

Ausblicke der Cellularpathologie

Von
CH. OBERLING

Die Geschichte der Medizin lehrt uns ja, wenn wir nur einen einigermaßen größeren Überblick nehmen, daß zu allen Zeiten die eigentlichen Fortschritte bezeichnet worden sind durch anatomische Neuerungen, und daß jede größere Phase der Entwicklung zunächst eingeleitet worden ist durch eine Reihe von bedeutenden Entdeckungen über den Bau des menschlichen Körpers (VIRCHOW, R.: Cellularpathologie, S. 2.)

Diese Zeilen VIRCHOWS, die vor hundert Jahren geschrieben wurden, sind auch heute noch gültig, ja heute mehr denn je. Die große Umwälzung in der Cytologie, die seit dem letzten Krieg stattgefunden hat, und deren Folgen für die Pathologie der Zukunft bestimmend sind, hat die überraschende Erkenntnis einer Ultrastruktur des Protoplasmas mit sich gebracht. Als man in den zwanziger Jahren sich anschickte, systematisch lebende Zellen zu untersuchen, erschien das Cytoplasma optisch leer. Man betrachtete daher die früher darin beschriebenen schaumigen, wabigen, netzigen und fädigen Strukturen als Artefakte. Infolgedessen wurde die lebendige Masse als ein polyphasisches Kolloidsystem aufgefaßt, in dessen Bereich man nicht von *Strukturen*, sondern nur von stetig wechselnden *Zuständen* sprechen konnte, beherrscht vom jeweiligen Quellungsgrad und von der Beschaffenheit der Micellen, Membranen und Coacervate. Phasenkontrast- und Elektronenmikroskopie haben dann den Nachweis erbracht, daß dieses Stadium einer rein physikalisch-chemischen Organisation des Protoplasmas, das man zwischen Morphologie und Chemie eingeschoben glaubte, in Wirklichkeit nicht besteht. Die Morphologie hört nicht beim Mikron auf, sondern sie reicht bis zum Ångström, mit anderen Worten bis zum Molekül.

Sonderbarerweise haben sich die bei den stärksten Vergrößerungen beobachteten Strukturelemente des Cytoplasmas nicht als neu entdeckte Gebilde, sondern als alte Bekannte entpuppt, deren Beschreibung samt und sonders auf die Cytologie des vergangenen Jahrhunderts zurückgeht. Mitochondrien, Ergastoplasmata, Golgi-Elemente und Zentralkörper sind die hauptsächlichsten Bestandteile des Cytoplasmas, und es ist heute einwandfrei erwiesen, daß es sich hier nicht um Kunstprodukte der Fixierung, sondern um wirklich bestehende Gebilde handelt, die alle in der lebenden Zelle beobachtet und zum Teil gefilmt wurden. Eine Kluft zwischen submikroskopischer und mikroskopischer Morphologie besteht demnach absolut nicht.

Die zweite grundlegende Entdeckung, die wir der modernen Cytologie verdanken, ist die der *Einheitlichkeit der Organisation*, die wir in allen Zellen der Pflanzen, Tiere und Menschen wiederfinden. VIRCHOW hat auch hier das Richtige getroffen, wenn er schrieb*: „Erst seitdem der Begriff der Zelle diese strenge Form angenommen hat, und ich bilde mir etwas darauf ein, trotz des Vorwurfs der Pendarterie stets daran festgehalten zu haben, erst seit dieser Zeit kann man

* VIRCHOW, R.: Cellularpathologie, 1. Aufl., S. 7.

sagen, daß eine einfache Form gewonnen ist, die wir überall wieder aufsuchen können und die, wenn auch in Größe und äußerer Gestalt verschieden, doch in ihren wesentlichen Bestandteilen immer gleichartig ist.“ Diese Form ist allerdings nicht so einfach wie man sich dies vor 100 Jahren vorstellte, ja ein halbes Jahrhundert später noch glaubten namhafte Biologen wie HAECKEL, die Zelle sei nicht mehr als ein Eiweißtröpfchen, dessen künstliche Erzeugung lediglich von unserer Fähigkeit abhinge, Eiweiße synthetisch herstellen zu können.

Mit zunehmender Erkenntnis der komplexen Zellstrukturen verwischte sich dann das einheitliche Bild der Zellorganisation. Vor 20 Jahren war die Gleichartigkeit der pflanzlichen und tierischen Mitochondrien ein sehr umstrittenes Problem; Ergastoplasma und sog. basophile, fädige Strukturen oder Chromidien waren nur als Bestandteile gewisser Drüsen- und Keimzellen beschrieben, und die Existenz des Golgiapparates überhaupt wurde von vielen Cytologen in Frage gestellt oder energisch abgelehnt. Somit hat erst die elektronenmikroskopische Forschung der letzten Jahre die Einheitlichkeit der cellulären Organisation aller Lebewesen einwandfrei bewiesen.

Die dritte, für die Entwicklung der Cytologie und der Cytopathologie ungeheim bedeutungsvolle Entdeckung ist die Erkenntnis, daß allen diesen Strukturen ganz bestimmte chemisch und physiologisch erfaßbare Funktionen zukommen. Durch die von BENSLEY und HOERR eingeführte, dann aber hauptsächlich von CLAUDE ausgebauten Technik der fraktionierten Zentrifugierung, die seither von einer ganzen Reihe von Forschern (SCHNEIDER, HOGEBOOM, CHANTRENNE, DALTON usw.) vervollkommen wurde, ist die mechanische Trennung der Zellbestandteile, ihre Anreicherung und damit ihre chemische Analyse möglich geworden. Die oben erwähnten Zellstrukturen sind also nicht nur morphologisch definiert, sondern körperlich isolierbar. Chemische Formeln und Enzymsysteme sind begrifflich mit ihnen verbunden. *Die moderne Cytologie führt somit zwangsläufig zu einer Vereinigung von Morphologie und Biochemie, von Form und Funktion, von Anatomie und Physiologie.*

Diese Entwicklung entspricht genau dem, was die beiden größten Vertreter dieser Forschungsrichtungen vor 100 Jahren voraussagten. VIRCHOW schrieb: „Unser Ziel ist die Begründung einer pathologischen Physiologie“, und CLAUDE BERNARD begründete die Schaffung eines Lehrstuhls der Histologie für RANVIER am Collège de France mit den folgenden Worten: „La physiologie doit arriver à expliquer et à régler les phénomènes de la vie en se fondant sur la connaissance des éléments histologiques.“

Die Ausblicke der Cellularpathologie ergeben sich aus diesen Feststellungen von selbst. Schon die heute zu Gebote stehenden Mittel gewähren grundlegende Fortschritte auf allen Gebieten der normalen und der pathologischen Anatomie. Es läßt sich voraussehen, daß in wenigen Jahren Elektronen-, Polarisations-, Fluoreszenz- und Interferenzmikroskope sowie mikrospektrophotometrische Einrichtungen zur unentbehrlichen Ausrüstung eines jeden pathologischen Forschungsinstitutes zählen werden.

Jetzt erst sind die Bedingungen erfüllt, die ein gründliches Studium krankhafter Zellveränderungen erlauben, und es besteht wohl kein Zweifel darüber, daß eine auf morphologischen, histochemischen, biochemischen, biophysischen und physiologischen Untersuchungen aufgebaute Cytopathologie der Krankheits-

forschung den Weg in die Zukunft weisen wird. Die hierdurch gewonnenen Erkenntnisse werden nicht nur unser medizinisches Wissen bereichern und unser Verständnis pathologischer Vorgänge vertiefen, sondern auch die Richtigkeit der Virchowschen Lehre durch objektiv feststellbare Befunde belegen. Man vergißt oft, daß das Prinzip der Cellularpathologie eine Schlußfolgerung spekulativer Natur war, die das krankhafte Leben auf die Zelle zurückführte, weil eben letzten Endes alle Lebenserscheinungen an die celluläre Tätigkeit gebunden sind. Das war logisch, konnte aber nicht bewiesen werden, weil dafür die technischen Voraussetzungen nicht gegeben waren. In paradoxer Weise haben während 100 Jahren die Pathologen zwar dem Prinzip der Cellularpathologie gehuldigt, praktisch sich aber vorwiegend mit Gewebspathologie beschäftigt. Entzündungen und Kreislaufstörungen spielten ja auch in der praktischen Medizin eine so überwältigende Rolle, daß ihr Studium die meisten Forscher voll in Anspruch nahm. Die Unzulänglichkeit cellularpathologischer Kenntnisse kam ihnen dabei oft gar nicht zum Bewußtsein, besonders wenn sie es vermieden, auf Krankheiten zu verfallen, denen offensichtlich celluläre Störungen zugrunde liegen, oder sich über die letzten Ursächlichkeiten der Dinge allzusehr den Kopf zu zerbrechen. Es ist aber verständlich, daß CLAUDE BERNARD den pathologischen Anatomen seiner Zeit den Vorwurf machte, die *Folgen* des Krankheitsprozesses mit der *eigentlichen Krankheit* zu verwechseln — „L'anatomo-pathologiste suppose démontré que toutes les altérations anatomiques sont toujours primitives, ce que je n'admetts pas, croyant, au contraire, que très souvent l'altération pathologique est consécutive et qu'elle est la conséquence ou le fruit de la maladie au lieu d'en être le germe.“* Denkt man an die Arteriosklerose, an die humoralen Störungen, die die Entwicklung der arteriellen Veränderungen bedingen, und deren Kenntnis sich die moderne Therapie mit so viel Erfolg zunutze gemacht hat, so muß man CLAUDE BERNARD unbedingt recht geben, allerdings nur bis zu einem gewissen Punkt. Denn er sah nämlich in dieser Änderung des „milieu interne“ das wirklich Primitive: „Je n'admettrais donc pas que les cellules ou les fibres des tissus soient toujours primitivement atteintes; une altération morbide, physico-chimique du milieu organique pourrait à elle seule amener le phénomène morbide . . .“* Hier hat er sich sicher getäuscht, denn dieses „milieu organique“ ist ein celluläres Produkt, dessen Beschaffenheit dauernd von cellulärer Tätigkeit abhängt. Wie weitgehend dies zutrifft, zeigen in besonders eindrucks voller Weise jene Zellen, die mit der Globulin- und Antikörperbildung in Beziehung stehen: die großen lymphoiden Zellen und Plasmazellen. Im Elektronenmikroskop sind sie die schönsten Drüsenzellen, die man sich vorstellen kann!

Für das Verständnis der cellulären Veränderungen, die dem Prinzip der Cellularpathologie gemäß, das *primum movens* aller Krankheitsprozesse darstellen, sind natürlich die rein deskriptiven Begriffe der klassischen Zellpathologie und vielleicht sogar jener der Degenerationen selbst, überholt und hinfällig. Trübe Schwellung, vacuoläre Entartung, hyalintropfige Speicherung und granuläre Umwandlung sind jetzt schon rein konventionelle Ausdrücke. Sie werden uns bald so veraltet erscheinen wie die jetzt noch manchmal verwendeten Bezeichnungen der makroskopischen Pathologie, beispielsweise Medullarkrebs oder Squirrhous, für mikroskopische Bilder. *Die Zellpathologie muß auf morphologisch und bio-*

* CLAUDE BERNARD: *Introduction à l'Etude de la Médecine expérimentale*, 1. éd., p. 198.

chemisch erkennbare Veränderungen der verschiedenen Zellbestandteile neu begründet werden.

Schon jetzt kennen wir eine ganze Reihe von Veränderungen der *Mitochondrien* (Speicherungen^{16, 21, 39, 42, 61}, Schwellung²¹, Septaschwund, Strukturverwischung, Verschmelzung²¹, Verfettung, tropfige Fragmentierung^{41, 48}, ödematöser Zerfall⁵, bandförmige Umwandlung⁵²), des *Ergastoplasmas* (Hypertrophie, Nebenkernbildung²⁶, Atrophie, diffuser Zustand^{28, 29}, Granulaschwund⁵, vacuoläre Aufreibung, Sekretstauung²⁴, Verfilzung⁴¹, fettriger Zerfall) und des *Golgiapparates* (Hypertrophie^{5, 25}, Aufreibung⁹, Sekretstauung). Alle diese, wiederum rein deskriptiven Beziehungen dürfen wir nur als provisorisch, gewissermaßen als Marksteine unseres gegenwärtigen Übergangsstadiums auffassen. Die Pathologie kann nur weiterkommen, wenn das Studium dieser Veränderungen mit biochemischen Untersuchungen der kranken Zellen und ihrer verschiedenen Fraktionen Hand-in-Hand geht, wie dies auch R. CAMERON in einem kürzlich erschienenen, sehr lesenswerten Büchlein geschildert hat. *Diese kombinierte morphologisch-biochemische Untersuchungstechnik ist die grundlegende Arbeitsmethode für die Pathologie der Zukunft, denn sie wird zur Kenntnis festumrissener Struktur- und Leistungsstörungen der Zelle und ihrer Teile führen.*

Hierdurch wird weiteren Fortschritten der Weg geebnet. So wie schon oft die Pathologie der Physiologie zu Hilfe gekommen ist, so werden auch hier Funktionsstörungen wichtige Aufschlüsse über die normale funktionelle Bedeutung gewisser Zellstrukturen geben, über die wir bisher so gut wie nichts wissen. Wir erinnern an die gefensterten Membranen (SCHULZ), an den Golgiapparat und seine mögliche Rolle als Zellschleuse und Osmoregulator. Als ein schönes Beispiel der sich hier bietenden Möglichkeiten können wir die Aufschlüsse aufführen, welche die Entdeckung des Ferritins im hämosiderotischen Pigment für das Verständnis des normalen Eisenstoffwechsels geliefert hat^{8, 19, 31, 46}.

Weiterhin läßt der allgemeine Charakter der Ultrastruktur aller Zellorganisation schon jetzt die Entwicklung einer *allgemeinen Cytopathologie* voraussehen. Diese wird vor allem darauf ausgehen, die Bilder der autolytischen Prozesse sowie jene der fundamentalen Krankheitsursachen wie Hypoxie, Sekretstauung, osmotische Störungen, Ernährungsstörungen und funktionelle Überstimulierung scharf zu umreißen. Es wird sich dann von selbst zeigen, ob es außerdem Läsionen gibt, die sich nur durch die Wirkung spezifisch toxischer Einflüsse erklären lassen, und hier liegt der Schlüssel zur Lösung des von RICKER aufgeworfenen Fragenkomplexes der Relationspathologie.

Natürlich hat uns das Elektronenmikroskop noch lange nicht alle ultrastrukturierten Elemente gezeigt, die wirklich in der Zelle vorhanden sind. Würde dies zutreffen, so wäre die Zelle als ein mit Flüssigkeit gefüllter Sack zu betrachten, in dem die bis jetzt bekannten Strukturgebilde frei herumschwimmen. Dies ist aber bestimmt nicht der Fall, denn einerseits bestehen innerhalb der Zelle ganz bestimmte Lagebeziehungen der einzelnen Elemente, und anderseits zeigen die Zellen bei Mikrodissektion eine gelartige, elastische Konsistenz. Diese Beobachtungen können nur so erklärt werden, daß im Hyaloplasma sog. Strukturproteine vorhanden sind, die ein hyalines Plasmagerüst bilden, dessen Verhalten FREY-WYSSLING in seiner Haftpunkttheorie so sinnvoll veranschaulicht hat. Manche Präparate zeigen uns jetzt schon netzartige Strukturen im Hyaloplasma;

es wird aber noch weiterer Untersuchungen und vor allem neuer Fixierungsmethoden bedürfen, um uns über die Ultrastruktur des Hyaloplasmas genauer zu unterrichten.

Dieselben Unzulänglichkeiten der uns gegenwärtig zur Verfügung stehenden Fixierungstechnik machen sich auch dann geltend, wenn man das so wichtige Problem der Kern-Plasmarelationen näher ins Auge faßt⁵⁴. Daß hier ein lebhafter Stoffaustausch, verbunden mit einem Austritt von RNS ins Cytoplasma stattfindet, ist wohl mit Sicherheit anzunehmen. Manche Bilder der optischen Mikroskopie^{3, 55}, der Ultraviolettmikrospektrophotometrie¹³ sowie die Untersuchungsergebnisse mit markierten Elementen² sind in dieser Hinsicht sehr eindrucksvoll. Die Elektronenmikroskopie hat aber bisher auf diesem Gebiet fast ausschließlich negative Befunde ergeben. Man muß daraus schließen, daß Nucleoproteide in gewissen, wahrscheinlich niedermolekularen Zuständen mit den heute gebräuchlichen Fixierungsmethoden der Elektronenmikroskopie unsichtbar sind. Mithin sind wichtige Phasen des Nucleinsäureumsatzes und seiner Auswirkungen auf die Basophilie des Cytoplasmas mit den jetzigen Methoden nicht faßbar. Dies ist für die Erforschung der Krebszellen äußerst bedauerlich.

Hier können nur neuartige Fixierungsmethoden weiterhelfen. Fixieren heißt aber für den Morphologen nicht nur unlöslich machen, sondern die lebende Form möglichst naturgetreu zu bewahren. Daraus folgt ohne weiteres, daß die Qualität der Fixierung von dem Objekt abhängt, das man zu sehen wünscht und somit von der Vergrößerung, die man zur Untersuchung der Zellen anwendet. Bouinsche Flüssigkeit oder Zenker-Formol sind ausgezeichnete Fixatoren für den Bereich des optischen Mikroskops, geben aber bei stärkerer Vergrößerung sehr enttäuschende Bilder, weil dann der grob granuläre oder fibrilläre Charakter der coagulierten Proteine deutlich an den Tag tritt und es sich zudem zeigt, daß die Lipoproteide nicht konserviert sind. Formol, und in viel stärkerem Maße gepufferte Osmiumtetroxydlösungen, sind weit bessere Fixierungsmittel, weil sie die Lipoproteidstrukturen erhalten und die Proteine äußerst fein coagulieren. Eine lebende Zelle bei stärkster Vergrößerung des Phasenkontrastmikroskops betrachtet, sieht ungefähr wie eine mit Osmiumtetroxyd fixierte Zelle aus, und dieser Eindruck der guten Fixierung erhält sich bis weit in den Vergrößerungsbereich des Elektronenmikroskops, sagen wir von $0,1 \mu$ bis 20 \AA , d. h. bis an die molekularen Grenzen. Bei noch stärkeren Vergrößerungen, die uns schon bis zu 8 \AA führen, ist von Molekularstrukturen der Eiweiße, der Nucleinsäuren oder der Lipoidmembranen bis jetzt kaum etwas zu erkennen. In diesen Belangen müssen wir noch auf die Entwicklung ganz neuer Methoden warten, die wahrscheinlich je nach der chemischen Beschaffenheit der untersuchten Moleküle verschieden sein werden, und dank denen es erst möglich sein wird, die Brücke zwischen Morphologie und Chemie zu schlagen. Viele Möglichkeiten, wie z. B. die chemische Kopplung mit elektronenundurchlässigen Metallsalzen in Form einer sog. ultrastrukturellen Färbung, der weitere Ausbau der Gefriertrocknung, die Verfeinerung der Autoradiographie und andere mehr bieten sich hier, und wir sind sicher, daß uns die nächsten Jahre in dieser Hinsicht nicht absehbare Fortschritte bringen werden.

Für die Kernstrukturen und besonders für das Chromatin scheinen die Aussichten mit den jetzigen Methoden vorerst ungünstiger, weil höchstwahrscheinlich

die auf den ersten Blick so enttäuschende uniforme feinkörnige Struktur nicht auf ungenügender Fixierung beruht, sondern dem tatsächlichen Sachverhalt entspricht^{37, 47}. Chromosomen bestehen aus Chromatinfäden, die in so hohem Maße spiraliert sind, daß die Präparate im Elektronenmikroskop immer nur Schnitte von Spiralen, d. h. Punkte zeigen. Doch hoffen wir, daß auch auf diesem so eminent wichtigen Gebiet neue Methoden uns über die Veränderungen der Erbstrukturen besser unterrichten werden.

Zum Schlusse bleibt noch die Frage zu erörtern, ob auch heute noch in Anbetracht der grundlegenden Entdeckungen der letzten Jahre auf dem Gebiet der Viren und der Nucleinsäuren die Zelle als letzte lebende Einheit zu betrachten und somit das Prinzip der Cellularpathologie strictu sensu noch gültig ist. Der Schrei nach kleineren Einheiten war schon zu VIRCHOWS Zeiten zu hören, und er ist seither nie verklungen⁵³. Es ist immerhin interessant zu bemerken, daß VIRCHOW selbst kein starrer Dogmatiker war, denn er antwortete z. B. BENEKE, der sich mehr für eine Nuclear- als für eine Cellularpathologie ausgesprochen hatte: „Auch ich schreibe dem Kern eine außerordentlich wichtige Rolle zu und der letzte Gedanke meiner Pathologie ist nicht die Zelle, sondern das Leben der einzelnen Teile.“ Viel später (1880) schrieb er: „Das letzte Wort über Lebenseinheiten ist nicht gesprochen und wir müssen immer bereit sein, die Zelle durch einfachere Einheiten zu ersetzen sobald wir von deren Existenz überzeugt sind.“

Heute stellt man vielfach die Frage, ob nicht die *Viren* solche lebende Einheiten subzellulärer Natur darstellen und ob sie nicht den Beweis erbringen, daß der Begriff des Lebens mit Stufen der Organisation vereinbar ist, die unter denjenigen der Zelle stehen. Dieses Problem, das vor etwas über 20 Jahren so brennend aktuell erschien, als die Welt noch frisch unter dem Eindruck der von STANLEY, von BAWDEN und PIRIE entdeckten Kristallisierbarkeit einiger Pflanzenviren stand, hat heute viel an Interesse verloren. Dank unserer besseren Kenntnisse der Tatsachen haben sich die widersprechenden Meinungen bedeutend genähert. Es hat sich nämlich gezeigt, daß Viren, selbst wenn sie kristallisierbar sind, nicht aus einer Reinkultur von Molekülen bestehen, sondern übermolekular organisiert sind. Viele Viren besitzen sogar, im Elektronenmikroskop betrachtet, mit ihren Nucleiden, multiplen Plasmamembranen, kontrahierbaren Fortsätzen (bei Bakteriophagen), receptorzerstörenden Enzymen usw. eine Organisation, die sich erstaunlich derjenigen einer Zelle nähert. Und es ist wohl so, daß die vollständige Unabhängigkeit den Viren in dem Maße abgeht, als ihre Organisation von jener der Zelle abweicht. Gerade diese stufenweise Vereinfachung der Organisation, die von den Bakterien über die Rickettsien zu den Viren führt, wird uns vielleicht eines Tages Aufschlüsse über diejenigen Zelleinrichtungen geben, die nötig sind, um autonomes Leben zu gewährleisten. Vorerst steht fest, daß Viren keine vollwertigen Lebenseinheiten sind, da sie in schmarotzerhafter Weise ihre Vermehrung nur unter Zuhilfenahme der cellulären Organisation bewerkstelligen können^{38, 35}.

Dies gilt in vermehrtem Maße für die *Nucleoproteide* und *Nucleinsäuren*. Die geheimnisvolle Organisationskraft, die den Nucleinsäuren innewohnt, offenbarte sich zum erstenmal in den Experimenten AVERYS über die Transformation der Bakterientypen. Seither haben unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet große Fortschritte gemacht, und die jüngsten Versuchsergebnisse von BENOIT, LEROY

und VENDRELY, die durch Übertragung von DNS bei Enten somatische, hereditär übertragbare Veränderungen hervorrufen konnten, öffnen der experimentellen Erbforschung und Erbbeeinflussung ungeahnte und ans Unheimliche grenzende Möglichkeiten. Wäre es dann nicht angebracht, Nucleinsäuren oder Nucleoproteide als letzte „lebende“ Einheiten anzusehen und für die Zukunft eine auf Genen und Plasmagenen begründete Pathologie ins Auge zu fassen?

Auch hier ist unsere Antwort absolut negativ. Zunächst wird von vielen Cytologen die Existenz der Gene als körperlich umschriebene Einheiten überhaupt abgelehnt. Gene sind Gebiete eines integrierten Ganzen, eines Chromosoms, dessen Fähigkeiten wieder nur im Rahmen einer cellulären Organisation zur Geltung kommen können. Viel Intelligenz und Arbeit wird in den letzten Jahren darauf verwendet, Infektionskrankheiten anstatt mit Viren mit den aus ihnen isolierten Nucleinsäuren hervorzurufen^{1, 10, 14, 15, 30}. Die bisher erzielten positiven Resultate sind an sich höchst interessant, ändern aber an der Virchowschen Auffassung der Cellularpathologie nicht das geringste. Viren sind an sich nichts anderes als Nucleinsäurespritzen- oder geschosse. Daß dann ihr Inhalt genügt, um dasselbe Resultat zu erzielen wie das Ganze, ist nicht verwunderlich und nicht zauberhafter als die Vergärung von Zucker durch die Zymase anstatt durch Hefe. Es zeigt nur, daß die innerhalb der Zelle wirksamen chemischen Komplexe auch außerhalb von ihr, unter günstigen Bedingungen ähnliche Wirkungen entfalten können. Daraus folgt aber mitnichten, daß diese chemischen Verbindungen selbst Träger des Lebens sind und daß man sie etwa als Grundlage einer neuen Pathologie betrachten könnte.

Hier sind wir nun auf der Suche nach kleineren Einheiten, wie so manche Forscher, beim Molekül gelandet — oder vielmehr gestrandet. Es würde sich wohl erübrigen, hier auf den wiederholt vorgeschlagenen Begriff einer sog. *Molekularpathologie* einzugehen, wären nicht gerade in den letzten Jahren einige Versuche gemacht worden, diese alte Utopie neu zu beleben.

In zahlreichen Arbeiten hat BUSSE-GRAWITZ nachzuweisen versucht, daß Zellen nicht die letzte lebende Einheit darstellen, sondern selbst sich aus leblosem Material, Stoffaggregaten verschiedener Natur, Eiweißniederschlägen u. dgl. neu bilden und oft sogar sehr schnell, innerhalb weniger Minuten entstehen können. Ähnliche Ansichten wurden von anderen Forschern, besonders von LEPESHINSKAYA vertreten, welche Zellen aus sog. „lebender Substanz“ neu entstehen läßt, also eine Wiederauferstehung der alten Schwannschen Blastemtheorie befürwortet. Solange man Zellen als winzige Eiweißklümpchen ansah, waren derartige Spekulationen immerhin noch verständlich. Es genügt aber wohl, sich ein einziges Mal einen Leukozyten im Elektronenmikroskop anzuschauen, um sich zu vergewissern, daß ein Gebilde von solch komplizierter Struktur, das für sich eine ganze Welt bedeutet, einfach nicht aus einem Eiweißgerinsel oder Dotterkörperchen entstehen kann. Hier, glauben wir, hat das Elektronenmikroskop der Wissenschaft einen großen Dienst erwiesen, und es ist besonders begrüßenswert, daß ZHINKIN und MIKHAILOV die oft ans Phantastische grenzenden früheren Behauptungen ihrer Landsleute in klarer und unmißverständlicher Weise an den Pranger gestellt haben.

Wenn anderseits PAULING und seine Mitarbeiter^{43, 44} im Anschluß an ihre schönen Untersuchungen über abnormes Hämoglobin bei Sichelzellanämie den

Ausdruck der *Molekularkrankheit* prägten, so geschah dies, weil sich hier in besonders prägnanter Weise ein Krankheitsprozeß auf die Bildung eines abnormen Hämoglobinmoleküls zurückführen ließ. Ob es nun aber zweckmäßig ist, von Molekularkrankheit zu sprechen, bleibt dahingestellt. Denn letzten Endes gehen viele Krankheiten auf abnorme Moleküle oder Enzymsysteme zurück, mit Sicherheit die meisten Stoffwechselkrankheiten, krankhafte Speicherungen und vielleicht sogar manche Erkrankungen des Zentralnervensystems. Man kann aber mit Sicherheit annehmen, daß das Krankheitsgeschehen, welches der Bildung eines abnormen Moleküls zugrunde liegt, viel komplizierter ist als es auf den ersten Blick erscheint. Bei der Sichelzellanämie sprechen die neuesten Untersuchungen dafür, daß nicht nur das Hämoglobin, sondern auch das Stroma eine abnorme chemische Zusammensetzung hat³². Es handelt sich also in Wirklichkeit um Prozesse, bei denen schon weit mehr als ein Molekül im Spiel ist, so daß also der Begriff der Molekularkrankheit faktisch unrichtig ist, ganz abgesehen davon, daß Moleküle an sich weder krank noch gesund sind. Ihre abnormen, krankmachenden Eigenschaften führen eben wieder nur über die Zelle zur Krankheit selbst. Wir kommen also zum Schluß, daß trotz aller Fortschritte, welche die Erforschung subzellulärer Elemente in den letzten Jahren mit sich gebracht hat, nichts gefunden worden ist, das die Stellung der Zelle als letzte lebende Einheit entthront und geeignet erscheinen könnte, als Ausgangspunkt einer neuen Pathologie zu dienen.

Wie steht es nun mit den *supracellulären Organisationen*, mit der Frage einer Erweiterung der Cellularpathologie nach oben, die vor 30 Jahren so aktuell erschien? Man stand damals ganz unter dem Einfluß der Faktoren, die aus einem Haufen von Zellen einen Organismus machen: Hormone, Gefäße, Regulationsmechanismen aller Art. „Relationspathologie“ — „Ganzheitsbeziehungen“ — „Jenseits der Cellularpathologie“, das waren die Schlagwörter der damaligen Zeit, als man die Zelle zu einem Begriff umgestempelt hatte, den man nur nicht „zu eng fassen dürfe“, denn „mit fortschreitender Erkenntnis hat dieser sich schon manche Umprägung und manchen Abstrich gefallen lassen müssen“. Diese letzten Worte sind einem Artikel HERXHEIMERS* entnommen, in dem es dann weiter heißt: „Schon ist der Gedanke einer membranartigen Abgrenzung, mit dem die erste Vorstellung und schon die Namengebung aufs engste verknüpft war, für die meisten Zellen gefallen; noch aber bezeichnen wir alle z. B. das Plattenepithel trotz der intercellularen Zusammenhänge als Zellen. Warum sollte es nicht möglich sein, den Begriff so umzuprägen, oder eine andere Bezeichnung an seine Stelle zu setzen, daß auch die parablastischen Substanzen mit umfaßt werden?“

Diese Stellungnahme ist bezeichnend für eine Zeit, als für viele die Cellularpathologie ein Lippenbekenntnis war, dessen man sich fast schämte, weil man nicht mehr recht wußte, was eine Zelle war. Dies hat sich nun von Grund auf geändert. Zelle ist kein Begriff mehr, den man willkürlich enger oder weiter fassen kann, sondern sie ist etwas Gegebenes, durch eine Membran scharf Begrenztes, und dies gilt selbst für Plattenepithel und Nervenzellen. Da gibt es keine Fasern, die, unbekümmert um Zellgrenzen, die Zelle durchkreuzen, und selbst an den Synapsen bleiben die Zellterritorien fein säuberlich getrennt.

* HERXHEIMER, G.: Krankheitslehre der Gegenwart, S. 34. 1927.

Dasselbe Bild ergibt sich in bezug auf die Zwischensubstanzen. Hier finden wir keine nebelhaften Übergangsstadien, protoplasmatische Grenzschichten, die in ein schwamm- und netzartiges Syncytium übergehen, sondern überall scharfe Begrenzung. Zwischensubstanzen sind zwar Produkte der Zelltätigkeit; sie entstehen aber außerhalb der Zelle, und die neuesten Forschungen²³ haben in Übereinstimmung mit VIRCHOW, WEIGERT, BENEKE, NAGEOTTE, ROULET und DOLJANSKI gezeigt, daß sie an sich mit der lebenden Masse nichts zu tun haben.

Natürlich vergißt die moderne Zellforschung übergeordnete und koordinierende Faktoren nicht und gerade weil es jetzt möglich geworden ist, einzelne Zellen auf relativ einfache Weise zu handhaben und zu beobachten, hat man eine ganze Anzahl von bisher unbekannten Einflüssen kennengelernt, die die Zellen aufeinander ausüben und für deren Studium wir u. a. auf die Arbeiten von WEISS und von PUCK hinweisen.

Alle diese übergeordneten Einflüsse aber, die für das Bestehen des Gesamten unerlässlich sind, ändern nichts daran, daß der Organismus eben aus Zellen besteht, deren Individualität im morphologischen Bild überall in Erscheinung tritt und auch physiologisch zur Geltung kommt, wenn immer systematische Untersuchungen daraufhin angestellt wurden. Wir erinnern nur an die außerordentlichen Fortschritte, welche die allgemeine Geschwulstlehre der letzten Jahre dem Studium der Zellklone, d. h. Abkömmlingen von Einzelzellen verdankt. Das ständig wechselnde Verhalten der Zellindividuen, die Bildung von Stammlinien³⁶, das Herauslesen besonders resistenter Zellstämme gemäß dem Prinzip der Immunoselektion²⁷, all dies sind Vorgänge, die uns das Verhalten gewisser Geschwülste gewissermaßen von einem bevölkerungsstatistischen Standpunkt auffassen lassen und die dem Virchowschen Begriff des Zellstaates absolut entsprechen.

So hat sich unter dem Einfluß der modernen cytologischen Forschung das Bild der Zelle als letzter lebender Einheit ganz bedeutend vertieft und verschärft und der Gedanke VIRCHOWS, alle Erscheinungen der Physiologie und mithin auch der Pathologie auf cellulärer Basis zu erklären, erscheint uns heute berechtigter als je. Lediglich technische Unzulänglichkeiten haben es bis jetzt verhindert, auf diesem Prinzip eine Pathologie als Wissenschaft logisch aufzubauen. Aber die Forschungsmethoden entwickeln sich mit überraschender Geschwindigkeit, und man kann wohl mit Sicherheit voraussagen, daß sie in absehbarer Zeit wenigstens einige der großen Geheimnisse des Zellgeschehens aufdecken werden: das Verhalten der Nucleinsäuren, ihre Verdoppelung, ihr Wirkungsmechanismus und ihre gegenseitigen Beziehungen, den tieferen Sinn der Kern-Plasmaorganisation, die Steuerungsmechanismen für Synthesen und Zellteilung usf. Dann erst wird die eigentliche Cellularpathologie ihren Aufschwung nehmen und die wissenschaftliche Großtat VIRCHOWS in ihrem vollen Licht erscheinen.

Literatur

- ¹ ALEXANDER, H. E., G. KOCH, I. M. MOUNTAIN, K. SPRUNT and O. V. DAMME: Infectivity of ribonucleic acid of Poliovirus on Hela cell monolayers. *Virology* 5, 172—173 (1958). — ² ALLFREY, V. G., A. E. U. MIRSKY and S. OSAWA: Protein synthesis in isolated cell nuclei. *Nature (Lond.)* 176, 1042—1049 (1955). — ³ ALTMANN, H. W.: Zur Morphologie der Wechselwirkung von Kern und Cytoplasma. *Z. Naturforsch.* 4, 138 (1949). — ⁴ BENOIT, J.,

- P. LEROY, R. VENDRELY et C. VENDRELY: Modifications induites chez les Canards Pekin par le D.N.A. de canards Khaki Campbell injectés après la naissance. *Presse méd.* **72**, 1623 bis 1624 (1957). — ⁵ BERNHARD, W.: Electron microscopy of tumor cells and tumor viruses. A review. *Cancer Res.* **18**, 491—509 (1958). — ⁶ BERNHARD, W., M. GUERIN et CH. OBERLING: Mise en évidence de corpscules d'aspect viral dans différentes souches de cancers mammaires de la souris. — Etude au microscope électronique. *Acta Un. int. Cancer.* **12**, 544—557 (1956) ⁷ BERNHARD, W., and CH. ROULLEER: Close topographical relationship between mitochondria and ergastoplasm of liver cells in a definite phase of cellular activity. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, Suppl., 73—77 (1956). — ⁸ BESSIS, M., et J. BRETON GORTIS: Etude au microscope électronique des granulations ferrugineuses des erythrocytes normaux et pathologiques — Anémies hémolytiques — Hémoglobinopathies, Saturnisme. *Rev. Hémat.* **12**, 43—63 (1957). ⁹ ROTHÉ, A. E., A. J. DALTON, W. S. HASTINGS and F. O. ZILLESEN: A study of the Golgi material and mitochondria in malignant and benign prostatic tissue. *J. nat. Cancer Inst.* **11**, 239—243 (1950). — ¹⁰ BROWN, F., R. F. SELLERS and D. L. STEWART: Infectivity of ribonucleic acid from mice and tissue culture infected with the virus of foot and mouth disease. *Nature (Lond.)* **182**, 535—536 (1958). — ¹¹ BUSSE-GRAWITZ, P.: Die Grawitzsche Molekularpathologie. *Dtsch. zahnärztl. Z.* **7**, 1170—1173 (1952). — ¹² CAMERON, G. R.: New pathways in cellular pathology. London: E. Arnold 1956. — ¹³ CASTERSSON, T.: Studien über den Eiweißumsatz der Zelle. *Naturwiss.* **29**, 33—43 (1941). — ¹⁴ COLTER, J. S., H. H. BIRD and R. A. BROWN: Infectivity of ribonucleic acid from Ehrlich ascites tumor cells infected with Mengo encephalitis. *Nature (Lond.)* **179**, 859—860 (1957). — ¹⁵ COLTER, J. S., H. H. BIRD and R. A. BROWN: Infectivity of ribonucleic acid isolated from virus infected tissues. *Virology* **4**, 552—532 (1957). — ¹⁶ DEMPSEY, E. W., and G. B. WISLOCKI: The use of silver nitrate as a vital stain and its distribution in several mammalian tissues as studied with the electron microscope. *J. biophys. biochem. Cytol.* **1**, 111—118 (1955). — ¹⁷ DOLJANSKI, L., u. F. ROULET: Zur Frage der acellulären Entstehung der Silberfibrille. *Protoplasma* **23**, 443—447 (1935). — ¹⁸ DOLJANSKI, L., u. F. ROULET: Studien über die Entstehung der Bindegewebsfibrille. *Virchows Arch. path. Anat.* **291**, 260—320 (1933). — ¹⁹ FARRANT, J. L.: An electron microscopic study of ferritin. *Biochem. biophys. Acta* **13**, 564—576 (1954). — ²⁰ FREY-WYSSLING, A.: Die submikroskopische Struktur des Cytoplasmas. *Protoplasmatalogia. Handbuch der Protoplasmaforschung*, Bd. 2/A2. Wien: Springer 1955. — ²¹ GANSLER, H., et CH. ROUILLER: Modifications physiologiques et pathologiques du chondriome. Etude au microscope électronique. *Schweiz. Z. Path.* **19**, 217—243 (1956). — ²² GOLDSTEIN, L., and W. PLAUT: Direct evidence for nuclear synthesis of cytoplasmic ribonucleic acid. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **41**, 874—880 (1955). — ²³ GROSS, J.: The behavior of collagen units as a model in morphogenesis. *J. biophys. biochem. Cytol. Suppl.* **2**, 261—274 (1956). — ²⁴ HAGUENAU, F.: The ergastoplasm, its history and ultrastructure. *Int. Rev. Cytol.* **7**, 425—483 (1958). — ²⁵ HAGUENAU, F., et W. BERNHARD: L'appareil de Golgi dans les cellules normales et cancéreuses de vertébrés — Rappel historique et étude au microscope électronique. *Arch. Anat. Micr.* **44**, 27—55 (1955). — ²⁶ HAGUENAU, F., and F. LACOUR: Symposium on fine structure of cells III. *Congr. Cell Biology Noordhoff*, edit. Leyden. 1954, p. 317. — ²⁷ HAUSCHKA, TH., B. J. KOEDAR, S. T. GRIMELL and D. B. AMOS: Immunoselection of polyploids from predominantly diploid cell populations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **63**, 683—705 (1956). — ²⁸ HOWATSON, A. F., and A. W. HAM: Electron microscope study of sections of two rat liver tumors. *Cancer Res.* **15**, 62—69 (1955). — ²⁹ HOWATSON, A. F., and A. W. HAM: The fine structure of normal and malignant cells as revealed by the electron microscope. *Canad. Canc. Conf.* **2**, 17—58 (1956). — ³⁰ HUPPERT, J., et F. K. SANDERS: Un composé infectieux distinct du virus dans les cellules infectées de la souris. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **246**, 2067—2070 (1958). — ³¹ KUFF, E. L., and A. J. DALTON: Identification of molecular ferritin in homogenates and sections of rat liver. *J. Ultr. struct. Res.* **1**, 62 (1957). — ³² KUNZER, W.: Zur Aminosäurenzusammensetzung von Sichelzellerythrocytenstromata. *Klin. Wschr.* **1958**, 778—779. — ³³ LEDERBERG, J.: Viruses, genes and cells. *Bact. Rev.* **21**, 133—139 (1957). — ³⁴ LEPESHINSKAYA, O. B.: Conference on the problem of living substance and the development of cells 22—24 May 1950. Stenographic report. Academy of Sciences USSR. Moscow 1951, p. 177. — ³⁵ LWOFF, A.: The concept of virus. *J. gen. Microbiol.* **17**, 239—253 (1957). — ³⁶ MAKINO, J.: Further evidence favoring the concept of the stem cells in ascites tumors of rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **63**, 818—830 (1956). — ³⁷ MARQUARDT, H.:

Der Feinbau pflanzlicher Chromosomen in der Meiosis. *Physik. Verh.* **8**, 214 (1957). — ³⁸ MAXIMOW, A.: Über die Entwicklung argyrophiler und kollagener Fasern in Kulturen von erwachsenem Säugetergewebe. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **17**, 625—660 (1929). — ³⁹ MILLER, F., u. H. SITTE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Mäusenieren nach intraperitonealen Eiweißgaben. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **39**, 183—190 (1956). — ⁴⁰ NAGEOTTE, J.: L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Paris: Felix Alcan 1922. — ⁴¹ OBERLING, CH., et CH. ROUILLER: Les effets de l'intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone sur le foie du rat — Etude au microscope électronique. *Ann. anat. path.* **1**, 401—427 (1956). — ⁴² OLIVER, M. D., and M. D. MURIEL: Cellular mechanisms of protein metabolism in the nephron. *J. exp. Med.* **107**, 731—754 (1958). — ⁴³ PAULING, L.: Abnormality of hemoglobin molecules in hereditary hemolytic anemias. *Harvey Lect.* **49**, 216—241 (1954). — ⁴⁴ PAULING, L., H. A. ITANO, S. J. SINGER and I. C. WELLS: Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* **110**, 543—548 (1949). — ⁴⁵ PUCK, T. T., P. I. MARCUS and S. J. CIECURA: Clonal growth of mammalian cells in vitro. *J. exp. Med.* **103**, 273 (1956). — ⁴⁶ RICHTER, G. W.: A study of hemosiderosis with the aid of electron microscopy with observations on the relationship between hemosiderin and ferritin. *J. exp. Med.* **106**, 203—218 (1957). — ⁴⁷ RIS, H. J.: A study of chromosomes with the electron microscope. *J. biophys. biochem. Cytol.* **2**, 385—392 (1956). — ⁴⁸ RHODIN, J.: Correlation of the ultrastructural organisation and function in normal and experimentally changed convoluted tubule cells of the mouse kidney. Stockholm: Aktiebolaget Godvil 1954. — ⁴⁹ ROUILLER, CH.: Contribution de la microscopie électronique à l'étude du foie normal et pathologique. *Ann. anat. path.* **2**, 548—562 (1957). — ⁵⁰ ROUILLER, CH. et A. MODJTABA: La néphrose expérimentale du lapin. Comparaison entre la microscopie optique et électronique. Les modifications des cellules à bordure striée. *Ann. anat. path.* **3**, 223—250 (1958). — ⁵¹ SCHULZ, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen eines Mammacarcinoms der Ratte. *Oncologia (Basel)* **10**, 307 (1957). — ⁵² SCHULZ, H.: Die Pathologie der Mitochondrien im Alveolarepithel der Lunge. *Beitr. path. Anat.* **119**, 45—70 (1958). — ⁵³ SELYE, H.: On the nature of disease. *Tex. Rep. Biol. Med.* **12**, 390—422 (1954). — ⁵⁴ Symposium on Nucleo-Cytoplasmic Relationship Brussels. Academic Press 1958 (im Druck). — ⁵⁵ VOGL, C., u. O. VOGL: Lebensgeschichte, Funktion und Tätigkeitsregulierung des Nucleolus. *Ärztl. Forsch.* **1**, 1—43 (1947). — ⁵⁶ WECKER, E., and W. SCHÄFER: Infectious ribonucleic acid component of the american horse encephalomyelitis virus. *Z. Naturforsch.* **12b**, 415—417 (1957). — ⁵⁷ WEISS, P.: Functional adaptation and the role of ground substance in development. *Amer. Naturalist* **67**, 332—340 (1933). — ⁵⁸ WEISS, P.: Experiments on cell and axon orientation in vitro: the role of colloidal exudates in tissue organization. *J. exp. Zool.* **100**, 353—386 (1945). — ⁵⁹ WEISS, P.: Some introductory remarks on the cellular bases of differentiation. *J. Embryol. exp. Morph.* **1**, 181—211 (1953). — ⁶⁰ ZHINKIN, L. N., and V. P. MIKHAILOV: The new cell theory. *Science* **128**, 182—186 (1958). — ⁶¹ ZINGG, W., u. H. U. ZOLLINGER: Experimentelle Speicherung des Hämoglobins und Hämösiderins in den Nierenmitochondrien. *Mikroskopie* **6**, 72—82 (1951).

Professor CH. OBERLING,
Laboratoire de Médecine expérimentale du Collège de France, 3 rue d'Ulm, Paris