßen, die sich auch ohne Zusammenhang mit Arterienstämmen der Nachbarschaft entwickeln können, mit anderen Worten metaplastische Umwandlungen zu glatter Muskulatur und elastischem Gewebe, ein Befund, der die Ansichten von *François* und von *Dominici*, die sämtliche Zellen der Gefäßwand, die Bindegewebs-, Muskel- und Fettzellen von Gefäßendothel ableiten, zu stützen imstande ist. Solche „Arterialisierungen“ kommen vor allem dann zustande, wenn eine funktionelle Beanspruchung vorliegt, wofür die kanalisierten Arterienthromben — wenn auch nicht streng hierhergehörend — ein lehrreiches Beispiel abgeben. In dieser Hinsicht

war uns besonders ein mikroskopisches Präparat unseres histologischen Studentenkollegs äußerst wertvoll, das in zahlreichen aufeinanderfolgenden Schnitten zur Ausgabe gelangte und in welchem *ganz unabhängig von der ursprünglichen Gefäßwand* im organisierten Thrombus derartige Arterialisierungen auftraten, sowie auch isoliert liegende Muskelfäserchen und kleine Züge von solchen nachgewiesen werden konnten.

Die letzte Folgerung des stürmischen katabiotischen Rückschlages bei der embryonalen Aktivierung des Mesenchyms infolge Entzündungsreizen drängt sich zum Schlusse ungezwungen von selber auf: es ist das der bei wiedererlangter, weitgehendster fetaler Potenz möglicherweise eintretende Verlust neuerlicher Differenzierungs-, Reaktions- und organisatorischer Leistungsfähigkeit, Eigenschaften, welche die Sarkomzelle bzw. das Sarkomgewebe charakterisieren.

Diese allerdings nur mit der größten Vorsicht zu stellende Annahme für die Umwandlung embryonal aktivierter Entzündungselemente zu Sarkomzellen findet darin eine Stütze, daß hier und da unzweifelhaft Sarkome auf dem Boden von Entzündungen entstehen. So beobachtete *Eiselsberg* bei einem jüngeren Mann ein Scrotalhämatom nach Trauma das sich innerhalb mehrerer Wochen nicht zurückbildete. Eine Probepunktion ergab zu diesem Zeitpunkt kein Blut mehr und eine darauf vorgenommene Incision zeigte ein Rundzellensarkom, das sich offenkundig im Anschluß an das Trauma entwickelte. Wenn bei manchen luxurierenden Granulationsgewebsbildungen trotz großer äußerer Ähnlichkeit mit Sarkomen, wie bei dem schon erwähnten „wildes Fleisch“ und derartigen Wucherungen trotzdem der Granulationsgewebscharakter gewahrt erscheint, so liegt dies in der Fähigkeit der organisatorischen Leistung, in der Differenzierung und Reaktionsmöglichkeit, sowie in der systematischen Anordnung von Zellen und Gefäßen solcher Bildungen. Bei manchen sarkomähnlichen Granulomen, wie etwa dem *Sarcoma idiopathicum teleangiectodes Kaposi*, der *Mycosis fungoides d'emblée* oder den geschwulstartigen, durch heterotope Wucherungen ausgezeichneten lymphosarkomähnlichen akuten Lymphoblastenleukämien, wo die erwähnten Fähigkeiten des Granulationsgewebes sich verwischen oder mangelhaft ausgebildet sind, wird die Entscheidungsmöglichkeit, welcher der beiden Prozesse vorliege, ungemein schwierig.

Vielleicht spielen bei der vermeintlichen Entstehung von Sarkomen auf Grund embryonaler entzündlicher Aktivierungen Vorgänge eine Rolle, wie sie *Burrow* und *Jorstad* an Gewebekulturen erheben konnten. Sie wiesen nach, daß Differenzierungen von Zellen mit Stagnation des Kulturmediums aktives und unabhängiges Wachstum zeigen, das mit der Dichte der Zellen zunimmt.

Überträgt man diese Erkenntnisse auf den tierischen Organismus, so erweist sich das aktive Wachstum der frühen Embryonalstadien durch

die relative Stagnation des Zellmilieus gegeben, d. h. durch die *Dichte und enge Zellanhäufung und spärliche Vascularisation*.

Möglicherweise wären demnach die Grundlagen für eine sarkomatöse Bildung auf dem Boden der embryonal-entzündlichen Aktivierung überstürzt, besonders ausgiebige, durch hyperergische Gewebszustände bedingte unreife Mesenchymzellwucherungen, die bei fortschreitender „Entleerung“ syncytiale, nur schlecht vascularisierte, von einem Gitterfasergerüst durchzogene Verbände bilden würden. Verbände, bei denen nach Burrow die Differenzierung ausbleibt, das Wachstum aber das denkbar stärkste ist: hiermit *unverfälschte Kriterien des Sarkomgewebes*.

In den vorliegenden Erörterungen haben wir es unternommen, Beispiele dafür zu erbringen, wie bei der Entzündung durch die wirksamen Reize Veränderungen am *Mesenchym* ausgelöst werden, die den *Ur-funktionen dieser Gewebsart* gleichkommen, ein Vorgang, den wir als *embryonale Aktivierung* bezeichnet haben und der *in einer Wiederkehr der pluripotenten Valenz der Mesenchymzelle gipfelt*. Wir sind hier absichtlich nicht auf chemische und biochemische Fragen eingegangen, deren Beantwortung wahrscheinlicherweise ebenfalls Analogien in derselben Richtung aufdecken würden, noch haben wir uns mit den Veränderungen an den epithelialen Organen und den Epithelien überhaupt befaßt, die ja, wie man weiß, bei der Entzündung ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Vielleicht werden weitere Studien in dieser Hinsicht es ermöglichen, neues Material für die Richtigkeit unserer Anschauungen zu erbringen.

Schrifttum.

Aschoff: Siehe Rössle: Verh. path. Ges. 19 (1923) und Beitzke: Erg. Path. 20, 11. Jan. 1923. — Askanazy: Die Entzündung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13. — Burrow, Montrose T.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 21, Nr 2 (1923). — Burrow and Louis Jorstad: Amer. J. Physiol. 1926, Nr 1. Carrel: Zit. nach Rhoda Erdmann: Arch. exper. Zellforsch. 3 (1927). — Celsus: Siehe Aschoff. — Coronini: Wien. klin. Wschr. 1929. — Coronini u. Iatrou: Dtsch. Z. Chir. 198, H. 3/4 (1926). — Dominici: Zit. bei F. Marchand. — Eiselsberg: Erwähnt in seiner Vorlesung. — Ernst: Zit. bei Askanazy. — Fischer-Wasels: Siehe unter Aschoff. Francois: Zit. bei F. Marchand. — Fukase, Shuichi: Virchows Arch. 273, 3 (1929). — Galen: Siehe unter Aschoff. — Gerlach: Siehe unter Aschoff. — Hansemann: Siehe unter Aschoff. — Herzog: Zit. bei F. Marchand. — Hübschmann: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Die Tuberkulose und ihre Grenzgebiete in Einzeldarstellungen. Bd. 5. Berlin: Julius Springer 1928. — Jaffé, H.: Zit. nach F. Marchand. — Jores: Siehe unter Aschoff. — Lubarsch: Verh. path. Ges. 19 (1923) und unter Aschoff. — Marchand, F.: Virchows Arch. 237 (1922). — Maurer: Siehe unter Rössle. — Maximow: Siehe unter Aschoff. — Metschnikoff: Siehe unter Aschoff. — Möllendorf: Siehe unter Aschoff. — Neumann: Zit. nach Askanazy. — Ribbert: Siehe unter Aschoff. — Ricker: Siehe unter Aschoff. — Rössle: Siehe unter Aschoff. — Sazer: Zit. nach F. Marchand. — Schleussing: Zit. nach Hübschmann. Virchow: Siehe unter Aschoff. — Ziegler: Siehe unter Aschoff.