

**Zur Lehre von den Geschwülsten und Infectiouskrankheiten / mit Beiträgen
von Paul Lengemann und Th. Rosatzin.**

Contributors

Lubarsch, Otto, 1860-1933.

Lengemann, Paul.

Augustus Long Health Sciences Library

Publication/Creation

Wiesbaden : Bergmann, 1899.

Persistent URL

<https://wellcomecollection.org/works/npp22cva>

License and attribution

This material has been provided by This material has been provided by the Augustus C. Long Health Sciences Library at Columbia University and Columbia University Libraries/Information Services, through the Medical Heritage Library. The original may be consulted at the the Augustus C. Long Health Sciences Library at Columbia University and Columbia University. where the originals may be consulted.

This work has been identified as being free of known restrictions under copyright law, including all related and neighbouring rights and is being made available under the Creative Commons, Public Domain Mark.

You can copy, modify, distribute and perform the work, even for commercial purposes, without asking permission.



Wellcome Collection
183 Euston Road
London NW1 2BE UK
T +44 (0)20 7611 8722
E library@wellcomecollection.org
<https://wellcomecollection.org>



HX64116514

RC111 .L96

Zur Lehre von den Ge

RECAP

THE
LIBRARY
OF THE
ASSOCIATION
OF THE
ALUMNI
OF THE
COLLEGE
OF
PHYSICIANS AND
SURGEONS
IN THE
CITY OF NEW YORK

SCHOOL OF MEDICINE OF COLUMBIA UNIVERSITY



RC 111

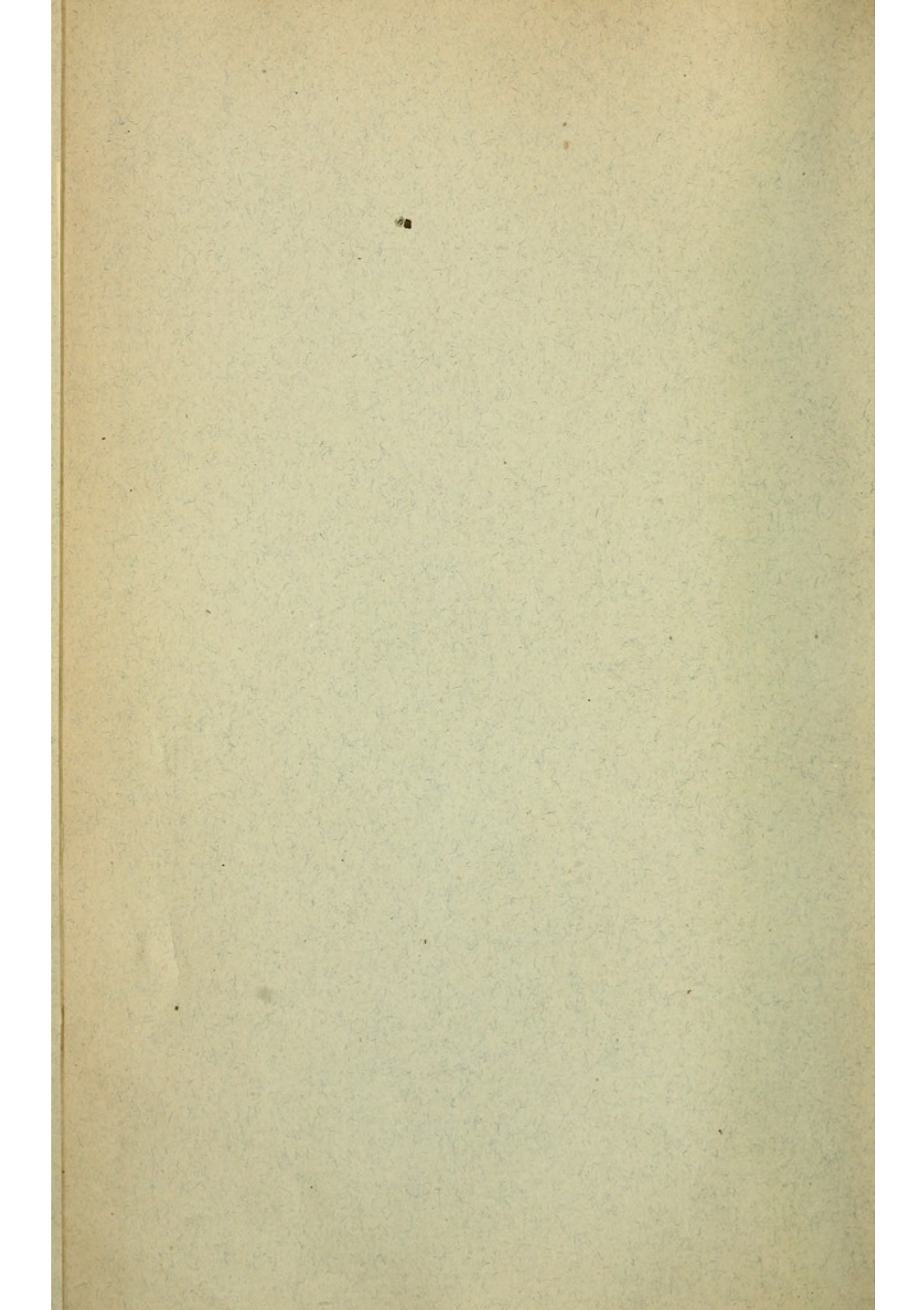
L. 26

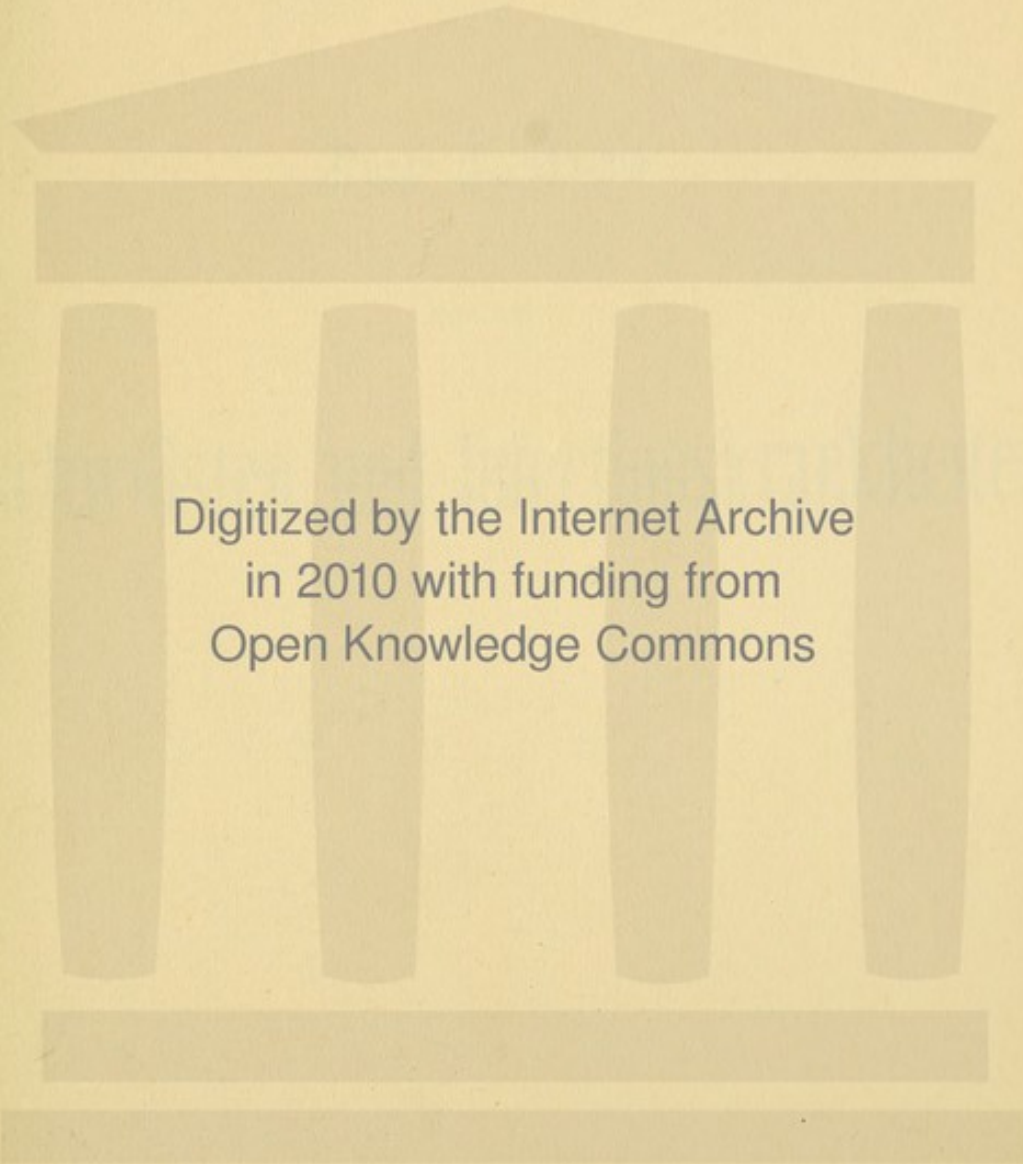
THE
LIBRARY
OF THE
ASSOCIATION
OF THE
ALUMNI
OF THE
COLLEGE
OF
PHYSICIANS AND
SURGEONS
IN THE
CITY OF NEW YORK



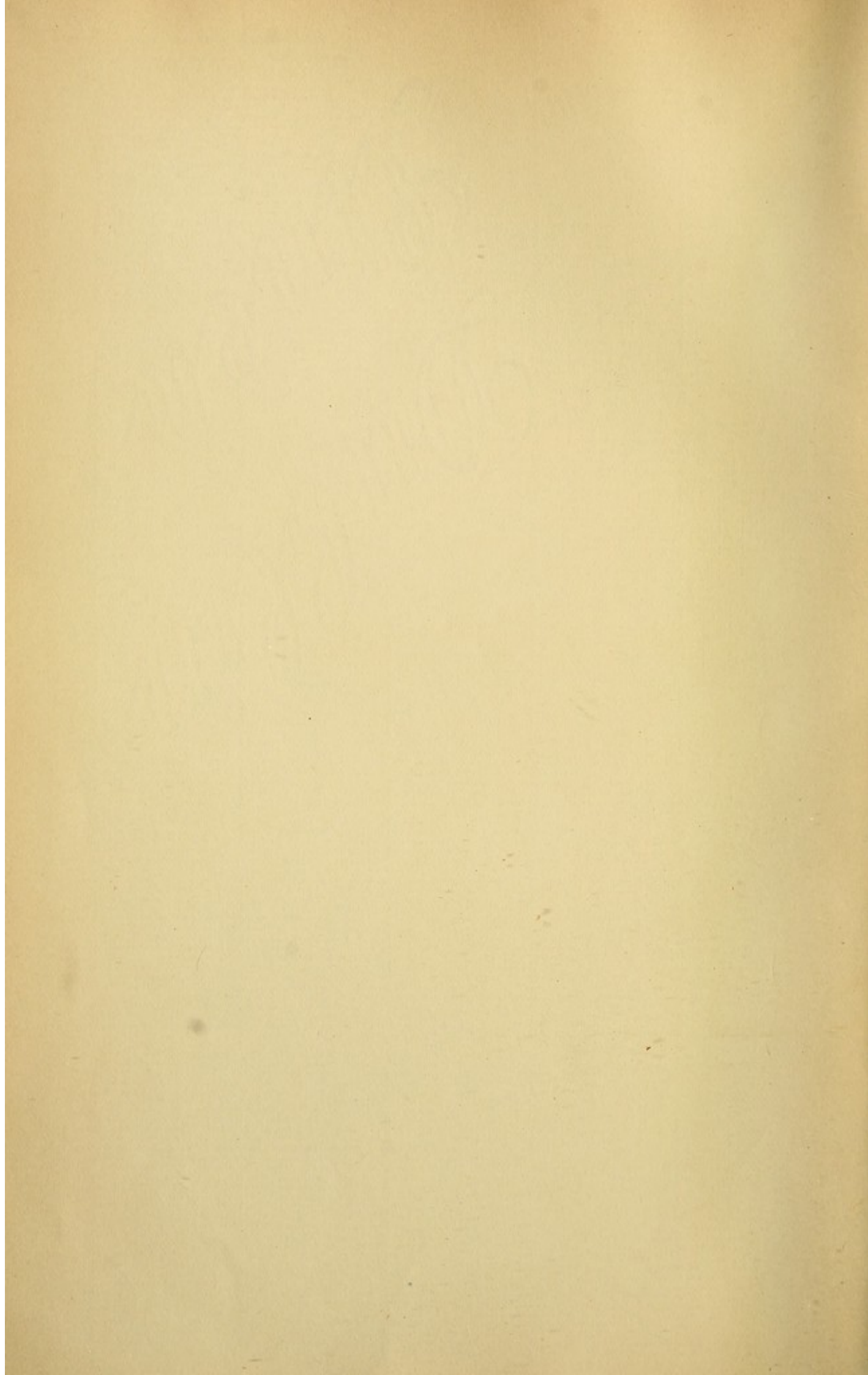
SCHOOL OF MEDICINE OF COLUMBIA UNIVERSITY







Digitized by the Internet Archive
in 2010 with funding from
Open Knowledge Commons



Zur Lehre

von den

Geschwülsten und Infectiouskrankheiten.

Zur Lehre

von

Geschichte und Literatur

Zur Lehre

von den

Geschwülsten und Infektionskrankheiten.

Mit Beiträgen von

Dr. Paul Lengemann und **Dr. Th. Rosatzin**

von

Professor Dr. O. Lubarsch,

Rostock i. M.

Mit 6 Doppeltafeln und 5 Abbildungen im Text.

Wiesbaden.

Verlag von J. F. Bergmann.

1899.

RC III
L96

Alle Rechte vorbehalten.

Vorwort.

Wenn ich es unternehme, eine Anzahl von Aufsätzen zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten in Buchform zu veröffentlichen, so thue ich das nicht ohne Bedenken. Denn ich weiss, dass bei der Ueberfülle der schon in Zeitschriften vorhandenen Litteratur die Aussicht, dass monographische Veröffentlichungen gelesen und gekauft werden, eine geringe ist. Allein es sind zwingende Gründe, die mich zu diesem Schritte trotz aller Bedenken veranlassen. Die fünf Aufsätze gehören in ihrer ganzen Gedankenrichtung innig zusammen; der erste, dritte und fünfte einerseits und der zweite und vierte andererseits bilden auch sachlich ein so eng zusammengehöriges Ganze, dass ihre getrennte Veröffentlichung sehr unzweckmässig gewesen wäre. War somit eine gemeinsame Veröffentlichung geboten, so erschien es ausgeschlossen, die Publikation in einer Zeitschrift vorzunehmen, einmal wegen des Umfanges der Gesamtarbeit, andererseits wegen der grossen Anzahl der Abbildungen.

Bei der Bearbeitung der im vorliegenden Buche behandelten Probleme habe ich mich zum Theil der thätigen Mitarbeiterschaft meiner Schüler, der Herren Dr. Lengemann und Rosatzin, zu erfreuen gehabt. Für Inhalt und Form der unter dem Namen dieser Herren veröffentlichten Aufsätze, die bereits im Mai 1897 vollendet und als Dissertationen gedruckt worden sind, übernehme ich jedoch selbst die volle Verantwortlichkeit. Die übrigen Abhandlungen sind erst im Laufe dieses Jahres niedergeschrieben und zum Druck gegeben worden.

Was die Reihenfolge der Abhandlungen anbetrifft, so habe ich die Arbeiten meiner Schüler an den Anfang gesetzt, da sie gewissermaassen die Vorarbeiten für meine folgenden, zusammenfassenden Aufsätzen darstellen. Die Uebereinstimmung der Gedankenrichtung, die, wie ich oben betont, sämtlichen Aufsätzen trotz ihres verschiedenen Inhaltes zukommt, möchte ich in folgendem suchen.

Auf verschiedenen Gebieten habe ich den Versuch gemacht, der nach meiner Meinung zu weit getriebenen Specificitätslehre entgegen zu treten und auf aetiologischem Gebiete einer Anschauung Ausdruck zu verleihen, die nicht nur den von aussen kommenden Faktoren, sondern auch den

inneren Krankheitsbedingungen, überhaupt der Vielheit der Ursachen gerecht wird. Ebenso wie ich im vierten Aufsatz dafür eingetreten bin, dass die Spaltpilze in zahlreichen wesentlichen Eigenschaften durch äussere Einwirkungen verändert werden können, habe ich im fünften Aufsatz Thatsachen dafür zusammengestellt, dass auch das Gesetz von der Specifizität der Zellen in seiner bisherigen Starrheit nicht aufrecht zu erhalten und den Virchow'schen Ansichten von der Metaplasie und Variabilität der Zellen wieder mehr Raum zu geben sei, als bisher. Ich weiss, dass das in diesen Aufsätzen zusammengetragene Material nur ein kleines ist und zum Beweise der von mir vorgetragenen Anschauungen nicht völlig genügt. — Trotzdem hoffe ich mit meinen Auffassungen auf dem richtigen Wege zu sein und wünsche, dass sie nicht ganz unbeachtet vorübergehen mögen.

Rostock, im Oktober 1898.

O. Lubarsch.

Inhalts-Verzeichnis.

	Seite
Vorwort.	
Ueber die Schicksale verlagelter und embolisierter Gewebsteile im tierischen Körper. Von Paul Lengemann , Breslau	1
I. Verlagerungen	3
II. Einspritzung von Gewebspartikeln in die Vena jugularis	14
A. <i>Injectionen parenchymatöser Organteile in die Vena jugularis</i>	14
1. Folgen für das Blut	15
2. Vorgänge an den Gefäßwandungen	41
3. Das Verhalten der eingespritzten Parenchymteile	44
Das Verhalten der eingespritzten Nierenstückchen	46
Das Verhalten der eingespritzten Leberstückchen	50
B. <i>Einspritzungen von Knorpelstückchen in die Vena jugularis</i>	57
Erklärung der Abbildungen	71
Literatur	73
Untersuchungen über die bacterientötenden Eigenschaften des Blutserums und ihre Bedeutung für die verschiedene Widerstandsfähigkeit des Organismus. Von Theodor Rosatzin , Hamburg	75
I. Teil	80
I. Versuche mit gleichzeitiger Injection von Serum und Bacillen	89
Versuche bei Meerschweinchen	89
Versuche an Kaninchen	92
II. Versuche, in denen Serum und Bacillen nicht zu gleicher Zeit injicirt wurden	95
II. Teil	105
I. Versuche an Kaninchen, deren Ernährungszustand durch Hunger, Durst und animalische Nahrung beeinflusst wurde	109
A. <i>Exstirpation der Milz</i>	123
B. <i>Versuche mit Exstirpation der Schilddrüse</i>	136
C. <i>Versuche mit Exstirpation des Hodens</i>	142
II. Versuche an Kaninchen, die mit Blutgiften (Toluyldiamin, Glycerin) vergiftet wurden	144
Neue Beiträge zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. Von O. Lubarsch , Rostock	161
Zur Theorie der Infektionskrankheiten. Von demselben	175
Beiträge zur Geschwulstlehre. Von demselben	231
I. Begriffsbestimmung, Entstehung und Einteilung der Geschwülste	234
II. Zur Lehre von den Mischgeschwülsten	273
III. Ueber Wesen, Histogenese und Aetiologie des Carcinoms	296
Erklärung der Abbildungen	316
Literatur	317
Druckfehlerverzeichnis	319

Journal of the

Proceedings of the

General Assembly of the

Presbyterian Church of the

United States of America

held at the City of New York

from the 1st to the 10th

of June, 1852

in connection with the

Annual Meeting of the

General Assembly of the

Presbyterian Church of the

United States of America

held at the City of New York

Ueber die

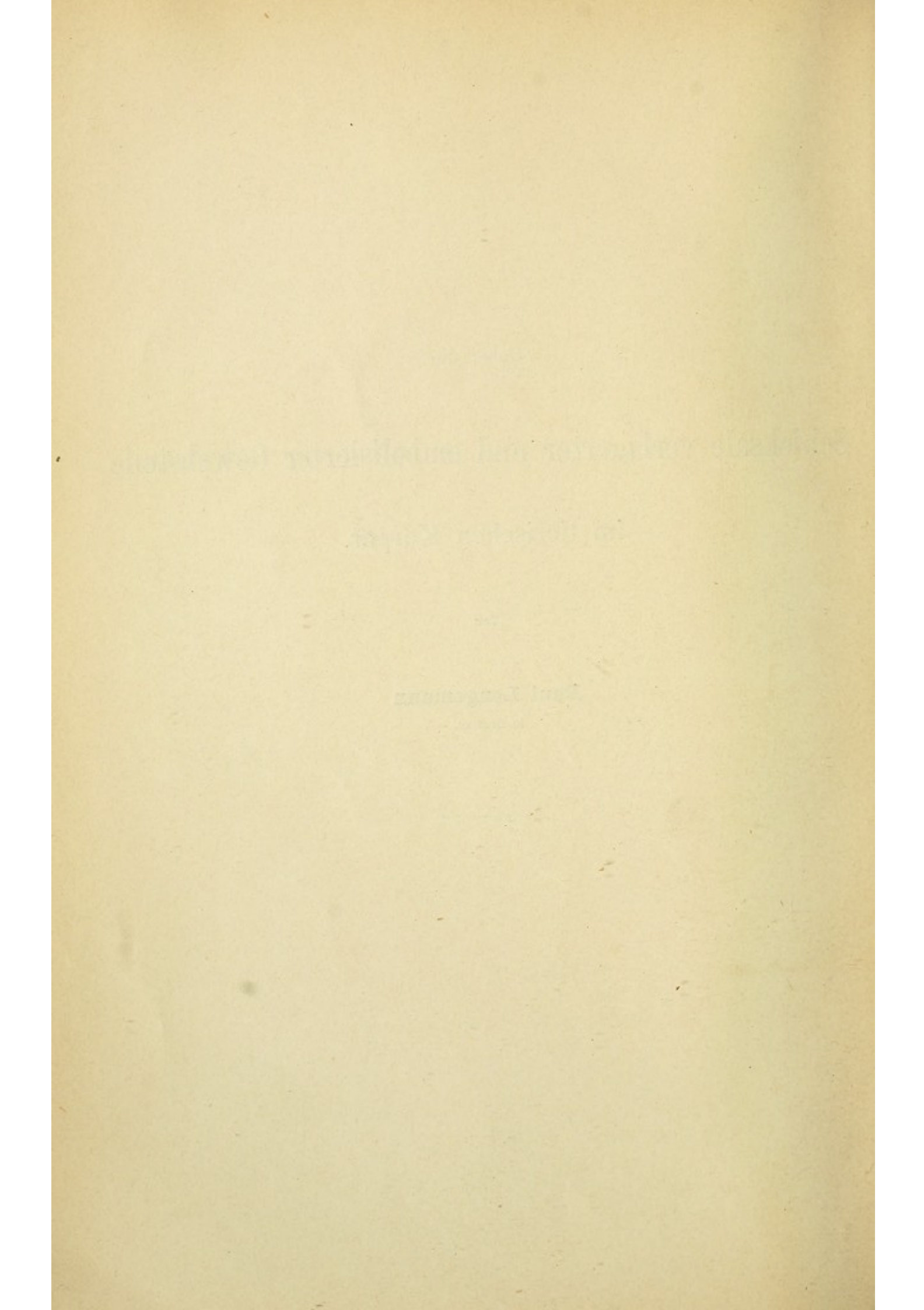
Schicksale verlagelter und embolisierter Gewebsteile

im tierischen Körper.

Von

Paul Lengemann

in Breslau.



Seit Entdeckung der Parenchymzellenembolie durch Turner und Jürgens hat man zwar eifrig darnach geforscht, was für verschiedene Zellarten, und unter welchen pathologischen Verhältnissen sie verschleppt werden können, weniger aber die Schicksale verfolgt, die sie im tierischen Körper erleiden. Wir wissen, dass Leberzellen bei der Puerperaleklampsie, (Jürgens, Klebs, Lubarsch, Schmorl) und bei zahlreichen toxischen und infectiösen Processen (Lubarsch), Placentarzellen bei der Puerperaleklampsie (Schmorl, Lubarsch, Pels-Leusden) und Chorea gravidarum (Lubarsch), Knochenmarkszellen bei vielen Infectiouskrankheiten (Aschoff, Lubarsch, und endlich auch Flimmerepithelien aus den Bronchien (von P. Foà in einem Thrombus der Lungenarterie gefunden) in die Blutbahn gelangen können. Ueber die Schicksale dieser verschiedenartigen Zellen, die durch die Blutbahn verschleppt werden können, ist aber verhältnissmässig wenig bekannt, obgleich dies gerade für mehrere interessante Fragen der allgemeinen Pathologie von grösster Wichtigkeit wäre. Zwar hat schon Jürgens die Meinung ausgesprochen, dass die verschleppten Leberzellen sich vermehren und zur Ausbildung von echten Neoplasmen Gelegenheit geben könnten, aber bis jetzt vorliegende Untersuchungen haben dafür keine Anhaltspunkte ergeben, vielmehr hat der einzige Untersucher, der sich eingehender mit den Schicksalen der embolisierten Zellen beschäftigt hat (Lubarsch), nur regressive Vorgänge an ihnen beobachten können. Freilich ist das von Lubarsch untersuchte Material nicht völlig geeignet gewesen, ein vollständiges Bild über die an den verschleppten Zellen sich abspielenden Vorgänge zu geben, weil hauptsächlich menschliche Organe untersucht wurden, bei denen nur mit annähernder Genauigkeit ein Urtheil über die Zeitdauer des ganzen Embolisierungsprocesses möglich ist, während Tierversuche nur in geringer Anzahl und nicht in systematischer Weise angestellt wurden. Auch hat Ribbert mit Recht bemerkt, dass, wenn auch die Beobachtungen am Menschen, gezeigt haben, dass verschleppte Leber- und Placentarzellen sich nicht vermehren, daraus noch nicht allgemeine Schlüsse gezogen werden dürfen, da es sich bei den unter krankhaften Zuständen stattfindenden Parenchymzellenembolien um Verschleppung krankhafter, nicht mehr ganz lebensfähiger Zellen handelt.

Aus diesen Gründen hat Herr Professor Lubarsch schon vor längerer Zeit Herrn Dr. Krückmann, damals 2. Assistent am pathologischen Institut zu Rostock, veranlasst, die Frage nach den Schicksalen embolisierter Parenchymzellen einer systematischen experimentellen Prüfung zu unterwerfen. Da jedoch Herr Dr. Krückmann durch seinen Abgang nach Leipzig an der Beendigung der Versuche und Bearbeitung der bereits ausgeführten Experimente verhindert wurde, so veranlasste mich Herr Prof. Lubarsch, die Experimente weiterzuführen und mit Berücksichtigung der Ribbertschen Geschwulsttheorie zu modificieren. Es lag ja auf der Hand, dass der Nachweis von dem frühzeitigen Zugrundegehen embolisierter normaler Parenchymzellen nicht ohne Weiteres gegen die Ribbertsche Theorie zu verwenden gewesen wäre. Wenn Ribbert für die Entstehung der Geschwulstbildung die mehr oder weniger vollständige Aufhebung der specifischen Nachbarschaftsbeziehungen der einzelnen Zellen und die dadurch erfolgte Entfesselung der latenten Wachsthumenergie verantwortlich macht, so setzt er doch zugleich voraus, dass die aus dem Zusammenhang gelösten Zellen einen geeigneten Nährboden finden.

Je rascher sie unter ganz abnorme Bedingungen versetzt werden, um so rascher und vollständiger werden sie auch zu Grunde gehen müssen. Nun ist nicht zu bezweifeln, dass die Injection normaler Parenchymzellen in die venöse Blutbahn für die Ernährung der Zellen besonders ungünstige Bedingungen schafft, und eine frühzeitige Zerstörung solcher Zellen höchstens beweisen könnte, dass zu dem Zustandekommen von Geschwulstmetastasen noch andere Momente, als die Verschleppung von Zellen nötig sind, wie das schon von Cohnheim und Maass und neuerdings von Lubarsch hervorgehoben worden ist. Für eine experimentelle Kritik der Ribbertschen Anschauung war deswegen eine andere Versuchsanordnung nötig, um so mehr, als ja, sowohl Beobachtungen an Menschen, wie experimentelle Erfahrungen geeignet sind, die Ribbertsche Theorie wenigstens in beschränktem Umfang zu stützen. Ich erinnere hier nur an die schon von Virchow hervorgehobenen Beziehungen zwischen rhachitischer Störung der Knorpelossification und Enchondrombildung, an die Erfahrungen über traumatische Epithelcysten und die Experimente Schweningers und Kaufmanns über Enkatarraphie des Epithels, sowie endlich die Ribbertschen Angaben über experimentelle Erzeugung der Ekchondrosis physalifora.

Es war also diesem Abschnitt unserer Arbeit der Weg dahin vorgezeichnet, dass die Gewebsverlagerungen so vorgenommen werden mussten, dass den verlagerten Zellen möglichst günstige Ernährungsbedingungen geschaffen wurden. Das ist natürlich am ehesten zu erreichen, wenn man die Verlagerung in dem gleichen Organ vornimmt, oder wenigstens an solche Orte,

wo die Lebensbedingungen annähernd die gleichen, oder doch nicht stark abweichend sind. Es wurden demnächst zunächst an Kaninchen, Hunden und Katzen folgende Versuchsreihen angestellt: 1) Verlagerungen von Zellcomplexen im gleichen Organ, a. Leber, b. Knorpel. 2) Verlagerung von Periostlappchen in das benachbarte intermusculäre Bindegewebe, 3) Verlagerungen von Leber- und Nierenstückchen, embryonalen Teilen etc. in die Bauchhöhle.

I. Teil.

Verlagerungen.

1. a. *Verlagerung von Lebersubstanz innerhalb des Organs.*

Mein Bestreben bei diesen Versuchen ging dahin, kleine Zellcomplexe innerhalb der Leber zu verlagern, ohne dass sie dabei an die Oberfläche kämen, und ohne dass das Organ stark verletzt würde. Da mir das mit den üblichen Instrumenten schwer ausführbar zu sein schien, wurde folgendes Instrument construiert:

Ein Metallrohr von nur wenigen mm. Durchmesser wird an einem Ende platt gedrückt, aber nur so weit, dass ein fester Draht durch die Mitte hindurch geht. Dieser Draht durchzieht das Rohr, und trägt vorn einen metallenen Ansatz, der vorn scharf und spitz zuläuft, nach hinten so geformt ist, dass er genau auf das platte Ende der Röhre passt. Beide Teile zusammen, stellen so ein dolchförmiges Instrument von ganz glatter Oberfläche dar. Hinten ist an dem Draht eine Scheibe mit graduierter Peripherie befestigt. Drehe ich diese Scheibe, so dreht sich die Spitze des Dolches in demselben Sinne. Den Grad der Drehung kann ich an der Scheibe ablesen, die in der Grundstellung auf 0 eingestellt ist; drehe ich um 90°, so stehen die Seitenteile als Widerhaken vor. Drehe ich zurück, dann habe ich wieder den glatten Dolch. Die Versuche wurden so ausgeführt, dass den Tieren (Hunden) das Instrument in Grundstellung in die Leber gestochen, und — nahe der Oberfläche — möglichst weit vorgeschoben wurde. Dann drehte ich um 90° und zog etwas zurück, wobei der tastende Finger das Zerreißen des Gewebes deutlich fühlte. Dann drehte ich auf 0 zurück und konnte den Dolch glatt herausziehen, oft, ohne dass Lebergewebe mit heraus kam.

Bei den nach 14 Tagen und 4 Wochen nach der Operation getöteten Tieren waren die Einstichstellen noch mit bloßem Auge zu erkennen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte an einigen Stellen nekrotische

Herde, in deren Umgebung sich Leukocytenansammlung und Bindegewebswucherung fand. An Leberzellen waren keine Mitosen aufzufinden, dagegen einzelne an Gallengangsepithelien.

Zwei andere Versuche mit Lebersubstanz seien hier angeführt, obgleich sie wesentlich von den vorstehenden abweichen. Bei Kaninchen XVII wurde ein flaches Stückchen embryonalen Lebergewebes auf eine Leberwunde genäht. Nach 6 Wochen war davon nichts mehr zu finden. Bei Katze I wurde ein flaches Leberstückchen von einer 8 Tage alten Katze auf einer Leberwunde befestigt. Nach 9 Tagen starb Katze I: das Stückchen war angeheilt, durch Granulationsgewebe an die Leber befestigt. Es zeigte starke Zerfallserscheinungen, zumal in der Nähe der Seidenfäden, mit denen es angenäht war. Sie sind von Granulationsgewebe umgeben, zwischen dessen Zellen reichlich Kerndetritus und Leukocyten liegen. Besser ist das Lebergewebe weiter ab von den Fäden an manchen Stellen erhalten, doch werden bald geringere, bald stärkere Abweichungen von der Norm am Protoplasma und an den Kernen fast nirgends vermisst. Unter den Kernzerfallsfiguren sind hyperchromatische Formen ziemlich häufig, deren einige auf Tafel I Figur 5 gezeichnet sind. Zwischen den mehr oder weniger zerfallenen Leberzellen finden sich reichliche weite, capillarwandige Blutgefäße, in deren Wandzellen hier und da Mitosen vorkommen.

Soweit das Stück der eigentlichen Leberwunde aufliegt, ist es gegen die Lebersubstanz durch Granulationsgewebe mit reichlichen Leukocyten abgegrenzt. Wo es der Glissonschen Kapsel gegenüber liegt, ist es von einer einfachen Schicht cubischer Zellen überkleidet, die sich mit einer Umschlagsfalte direct in die Endothelbekleidung der Glissonschen Kapsel fortsetzt. Sie erstreckt sich eine Strecke weit auf die der Leber abgewendete Oberfläche, um hier aufzuhören. Einzelne dieser Zellen enthalten Mitosen, sonst weichen sie in ihrer Form nicht von den Zellen des Peritonealüberzuges der Leber ab, nur dass sie etwas höher sind als diese. Die einzigen antochthonen Zellen in dem angenähten Leberstück, die keine regressiven Veränderungen zeigen, gehören den Gallengängen an. Und in etlichen dieser Epithelzellen finden wir Mitosen.

Ein solcher Gallengang mit 2 Mitosen und im ganzen gut erhaltenen Zellen ist in Fig. 6 (Taf. I) abgebildet. Er fand sich mitten in dem angenähten Stück.

1. b. Ich kehre zu Versuchen zurück, die wiederum eine Verlagerung kleinster Zellcomplexe innerhalb ihres Mutterbodens bezweckten, und zwar wurde jetzt Knorpel gewählt, da es bei der festen Umhüllung der Knorpelzellen am ehesten erreichbar schien, dass wenigstens ein Teil von ihnen durch die mechanischen Insulte nicht allzusehr geschädigt würde, und ihre

Anspruchslosigkeit in der Ernährung hoffen liess, dass sie den Lagewechsel bis zum Eintritt günstigerer Ernährungsbedingungen eher überdauern möchten, als die Leberzellen. Die Versuche wurden an den Kaninchen XXIII—XXV so angestellt, dass mit einem feinen Drillbohrer in die Knorpelüberzüge der Kniegelenke gebohrt wurde. Die dabei hervortretende und am Bohrer haftende Substanz wurde in die Bohrlöcher eingebracht. Die Tiere blieben längere Zeit (bis 12 Wochen) am Leben, damit etwaige Wucherungen Zeit zu einer deutlichen Entwicklung fänden.

Bei der Section war an den Stellen der Bohrungen nur eine weissliche Färbung des Knorpels zu sehen. Mikroskopisch fanden sich Nekrosen von Knorpelzellen (Kernlosigkeit und Zerfall in Chromatinkugeln), Auflockerung der Knorpelgrundsubstanz und spärliche Mitosen in der Nähe der Nekrosen.

2. Eine weitere Versuchsreihe betraf die Loslösung von Perioststreifen an Femur und Tibia, und Verlagerung derselben in die umgebende Muskulatur, wobei in einem Teil der Fälle der Streifen an einem Ende mit dem Knochen in Verbindung belassen, in den anderen gänzlich abgelöst wurde. Die Tiere (Kaninchen XX bis XXII und XXXVIII, Hund IV) lebten 15—96 Tage. Bei der Section war bei einem Teil der Tiere keine Spur von dem verlagerten Periost aufzufinden. Bei zwei Kaninchen fanden sich etwas verkalkte Platten, aber kein deutliches Knochengewebe in der Muskulatur. Nur bei Kaninchen XX (25 Tage), wo das Periost an einem Ende im Zusammenhang geblieben war, fand sich ein Bindegewebsstrang, der zwischen die Muskelbündel ging, und deutlich Knochensubstanz enthielt.

3. Weiterhin unternahmen wir eine Reihe von Versuchen, bei denen embryonale Teile in die Bauchhöhle eingebracht wurden.

Bei Hund III wurden kleine Knorpelstücke lose in die Bauchhöhle gespritzt. Nach 29 Tagen fanden sich nur im Douglasschen Raum 2 festere Knötchen, die sich als verkalktes Gewebe erwiesen.

In den übrigen Fällen wurden die embryonalen Teile auf das äussere Peritonealblatt genäht, nachdem durch Schaben mit dem Messer der Endothelüberzug an der betreffenden Stelle abgekratzt worden war, um eine möglichst rasche Organisation und Ernährung zu ermöglichen.

Kaninchen VIII: vorderes Ende eines Embryo, nach 32 Tagen getötet.

Kaninchen IX: Fuss eines Embryo, nach 22 Tagen getötet.

Kaninchen XI: Unterschenkel eines Embryo, nach 14 Tagen getötet.

Kaninchen XV: ganzer Embryo von etwa 1 cm. Länge, nach 10 Tagen getötet.

In diesen Fällen fanden sich die verlagerten Teile an die Bauchwand befestigt durch ein mehr oder minder gefässreiches Gewebe, das bald nur

als zarter Ueberzug sich auf die angenähten Teile fortsetzte, makroskopisch fast nur an den reichlichen, fein verästelten Gefässen erkennbar, bald ein stärkeres Granulationsgewebe darstellte.

An den verlagerten Teilen selbst vermochten wir in diesen Fällen nur Zerfallerscheinungen verschiedenen Grades wahrzunehmen.

Dem Kaninchen XVIII wurde ein Leberstückchen an die Bauchwand genäht, ein Zweites auf eine Leberwunde. Nach 45 Tagen fand sich von beiden keine Spur mehr.

Dem Hunde III wurde ein Femurkopf und eine dünne Platte Epiphysenknorpel vom unteren Femurende an das Peritoneum befestigt.

Nach 29 Tagen fand sich ein grosser Tumor, der im Wesentlichen aus Granulationsgewebe bestand. Darin fanden sich deutliche Knochen-
spangen, aber keine nachweisbaren Wachstumsprocesse.

Hund VI lebte 21 Tage nach Einbringung von 4 aufeinander gelegten dünnen Scheibchen von embryonaler Haut, Cornea, Leber, Knorpel in die Bauchhöhle. Es wurden ebenfalls lediglich Zerfallerscheinungen gefunden.

2 ähnliche Versuche an Katzen blieben resultatlos, da die eine schon nach 36 Stunden starb, bei der andern nach 6 Tagen die Operationswunde vereitert, die eingebrachten Teile von Eiter umgeben waren.

Ein positives Resultat ergab uns die unter I. a schon erwähnte Katze I. Ein Stückchen Niere und Leber einer 8 Tage alten Katze wurden ihr an das Peritoneum genäht. Sie wurde nach 9 Tagen getötet. Es fand sich am Peritoneum eine Hervorragung, die neben ziemlich reichlichem Granulationsgewebe das angenähte Nierenstück enthielt. An der Stelle des angenähten Leberstückes fand sich eine Prominenz, die sich bei der Untersuchung als Granulationsgewebe mit zahlreichen weiten Gefässen erwies. Von der Lebersubstanz sind nur noch Zelltrümmer in Form kleiner, unregelmässiger Chromatintropfen übrig. Dass diese Stelle wirklich dem verlagerten Leberstückchen entspricht, wird ausser der Lage durch die Seidenfäden bewiesen, die das Granulationsgewebe durchziehen.

An dem verlagerten Nierenstück dagegen ist ein grosser Teil der specifischen Substanz, sowohl gerade und gewundene Kanälchen, als Glomeruli, wohl erhalten. Zwar findet sich auch hier reichliches Granulationsgewebe, in der Umgebung der Seidenfäden viele Leukocyten und feinkörnige Kerntrümmer, die ihren Ursprung nicht mehr erkennen lassen; aber in einem grossen Teil des Stückes ist das Nierengewebe erhalten. Die Kanälchen sind meist durch mehr oder minder reichliches gefässhaltiges Granulationsgewebe von einander getrennt, oft genug liegen sie auch so dicht an einander, wie in einer normalen Niere. Bei starker Vergrösserung erweist sich ein Teil der Epithelien gleichwol als abgestorben. Sie zeigen auf's

Schönste einen grossen Teil der hyperchromatischen und metachromatischen Figuren, wie sie Schmaus in seiner Abhandlung »Ueber Karyorrhesis« (Virch. Archiv Supplementheft zum 138. Band) abbildet. Fig. 3, Tafel I zeigt solche Figuren an einzelnen Kernen, Fig. 4 an einem Kanälchenquerschnitt. (Ich gebe in diesen Zeichnungen nur eine Stichprobe und gehe nicht näher auf diesen Punkt ein, da meine Befunde hier und in späteren Experimenten mit den von Schmaus beschriebenen übereinstimmen, und ich seinen Ausführungen Neues nicht hinzuzufügen vermag.)

Ein anderer Teil der Kanälchen zeigt so gut wie gar keine Abweichungen von dem normalen Befund, und zwar gerade sowol wie gewundene. Es scheint, als sei das Absterben oder Erhaltenbleiben weniger abhängig von der Art der Kanälchen, als von regionären Einflüssen, also der grösseren oder geringeren Schädigung des Gewebes durch unseren Eingriff. Exquisit regionär ist vor Allem das Auftreten von Karyomitosen. Den grössten Teil des Präparats durchsucht man nach ihnen vergebens. An einer ziemlich beschränkten Stelle aber findet sich eine grössere Anzahl Querschnitte von meistens gewundenen Harnkanälchen, von denen etwa ein Drittel eine, einige auch mehrere Mitosen enthalten. Zwei solche Kanälchen sind in Figur 1 und 2, Tafel I gezeichnet, mit ihrer nächsten Umgebung, die relativ weite Blutgefässe enthält. Es sei bemerkt, dass in der weiteren Umgebung der Reichtum an weiten, capillarwandigen Gefässen vielfach noch mehr in den Vordergrund tritt.

Fassen wir die Ergebnisse dieser ersten Versuchsreihe zusammen, so sind unsere positiven Resultate an Zahl nur gering. Auf den einmaligen Befund von Bildung spärlicher Knochenspannen aus verlagertem Periost brauche ich nicht einzugehen; haben wir doch schon in jeder Heilung eines Knochenbruches, und noch vielmehr im Callus hypertrophicus denselben Vorgang in weit höherem Grade ausgeprägt.

Mehr Beachtung verdienen die bei Katze I beobachteten Proliferationsprocesse an den Epithelien von Harnkanälchen und Gallengängen. Sie zeigen, dass die genannten Zellen, wenn sie dem Körper eines ganz jungen Tieres entnommen und unter günstigen Bedingungen in einen fremden Tierkörper derselben Gattung übertragen werden, eine Zeit lang weiter leben, ja sich vermehren können, wenigstens während der ersten 9 Tage. Freilich, was weiter aus ihnen werden kann, ob sie bald zu Grunde gehen würden, wie die meisten Zellen der überpflanzten Teile, oder ob sie gar zu Geschwulstbildungen Anlass geben können, darüber vermögen wir nichts auszusagen. Wir konnten nur eine beschränkte Zahl von Versuchen ausführen und bei diesen starb ein Teil der Versuchstiere zu früh, ein anderer konnte aus sonstigen Gründen (Entzündungen etc.) keine positiven Resultate geben.

Bei anderen, z. B. Kaninchen XVII, lagen keinerlei Störungen in der Wundheilung vor, das Tier lebte 6 Wochen, das Resultat war ganz negativ d. h. es war nicht eine Spur mehr von dem überpflanzten Gewebe zu finden. Warum solche negative Befunde für uns nach keiner Richtung hin beweisend sein können, darauf werden wir weiter unten ausführlicher eingehen.

Hier möge zunächst untersucht werden, inwieweit auf die beobachteten Proliferationen die verschiedenen Erklärungen passen mögen, die für das Zustandekommen der Zellteilungen überhaupt versucht worden sind. Nehmen wir an, dass den Zellen des embryonalen und jugendlichen Tierkörpers von vornherein eine stärkere Vermehrungsfähigkeit zukommt, als denen des erwachsenen Tieres, so ist die Erklärung freilich einfach genug; die Zellen haben eben hinreichend günstige Ernährungsbedingungen gefunden, um die ihnen ohnehin innewohnende Neigung zur Vermehrung bethätigen zu können. Teilen wir aber die Ansicht, die unter anderen Ribbert vertritt, dass die Proliferationskraft der Zellen ungemindert erhalten bleibt und nur durch die beim Heranwachsen des Tieres sich herausbildenden »Spannungsverhältnisse« in Schranken gehalten wird, um sich bei Verminderung dieser Spannung sofort wieder zu bethätigen, dann müssen wir uns in den Präparaten nach Befunden umsehen, die eine Herabsetzung des auf den einzelnen Zellen lastenden Druckes wahrscheinlich machen.

Da wird man zunächst an den Zellzerfall denken, der in den verlagerten Teilen ja in grosser Ausdehnung einzutreten pflegt. In der Umgebung des in Fig. 6 gezeichneten Gallenganges finden sich reichlich Reste abgestorbenen Gewebes. Es liegt auf der Hand, dass durch solche Zerstörung von Zellen, deren Zerfallstoffe grossenteils durch Flüssigkeitsströme wegtransportiert werden mögen, der Druck, den sie bisher auf die Nachbarzellen ausübten, in Wegfall kommen und somit ein Wachstumshindernis hinweggeräumt werden kann. Jedenfalls können wir dieses directe mechanische Moment nicht ganz von der Hand weisen.

Für die Nierenzellenwucherung möchten wir es weniger heranziehen. Sie ist gerade in den Teilen am stärksten, wo von Zerfall am wenigsten zu sehen ist. Und wenn hier auch ein starker Ausfall an Zellmaterial stattgefunden haben wird, so scheint er doch durch die erwähnten Granulationszellen ausgeglichen, wenn nicht gar übercompensiert zu sein. Aber hier tritt uns ein anderes Moment entgegen, das schon für das Leberstück notiert wurde, und für das Nierenstück noch mehr auffällt. Das Vorhandensein reichlicher, relativ weiter Gefässe. Ob wir die durch sie bedingte Hyperämie als mechanisches Moment zu unserer Erklärung heranziehen wollen, wird abhängen von unserer Stellungnahme zu der noch offenen Frage: Kann Hyperämie Proliferation hervorrufen?

Da diese Frage allgemeines Interesse verdient, sei es gestattet, hier etwas näher darauf einzugehen.

Ribbert nimmt einen solchen Causalnexus an, und stellt zur Erklärung desselben den Satz auf, dass durch Hyperämie die Spannung der von ihr betroffenen Gewebe herabgesetzt wird. Solche Spannungsverminderung wird wol ziemlich allgemein als mögliche Ursache gesteigerter Proliferation anerkannt, aber es klang mir zunächst paradox, dass der Druck in einem Organ durch Hineingelangen von mehr Flüssigkeit sinken, nicht steigen sollte. Doch eine nähere Überlegung zeigt, dass es so sein muss.

Nehmen wir einen einfachen Schlauch, der sich in zwei dünnere Schläuche teilt, die nach kurzem Verlauf sich wieder zu einem Schlauchstück vereinigen; ist dieses System leer, so werden die Doppelschläuche schlaff neben einander liegen. Wird es aber prall gefüllt, ohne dass die beiden Teilungspunkte sich von einander entfernen können, so schwellen die Doppelschläuche nicht bloss an, sie verlängern sich auch, um ihr Gesamtvolumen dem vermehrten Inhalt anpassen zu können, d. h. in der Mitte entfernen sie sich von einander. Somit wird der Raum zwischen ihnen vergrößert. Um dieselbe Vorstellung in's körperliche zu übertragen, erübrigt es nur, eine Teilung des einfachen Schlauches in vier neben-, vor- und hintereinander verlaufende Schläuche anzunehmen, die sich dann wieder vereinigen. In diesem System entsteht durch seine Füllung ein entsprechender Raum zwischen den vier Schläuchen. Ähnlich wäre das Verhalten in einem Gefässbezirk zu denken, wo den einfachen Schlauchteilen die zu- und abführenden Gefässe, den Teilschläuchen die kleinen Gefässe, beziehungsweise die Capillaren entsprächen. Durch pralle Füllung der letzteren würden sie, wie oben die Schläuche, das Bestreben gewinnen, sich zu verlängern, d. h., da die Endpunkte sich nicht von einander unterscheiden können, sich zu krümmen und damit von einander abzurücken. Daraus müsste die Druckverminderung Ribberts sich ergeben.

Diese Überlegungen veranlassten mich zu einer experimentellen Prüfung.

Die supponierte Druckverminderung konnte nur veranschaulicht werden, wenn das betreffende Schlauchsystem sich in einem elastischen Beutel befand, der, im Übrigen nach aussen hin abgeschlossen, mit einem Manometer in Verbindung war, das den Druck im Innern des Beutels anzeigte. Ein solcher fand sich leicht in der Harnblase oder dem Magen meiner Versuchstiere. Ein dem, selbst vereinfacht gedachten, Capillargebiet eines Gefässes völlig analoges Schlauchconvolut zu construieren, war freilich nicht möglich. Doch musste sich genau der gleiche Effekt erzielen lassen, wenn

ein einfacher, in viele Windungen gelegter langer Schlauch in ein solches Hohlorgan gebracht wurde. Gerade wie die Parallelschläuche im obigen Fall, müssen auch hier die prallgefüllten Windungen des einfachen Schlauches das Bestreben haben, der Inhaltsvermehrung durch Ausgleichung scharfer Knickungen, kurz, durch Auseinanderweichen sich anzupassen, wie der Augenschein lehrt, wenn in ein Darmconvolut Wasser oder Luft eingepumpt wird.

Ein derartiger Schlauch bot sich von selbst im tierischen Darm. Die ersten Versuche machte ich mit Kaninchendarm und -harnblase, wobei sich der Misstand geltend machte, dass Kaninchendarm bei höherem Drucke platzt.

Darum wiederholte ich den Versuch mit Hundemagen und -dünndarm. Ich entleerte zunächst den Dünndarm, verschloss ihn dann an einem Ende, und führte dieses durch die Cardia in den gleichfalls entleerten Magen ein. Nach und nach schob ich den grössten Teil des Dünndarms hinein, fügte in sein offenes Ende, ein mit Schlauch und Trichter verbundenes Glasrohr und schnürte die Cardia um Darmröhre und Glasröhre fest zusammen. In den Pylorus führte ich eine frei in den Magen sehende Glasröhre, um die der Pylorusteil zusammengeschnürt wurde, und verband diese mit einem Quecksilbermanometer. So hergerichtet, bildet der Magen einen schlaffen Sack, in dem die leeren Därme nur wenig Raum einnehmen. Die Quecksilbersäulen stehen gleich hoch. Wird nun der Trichter mit Wasser gefüllt und hochgehalten, so füllen die Därme sich prall, und drängen an etlichen Punkten an die Magenwand an. Diese Stellen wölben sich stark vor, dazwischen ist die Magenwand eingezogen. Gleichzeitig steigt das Quecksilber in dem mit dem Mageninnern verbundenen Rohr, der Binnendruck im Magen sinkt also. Bei Anwendung eines Wasserdruckes von 200 cm. erhielt ich eine Niveaudifferenz der beiden Quecksilbersäulen um 20 mm = 27 cm. Wasser; die Druckverminderung betrug also in diesem Falle fast $\frac{1}{7}$ des angewendeten Druckes. Sie hätte noch viel stärker ausfallen müssen, wenn das Einsinken der Magenwand zwischen den ausgebuchteten Stellen durch Zug von aussen oder durch stärkere Elasticitätswirkung vermindert worden wäre, wie es im Körper mal durch die umliegenden Teile geschehen kann. Denn, dass der erhaltene negative Druck bedingt ist durch das Bestreben der Magenwand, kraft ihrer Elasticität jene Einziehungen auszugleichen, bedarf keiner weiteren Ausführung.

Wenn nun auch die Verhältnisse bei dieser Versuchsanordnung nicht ganz denen bei der Hyperämie entsprechen, so dürfen sie doch, glaube ich, mit ihnen verglichen und in eine gewisse Analogie gebracht werden, und können dazu dienen, die oben erwähnte Anschauung Ribberts zu erläutern und zu stützen.

Mir erscheint danach die Annahme begründet, dass in einem längere Zeit hindurch hyperämischen Bezirk durch Auseinanderweichen der prallgefüllten Gefässe ein Zug auf die zwischen ihnen gelegenen Zellen ausgeübt, die auf ihnen lastende Spannung also vermindert werden kann, und damit Hindernisse weggeräumt werden, welche den allen Zellen inwohnenden Trieb zur Proliferation unter normalen Verhältnissen zu hemmen pflegen.

Die Anwendung dieses Satzes auf unsere Befunde ergibt sich von selbst. In dem verlagerten Leberstück und in noch ausgeprägterem Maasse in dem Nierenstück finden sich zahlreiche Gefässe mit capillarer Wandung und relativ sehr grossem Durchmesser, wie man sie ja in frischem Granulationsgewebe zu sehen gewohnt ist. Dass hier ganz ähnliche Verhältnisse obwalten, wie bei lang dauernder Hyperämie, braucht nicht näher ausgeführt zu werden.

Noch auf einen Punkt glaube ich kurz eingehen zu sollen, dem Ribbert Bedeutung beilegt für die Vermehrung epithelialer Zellen in der Wand von Kanälen oder kugligen Hohlräumen: Bindegewebswucherung in ihrer Umgebung.

Wir haben ja oben wiederholt auf das reichliche Granulationsgewebe in unseren Objecten hingewiesen.

Aber können wir jene Ansicht Ribberts teilen? Beweisen lässt sie sich meiner Meinung nach nicht. Theoretisch stützt sich Ribbert auf folgende Überlegung:

Betrachten wir den Querschnitt z. B. eines Harnkanälchens und die ihn umgebenden Bindegewebszellen als 2 concentrische Kreise. Das Bindegewebe wuchert, an Stelle von n Zellen treten $2n$ Zellen. Die nehmen den doppelten Raum ein, also muss der äussere Kreis doppelt so gross werden, als im Anfang. Das geht aber nicht ohne Weiteres, sonst müsste ja ein leerer Raum entstehen. Damit es ermöglicht werde, muss auch der innere Kreis grösser werden, d. h. seine Zellen müssen proliferieren. Mit anderen Worten, die Wucherung in der Umgebung vermindert die Spannung, unter der die Zellen des innern Kreises, die Harnkanälchenepithelien, stehen. Ja, aber muss denn die Zellenvermehrung so vor sich gehen, dass der innere Contour des bindegewebigen Zellmantels sich vergrössert? Gewiss müsste das eintreten, wenn die Zellteilung immer gerade in tangentialer Richtung erfolgte, also ein einschichtiger Zellmantel nachher $2n$ statt n Zellen enthielte, und wenn die Zellen feste, in Grösse und Form nur von innen heraus, nicht durch äussere Einflüsse bestimmbare Gebilde wären. Das ist aber doch niemals der Fall! Warum sollten die Theilungen nicht ebenso oft derartig vor sich gehen, dass die beiden neugebildeten Zellen in der Richtung der Radien unserer Kreise lägen? Hätten

wir einen Kreis von n Zellen, von denen die Hälfte sich in dieser Richtung teilte, so könnten daraus 2 Kreise entstehen, deren innerer gar nur $\frac{n}{2}$ Zellen enthielte, es müsste also gar ein Druck auf den Epithelienkreis ausgeübt werden. So mathematisch-mechanisch können diese Verhältnisse doch wohl nicht aufgefasst werden, zumal es sich doch um lebendige, junge, zarte Zellen handelt, deren Form sich ganz den Druckverhältnissen anpasst. Sollte im Verlauf einer Bindegewebswucherung irgendwo eine Stelle verminderten Druckes entstehen können, so ist doch wohl die natürlichste Annahme die, dass die durch Form- und Grösseveränderungen oder Zellvermehrung von Seiten des ohnehin in Wucherung befindlichen Bindegewebes ausgefüllt werde. Darum ist m. E. der Stoffzuwachs innerhalb eines Organes mit epithelialen Elementen durch Bindegewebswucherung in seinen Folgen auf die Druck- und Spannungsverhältnisse der letzteren durchaus nicht zu vergleichen mit der Hyperämie, bei der das hinzukommende Material in geschlossenen Gefässen kreist, die, je stärker sie sich füllen, desto bestimmtere Formen annehmen, die lediglich von den Verhältnissen der Gefässwand und des Inhalts abhängen, den Druckverhältnissen ihrer Umgebung aber sich durchaus nicht fügen. Vergleichen könnte man jene Processe mit einer Blutung, wo auch ein Stoffzuwachs eintritt, wo aber das Blut dahin fliesst, wo es den geringsten Widerstand findet. Wir folgen also Ribbert nicht, wenn er eine Reihe von Proliferationsprocessen an Epithelzellen, z. B. gar die Bildung papillärer und cystöser Ovarialtumoren, auf Bindegewebswucherung zurückführen will. Wir vernachlässigen daher diesen Punkt auch für die Beurteilung unserer Befunde.

Wir beschränken uns in unserem Erklärungsversuch also auf die Annahme einer Spannungsverminderung durch Zellzerfall und durch Hyperämie. Damit aber schliessen wir die Auffassung von vornherein aus, als ob die von uns gesehenen Mitosen an verlagerten Teilen dem Wesen nach irgendwie den Vorgängen bei der Geschwulstbildung vergleichbar seien. Die beiden angenommenen Factoren — und dasselbe gilt auch für einen guten Teil der übrigen, von Ribbert verantwortlich gemachten Verhältnisse — sind doch ganz vorübergehend.

Die durch Zellzerfall bedingte Spannungsverminderung wird sich Ausgleichen, die Blutgefässe werden sich bald auf das bescheidene Maass zurückbilden, das ihnen in älterem Bindegewebe zukommt. Damit wären die Ursachen eines weiteren Wachstums beseitigt. Sollte es dennoch eintreten, so könnten wir es eben nicht mehr physikalisch zu erklären versuchen, sondern müssten zu der Ansicht zurückkehren, dass doch jungen Zellen an sich eine höhere Proliferationskraft innewohne.

Wir haben ein solches Weiterwachsen nicht beobachten können. Daraus den Schluss zu ziehen, dass es nicht einzutreten pflege, wenn günstige Bedingungen vorhanden sind, wäre voreilig. Leider fehlte es mir vorläufig an der Zeit, weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen, sie müssten auch in grosser Zahl ausgeführt werden. Man müsste die Versuchstiere längere Zeit am Leben erhalten, eine wirkliche Geschwulstbildung würde natürlich Monate beanspruchen. Negative Versuchs-Resultate einseitig zur Bekämpfung der Verlagerungstheorie zu verwenden, erscheint mir überhaupt immer misslich, weil unsere Versuche doch selbst bei grösster Vorsicht ungemein grobe Eingriffe darstellen, verglichen mit den Vorgängen, die in der Natur zur Verlagerung kleiner Zellencomplexe führen. Wenn Ribbert schildert, wie durch entzündliche Processe Epithelzellen aus ihrem natürlichen Zusammenhang gelöst werden, so sind das so subtile Vorgänge, dass damit ein Intactbleiben der Zellen und ihr Fortleben wol vereinbar ist. Bei unseren Operationen aber werden sie immer geschädigt werden, nicht nur die vom Messer, von Nadel und Faden getroffenen Zellen, auch alle anderen, schon weil ihre Blutversorgung unterbrochen wird. Ein Teil der Zellen kann das vertragen, wie wir an unseren Harnkanälchen und Gallengängen sehen. Ein grosser Teil der Nierenepithelien aber stirbt ab, und in dem Leberstück vollends sehen wir die — im Vergleich zu den Gallengangsepithelien zweifellos höher organisierten — Leberzellen nur vereinzelt ohne deutliche Zerfallserscheinungen, vielfach ganz zerstört. Eine Methode zu finden, die es gestattet, Zellcomplexe ohne Schädigung zu verlagern, ist uns bisher nicht gelungen.

Immerhin sind unsere Versuchsergebnisse nicht ganz wertlos, namentlich wenn man sie im Lichte sonstiger anatomischer und allgemein-pathologischer Erfahrungen betrachtet. Eine allmähliche Loslösung von Zellen epithelialen Characters, wie sie unserem Ideal eines Verlagerungsexperimentes auf's Beste entspricht, kennen wir als pathologischen Vorgang bei den chronischen Entzündungen drüsiger Organe, besonders z. B. bei der Lebercirrhose. Hier wird in ausgedehntem Maasse der Zusammenhang der Leberzellen gelockert, und kleine Teilstückchen der Leberzellenbalken werden in das wuchernde Bindegewebe verlagert. Anfangs freilich werden nur die anatomischen Einheiten — die Leberläppchen — stärker von einander abgegrenzt, allmählich aber wird der Zusammenhang innerhalb der einzelnen Leberinseln immer stärker gestört und oft bleiben nur noch ganz kleine Zellcomplexe mit einander im Zusammenhang. Wenn trotzdem im Verlauf der Cirrhose nur ausnahmsweise eine Bildung von Leberzellenadenomen und -carcinomen eintritt, so weist das doch auch darauf hin, dass die Verlagerung allein nicht die Ursache der Geschwulstbildung sein kann und auch die Thatsache, dass man in cirrhotischen

Lebern häufiger Gallengangs- als Leberzellenwucherungen zu sehen bekommt, steht in guter Übereinstimmung mit unseren experimentellen Erfahrungen, bei denen wir, wo überhaupt Zellproliferation stattfand, die Gallengangsepithelien in erster Linie beteiligt sahen.

II. Teil.

Einspritzung von Gewebspartikeln in die Vena jugularis.

A. Injectionen parenchymatöser Organteile in die Vena jugularis.

Eine grössere Reihe von Injectionen kleiner Partikel von Niere, Leber und Placenta war, wie erwähnt, vor einigen Jahren von dem damaligen 2. Assistenten des Rostocker pathologischen Instituts, Herrn Dr. Krückmann, auf Anregung des Herrn Prof. Lubarsch ausgeführt worden, aber aus Zeitmangel hatten die Lungen der Versuchstiere (es wurden fast nur Kaninchen verwendet) nicht genügend untersucht werden können. Die in Paraffin eingebetteten Lungenstücke wurden mir freundlichst zur Verfügung gestellt, sodass ich in der Lage bin, über die Ergebnisse einer eingehenden Untersuchung dieser Objecte, sowie der von mir gewonnenen zu berichten, was im folgenden promiscue geschehen kann, da jene Operationen in der gleichen Weise, wie meine Versuche, ausgeführt wurden. Über die Versuchsanordnung und die Fixierungsmethode sei Folgendes erwähnt.

Nach der Entnahme der Organteile wurden sie sofort in erwärmte 0,6% Kochsalzlösung gethan, hier möglichst rasch weiter zerkleinert, mit einer Spritze aufgesogen, deren Ansatzstück zuvor in die Vena jugularis gebunden war, und eingespritzt. Dabei wurden meistens durch Schütteln kleinste Partikelchen losgelöst, die nur an der Trübung der Flüssigkeit zu erkennen waren. Hält man dabei die Spritze abwechselnd steil und schräg, so gelingt es allmählich eine grosse Anzahl kleiner Stückchen einzuspritzen. Nachdem die Versuchstiere gestorben oder getötet waren, wurden die zu untersuchenden Organteile in der Regel in 10% Formalinlösung fixiert, in Alkohol nachgehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte, 7,5—12 μ dick, wurden mit Jodhämatoxylin nach Lubarsch gefärbt (Gramsche Jodlösung 10, Delafield'sches Hämatoxylin 10, Wasser 5). Gelegentlich wurde zur Fixation das Herrmann'sche oder Flemming'sche Gemisch, zur Färbung die Biondi'sche und die Weigert'sche Methode verwendet.

* Da in dieser Versuchsreihe von Krückmann und mir zusammen, abgesehen von zahlreichen, während oder gleich nach der Operation ver-

endeten, über 50 Tiere verwendet wurden, so sehe ich von ausführlichen Mitteilungen über die einzelnen Operationen und das Verhalten der Tiere nach denselben ab.

Diejenigen Versuche, bei denen Störungen im Verlauf eintraten, übergehe ich ebenfalls (z. B. einen Hund, in dessen Lungen sich zahlreiche bakterienhaltige Nekrosen fanden, eine Katze, nach 36 Stunden gestorben, in deren Lungenarterien grosse Pfröpfe eine Strecke weit das Lumen verlegten, bestehend aus den injicierten Teilen und Blutgerinnseln; in solchen Fällen sind ja die Verhältnisse für die eingebrachten Partikel zu abnorm, als dass ihr Verhalten berücksichtigt werden könnte). Ich beschränke mich im Folgenden auf diejenigen Tiere, bei denen der Verlauf nichts Abnormes zeigte, und beginne mit einer Aufzählung derselben, mit Angabe der Lebensdauer.

Es handelt sich um Kaninchen.

Nierensubstanz erhielten 9 Kaninchen eingespritzt. Sie lebten darnach je 1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 21 und 25 Tage. Lebersubstanz bekamen 20 Tiere. Sie starben nach 12 Stunden, 23 Stunden, 2 Tagen, zwei nach 3 Tagen, je eins nach 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20, 21, 24, 27, 30, 33, 40 Tagen, 16 Tiere erhielten Placentarsubstanz. Eins starb wenige Stunden nach der Operation, die anderen nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 21, 22, 25, 33, 45 Tagen. Hoden bekamen 2, (45 und 57 Stunden), Hautstückchen 2 (22 und 33 Tage), Milz 1 (33 Tage) und Mamma 1 Kaninchen (72 Stunden). Bevor wir die Schicksale der eingebrachten Partikel erörtern, müssen wir auf eine Reihe von Befunden eingehen, die sich nur an den Blutgefässen und deren Inhalt bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungenstücke darboten.

1. Folgen für das Blut.

a) weisse Thromben, b) hyaline Thromben, c) Leukocytose, d) Knochenmarksriesenkerne, e) Pfröpfe von Knochenmarksgewebe. Die Folgen der Injectionen äussern sich zuvörderst in Veränderungen des Blutes. Von allen Autoren, die bei Menschen Parenchymzellenembolie beobachtet oder beim Tier künstlich erzeugt haben, wird hervorgehoben, dass die Zellverschleppung zur Thrombenbildung Anlass giebt, und schon vor den Arbeiten von Klebs, Schmorl und Lubarsch hatte Hanau die Injection von Leberzellen zur Erzeugung von Thromben benutzt. Es sei hier hervorgehoben, dass sich in den von mir untersuchten Material stets Thrombenbildung vorfand, und zwar waren zwei verschiedene Arten von Thromben zu unterscheiden:

1. weisse Thromben.
2. hyaline Thromben.

a) Die ersteren habe ich hauptsächlich nach Injection von Leber- und Nierenzellen gefunden; sie zeigen die typische Zusammensetzung aus weissen Blutkörperchen, Blutplättchen und Fibrin. Sie wurden aber keineswegs immer gefunden und scheinen nur dann aufzutreten, wenn erhebliche Mengen von Zellen innerhalb der Blutbahn zerfallen. Das würde auch durchaus mit den Experimenten Hanaus und den Erfahrungen Schmorls und Lubarsch's an Menschen übereinstimmen.

b) Anders steht es mit der hyalinen Thrombose. Zwar hat auch für sie Lubarsch angegeben, dass sie nach Leberzellenembolie viel regelmässiger auftritt, wie bei Placentarzellenembolie, und bemerkt, dass sie bei der Embolie von Knochenmarksriesenzellen ganz fehlt. Aber diese aus der Untersuchung menschlichen Materials geschöpften Angaben stimmen mit den ausgedehnten Erfahrungen meiner Tierversuche nicht überein. Wol finden sich sehr erhebliche Unterschiede in der Menge der hyalinen Thromben und man könnte daher bei Untersuchung einzelner Stadien und nur geringeren Versuchsmaterials geneigt sein, Lubarsch's Angaben auch für die Tierversuche zu bestätigen. Meine Erfahrungen zeigen dagegen, dass diese Unterschiede nicht durch die Art der injicierten Substanz — ob Leber oder Niere etc. — bedingt sind; denn in manchen Fällen von Placentarzellenembolie sind die Thromben reichlicher vorhanden, wie nach Leber- oder Nierenepitheleinspritzungen; je mehr man überhaupt untersucht, um so mehr gewinnt man den Eindruck des Launenhaften. Nicht von der Art der verschleppten Zellen scheint daher die Bildung der hyalinen Thromben abzuhängen, sondern von der Menge und der Raschheit des Zerfalls. Sicher ist — und das zeigen sowol ältere Versuche von Lubarsch, wie einige von uns —, dass bei der Injection sehr geringer Mengen von Parenchymzellen Thrombenbildung überhaupt nicht beobachtet wird, obgleich die wenigen injicierten vereinzelter Zellen besonders rasch aufgelöst werden — die Menge des aus den Zellen freiwerdenden Fermentes genügt eben noch nicht, um eine Pfropfbildung zu erzeugen. Sobald dagegen grössere Mengen von Parenchymzellen innerhalb der Blutbahn zerfallen, sind alle Bedingungen für die Entstehung der Thromben erfüllt. Wie rasch und ausgedehnt aber der Zerfall verschleppter Parenchymzellen ist, hängt sicherlich von verschiedenen Momenten ab. Lubarsch hat ausgeführt, dass für die Lebensdauer der Leberzellen in der Blutbahn 2 Factoren maassgebend sind: 1. der Zustand, in dem die Leberzellen verschleppt werden, 2. die Resorptionskraft der Körpersäfte. Wir können das wol auf alle Parenchymzellen ausdehnen und dadurch die Verschiedenheit der einzelnen Befunde erklären. Wenn nach der Angabe Lubarsch's beim Menschen bei Placentarzellenembolie seltener hyaline Thrombenbildung eintritt, wie bei Leberzellenembolie, so liegt das daran, dass erstens

meist mehr Leberzellen verschleppt werden, wie Placentarzellen und zweitens die verschleppten Leberzellen, die durch Blutungen und Nekrosen in die Lebervenen hineingelangen, meist schon geschädigte Zellen sind. Und auch die beträchtlichen Differenzen, die unsere Versuche ergaben, sind auf diese Weise zu erklären. Bei der Injection von Parenchymzellen, die durch Schütteln und Zerschneiden aus ihrem Zusammenhang gelöst sind, wurden gleich von vornherein eine Anzahl Zelleichen und geschädigte Zellen eingespritzt. Wie gross deren Anzahl ist, kann man aber auch nicht einigermaassen regulieren, da man selbst bei grösserer Übung die Gewebstückchen bald etwas feiner, bald etwas gröber zerteilt.

Die Menge der von vornherein eingebrachten gerinnungserregenden Zellbestandteile ist nun natürlich für den Eintritt der Thrombenbildung bedeutungsvoll, und so erklärt sich das Launenhafte unserer Befunde.

c) Die Leukocytose, die mit grosser Regelmässigkeit in allen unseren Versuchen beobachtet wurde, erheischt ebenfalls eine kurze Besprechung. Auch sie war in sehr verschiedener Mächtigkeit vorhanden; meist am ersten Tage nur gering ausgeprägt, stieg sie vom 2.—8. Tage erheblich, um dann wieder zu sinken, so dass sie in den über mehrere Wochen fortgesetzten Versuchen nur noch in sehr geringem Maasse vorhanden war. Die Entstehung dieser Leukocytose ist wol ebenso, wie die Thrombenbildung, auf den Zerfall von Zellen, das Freiwerden positiv chemotactischer Substanzen zurückzuführen. Auch hierbei ist deswegen die gleiche Verschiedenheit in der Mächtigkeit der Leukocytose vorhanden, wie wir sie schon bei der Schilderung der hyalinen Thrombose notierten. Von weiterem und grösserem Interesse, als die ja leicht erklärbare Thatsache der Leukocytose, ist die Thatsache, dass die in den Gefässen angesammelten, und z. T. auch in Gewebsmaschen ausgewanderten Leukocyten zum allergrössten Teil acidophile Zellen sind. Die Ansammlung von acidophilen Zellen findet sich ausser in grösseren Gefässen auch in den Capillaren derartig, dass in den ausgeprägtsten Fällen (z. B. Niereninjection nach 4 Tagen, Leber- und Placentarzelleninjection nach 8 Tagen) in jeder Capillare in den dünnen Schnitten 2 acidophile Zellen gefunden wurden. Ferner ist eine erhebliche Ansammlung in der Adventitia der grösseren Bronchien und Arterien vorhanden, und endlich sind auch in einigen Fällen die die Bronchialschleimhaut durchwandernden Zellen fast ausschliesslich acidophil. Woher stammen diese vielen acidophilen Zellen? Es ist diese Frage freilich recht schwer zu beantworten, weil die Bedeutung und das Vorkommen der acidophilen Leukocyten noch keineswegs genügend aufgeklärt ist. Nimmt man mit Prof. Lubarsch an, dass Form und chemische Zusammensetzung der Leukocytengranula nichts Constantes, sondern selbst unter normalen Verhältnissen etwas innerhalb gewisser Breiten schwanken-

des ist, so konnte man einfach annehmen, dass unter den durch die Parenchymzelleninjection bewirkten Störungen mehr acidophile Granula in den Leukocyten auftreten, als normaler Weise. Stellt man sich dagegen auf den herrschenden, von Ehrlich vertretenen Standpunkt der scharfen Trennung verschiedener Leukocytenformen, so ist zunächst die Frage aufzuwerfen: wo findet man beim Kaninchen normaler Weise die acidophilen Blutzellen? Ich habe darüber in der Litteratur keine Angaben gefunden, Herr Professor Lubarsch hat mir aber die bezügliche eigene, zu anderen Zwecken vorgenommene Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Wie beim Menschen, so ist auch beim Kaninchen die Zahl der acidophilen Zellen im cursierenden Blut sehr schwankend, beträgt aber nur ganz ausnahmsweise mehr, wie 4—5% sämtlicher Leukocyten; äusserst gering ist ihre Anzahl in den Lymphknoten und der Milz, wo man oft eine grosse Menge von Schnitten durchmustern muss, bis man acidophile Zellen findet; äusserst reichlich sind sie dagegen stets im Knochenmark zu finden; auch in den Follikeln der Schleimhäute kommen sie, wenn auch äusserst spärlich, vor, und man findet daher unter den die Epithelien durchwandernden Zellen hier und da auch acidophile Leukocyten (die Beobachtung war auch in unseren Präparaten zu machen, wo die peribronchialen Lymphknötchen stets ganz oder fast frei von acidophilen Zellen sich erweisen, obgleich gerade in der Adventitia der Bronchien reichliche Anhäufung von acidophilen Zellen bestand). Es muss deshalb als wahrscheinlich angesehen werden, dass die Vermehrung der acidophilen Zellen durch eine Reizung des Knochenmarks zu erklären ist. Die aus den Zellen freiwerdenden Stoffe üben eine anziehende Wirkung auf die Wanderzellen des Knochenmarks, bewirken vielleicht sogar eine Vermehrung dieser Zellen. Diese Auffassung gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit durch die weiteren, unter d) zu besprechenden Beobachtungen.

d) Einen auffallenden Befund, auf den ich etwas näher eingehen muss, konnte ich in allen Fällen von Parenchymzelleninjectionen erheben — ausser Krückmanns und unseren Versuchen mit Leber-, Nieren-, Placenta- und Mammasubstanz auch nach Einspritzung von Fettgewebe, von Krebszellen, von Knochenmarkpartikelchen, nicht aber nach Injection von Kochsalzlösung in die Jugularvene —; gleichviel nun, welche Gewebsart verwendet war, gleichviel, ob das Tier nur 12 Stunden oder 4 Wochen die Operation überlebt hatte: immer finden sich, freilich in recht wechselnder Menge, in den Lungencapillaren grosse Gebilde, die kaum etwas anderes, als aus dem Knochenmark verschleppte Riesenzellen sein können.

Sie sind bis über 50 μ lang, verschieden breit, oft fast kreisrund, oft mehr langgestreckt, mit buckligen Vortreibungen der Oberfläche. Sie sind eben ausgesprochen polymorph, und für viele ist es schwer, eine zusam-

menfassende Beschreibung der Formen zu geben. Auf Tafel I und II ist eine Anzahl abgebildet. Unter ihnen fallen Figur 8, 9, 12 und 16 auf durch ihre, ich möchte sagen: graziös geschwungenen Contouren; derartige Formen sind recht häufig. In Fig. 9 und 12 sehen wir einen fast kugligen Teil durch einen verjüngten Abschnitt sich von dem Rest absetzen; man hat den Eindruck, als sei eine halbflüssige Substanz aus dem Rest hervorgequollen. Auch solche Bildungen bekamen wir häufig zu sehen. Immer finden wir etliche Einkerbungen, bald leicht bogenförmig, bald scharf; von der Spitze der letzteren pflegen dunkel gefärbte, oft doppelte Linien oder Septen in das Innere zu ziehen, die eine Einteilung der Randpartien in keilförmige oder viereckige oder rundliche Teilstücke bedingen. Im ganzen erinnert mich die äussere Form an die bizarren Bildungen, die man erhält, wenn man flüssiges Blei in kaltes Wasser giesst.

Die Färbung dieser Gebilde mit Jodhämatoxylin ist eine intensive. Schon bei schwacher Vergrösserung fallen sie dadurch auf. Zum Teil mag das durch ihre Dicke bedingt sein: sie erstrecken sich meist durch die ganze Dicke der Schnitte (10—15 μ), müssen daher dunkler gefärbt erscheinen, als die gewöhnlichen Zellkerne. Ein Vergleich mit ebenso dicken Schnitten durch Knochenmarksriesenzellen (s. u.) aber zeigt, dass sie eine wesentlich höhere Färbbarkeit zu besitzen pflegen, als diese.

Besonders stark ist zunächst der Rand gefärbt; er stellt eine dicke, dunkelrote Linie dar, die zeitweilig von helleren Stellen unterbrochen wird.

Im Inneren unterscheiden wir mässig gefärbte Partien, welche meistens die Hauptmasse auszumachen scheinen. In ihnen fallen starke, dunkelrote Linien auf, von denen diejenigen schon erwähnt sind, die von den Einkerbungen des Randes nach innen ziehen; die übrigen, noch zahlreicher, verlaufen im Innern in allerlei Windungen, fliessen oft zusammen und teilen sich wieder; wo sie sich kreuzen, liegen oft rundliche oderviereckige dunkle Flecken, deren Ecken in unsere Linien auslaufen.

Ausserdem finden sich grosse, stark färbbare Kugeln, im Innern etwas heller, die nicht an Kreuzungen von Linien liegen (Fig. 9, 11, 12), und endlich bläschenförmige Bildungen, hell mit schmalem, dunklen Saum: Fig. 7 (links oben), Fig. 11 (im Innern).

Die bisher beschriebenen Formen sind die gewöhnlichen, Fig. 7—10, 12 und 16 bei Immersion $\frac{1}{12}$ und Ocular 4, Zeiss, Tubushänge 200 gezeichnet, geben die durchschnittliche Grösse unserer Gebilde wieder. Ausnahmsweise gross ist das in Fig. 11 mit Ocular 2 gezeichnete, das sonst dieselben Verhältnisse bietet; ich komme hierauf unten zurück.

Fig. 21 stellt ebenfalls eine seltenere Form dar. Sie stammt von einem Kaninchen, dem embryonale Leber 27 Tage vor seinem Tode in-

jiziert war. Oben ähnelt sie den beschriebenen Formen, unten zerfällt die Substanz in homogen gefärbte Tropfen; dazwischen liegt hell und dunkel gefärbte Substanz wirr durcheinander, durch zerfressene Grenzlinien von einander scharf abgesetzt.

Fig. 20 stammt aus einer Kaninchenlunge vom 1. Tag nach einer Niereninjection) Dieses Gebilde stellt in seiner Form einfach einen Ausguss zweier anastomosierenden Capillaren dar, ist durchweg dunkel gefärbt und lässt von Struktur wenig erkennen.

Dass es sich bei diesen Befunden um dieselben Gebilde handelt, wie sie Arnold¹⁾ nach Weizengriesinjectionen, Aschoff²⁾ bei verschiedenen Krankheiten in Lungengefäßen beobachtet, haben, kann nicht zweifelhaft sein. Nach Aschoffs Beschreibung und Abbildungen hat er genau dieselben Dinge vor sich gehabt, die er als Riesenkerne bezeichnet und von denen er (Seite 13) sagt, dass sie »genau dieselben Anordnungen der chromatischen Substanz und Verschiedenheiten der Form zeigen, wie sie von Arnold, Werner, Cornil, Denys, Hess, Stroebe, Demarbaix u. A. für die einkernigen Riesenzellen der Blutkörperchen bildenden Organe beschrieben worden sind«. Obgleich auch ich, wie bereits oben betont, keinen Zweifel hege, dass die beschriebenen Elemente aus dem Knochenmark stammen, so kann ich mich doch dem eben citierten Aschoffschen Satz nicht ganz anschliessen, und eben deshalb habe ich mich so ausführlich auf die Schilderung dieser Dinge eingelassen und eine Reihe davon abgebildet. Fig. 13 und 14 (Tafel II) zeigen beliebig herausgegriffene Kerne von Riesenzellen aus normalem Kaninchenknochenmark (es sind absichtlich hier nur Kerne gezeichnet, da die bisher besprochenen Gebilde auch kein Protoplasma zeigten; protoplasmahaltige Riesenzellen siehe Fig. 17 Tafel II, Fig. 15). Sie stellen einen dunkelgefärbten Ring dar, in dessen Innern mattgefärbtes Protoplasma liegt; Protoplasma umgiebt den Kern auch von aussen und steht mit dem im Inneren befindlichen im Zusammenhang durch »perforierende Kanäle«, die hier und da als Unterbrechungen des Kerns erkennbar sind. Das ist ein Querschnitt mitten durch einen Kern. Als Ganzes stellt dieser eine dickwandige, mehrfach durchbrochene Hohlkugel dar, und ähnliche Abbildungen geben schon mehrere der von Aschoff citierten Autoren; richtig erkannt und beschrieben hat meines Wissens diese Form zuerst M. Heidenhain in einer ausführlichen Arbeit³⁾. Seine Schilderungen dieser verwickelten Formverhält-

¹⁾ Arnold „über die Geschieke der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie“, Virch. Archiv Bd. 133, Heft 1.

²⁾ L. Aschoff „über capillare Embolie von riesenkernhaltigen Zellen.“ Virsch. Archiv Bd. 134, II.

³⁾ M. Heidenhain: „Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern- und Zellprotoplasma.“ Archiv für mikrosk. Anatomie Bd. 43.

nisse sind so erschöpfend und klar, dass ich von einer näheren Beschreibung absehe, die nur Wiederholungen bringen würde. Ich kann nur sagen, dass ich an den zahlreichen normalen Knochenmarksriesenzellen, die ich mikroskopiert habe, die Strukturverhältnisse immer so fand, wie Heidenhain sie schildert und zeichnet. Davon unterscheiden sich aber unsere Riesenkerne wesentlich, und auch die von Aschoff, so wie er sie beschreibt und zeichnet. Freilich, eine grosse Ähnlichkeit ist nicht zu leugnen, sie fällt Jedem auf, der die Fig. 13 und 14 mit den übrigen vergleicht. Ebenso leicht aber sind die Unterschiede festzustellen: Fehlen der Hohlkugelform, d. h. Ringform, auf dem Durchschnitt; Fehlen des Zellprotoplasmas, zumal desjenigen im Innern des Kerns («Pyrenocöl» Heidenhains;) dunklere Färbung des Kerns im Ganzen; dicke und intensive Färbung des Contours, der gewundenen Linien, der kugligen und eckigen Gebilde im Innern. Diese Differenzen genügen, um zu zeigen, dass nicht »genau dieselben Anordnungen der chromatischen Substanz und Verschiedenheiten der Form« hier, wie dort, vorliegen.

Dagegen entsprechen unsere Riesenkerne ganz genau den Gebilden, die Heidenhain in seiner erwähnten Arbeit Seite 628 ff. als Degenerationsformen von Knochenmarksriesenzellen schildert.¹⁾ Der Schwund des Protoplasmas (Exoplasma sowol als Pyrenocöl) charakterisiert die Mehrzahl unserer Riesenzellreste. Der Verlust des Pyrenocöls erklärt das Fehlen ringförmiger Kernfiguren, der Schwund des Plasmas in den »perforierenden Kanälen« Heidenhains lässt deren hyperchromatische Wandungen als dunkle, oft deutlich doppelte Linien erscheinen, ihre Mündungen nach aussen stellen unsere Einkerbungen dar. Die dunklere Färbung ist teils eine relative, durch Verminderung des Gesamtvolumens bedingte, zum guten Teil aber auf chromatolytische Prozesse zurückzuführen. Die starke Färbung des Contours, das Auftreten dunkler Kugeln und Linien im Innern entspricht den hyperchromatischen Formen der »Chromatokinese«, wie wir diese Umlagerungen der gefärbten Substanz mit Schmaus bezeichnen.

Danach ist wol als sicher zu betrachten, dass es bei den beschriebenen Formen, die, wie gesagt, bei Weitem die Mehrzahl der beobachteten Riesenkerne ausmachen, sich um stark veränderte Knochenmarksriesenzellen handelt. Ob solche Zellen nun bereits als tote oder wenigstens nicht mehr als fortpflanzungsfähige Gebilde anzusehen sind, ist auf Grund morphologischer Untersuchungen allein sicher nicht zu entscheiden, das zu be-

¹⁾ Näher, als es oben geschehen, auf die Strukturverhältnisse dieser Dinge einzugehen, halte ich nicht für angebracht, da das von dem eigentlichen Ziel dieser Arbeit zu weit abführen würde.

tonen, hielt ich für nötig, um Missverständnissen vorzubeugen.¹⁾ Freilich, vereinzelt kommen auch Zellen in Lungengefäßen zur Beobachtung, die ganz genau dem Typus einer normalen Knochenmarksriesenzelle entsprechen. Ich fand sie aber fast nur am 1. Tage nach Parenchymzellen-einspritzungen.²⁾ Fig. 15 Taf. II stammt aus der Lunge eines Kaninchen, das 1 Tag nach einer Niereninjection starb. Das kleine Gefäß wird nicht ganz von der Zelle ausgefüllt; neben ihr liegen Leukocyten, keine roten Blutkörperchen. Die Zelle ist eine typische Knochenmarksriesenzelle: der Kern, auf dem Querschnitt ringförmig, enthält Nucleolen, Chromatinfäden und Kernsaft, oben (in der Zeichnung) zeigt er eine Lücke (perforierender Kanal), durch die Exoplasma und Pyrenocöl mit einander in Verbindung stehen. Das ist also anscheinend eine ganz wohl-erhaltene Knochenmarksriesenzelle. Drehen wir aber die Mikrometer-schraube ein wenig, so erscheint, von dem diffus roten Grund freilich nicht leicht zu differenzieren, das in Fig. 15 a gezeichnete Gebilde. Das erinnert nun auffallend an die Formen unserer degenerierten Kerne. Ob diese Erscheinung an sich noch in den Bereich des Normalen gehört, wage ich nicht zu entscheiden; jedenfalls macht es den Eindruck, als sei hier — durch Zerstörung der Kernmembran oder durch Cohärenzverminderung der Kern-substanz überhaupt — etwas herausgeflossen, hervorgequollen (auf diesen Punkt komme ich unten zurück.)

Was die Abstammung unserer Riesenkerne und -Zellen betrifft, so ist in den obigen Ausführungen schon genugsam auf die Übereinstimmung 1. der Zellen, wie sie Fig. 15 zeigt, mit normalen Knochenmarks-riesenzellen, 2. der eigentlichen »Riesenkerne« mit den Degenerationsformen dieser Zellen, wie sie Heidenhain beschreibt, hingewiesen worden. Es kann darnach kaum ein Zweifel bestehen, dass diese Elemente aus dem Knochenmark verschleppt sind. Ich schliesse mich für diese Frage im Wesentlichen den Anschauungen Aschoffs in seiner oben citierten Arbeit (Seite 13 ff.) an.

Endothelzellenwucherungen sah ich ja freilich in den Arterien unserer Lungen, aber nur an den Stellen, wo Pfröpfe sitzen; und die Produkte dieser Wucherungen sind meistens einzelne Zellen vom Typus etwa der jungen Granulationszellen, selten Riesenzellen, und dann vielkernige mit mehr oder weniger ausgeprägter Randstellung der Kerne (s. Tafel II Fig. 24 und Taf. III Fig. 25 und 26). Überhaupt ist nicht daran zu denken,

¹⁾ Die gegenteilige Ansicht van der Stricht's, der diese protoplasmalosen Zellen für normal hält, dürfte durch die Arbeiten Demarbaix's und M. Heidenhains für genügend widerlegt gelten.

²⁾ Eine Ausnahme bildet davon ein Fall, wo Mammaepithelien eingespritzt waren und nach 72 Stunden noch eine normale Knochenmarksriesenzelle gefunden wurde.

dass diese Gebilde erst nach unsern Einspritzungen, in Aschoffs Fällen erst unter der Einwirkung der in betracht kommenden Gifte am Fundort entstanden seien; dazu ist ja die Zeit viel zu kurz. Es kann sich in der That nur um Verschleppung handeln, und ein Gewebe, das derartige Zellen in genügender Anzahl enthielte, kennen wir beim erwachsenen Tiere nur im Knochenmark.

Wie nun die Zellen aber aus den Knochen herauskommen, darüber können wir etwas Sicheres garnicht sagen. An eine Eigenbewegung auf chemotaktische Reize hin wird man schwerlich denken können, Hyperämie und Blutungen im Knochenmark, die zur Loslösung und Verschleppung dieser Elemente führen könnten, würden wol die plausibelste Erklärung abgeben. Und thatsächlich ist es Herrn Professor Lubarsch kürzlich gelungen, in einzelnen Fällen Blutungen im Knochenmark bei Versuchstieren dieser Reihe nachzuweisen. Dabei ist zu beachten, dass sich, wie schon betont, nur in den ersten Tagen vereinzelt wolverhaltene Riesenzellen in den Lungengefässen fanden, dass vielmehr schon in früher Zeit deutliche Degenerationsformen in der Überzahl waren, während nach Wochen der Zerfall verhältnismässig nicht so stark vorgeschritten erscheint. Diese Thatsache weist darauf hin, dass die geschilderten Veränderungen an den Riesenzellen nicht alle erst in den Lungengefässen zu Stande gekommen zu sein brauchen, sondern dass wahrscheinlich von vornherein hauptsächlich die schon normaler Weise degenerierenden Knochenmarkszellen verschleppt werden; das ist ja schon a priori das Wahrscheinlichste, da solche degenerierenden Zellen leichter aus ihrem Verbande zu lockern sein werden; und dass solche Degenerationsformen im normalen Knochenmark nicht selten sind, ist ja bekannt (cfr. Heidenhain).

Nehmen wir die Verschleppung aus dem Knochenmark als Thatsache an, so folgt als nächste Frage: was wird aus diesen Elementen? Haben wir doch hier eine — wenn auch secundäre — Parenchymzellenembolie vor uns, wie unsere Versuche sie bezwecken, und noch dazu in schonenderer Weise, da diese Zellen nicht den mannigfachen Insulten durch unsere Manipulationen ausgesetzt gewesen sind. Nun, was aus ihnen wird, ist oben ausgeführt. Fast nur am ersten Tage finden wir sie noch in der typischen Form (Fig. 15), doch auch hier treten schon Umgestaltungen auf (Fig. 15a); ja es finden sich schon fast strukturlose Chromatinklumpen (Fig. 12), die in ihrer Form ganz der Umgebung sich anpassen. Für die letzteren Formen wird am ungezwungensten anzunehmen sein, dass sie schon vor der Verschleppung stark degeneriert waren. Vielleicht gilt das in geringerem Grade auch für die mässig umgestalteten Riesenkerne. Jedenfalls kann man sagen, dass auch die besterhaltenen verschleppten Knochenmarksriesenzellen in den ersten Tagen ihr Protoplasma verlieren, wobei die Kerne die oben eingehend beschriebenen Formen annehmen.

Dabei glaube ich nicht, wie Aschoff, an ein mechanisches Abstreifen des Protoplasmas: das würde ja nur das Exoplasma, nicht auch das Pyrenocöl betreffen, dessen Verlust oben mehrfach betont wurde. Zudem beschreibt ja auch Heidenhain den Prato-plasmaverlust als typische Form des Zelltodes, die er im Knochenmark selbst gesehen hat, wo doch von mechanischem Abstreifen keine Rede sein kann. Ich fasse also den Prato-plasmaschwund, ebenso wie die beschriebenen Kernveränderungen, als Zeichen des Zelltodes auf: das Schicksal der verschleppten Riesenzellen ist also das Absterben.

Was wird aber nun aus diesen Zell- oder besser Kernleichen? Aschoff meint (Seite 24): »auch scheint die Zertrümmung der eingekeilten Zellenmassen schnell vor sich zu gehen«. Dem widersprechen unsere Befunde. Was Fig. 20 und ähnliche Fälle anlangt, so wurden sie, wenigstens für die erste Zeit, soeben als Ausnahmen hingestellt. Auch in der späteren Zeit, noch nach 4 Wochen, entspricht die ganz überwiegende Mehrzahl unserem Typus; die Kerne müssen sich also wol wochenlang nahezu unverändert halten können — wenn wir nicht an eine immer wieder erneute Verschleppung denken wollen, die aus 2 Gründen unwahrscheinlich ist: 1. dauert die Ursache, (Zerfallstoffe im Blut) nicht so lange an, 2. finden sich in der späteren Zeit keine protoplasmahaltigen, typischen (also frisch verschleppten) Riesenzellen.

Freilich beobachten wir nicht selten weiteres Fortschreiten des Zerfalls. Gelegentlich finden sich an den Riesenkernen rundliche, gefärbte Partikel (nur in Fig. 11. angedeutet), die von der Hauptmasse losgelöst oder noch durch einen Stiel mit ihr verbunden sind. Fig. 21 (27 Tage nach Injection von embryonalem Lebergewebe) zeigt die schon weiter oben beschriebenen Zerfallserscheinungen. So, oder in ähnlicher Weise gehen wol die meisten dieser Gebilde zu Grunde; das näher zu studieren bietet kein Interesse. Nur das sei festgestellt, dass solcher fortschreitender Zerfall oft wochenlang ausbleibt. Das freilich muss zugegeben werden, dass in den Präparaten von Tieren, die mehrere Wochen nach der Injection gelebt hatten, z. B. Niere 25 Tage, die Rieskerne seltener sind, als in den ersten Tagen. In wie weit das für die Frage ihrer Dauerhaftigkeit zu verwerten ist, möchte ich nicht entscheiden. Es ist am Eingang dieser Betrachtung schon betont, dass in den verschiedenen Fällen die Rieskerne in sehr verschiedener Reichlichkeit gefunden wurden, oft reichlich, oft recht spärlich, (so massenhaft wie in einigen von Aschoffs Fällen sahen wir sie bei Tieren niemals¹⁾). Das ist ja leicht zu erklären: einmal war die

¹⁾ Vergl. darüber die 3. Abhandlung von Lubarsch „Neue Beiträge zur Lehre von der Parenchymzellenembolie“.

Menge des eingebrachten Materials nicht gleichmässig abzumessen, zweitens war der Grad der Zerkleinerung verschieden, und drittens ist, worüber unten ausführlich berichtet wird, der Zerfall der Gewebspfröpfe zeitlich und graduell recht verschieden; mithin muss auch die angenommene Ursache der Zellenverschleppung, der Übergang chemisch differenter Stoffe ins Blut, in erheblicher Breite variieren. Es gelten hier eben dieselben Gesichtspunkte, wie bei der Leukocytose. Ein directer quantitativer Vergleich zwischen den einzelnen Fällen ist mithin nicht statthaft, es müsste sich denn um geradezu massenhafte Versuche handeln.

Ein Wort noch über Fig. 11. Sie ist mit Ocular 2, die übrigen mit Ocular 4 gezeichnet, dieser Kern ist also beträchtlich grösser, als die gewöhnlichen. Es handelt sich bei so grossen Gebilden, wie sie nicht ganz selten vorkommen, wol um Zusammenballungen mehrerer Riesenkerne, deren Oberflächen demnach eine klebrige Beschaffenheit haben müssen.

Ob diese Riesenzellenembolie — ausser der Verstopfung kleiner Gefässe — Folgen für den Organismus hat, können wir nicht sagen. Man könnte versucht sein, unsere Beobachtung zu verwerten für die physiologische Deutung der Knochenmarksriesenzellen.

Wenn Flemming sie für »Bildungsanomalien« eine »abgeartete oder ausgeartete Zellenform«, »abnorm herangewachsene Leukocyten ohne besondere Funktion« hält, Heidenhain (S. 616) ihnen dagegen »einen Einfluss auf die Zusammensetzung des Blutplasmas« zuschreiben möchte, — so wird man leicht versucht sein, unsere Befunde zu Gunsten von Heidenhains Annahme zu verwerten. Das ist doch wol sicher, dass durch den Zerfall unserer Parenchympfröpfe chemotaktisch wirksame Stoffe ins Blut gelangen (s. oben c.), und das stimmt aufs schönste mit Aschoffs Beobachtungen überein, wonach (S. 20) durch Mittel, denen chemotaktische Wirkungen zugeschrieben werden müssen, das Auftreten der riesenkernhaltigen Zellen im Blut erzielt werden kann. Wie nahe liegt da der Schluss, dass diese Zellen ja auch in unseren Fällen so deutlich auf Änderungen des Blutchemismus reagieren, dass ihnen füglich eine Bedeutung für die Regulierung der Säftemischung kaum noch abgesprochen werden darf. Aber Zelleichen, degenerierende Zellen werden nicht auf chemische Reize reagieren; und wir betonten oben, dass wahrscheinlich wenigstens ein grosser Teil unserer »Riesenkerne« schon als geschädigte, nicht mehr lebensfähige Gebilde verschleppt werden. Für diese also werden wir eine passive Verschleppung annehmen müssen, vielleicht durch Druckschwankungen, durch Blutungen im Knochenmark — über den Modus können wir nichts Sicheres angeben, ausser dass, wie erwähnt, Blutungen im Mark nachgewiesen sind —; und dann müssen wir doch zugeben, dass auch für die Verschleppung anscheinend intacter Riesenzellen ein passiver

Transport mindestens ebenso wahrscheinlich ist, wie eine active Thätigkeit der Zellen. Das wird dadurch noch wahrscheinlicher, dass wir nach den im nächsten Abschnitt (sub e.) geschilderten Befunden zu dem Schlusse gedrängt werden, dass selbst relativ recht grosse Zellencomplexe, wahrscheinlich durch Blutungen, aus dem Knochenmark in die venöse Blutbahn gelangen können. Es erscheint mir daher nicht angängig, aus unseren Befunden Schlüsse auf die physiologische Bedeutung der Knochenmarkriesenzellen zu ziehen.

Eingehende Berücksichtigung verdienen unsere Befunde für die Beurteilung der Fälle von Zellembolien bei Eklampsie, nach schweren Traumen und in anderen Fällen, wie sie von Schmorl und Lubarsch mitgeteilt wurden. Die Ähnlichkeit vieler der von ihnen beschriebenen Gebilde mit unseren Kernen liegt auf der Hand. Ich gehe weiter unten bei der Besprechung der embolisierten Parenchymzellen auf diesen Punkt näher ein.

e) Knochenmark in Lungenarterien und -capillaren.

Hier müssen wir noch einen Befund besprechen, der sowol wegen seiner Regelmässigkeit, wie wegen seiner Eigenartigkeit unsere Aufmerksamkeit in besonderem Maasse in Anspruch nahm, wenn es uns auch noch nicht gelungen ist, seine Entstehung vollständig aufzuklären. Es handelt sich um das Auftreten kleinerer und grösserer Fragmente von Knochenmarksgewebe in den Lungenarterien. Ich möchte zunächst die Befunde möglichst objectiv schildern.

Es fanden sich nämlich in Lungen von zahlreichen Kaninchen (Näheres s. u.), denen Parenchymstückchen eingespritzt waren, in oft stark erweiterten Arterien und Capillaren Pfröpfe von verschiedener Grösse, die mit den eingespritzten Geweben nicht die entfernteste Ähnlichkeit haben, unter sich aber stets den gleichen Bau zeigen. Sie liegen bald allein im Lumen, bald schmiegen sie sich den embolisierten Nieren-, Leber-, Placentarstückchen innig an, ohne dass eine trennende Zwischenlage bestünde; ebenso liegen sie der Intima meistens unmittelbar an.

Sie bestehen aus einem Gewebe, das grosse runde Hohlräume aufweist, die durch dünnere oder dickere Septen von einander getrennt sind. (Taf. II Fig. 19). Diese rundlichen Hohlräume sehen ganz so aus, wie in Alcohol gehärtete Fettzellen; und dafür müssen wir sie auch wol halten, obgleich wir den directen Beweis durch die Osmiumreaction meistens nicht erbringen konnten; denn in den Fällen, wo wir diese Pfröpfe fanden, war die Härtung in Formalin mit nachfolgender Alcoholbehandlung vorgenommen, in den wenigen Fällen, wo in Flemming'schem oder Hermann'schem Gemisch conserviert war, fanden wir sie nicht; nur in einem der später zu erwähnenden Experimenten von Prof. Lubarsch konnte auch durch die Osmiumsäurereaction der direkte Nachweis, dass es sich um Fett

handelte, erbracht werden. Es kann demnach über diesen Punkt kein Zweifel herrschen und ich werde diese Gebilde daher im Folgendem der Einfachheit halber Fettzellen nennen.

Am Rande der Fettzellen liegen platte Zellen. Auf dem Querschnitt sind sie lang-spindlig (Fig. 22, p), bekommt man sie in schräger Stellung unters Mikroskop, so sieht man ihren spindligen Querschnitt und bei wechselnder Einstellung ihre Tiefenausdehnung. Trifft man die obere oder untere Kuppe einer Fettzelle, so sieht man sie von der Fläche als grosse Zellen mit hellem Protoplasma und blassen, runden oder ovalen Kern.

Abgesehen von diesen Elementen stellen sich die Septen zwischen den Fettzellen bald als feine, wellige oder gerade Linien dar, die bei stärkerer Vergrösserung doppelte Contouren zeigen; bald sind sie dicker und enthalten mehr oder weniger zellige Elemente (Fig. 19).

Die letzteren zeigen 4 verschiedene Typen, die freilich untereinander Übergänge aufweisen, in ihren ausgeprägten Repräsentanten aber verschieden genug sind:

1. sehr kleine Zellen mit dünnem kaum erkennbarem Protoplasmasaum um den stets runden Kern (Fig. 22, Tafel II l_1 bei Tubuslänge 200 gezeichnet). Der Kern ist im Ganzen dunkel gefärbt, die Kernmembran und einzelne relativ grobe Körner und Fäden im Innern ganz dunkelrot;
2. grössere Zellen mit homogenem, daher oft schlecht erkennbarem Protoplasma in mittlerer Menge und polymorphen Kernen (Fig. 22, l_2). Die Kerne sind heller als bei l_1 , zeigen aber doch meist ziemlich stark gefärbte Partikel, sie sind sehr häufig hufeisenförmig, oft bestehen sie aus mehreren rundlichen Gebilden, die durch dünnere Abschnitte untereinander verbunden sind; andere ähneln einer prallen Wurst, auch einzelne Lochkerne wurden gesehen. Doch kommen auch einfach rundliche und ovale Kerne bei dieser Form vor; sie sind oft ziemlich blass, prall und gross; solche Zellen bilden den Übergang zu
3. Zellen mit reichlichem granulierten Protoplasma und sehr grossen, prallen, blassen Kernen, die fast stets rund oder oval sind;
4. gelappt kernige Riesenzellen (Fig. 17) von dem Typus, wie er oben für die Knochmarksriesenzellen ausführlich besprochen wurde, hier und da mit Andeutungen der geschilderten degenerativen Erscheinungen, die sich aber meist auf geringe Hyperchromatose und Schwund des Pyrenocöls beschränken.

Von den unter 1—3 aufgeführten Zellen ist die grosse Mehrzahl acidophil.

Ausserdem enthalten die Septen in Teilung befindliche Zellen, oft so reichlich, dass man bei 1000 facher Vergrösserung 5—6 in einem Gesichts-

feld sieht. Diese Mitosen sind unter sich so verschieden, dass wir geradezu gedrängt werden, 2 Arten aufzustellen, die beide in allen Stadien gewisse Charactere beibehalten: die einen (Figur 22 m l₁) sind klein, dunkel, etwas verwaschen, die Chromosomen sind nicht recht distinct, sie sehen dick aus, wie verklumpt. Diese Art findet sich in kleinen Zellen, deren spärliches Protoplasma meist zu erkennen ist. Das sind die häufigsten Mitosen. Vielleicht ein Drittel so häufig sind die in Figur 22 m i (m l₂) gezeichneten. Sie spielen sich in grösseren Zellen ab, haben — durch alle Stadien mit jenen verglichen — selber ansehnlichere Dimensionen, sehen im Ganzen heller aus und zeigen meist die einzelnen Chromosomen scharf erkennbar. Es liegt wol nichts näher, als die erste Form den unter 1. beschriebenen Zellen, die zweite den unter 2. und 3. beschriebenen zuzurechnen. (Auf eine differentielle Bestimmung von Mitosenformen für 2. und 3. glaube ich, mich nicht einlassen zu sollen.)

Zwischen — und anscheinend auch in — diesen Zellen findet sich hier und da gelbliches körniges Pigment.

In mehreren Pfröpfen finden sich Querschnitte von kleinen Arterien; die einzelnen Gefässhäute, ein enges Lumen umschliessend, sind unverkennbar. Auch Capillaren wurden getroffen.

Diese Darstellung gilt gleichmässig für alle Pfröpfe, die wir fanden. Wenn in dem einen Falle die Septen zwischen den Fettzellen reichlicher an zelligen Elementen waren, als in einem anderen, wenn hier in einem Schnitt mehrere, dort in mehreren Schnitten gar keine Riesenzellen sich fanden, so sind das rein quantitative Unterschiede, die an verschiedenen Stellen ein und desselben Pfröpfes oft noch hochgradiger beobachtet werden.

Hier mag zunächst eingeschaltet werden, in welchen Fällen sich derartige Pfröpfe fanden. Die Figuren auf Tafel II stammen von einem Kaninchen, das 3 Tage nach einer Injection von Nierenpartikeln getötet wurde. Ferner fanden sich die Pfröpfe bei Kaninchen, die eine Niereninjection um 1 Tag, 4, 5, 6 und 11 Tage überlebt hatten; nach Leberinjectionen am 4., 8., 12., 15., 18. und 22. Tage, nach Placentarinjection nach 3, 15 und 20 Tagen, nach Einspritzung von Knochenmark am 3. Tage. Nur in der Minderzahl der gründlich untersuchten Fälle von Krückmann und uns wurden sie vermisst, wobei noch betont werden muss, dass die Pfröpfe oft erst nach Untersuchung von Hunderten von Schnitten gefunden wurden, und dass durchaus nicht alle Fälle mit dieser Genauigkeit durchforscht werden konnten.

Die obige Schilderung und die Abbildungen werden es verständlich machen, dass von vornherein kaum ein anderer Gedanke aufkam, als dass man es mit Knochenmarksgewebe zu thun habe. Diese Diagnose wurde

von jedem Beobachter (Prof. Lubarsch, Dr. Reinke) sofort ohne jedes Bedenken gestellt. Als der Befund sich noch auf einen Fall beschränkte — aus der Versuchsreihe Dr. Krückmanns — nahm Prof. Lubarsch zunächst an, dass eine irrtümliche Bezeichnung des Paraffinblockes vorläge, und es sich um einen Fall handle, in dem absichtlich Knochenmark eingespritzt war. Diese Annahme wurde natürlich hinfällig, als sich die Befunde mehrten, sich gleichmässig bei Leber-, Nieren- und Placentarzellen-embolien vorfanden und auch bei erneuter Untersuchung in Paraffinblöcken aus älteren Versuchsreihen von Prof. Lubarsch (Leber 4. Tag) und in unseren eigenen Versuchen gefunden wurden. Damit drängte sich die Frage auf, ob es sich nicht doch um etwas anderes, als Knochenmark, handeln könne.

Ganz auszuschliessen ist zunächst die Möglichkeit, dass die beschriebenen Bildungen sich irgendwie aus dem injicierten Material gebildet hätten; denn 1. hat dieses Gewebe nie auch nur entfernte Ähnlichkeit mit dem eingespritzten Gewebe, 2. sieht es stets gleich aus, einerlei, was für Gewebe eingebracht wurde, 3. liegt es oft im selben Lumen neben einem Pfropf, der fraglos dem injicierten Material angehört und, wie gesagt, stets völlig anders aussieht, wie unser Gewebe (s. Fig. 19, oben Knochenmark, unten Nierenpfropf).

Demnächst könnte man fragen, ob es sich vielleicht um Fettgewebe handle, das, zufällig mit eingespritzt, durch Einwanderung von Leukocyten und Riesenzellen ein so verändertes Aussehen erlangt habe; eine Ansicht, die wir hier nicht ausführlich besprechen würden, wenn sie nicht von einem Sachverständigen, der einige meiner Präparate flüchtig gesehen hat, aufgestellt worden wäre. Für die Nieren z. B. konnte Kapsel- oder Hilusfett in Frage kommen. Dagegen spricht 1. dass die Kapsel der Nieren vor der Injection abgezogen, das Material in der Regel der Rinde oder den mittleren Partien zwischen Hilus und Kapsel entnommen wurde; 2. dass unsere Pfröpfe sich auch in einem Falle (Niere 11. Tag) fanden, wo auf das Sorgfältigste jede Möglichkeit der zufälligen Injection von Fettgewebe ausgeschlossen war; 3. dass sie sich finden, nachdem Leber und Placenta injiciert wurden; von wo dabei Fett mitgenommen sein sollte, ist unerfindlich; 4. ist das Hineingelangen losgelöster Fettpartikel in die Jugularis überhaupt unwahrscheinlich; wegen des geringen specifischen Gewichtes des Fettes gelingt es, selbst wenn man es absichtlich hineinspritzen will, nur schwer, es in die Vene zu bringen; die Spritze wird annähernd senkrecht gehalten, jedenfalls mit der Spitze nach unten, dem Stempel nach oben; an letzterem sammelt sich das Fett; spritzen wir nun, so gelangt das Fett meist nur bis in die Ansatzkanüle; 5. wäre die Anwesenheit von Riesenzellen, die in allen Punkten dem Typus der Knochenmarksriesenzellen entsprechen, kaum zu erklären; 6. würde

bei einem zufälligen Aneinanderlagern von Fettgewebe, Knochenmarksriesenzellen und Leukocyten nicht genau die typische Anordnung entstehen, wie wir sie im Knochenmark und unseren Pfröpfen antreffen.

Zur Sicherheit wurde noch ein Versuch mit Einspritzung von Fettgewebe unternommen, das Tier nach 4 Tagen 6 Stunden getötet. In der Lunge fanden sich nirgends ähnliche Bildungen, wie wir sie oben beschrieben haben; überhaupt wurden nirgends in den Gefässen deutliche Fettzellen entdeckt; vielfach fanden sich hyaline Thromben, mässig viel Leukocyten und ganz vereinzelt Knochenmarksriesenkerne. Dieser Befund spricht entschieden dafür, dass es sich bei den oben geschilderten Gebilden nicht um zufällig embolisiertes Fettgewebe handelt.

Endlich wurden noch 2 Versuche gemacht, in denen überhaupt die Möglichkeit, dass Kaninchenfettgewebe in die Blutbahn mitgelange, dadurch ausgeschlossen wurde, dass wir Zellen eines skirrhösen Mammakrebses von Menschen in die Jugularis spritzten. Die beiden Tiere wurden nach 4 bzw. 10 Tagen getötet. In den Lungen fanden sich auffallend viele Blutungen und innerhalb einer interstitiell gelegenen Blutung und in kleineren Arterien wurde wiederum deutliches Knochenmarkgewebe gefunden, während von Carcinomzellen nichts entdeckt werden konnte; im Übrigen waren hyaline Thromben, Leukocyten und Riesenkerne in mässiger Weise vorhanden.

Also Fettgewebe ist es nicht. Dass es sich etwa um Produkte einer Intimazellenwucherung, combinirt mit Leukocyteninfiltration handle, daran ist so wenig zu denken, dass wir nicht darüber zu discutieren brauchen.

Wenn somit schon per exclusionem kaum noch eine andere Deutung übrig bleibt, wie die, dass wir es mit echtem Knochenmarkgewebe zu thun haben, so sprechen auch die oben — gerade für diese Beweisführung so eingehend — geschilderten histologischen Verhältnisse positiv deutlich genug für diese Auffassung.

Es hiesse die obige Schilderung wiederholen, wollte ich im einzelnen die histologische Übereinstimmung mit normalem Knochenmark darlegen. Ich will nur kurz hinweisen auf die beschriebenen Zellformen, — sie gleichen ja aufs Genaueste in Aussehen und Anordnung denen im Knochenmark; auf die Mitosen, die wir im Mark in derselben Reichlichkeit und in denselben Formen zu finden pflegen, ferner auf die gelben Pigmentkörnchen, aus denen wir den Untergang von roten Blutkörperchen im Mark zu erschliessen gewohnt sind; endlich auf die platten Zellen, die den Fettkugeln anliegen: Alles giebt in typischer Weise das histologische Bild, wie es ein Schnitt durch das Mark eines Kaninchenfemur oder sonstigen grossen Röhrenknochen liefert. Auch die Acidophilie der Zellen wurde ja in dem Kapitel »Leukocytose« schon für das Knochenmark betont. Wenn somit kein Zweifel herrschen kann, dass das in Lungenarterienästen in so

vielen Fällen gefundene Gewebe nichts Anderes als Knochenmarkgewebe ist, so erhebt sich die Frage: wann und wie ist es dort hineingelangt?

Für die Annahme, dass durch irgend welche Processe im Knochenmark, die natürlich mit der Parenchymzellinjection in Zusammenhang stehen müssten, grössere Gewebstücke gelockert, von den Venen angesogen, und dann weiter in die Lunge verschleppt wären, sprach a priori die Häufigkeit der Befunde, das fast ausschliessliche Vorkommen in Arterien, das feste Anliegen der Pfröpfe an der Intima, endlich der Befund von Mitosen in Intima- und Mediazellen der Arterien, in denen sich Knochenmarkpfröpfe fanden. Dagegen sprachen a priori eine Reihe wichtiger Gründe. 1. die Thatsache, dass die nach 3 Wochen gefundenen Pfröpfe sich histologisch nicht wesentlich von denen der ersten Tage unterschieden, dass vor allem jede Spur einer Organisation fehlte; 2. die oft ausserordentliche Grösse der Pfröpfe, 3. die Unwahrscheinlichkeit, dass so grosse Partikel ohne schwere Läsionen des Markes verschleppt werden sollten; ja, die förmliche Unmöglichkeit, eine intravitale Verschleppung zu erklären. Es musste deswegen die Frage erwogen werden, deren Lösung uns sehr viel Zeit und Arbeit gekostet, auf die wir aber im Verlauf der Untersuchungen immer wieder zurückkamen, ob es sich nicht um irgend ein Kunstproduct handle. Es sei hier gleich bemerkt, dass diese Frage, da ich aus äusseren Gründen die Arbeit vorzeitig abbrechen musste, grösstenteils von Prof. Lubarsch allein geprüft worden ist.

Zunächst war die Frage zu erledigen, ob nicht etwa beim Töten des Tieres durch Nackenschlag in extremis Knochenmark in die Blutbahn gelangen könne. Die Frage, welche bereits durch unsere Experimente (2 gesunde Kaninchen wurden durch Nackenschlag getötet, dann die Lungen genau untersucht) negativ entschieden war, erwies sich als gegenstandslos, als die gleichen Befunde bei Tieren gemacht wurden, die durch Chloroform getötet waren.

Weiter wurde die Frage geprüft, ob die Knochenmarkpartikel nicht erst bei der Einbettung in die Lungengefässe hinein gelangt sein könnten. Den Anlass dazu gab folgende Beobachtung, die bei einem der Fälle von Krebszelleninjection (s. oben) erhoben wurde. Hier fanden sich nämlich die Knochenmarkpartikel nicht in Arterien, sondern in grösseren Bronchien, welche Blut enthielten, mitten unter den roten Blutkörperchen. Da das betreffende Lungenstückchen in einer Schale eingebettet worden war, in welcher in dem Paraffin zahlreiche kleine Knochenmarksbröckel vorhanden waren, so warfen wir die Frage auf: sind die Knochenmarkpartikel nicht erst aus dem Paraffin in die Lunge hineingelangt?

Freilich standen auch dieser Annahme a priori die erheblichsten Bedenken entgegen: 1. war es sehr unwahrscheinlich dass in den zahlreichen

älteren Versuchen von Prof. Lubarsch und Dr. Krückmann fast jedes Mal zugleich mit den Lungenstückchen Knochenmarksbröckel in dem Paraffin vorhanden gewesen wären. Man hatte damals dem Knochenmark der Kaninchen in den betreffenden Versuchen keine Aufmerksamkeit geschenkt, und keinem der beiden Herren war es erinnerlich, dass zu der betreffenden Zeit etwa zu anderen Zwecken fortgesetzte Untersuchungen über Kaninchenknochenmark gemacht worden wären; 2. widersprach dem die Thatsache, dass in den meisten Fällen die Knochenmarkspartikelchen die grösseren und kleineren Gefässe vollständig ausfüllten und der Gefässwand fest anlagen, was eigentlich kaum denkbar wäre, wenn sie erst bei der Einbettung hineingelangt wären. Auch wäre es schwer begreiflich, warum — wenn ich von dem oben citierten Fall absehe — sie immer nur in Arterien, niemals aber in Venen, Alveolen oder Bronchien lagen. Sind es doch unter all diesen Hohlorganen gerade die Arterien, die sich im Tode contrahieren; wo unsere Knochenmarkspfröpfe sitzen, sind sie oft aber deutlich dilatiert! 3. führen die oben erwähnten Mitosen in den Gefässwänden zu der Annahme, dass die Pfröpfe längere Zeit während des Lebens im Lumen verweilt haben; 4. sprach auch die genauere Untersuchung des oben erwähnten Falles gegen die Annahme. Bei der Durchmusterung zahlreicher Schnitte zeigte sich nämlich, dass die Knochenmarksteilchen stets in dem gleichen Niveau lagen, wie die Blutcoagula, so dass z. B. in der letzten Serie die Hauptmasse des Bronchus von Blut ausgefüllt wurde, in dem sich nur an einer Stelle ein paar Fett- und Knochenmarksriesenzellen, innig umgeben von Blutkörperchen, fanden. Eine derartige innige Durchmischung der Elemente ist nur denkbar, so lange das Blut noch flüssig ist, nicht aber, wenn das ganze Präparat durch die härtende Flüssigkeiten fest und starr geworden; 5. war z. B. in den Fällen Niere 4. Tag und 11. Tag das für die Einbettung benutzte Paraffin sicher frei von Knochenmarksteilen gewesen.

Trotz aller dieser Bedenken empfahl es sich, noch durch den Versuch den oben gemachten Einwand zu widerlegen. Es wurden Lungenstückchen von Kaninchen und Meerschweinchen mit Knochenmarksstückchen von Kaninchen zusammen in Formalin gehärtet und zur Einbettung vorbereitet; dann wurden die Knochenmarksstückchen aus dem Xylol genommen und in dem flüssigen Paraffin fein zerbröckelt, sodass ungleich mehr Bröckel in dem Paraffin vorhanden waren, als in dem vorher erwähnten Fall. Dann wurden die normalen Lungenstückchen in dieser Paraffinmischung eingebettet und ungewöhnlich lange (bis zu 5 Tagen) liegen gelassen. Hierauf wurden sie vollständig in Serienschnitte von $7,5\ \mu$ Dicke zerlegt und so untersucht, dass stets jeder 5. Schnitt ausgelassen wurde. Es bestand dabei keine Gefahr, irgend etwas zu übersehen, da ja allein der Durch-

messer einer Knochenmarksriesenzelle weit mehr als $7,5 \mu$ beträgt. Auf diese Weise wurden mehrere Lungenstückchen in je ca. 600 Schnitte zerlegt und untersucht. Das Resultat war völlig negativ, weder in Blutgefässen, noch in Bronchien, noch in Alveolen fand sich Knochenmarksgewebe. Es war das Resultat auch nicht überraschend, da man in den Paraffinschälchen stets beobachten konnte, dass die lufthaltigen Lungenstückchen in den oberen Paraffinschichten schwammen, während auch die feinsten Knochenmarksbröckelchen am Boden des Gefässes liegen blieben, also auch nicht mit dem flüssigen Paraffin in das Lungengewebe eindringen konnten.

Hatte auch dieser Erklärungsversuch versagt, so blieb noch folgende Möglichkeit übrig. Von Schmorl und Lubarsch ist darauf hingewiesen worden, dass Leber- und Nierenzellenembolien künstlich vorgetäuscht werden können, dadurch, dass beim Zerschneiden der betreffenden Organe Leber- und Nierenzellen gleichsam in die Blutgefässe eingepresst werden. Nun war für unsere Befunde Folgendes denkbar: wenn die Rippenknochen bei der Eröffnung des Brustkorbes durchschnitten werden, so dringt sehr leicht Knochenmark hervor; werden nun mit der gleichen Scheere die Lungen am Hilus herausgeschnitten, so können an der Scheere haftende Markpartikelchen in Arterien und Bronchien durch das aus den durchschnittenen Blutgefässen strömende Blut eingeschwemmt werden. Dieser Erklärungsversuch hat a priori nicht wenig Wahrscheinlichkeit für sich, weil er noch andere Besonderheiten erklärt. Sowol in den Fällen, wo wir Knochenmark in den Bronchien fanden, als auch in einigen anderen, wo in Alveolen und Bronchien Blut gefunden wurde, erschien das Blut ganz frisch und wies nicht die geringsten Veränderungen auf, so dass schon daraus der Schluss berechtigt erschien, dass das Blut und mit ihm das Knochenmark erst ganz kurz vor oder eventuell sogar erst nach dem Tode in die Bronchien gelangt sein kann. Weiter wurde noch folgende Beobachtung in mehreren Fällen gemacht. Eröffnete man bei dem zu Tode chloroformierten Tiere den Brustraum weit, so dass man die Lungen in grosser Ausdehnung zu Gesicht bekam, so konnte man vereinzelt punktförmige subpleurale Blutungen wahrnehmen; durchschnitt man aber am Hilus die grossen Blutgefässe, so erschienen sofort im Unterlappen grössere, dunkelblaurote, nicht mehr wegweisbare Flecken, und die mikroskopische Untersuchung ergab hier, dass in Bronchien und Alveolen frisches Blut lag, welches augenscheinlich bei der Durchschneidung der Blutgefässe am Hilus in die Bronchien hineingeströmt war. Um diese Frage zu entscheiden, waren 3 weitere Versuche nötig; 1. musste probiert werden, ob man bei gesunden Tieren, denen keine Parenchyminjectionen gemacht waren, auf die angegebene Weise Knochenmarksembolien erzeugen kann; 2. musste untersucht werden, ob bei Tieren,

denen vorher Parenchymteile injiziert waren, die Knochenmarkembolie vermisst wird, wenn man die Lungen erst nach sorgfältiger Unterbindung der Hilusgefässe herausnimmt und vorher bei der Eröffnung des Brustkorbes jede Durchschneidung der Rippenknochen sorgfältig vermeidet; 3. mussten absichtlich Kaninchen Knochenmarkstückchen in die Blutbahn gespritzt werden, um zu studieren, welche Veränderungen das künstlich embolisierte Gewebe erleidet.

ad I. Versuche von 10. und 15. II. 97. 2 Kaninchen und 1 Meerschweinchen wurden getötet, die Rippenknochen durchschnitten, und absichtlich Knochenmark auf die Scheere gestrichen, welche weiter zum Herausnehmen und Zerschneiden der Lungen benutzt wurde. Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte weder in Bronchien noch Arterien Knochenmark gefunden werden, obgleich auch hier in zahlreichen Bronchien und Alveolen frisches Blut vorhanden war.

ad 2. Es wurde in 2 weiteren Versuchen, in denen Knochenmark in die Blutbahn injiziert war, und 2 Versuchen mit Injection embryonaler Leber- und Knorpelstückchen bei der Section sorgfältig darauf geachtet, jedes Hineingelangen von Knochenmark zu vermeiden. Thatsächlich konnte auch zunächst in keinem Falle Knochenmark in den Blutgefässen gefunden werden, bei Untersuchung vieler Lungenstückchen wurde jedoch auch in diesen Fällen die typische Knochenmarkembolie nicht vermisst.

ad 3. Hier liegen 5 Versuche vor, von denen 2 noch im Novbr. 96 von mir, 3 weitere erst im März 97 von Prof. Lubarsch angestellt wurden. Es wurden grössere und kleinere Knochenmarkbröckel in die Vena jugularis injiziert, und die Tiere nach 3, 4, 5, 10, und 11 Tagen getötet. Das Resultat der mikroskopischen Untersuchung war folgendes: Bei dem nach 3 Tagen getöteten Tiere fanden sich in einigen Arterienästen unveränderte Knochenmarkspartikelchen, genau in der gleichen Weise, wie wir es oben beschrieben haben; an anderen Stellen waren dagegen die Stückchen bereits verändert, die Riesenzellen z. T. in Zerfall begriffen und das ganze Stück durch Fibroblasten an der Intima befestigt. Bei den nach 6 Tagen getöteten Tieren fanden sich nur noch wenig als Knochenmark erkennbare, zum grössten Teil in Degeneration begriffene Gewebsteile vor; bei dem nach 11 Tagen getöteten Tiere, bei dem offenbar nicht viel Knochenmark injiziert war, konnte nichts mehr von Gewebsresten gefunden werden. Am wichtigsten sind die Befunde bei den nach 4 und 10 Tagen getöteten Tieren, weil hier auch die Herausnahme der Lungen mit allen oben angegebenen Vorsichtsmaassregeln geschah. Hier waren nämlich freie, noch nicht organisierte Knochenmarkspartikelchen kaum zu finden. Zwar fanden sich noch vereinzelt gut erhaltene Riesenzellen und Fettzellen, meistens aber waren die Fettzellen in verkalkte Schollen umgewandelt,

zwischen welche Fibroblasten und junge Gefäße eingewuchert waren. Während in den Präparaten vom 4. Tage wenigstens stellenweise noch gut erhaltene typhische Knochenmarksriesenzellen vorhanden waren, fehlten sie in denen vom 10. Tage ganz; hier bestanden überhaupt die meisten Pröpfe nur aus jungem blutgefäßreichen Bindegewebe, in dem hie und da nekrotische oder verkalkte Platten sichtbar wurden.

Bei der objectiven Verwertung dieser Versuchsreihen ist zunächst zu betonen, dass es nicht gelungen ist, die supponierte Artefactbildung künstlich zu erzeugen. Zwar müssen wir zugeben, dass gerade, wenn man in bewusster Absicht etwas nachmachen will, was zufällig entstanden ist, man doch vielleicht nicht genau dieselben Bedingungen schafft, wie sie ohne unser Zuthun zustande gekommen sind. Aber es wäre doch merkwürdig, wenn ein Naturspiel, das in einer Reihe von Fällen fast regelmässig aufgetreten ist, ausbleiben sollte, wenn wir die nach unserem Ermessen günstigsten Bedingungen dafür herstellen.

Von der zweiten Versuchsreihe sind die zwei Fälle mit Knochenmark nicht gut zu brauchen. Es wurde in den Lungengefäßen kein Mark (also auch das injicierte nicht) gefunden; es war also nur wenig, vielleicht nichts davon in den Kreislauf gelangt; da nun auch Artefactbildung ausgeschlossen war, so ist überhaupt nicht einzusehen, aus welchen Ursachen in diesen beiden Fällen Knochenmarksembolien zu Stande kommen sollen.

Die beiden anderen Versuche (mit embryonaler Leber und Knorpel) schienen allerdings zunächst für die Artefactidee zu sprechen. Sie sind aber gerade sehr lehrreich, als sie zeigen, dass erst eine sehr gründliche Untersuchung zahlreicher Lungenstückchen zu einem Urteil berechtigt, denn das anfänglich negative Resultat wandelt sich in ein positives um, nachdem mehr Schnitte an den verschiedensten Lungenteilen angefertigt waren.

Die dritte Versuchsreihe zeigt, dass absichtlich injicierte Knochenmarkstückchen allmählich degenerieren und organisiert werden, ähnlich einem Thrombus. Das spricht gegen die Auffassung, dass unsere Pfröpfe, die ja oft wochenlang nach der Parenchyminjection noch keine regressiven Vorgänge zeigten, intravital bald nach der Injection an ihren Platz gelangt sind. Doch auch dieser Schluss ist nicht einwandsfrei: warum sollen sich intravital verschleppte Partikel nicht anders erhalten, wie solche, die, erst einem Tier entnommen, nach allerlei Manipulationen einem anderen Kaninchen eingespritzt wurden?

Wir können also nicht sagen, dass die Artefactidee experimentell genügend gestützt wäre. Auch theoretisch spricht manches gegen sie. Wir haben oben gesehen, dass bei der Section häufig Blut in die Bronchien und Alveolen gelangt; wenn mit diesem Blut die Knochenmarkpartikel in

die Lunge gelangen, warum finden sie sich dann nicht gerade vornehmlich in den Bronchien? Die Bronchien und Venen klaffen beim Durchschneiden des Hilus weit, die Arterien verengern sich aber; warum sollten gerade in diese die fraglichen Stückchen geschwemmt werden? — Die Pfröpfe sitzen oft in unmittelbarer Nachbarschaft der Parenchympfröpfe, oft in deutlich dilatierten Gefässabschnitten. Sie müssen also doch mit ziemlicher Gewalt hinein getrieben worden sein. Die einzige Kraft, die wir zur Erklärung des Hineingelangens heranziehen können, ist das Beharrungsvermögen des Blutes, das von dem noch weiter arbeitenden Herzen mit ziemlich grosser Geschwindigkeit aus den durchschnittenen grossen Arterien herausgeschleudert wird. Sollte diese Kraft genügen, um corpusculäre Elemente in die Arterien der abgeschnittenen Lungen so weit hinaufzutreiben? Und selbst, wenn das in einzelnen Fällen möglich sein könnte, wie sollen wir die relativ sehr beträchtliche Häufigkeit der Befunde erklären? Wenn schon oft Knochenmarkspartikelchen an den Sectionsinstrumenten haften bleiben und dann in der Blutlache abgespült werden mögen, so muss man sich doch sagen, dass es ein seltenes Spiel des Zufalls sein muss, wenn einmal so ein Stückchen in einen Lungenarterienast geschwemmt wird. Dass man aber in einem kleinen mikroskopischen Schnitt drei solcher Pfröpfe findet, dass man sie in einer ganzen Reihe von Fällen fast ausnahmslos findet, wenn lange genug gesucht wird, ferner, dass sie bei den so häufigen Untersuchungen von Kaninchenlungen zu anderen Zwecken (wo die Section oft ebenso gemacht sein wird, wie von uns), unseres Wissens niemals gesehen wurden, das Alles ist meines Erachtens mit dieser Artefactidee nicht zu erklären.

Waren wir mithin nach eingehender Prüfung der Möglichkeiten von Artefactbildung geneigt, diese von der Hand zu weisen und die intravitale Entstehung trotz der schwerwiegenden Bedenken als wahrscheinlich zu betrachten, so sind wir dazu so gut wie gezwungen durch Befunde, die Herr Prof. Lubarsch in der allerletzten Zeit noch erhoben hat: 1. wurde Knochenmarksembolie in typischer Weise gefunden bei einem der Kaninchen, bei denen die Section und Einbettung unter allen Cautelen vorgenommen waren, so dass Artefactbildung ausgeschlossen erscheint; 2. wurde eine grosse Zahl alter Lungenpräparate von allen möglichen Tierversuchen vergeblich auf Knochenmark untersucht; 3. wurden zahlreiche Stücke von menschlichen Lungen untersucht, es wurde kein Knochenmark gefunden, ausser in zwei Fällen von Eklampsie, wo neben Leber-, Knochenmarksriesenzellen- und Placentarzellenembolie ausgezeichnete Knochenmarksembolie, wie bei unseren Kaninchen festgestellt wurde. Ich lasse zunächst die klinischen Angaben über diese Fälle in Kürze folgen:

Fall I (2. Eklampsiefall von Lubarsch). Frau E. L., 21 Jahre alt,

Primipara. 27. VI, 89: 10 eklamptische Anfälle. Pat. wird in beständiger Narkose gehalten; Anzeichen beginnender Anfälle etwa alle 20 Minuten. Im Urin viel Eiweiss. Entbindung am 27., 11 h Abends durch Perforation des Kindes. Auch nach der Geburt trotz Narkose Anzeichen beginnender Anfälle. Tod am 28. VI. Morgens 7 h. Section am selben Tage, Nachm. 3 h. (Zürich, Sectionscurs unter Leitung von Lubarsch.) Deutliche, typische Knochenmarksembolie in mehreren Arterien.

Fall II (6. Eklampsiefall von Lubarsch). Frau Sch., 25 Jahre alt. 27. V. 90: nach Fall auf den Bauch 9 eklamptische Anfälle. 5. Geburt. Geburt am folgenden Tage. Pat. wurde bis $\frac{1}{2}$ Std. nach der Entbindung in Chloroformnarkose gehalten. Urinmenge gering, viel Eiweiss im Urin. Während der Entbindung keine Zuckungen, nach derselben Bewusstlosigkeit, doch keine deutlichen Zuckungen. Eintritt des Todes am 5. Tage nach dem ersten Anfall. Section am 1. VI. 90, 3 Stunden nach dem Tode von Lubarsch ausgeführt. Auch hier typische Knochenmarksembolie, wie bei den Kaninchen, ohne eine Spur von Organisation der Pfröpfe.

Nach diesen Befunden mag es fast überflüssig erscheinen, dass ich die Artefacthypothesen so ausführlich besprochen habe. Aber bei so ganz aussergewöhnlichen Befunden musste ich darauf gefasst sein, dass alle möglichen Einwände erhoben werden würden, und deshalb hielt ich es für nötig, auf die Einwände so erschöpfend einzugehen, denen von vornherein eine gewisse Berechtigung nicht abzusprechen war.

Nun müssen wir sagen, dass, zumal nach den Befunden am Menschen und in dem Fall mit Section unter Cautelen, für Artefactbildung irgendwelcher Art nur noch der Umstand spricht, dass uns die intravitale Entstehung unserer Embolien unverständlich ist. Ob wir aber berechtigt sind, die intravitale Entstehung von der Hand zu weisen, ist doch mindestens zweifelhaft. In den letzten drei Fällen ist doch die Möglichkeit des Hineingelangens von Bröckeln bei der Einbettung in Paraffin ebenso ausgeschlossen, wie das Zustandekommen einer künstlichen Embolie während der Section. Einmal hatte bei den menschlichen Leichen ja die Herzaction längst aufgehört. Zweitens durchschneidet man für gewöhnlich bei der Section nur den Rippenknorpel. Durchschneidet man aber vielleicht wegen Verkalkung der Knorpel (hier sehr unwahrscheinlich, da beide Frauen jung) wirklich einmal den Knochen, so thut man es mit der Knochenscheere, nicht mit dem Messer, mit dem man nachher seciert. Ich muss sagen, dass nach allem die Idee irgend einer Artefactbildung, ebenso, wie etwa die Entstehung aus Fettgewebe, mir fast nicht mehr discutabel erscheint.

Wir müssen uns also wol entschliessen, vorläufig wenigstens die intravitale Entstehung als eine Thatsache anzunehmen und uns mit ihr

abzufinden. Bevor ich auf die Erörterung des mechanischen Vorganges eingehe, wird zu untersuchen sein, welche ursächlichen Momente den Fällen vom Menschen und unseren Tierexperimenten gemeinsam sind. Dass von den Tieren nur ein Teil durch Nackenschlag getötet wurde, die Chloroformnarkose auch nur in den Eklampsiefällen und bei einigen Kaninchen in Anwendung gekommen war, wurde schon erwähnt. Keines von beiden kann daher als Ursache in Betracht kommen. Allen Fällen gemeinsam ist, soweit ich sehe, nur das Vorhandensein von — absterbenden — Parenchymzellen in den Gefässen. In den Eklampsiefällen hat Lubarsch sie gesehen (wie ja auch früher schon s. oben, S. 1 ff.), den Kaninchen haben wir sie ja eingespritzt. Bei Tieren und Menschen, in deren Kreislauf sich solche Zellen unseres Wissens nicht befanden, wurden trotz eifrigen Suchens Knochenmarksembolien nicht gefunden. Wir werden also kaum anders können, als die Parenchymzellenembolie für die Ursache der Knochenmarksembolie zu halten.

Was den Zeitpunkt der Verschleppung anlangt, so müssen wir aus dem Fall I, Eklampsie und dem Fall Leberinjection 1. Tag schliessen, dass sie schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Parenchymzellenembolie stattfinden kann, in der Regel wohl auch stattfindet.

Versuchen wir nun, uns über die Mechanik der Loslösung und Verschleppung unserer Markpartikel klar zu werden, so stehen wir zunächst vor der Frage: sind sie so, wie wir sie finden, aus dem Knochenmark der Versuchstiere herausgerissen und verschleppt worden, oder haben sich die Pfröpfe erst aus einzelnen Bausteinen in den Lungengefässen gebildet? Da wir uns den ersten Verschleppungsmodus schwer vorstellen, auch schwer sagen können, welche Kräfte ihn herbeiführen sollten, erschien die letztere Möglichkeit besonders verführerisch; sie würde für die Lehre von der Entwicklungsmechanik von grösstem Interesse sein. Ist doch auch oben die Annahme begründet, dass die reichlich gefundenen Leukocyten — wohl durch chemotaktische Einflüsse — aus dem Knochenmark in die venöse Blutbahn gelangt sind; Riesenzellen sehen wir ja auch genug in den Lungenarterien, und warum sollten nicht innerhalb der Blutgefässe ähnliche mechanische Bedingungen für die Entwicklung von Knochenmarksgewebe erfüllt sein, wie innerhalb der grossen Röhrenknochen? Aber es stehen dieser Annahme doch erhebliche Bedenken gegenüber. Woher stammen die kleinen Arterien, die wir stellenweise finden? Neugebildet können sie nicht sein, dazu ist die Zeit zu kurz, auch sehen neugebildete Gefässe ganz anders aus. Und woher stammen die Fettzellen? Wenn man es auch für möglich erklären kann, dass ebenso, wie Leukocyten und Riesenzellen, auch die grösseren, mehr endothelartigen Zellen aus dem Knochenmark verschleppt werden können, so nimmt man doch unwillkürlich Anstand, von ihnen die

Fettzellen abzuleiten. Vor allem spricht aber gegen die Annahme, dass sich die Gewebsteile, erst an dem Fundort gebildet haben, die Thatsache, dass das Gewebe schon am ersten Tage nach der Parenchyminjection, wo wir es ja zuerst auftreten sahen, als ein vollkommen fertiges, einheitliches erscheint und sich nicht wesentlich von dem unterscheidet, was wir nach 21 Tagen zu sehen bekommen. Dass sich innerhalb einer Zeit von kaum 24 Stunden aus den verschleppten einzelnen Zellen ein so völlig fertiges Gewebe entwickeln könnte, das ist eine Annahme, der so viele bekannte Thatsachen gegenüber stehen, dass wir sie nicht erst zu discutieren brauchen.

Wir hätten somit die Frage zu erörtern, ob grössere Partikel aus dem Knochenmark als Ganzes losgelöst und in den venösen Kreislauf geschleppt worden sein können, um in den Lungenarterien liegen zu bleiben. Wie aber sollte das zu Stande kommen? Es ist doch nur möglich, wenn durch irgend welche Vorgänge der Zusammenhang des Knochenmarks gelockert und durch förmliche Wirbelstürme einzelne Partikel in die venösen Gefässe transportiert würden. Nun fand ich allerdings in den — vereinzelt — Fällen, wo ich noch darauf hin untersuchen konnte, das Mark bei unseren Versuchstieren noch weicher, als es sonst schon ist. Ich konnte nicht, wie sonst so leicht, grössere cylinderförmige Stücke im Zusammenhang aus dem Knochen heben; doch sind diese Befunde zu vereinzelt, um Schlüsse zu gestatten. Dagegen ist zu betonen, dass in der That das Knochenmark in Femur und Tibia beim Kaninchen ausserordentlich locker mit der compacten Substanz verbunden ist, sodass thatsächlich ganze Knochenmarkspartikelchen verschleppt werden können. Davon habe ich mich noch durch folgenden Versuch überzeugen können: Am 11. Novbr. wurde einem Kaninchen in der Chloralhydratnarkose der Femur mit einer Knochenzange zerquetscht; das Tier, das etwas zuviel Chloralhydrat bekommen hatte, starb bereits $4\frac{1}{2}$ Stunden nach der Operation, ohne dass sich der Blutdruck wieder zur Norm erhoben hätte. Bei Untersuchung der Lungen, von denen allerdings ca. 800 Schnitte angefertigt wurden, fand sich nun thatsächlich in einem kleinen Arterienaste deutliches Knochenmarkgewebe vor. Wenn somit auch bewiesen ist, dass wirklich Knochenmarkgewebe embolisiert werden kann, so lassen sich doch die Vorgänge bei der Zerkümmerung des Knochens mit den bei der Parenchymzellenembolie möglicherweise stattfindenden Circulationsstörungen im Knochenmark nicht vergleichen. Zu betonen ist aber, dass Lubarsch Blutungen im Knochenmark einiger Versuchstiere hat nachweisen können.

Wir müssen also annehmen, dass durch den Aufenthalt — vermutlich wesentlich durch den Zerfall — von Parenchymzellen in der Blutbahn lebhaftere Vorgänge im Knochenmark bedingt werden. Abgesehen davon,

dass acidophile Leukocyten und Riesenzellen ihren Boden verlassen, um in die Blutbahn zu gelangen, so kommt es auch zu Blutungen und, wol durch diese, zu Gewebszerreissungen, so dass grössere Zellencomplexe aus dem Knochenmark in die Venen und weiterhin in die Lungenarterien gelangen. Ich gebe zu, dass diese Erklärung noch nicht sehr befriedigend und dass eine genauere Durchforschung dieser Verhältnisse sehr wünschenswert ist. Vorläufig aber müssen wir uns damit begnügen.

Vermutlich wird eine genauere Kenntnis dieser Vorgänge, wie sie nur durch weitere Untersuchungen zu gewinnen sein wird, im Zusammenhang mit unseren sub. c) und d) geschilderten Beobachtungen Einiges zur Beurteilung der Biologie und den physiologischen Funktionen des Knochenmarks beizutragen vermögen. Auf unsere bisherigen Beobachtungen aber schon Hypothesen bauen zu wollen, wäre verfrüht.

Nehmen wir aber die intravitale Verschleppung als Thatsache an, so sind unsere Befunde von ganz besonderem Interesse für die Frage, zu deren Lösung die Experimente hauptsächlich unternommen wurden: für die Frage nach dem Schicksal der verschleppten Zellen. Dass schon während der ersten 24 Stunden nach der Parenchymembolie eine Markverschleppung in 2 Fällen aufgetreten ist, darauf wurde schon oben hingewiesen. Das macht es doch höchst wahrscheinlich, dass auch in den Fällen, wo die Tiere (bezw. die Frau) länger lebten, die Verschleppung in den ersten Tagen stattgefunden hat. Wir können also mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die Pfröpfe im Fall II Eklampsie einige Tage, diejenigen bei Kaninchen nach 15, 18, 20 und 22 Tagen einige Wochen an der Stelle im Gefässlumen gelegen haben, wo wir sie fanden. Dafür spricht auch das anatomische Bild. Im nächsten Abschnitt werden wir sehen, dass die absichtlich eingebrachten emboliesierten Parenchympartikel ausnahmslos rasch zu Grunde gehen und von der Intima aus, gleich Thromben, organisiert werden. In unseren Knochenmarkspfröpfen haben wir ja nun auch derartige Verlagerungen, wie wir sie künstlich zu erzeugen bestrebt waren, nur, dass das verlagerte Material den Tierkörper nicht verlassen hatte und unseren Manipulationen nicht ausgesetzt war. Und hier sehen wir nun garnichts von Zerfall, keine Spur von Organisation. Im Gegenteil, wir finden reichliche Mitosen an den spezifischen Gewebselementen; allerdings ist zu betonen, dass diese Mitosen nicht reichlicher sind, als man sie im normalen Kaninchenknochenmark findet; von einer gesteigerten Proliferation kann also an diesen verlagerten Partikeln nicht die Rede sein. Wohl aber ist es für Beurteilung unserer Versuche und ihrer Verwertung für oder gegen die Ribbert'sche Hypothese von Bedeutung, dass diese verschleppten Knochenmarkspartikel nicht zerfallen, nicht organisiert werden, sondern — anscheinend ungestört — fortleben und die Zellen in ihnen viel-

leicht sogar weiter proliferieren, mit derselben Intensität, wie sie es im Mutterboden thaten. Auf diesen Punkt gehe ich weiter unten noch näher ein.

Ich will jedoch nicht unterlassen, hier noch einmal darauf hinzuweisen, wie schwer es ist, sich diese Knochenmarksembolien als intravital entstandene Folgen der Parenchymzellenembolien vorzustellen. Obgleich ja wirklich Alles zu dieser Auffassung zu zwingen scheint, müssen wir doch wieder sagen, dass uns immer von Neuem schwerwiegende Bedenken dagegen aufgestossen sind. Ich betone daher ausdrücklich, dass ich als erwiesene Thatsache nur die beschriebenen Befunde mitteile, dass ich dagegen die intravitale Entstehung infolge des Zerfalls von Parenchymzellen im Blute als eine zwar gut gestützte Hypothese betrachte, die aber so unerhört und in ihren Consequenzen so weittragend ist, dass mir noch weitere Untersuchungen notwendig erscheinen, bevor sie als erwiesene Thatsache und als feste Grundlage für wichtige Schlussfolgerungen gelten kann. Um so notwendiger erschien es aber unsere Befunde objectiv mitzuteilen und die Frage nach der Entstehung sorgfältigst zu prüfen. Man wird zugeben müssen, dass der Ausfall unserer Versuche und Untersuchungen nur zu dem Schluss berechtigt, dass die Knochenmarkverschleppung ein intravitaler Vorgang ist. Und daran müssen wir uns vorläufig halten, wenn wir auch die Mechanik und Ätiologie des Vorgangs noch nicht zu erklären vermögen.

Ganz abgesehen davon, dass die Verschleppung grosser zusammenhängender Gewebspartikel mit ihren Gefässen ohne dass eine wirkliche Zertrümmerung des betr. Gewebes vorhergegangen, schwer erklärlich und vor allem bis jetzt bei keiner Gelegenheit beobachtet ist, so muss der Umstand dass die verschleppten Gewebsteile selbst nach mehreren Wochen keine Veränderungen darboten, besonders auffallend erscheinen.

2. Vorgänge an den Gefässwandungen.

An den Stellen, wo Pfröpfe sitzen, ist die Gefässwand, wenigstens in der ersten Zeit, gedehnt. Die Dicke der Arterienwand steht an diesen Stellen etwa in demselben Verhältnis zum Lumen, wie wir es an den Lungenvenen finden. Manchmal ist die Dehnung noch viel stärker. In anderen Fällen sehen wir zwar die Wandung recht dick; da handelt es sich aber entweder um Längsschnitte, die das Lumen nahe der Intima, also die Gefässwand schräg getroffen haben; oder, wenn Querschnitte vorliegen, ist das verjüngte Ende eines schmal auslaufenden Pfropfes getroffen, wovon man sich gelegentlich an Serienschnitten überzeugen kann.

In diesen gedehnten Arterien bildet am ersten Tage die Intima eine

meist einfache Lage sehr platter Zellen, die Muskelkerne der Media sind lang und sehr schmal, die Adventitiazellen ebenfalls entsprechend ausgezogen.

Am zweiten, noch ausgesprochener am dritten Tage werden die Intimazellen voluminöser und buchten sich gegen das Lumen vor, ihr Kern wird mehr bläschenförmig. Ebenso werden in dieser Zeit die Muskelkerne der Media dicker. Am zweiten Tage treten in mehreren Fällen, am dritten Tage regelmässig Mitosen auf: in der Adventitia ziemlich vereinzelt, an den beiden inneren Gefässhäuten etwas zahlreicher. Noch reichlicher sind sie in der Intima und Media am vierten und fünften Tage, fast auf jedem Schnitt, auch durch kleinere Arterien, finden sich mehrere, gelegentlich auch zehn und mehr. Dann werden die Mitosen seltener, in der dritten Woche finden sie sich nur vereinzelt. So weit ein Vergleich der Gefässwanddicke überhaupt statthaft ist, erscheint sie im Verhältnis zum Lumen in späterer Zeit viel beträchtlicher, als in den ersten Tagen; das geht so weit, dass in der dritten Woche und später in Arterien, welche deutlich die — veränderten (s. nächstes Kap.) — Pfröpfe enthalten, die Wandung von normaler Dicke erscheint. Man könnte wol geneigt sein, diese Wachstumvorgänge zu vergleichen mit den Processen, die nach Verschluss einer Arterie an den Collateralen sich abspielen, und darauf hinzuweisen, dass beiden das mechanische Moment der Gefässdehnung gemeinsam sei; da nun die übrigen Verhältnisse in den beiden Fällen so verschieden sind, hier die Durchströmung gesteigert, dort aber ganz aufgehoben ist, so läge der Schluss nahe den Durchströmungsverhältnissen jeden Einfluss auf die Gefässwandwucherung der Collateralen abzusprechen, der mechanischen Dehnung Alles zuzuschreiben.

Aber diese Anschauung erweist sich als irrig, wenn wir die Veränderungen betrachten, die sich an den Pfröpfen im Laufe einiger Woche abspielen. Ich muss daher aus dem nächsten Kapitel vorwegnehmen, dass unsere eingespritzten (Nieren-, Leber-, Placenta-) Stückchen zum grössten Teil ziemlich rasch zerfallen und durch Hineinwuchern von Fibroblasten, ähnlich wie Thromben, organisiert werden. Dabei verkleinern sie sich natürlich beträchtlich, das Gefäss kann sich wieder auf ein kleineres Lumen zusammenziehen, und das Verhältnis von Wand und Lumen nähert sich der Norm. Darauf haben wir m. E. hauptsächlich den obigen Befund zurückzuführen, viel weniger auf die Mitosen.

Wir können also aus unseren Befunden nur insoweit Schlüsse auf die Vorgänge bei der Ausbildung collateralen Blutbahnen ziehen, als sie zeigen, dass ohne vermehrte Blutdurchströmung, ja, trotz völliger Unterbrechung des Stroms Wucherungen an den Gefässwänden auftreten können, die wir lediglich auf das mechanische Moment der Dehnung zurückzuführen vermögen.

Nur an der Media und Adventitia beschränken sich die Wachstumsprocesse auf die beschriebenen Mitosen. An der Intima überschreiten sie dieses Mass. Es findet parallel dem fortschreitenden Zerfall der Pfröpfe ein Hineinwachsen von spindligen Zellen statt, deren Abstammung von der Intima, von vornherein kaum zweifelhaft, deutlich erhellt aus Bildern, die solche Fibroblastenzüge zeigen, die mit den Intimazellen unmittelbar im Zusammenhang stehen. Noch sprechender wird das Bild, wenn in der Intima gerade da, wo der Fibroblastenzug in's Innere abbiegt, Mitosen liegen. Mitosen sehen wir natürlich auch oft genug in den spindeligen Elementen solcher Züge auftreten. Es braucht auf diese Vorgänge nicht näher eingegangen zu werden, wenn wir sagen, dass sie keine grundsätzlichen Abweichungen zeigen von dem Process der Thrombenorganisation. Einige bemerkenswerte Einzelheiten finden im nächsten Kapitel Erwähnung.

Die Oberfläche der Parenchympfröpfe überzieht sich (s. auch nächstes Kapitel) während des dritten und der folgenden Tage mit einer Schicht von Zellen, die wir ebenfalls von der Intima ableiten müssen. In manchen Präparaten, wo der Pfropf der Intima nicht überall anliegt, sehen wir einen einschichtigen Zellstrang sich von der Intima abheben und weiterhin den Pfropf bekleiden. Mitosen finden sich auch hier, die Zellen sind zuerst stellenweise annähernd rundlich — zumal die in Teilung befindlichen — späterhin sind sie alle platt. Nicht selten stehen sie mit den Fibroblasten im Inneren in Zusammenhang. Späterhin finden sich hie und da dickere Schichten solcher Zellen den Pfröpfen aufliegend.

Als Ausgang dieser Processe finden wir — etwa von der dritten Woche ab unsere Pfröpfe umgewandelt in mehr oder minder massige Hervorragungen, die der Intima mit einer breiten Basis aufsitzen, fast nur spindlige Zellen enthaltend, die an der Basis ohne Grenze in die der Intima übergehen (wo sich in den Schnitten scheinbar runde Kerne finden, dürfte es sich meist um Querschnitte länglicher Kerne handeln); auf der dem Lumen frei zugewendeten Seite sind sie von einer Lage platter Zellen bedeckt, die sich an der Basis unmittelbar in die Endothelschicht der Intima fortsetzt.

Soweit wir es beurteilen können, schrumpfen diese wulstigen Intimaverdickungen bis zur Mitte des zweiten Monates noch ziemlich beträchtlich. Mitosen wurden in diesen Fibroblasten zuletzt am 15. Tage gefunden (z. B. mehrere in den Zellmassen von Fig. 27 Tafel III, eine davon in Fig. 28 mit »m« bezeichnet).

Auf Tafel II u. III (Fig. 24—26) sind ferner grosse Gebilde gezeichnet, die ein scheinbar homogenes Protoplasma und sehr zahlreiche, bläschenförmige Kerne enthalten. Dass sie nicht als Reste des eingebrachten Lebergewebes zu betrachten sind, liegt wohl auf der Hand. Sie sind nur zu deuten als

Riesenzellen, die gleichfalls einer Endothelwucherung ihre Entstehung verdanken. Solche Riesenzellen finden sich in den späteren Stadien unserer Versuche nicht selten. Sie sind in ihrem Aussehen so grundverschieden von den oben geschilderten »Riesenkernen«, dass ein Vergleich zwischen beiden wohl von vornherein genügt, um die Deutung der letzteren als Intimaproducte von der Hand zu weisen.

Das hier beschriebene Verhalten der Gefässwände bezieht sich nur auf die Arterien, in denen künstlich eingebrachte Leber-, Nieren-, Placenta- oder Knochenmarkspfröpfe. Acceptiren wir vorläufig die im vorigen Abschnitt so wahrscheinlich gewordene intravitale Entstehung der dort beschriebenen Knochenmarksembolieen, so ist für diese Fälle ein abweichendes Verhalten insofern zu constatieren, als die excessive Intimazellenwucherung hier ausbleibt, die dort zur Organisation des zerfallenden Pfropfes führt. Gleichwohl werden Mitosen an der Intima nicht so selten gefunden (s. Fig. 22, Tafel II, mi), und auch an der Media und Adventitia fanden wir sie. Doch ist bei der Verwertung dieser Befunde daran zu denken, dass sie nicht regelmässig auftreten, und dass oft in der Nähe unserer Markembolie die eingebrachten Parenchympfröpfe liegen, so dass manchmal schwer zu sagen ist, wie weit die Mitosen auf Rechnung der letzteren zu setzen sind. Im Übrigen weisen sie einerseits auf ein längeres Verweilen der Knochenmarkpfröpfe im Lumen — also ihre intravitale Entstehung — hin, andererseits darauf, dass auch ohne Verkleinerung des Pfropfes, also ohne Verminderung des auf ihnen lastenden Druckes, die Intimazellen wuchern; das bedeutet wiederum eine Stütze für die Auffassung, dass die mechanische Dehnung der Gefässwand Proliferationen ihrer Zellen auszulösen im Stande ist.

3. Das Verhalten der eingespritzten Parenchymteile.

Die vorstehenden Auseinandersetzungen haben bereits mehrfach zu Hinweisen auf die Schicksale der embolisierten Parenchymteile Anlass gegeben, da alle die unter 1. geschilderten Veränderungen des Blutes auf den Zerfall von Parenchymteilen bezogen werden mussten. Wir können bei einer aprioristischen Betrachtung die Schicksale der Parenchymzellen einteilen in regressive und progressive Vorgänge. Die regressiven Vorgänge embolisierter Parenchymzellen sind, wie schon oben erwähnt, bereits eingehend von Lubarsch studiert worden, soweit es wenigstens Leberzellen anbetrifft. Er hebt hervor, dass es sich wesentlich um eine Auflösung des Protoplasmas und Kernes handelt, und schildert die Vorgänge folgendermassen: Die Zellcontouren werden undeutlich und gezackt, der Zellinhalt verwischt und verschwommen. Die Veränderungen an den Kernen sind zweifacher Natur: in einigen Fällen kommt es zu einer Schrumpfung und

zum Verlust des Chromatins, wie bei der Coagulationsnekrose; häufiger dagegen finden sich Vorgänge, die mehr in das Gebiet der Chromatolyse gehören: die Zellen und Kerne schwellen zunächst an, werden hyperchromatisch, schliesslich geht die gelöste chromatische Substanz in das Protoplasma über, das nun ebenfalls intensive Kernfärbung annimmt, so dass endlich Chromatinklumpen übrig bleiben, in denen die besonderen Formen der Kerne nicht mehr zu erkennen sind. Ähnliche Veränderungen erwähnt Lubarsch auch an den embolisierten Placentarzellen und auch Schmorl berichtet, dass er in Lungencapillaren »grosse unregelmässig geformte Chromatinklumpen und hyaline Schollen fand, in denen man ganz blassgefärbte, mehrfach aber undeutlich von einander zu trennende Kerne bemerkt« und deutet diese Gebilde als zerfallende Placentarzellen.

Schon Lubarsch hat in dem Nachtrag zu seiner Arbeit auf Grund der Befunde Aschoffs die Frage aufgeworfen, ob nicht ein Teil seiner Chromatinklumpen Aschoffsche Zellen seien, aber deswegen noch keine Entscheidung zu treffen gewagt, weil eine so grosse Übereinstimmung mit künstlich embolisierten und veränderten Leberzellen beim Kaninchen bestände. Die Erfahrungen unserer Experimente, die ja auf Schritt und Tritt von Prof. Lubarsch controliert sind, haben aber gezeigt, dass diese Bedenken hinfällig sind, da eben bei Parenchymzelleninjectionen stets eine secundäre Knochenmarksriesenzellenembolie eintritt. Es ist daher kein Zweifel, und Prof. Lubarsch stimmt dem bei, dass die von ihm bei Diphtherie als Leberzellenembolien beschriebenen Zellen Knochenmarksriesenzellen waren; ebenso ist ein Teil der bei Chorea gravidarum von ihm in den Lungencapillaren gefundenen Zellen, die er als »langgestreckte Zellen von der 3 fachen Grösse der Leberzellen« schildert, »deren Hauptmasse von unregelmässig gestalteten, sehr stark färbbaren Klumpen eingenommen wurde, um welche nur noch ein schmaler Saum wenig gefärbter Substanz herum ging«, offenbar nichts anderes gewesen, als Riesenkernzellen. Die gleiche Deutung ist auch für den oben citierten Befund von Schmorl nötig; gerade die Hauptcharacteristica jener Zellenembolien stimmen mit den von Aschoff und mir geschilderten Verhältnissen der Riesenkernembolien völlig überein.

Es bleibt nur noch die Frage offen, ob nicht die anderen von Lubarsch geschilderten regressiven Vorgänge sich wirklich an den eingespritzten Zellen abgespielt haben. Da ist es nun wol zweifellos, dass die Vorgänge der Coagulationsnekrose, wie sie Lubarsch schildert, thatsächlich vorkommen, denn wir sehen sie mit Sicherheit nicht nur in vereinzelt Zellen, sondern auch in solchen, die noch mit anderen Zellcomplexen in Zusammenhang stehen. Welche Veränderungen die ganz isolierten, embolisierten Zellen durchmachen, das ist sehr schwer zu beurteilen; ich habe

aus meinen Präparaten der Eindruck erhalten, als ob sie sehr rasch bis zur Unkenntlichkeit entstellt werden oder völlig der Auflösung anheimfallen. Nur, wenn die Zellen in — wenn auch nur kleinen — Verbänden in den Lungencapillaren festgehalten werden, sind sie nach einigen Tagen noch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erkennbar. Namentlich bei Einspritzung von Leberzellen findet man öfters Pfröpfe, die sich von den Riesenkernen deutlich unterscheiden. Man sieht nämlich lange, scharf contourierte und sehr stark gefärbte Gebilde, die bei genauerem Zusehen noch in annähernd gleichen Abständen feine Querlinien erkennen lassen. Ich glaube wohl, dass es sich hier um Leberzellenbalken handelt, in denen es zu einer vollkommenen Chromatolyse gekommen ist. Dazu bestimmt mich erstens der Umstand, dass ich solche Bilder nur bei Injection von Leberzellen gefunden habe, zweitens, dass ich an den Riesenkernen selbst niemals mit Sicherheit ähnliche Veränderungen beobachten konnte, die auf eine völlige Auflösung des Chromatins hinviesen.

Mit grösserer Sicherheit lassen sich natürlich diejenigen Veränderungen beurteilen, die sich nicht an einzelnen Zellen oder kleineren Zellcomplexen, sondern an den grösseren Gewebstückchen abspielen, die noch in ihrem ganzen anatomischen Bau ihre Abstammung aufs Deutlichste kundgeben. Obgleich wir auch hier bei den Injectionen verschiedener Zellarten im Ganzen die gleichen Typen des Zerfalls vorfinden, so sind doch im Einzelnen manche Besonderheiten vorhanden, die es zweckmässig erscheinen lassen, zunächst das Verhalten der eingespritzten Gewebsteile gesondert zu schildern.

Das Verhalten der eingespritzten Nierenstückchen.

Es ist vor auszuschicken, dass bei den im folgenden besprochenen Fällen nur Nieren von geborenen Tieren zur Injection verwendet wurden.

Bei Kaninchen, die innerhalb der ersten 2 Stunden nach der Operation starben, finden sich die Pfröpfe grösstentheils der Intima anliegend, aber durch eine scharfe Grenze von ihr abgesetzt. Wo sie aber nicht unmittelbar anliegen, ist eine dazwischenliegende Substanz bald nicht aufzufinden, bald liegt neben den Pfröpfen reichlich Blut im Gefäss.

Die Oberfläche der Pfröpfe zeigt nicht, wie später, einen Belag platter Zellen, sondern wird gebildet von den Parenchymzellen, wie sie gerade von dem zerkleinernden Instrument blossgelegt oder angeschnitten wurden.

Das Innere der Pfröpfe verhält sich selbst in demselben Lungenstück recht verschieden. In einigen finden sich nur geringe Abweichungen vom Aussehen frischer Nieren, in anderen sind Zellen und Kerne kleiner, die Kerne dabei von besonders dunkler Farbe. Da sie wegen der Kleinheit der

Zellen auch näher an einander liegen, erscheinen solche Partien im Ganzen von dunklerer Farbe. Solche dunklen Partien wechseln in manchen Pfröpfen mit den helleren in unregelmässiger Weise ab. In den hellen Teilen finden wir bei starker Vergrösserung die geraden, wie die gewundenen Harnkanälchen wohl erhalten, das Lumen ist meist eng, das Protoplasma der Epithelzellen fein granuliert, der Kern bläschenförmig, rund, mit einem oder zwei Nucleolis, die nicht vermehrte chromatische Substanz ist in Form feiner Körner und Fädchen ziemlich gleichmässig verteilt. Die Bindegewebskerne zwischen den Tubulis sind klein, meist homogen dunkelrot gefärbt. In anderen Tubulis liegen neben runden Epithelkernen solche mit welligen, hie und da eingezogenem Contour. Dazwischen sieht man schöne Bilder von Kernwand- und Gerüsthyperchromatose, deren genauere Schilderung ich hier unterlasse, weil sie im Wesentlichen eine Wiederholung der Schmausschen Ausführungen über diesen Gegenstand sein würde. (Schmaus: »Über Karyorrhesis, Virchows Archiv, Band 138, Supplementheft.) An anderen Stellen sind diese Kerne in höchst unregelmässige Chromatinfäden und -Körner oder in grössere Chromatintropfen zerfallen. Manche in ihrem Aussehen wenig veränderte Kerne sind dem Lumen nahe, ja, in das Lumen hineingerückt.

In den dunklen Partien liegen die Kerne sehr viel näher an einander, sie sind rundlich oder unregelmässig contouriert, auf den halben bis $\frac{1}{3}$ Umfang verkleinert, mit dunkelrot gefärbten, ganz oder fast ganz homogenem Inhalt. Zwischen ihnen ist nur wenig Zellprotoplasma zu sehen. Doch findet man solche, wohl als geschrumpft zu bezeichnenden Kerne auch in Tubulis, deren Zelleiber gross und gut erhalten sind, oft neben grossen, runden, blassen Kernen. Mitosen fand ich nicht, trotz genauer Durchsicht zahlreicher Schnitte. Im Ganzen sind die beschriebenen Zellveränderungen, insbesondere der völlige Kernzerfall und starke Schrumpfung, in kleinen Pfröpfen viel reichlicher, als in grossen, und in den grösseren am reichlichsten an den Stellen, wo sie das Lumen nicht ausfüllen: die dem Blute zunächst gelegenen Teile sind oft stark zerfallen, während die nach innen folgenden Partien gut erhalten sind. Doch kommen davon Abweichungen vor.

Bei einem Tiere, das am Tage nach der Operation getötet war, fand ich einen Teil der Pfröpfe stark nekrotisch; die Kerne sind hier zum grössten Teil zerfallen unter Bildung stark gefärbter Kügelchen und ganz unregelmässiger Figuren; hie und da liegen die Kernreste so dicht gehäuft, dass sie die betr. Stellen fast ganz ausfüllen. Zum grossen Teil ähneln diese Bildungen so sehr zerfallenden Leukocyten, dass sich schwer sagen lässt, ob nicht reichlich Leukocyten in die Pfröpfe eingedrungen sind. Dazwischen sieht man wieder Stellen, an denen die Epithelkerne fast un-

verändert aussehen, oder die oben als »geschrumpft« bezeichnete, kleine Form mit dunkler Färbung haben. Bei anderen Pfröpfen überwiegen sogar die wohlerhaltenen Zellen, gelegentlich gerade in kleinen Pfröpfen; Zerfallsformen sind daneben aber immer vorhanden. Es hat den Anschein, als seien Glomeruli, gerade und gewundene Kanälchen in ziemlich gleicher Weise bald leidlich erhalten, bald hochgradig zerfallen.

Zwei Tage nach der Operation zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede von diesem Befund. Die zerfallenen Kernteile sind etwas spärlicher, die Gewebsteile, deren Kerne abgestorben sind, sehen daher meistens heller aus, sie enthalten nur hie und da noch reichlicher chromatische Partikelchen, wiederum in Form feiner Tropfen oder unregelmässiger Bänder und Fäden. Stellenweise aber sind diese Reste noch so massenhaft, dass sie dem Ganzen einen dunklen Ton verleihen; solche Stellen erscheinen den oben als »dunklere Partien« bezeichneten zu entsprechen, mit den »geschrumpften« Kernen; solche Kerne — klein, homogen, dunkelrot — finden wir gelegentlich dazwischen liegend. Einzelne Tubuli sind ganz kernlos, die Bindegewebskerne zwischen ihnen sind auch meist in rote Körner und Fäden zerfallen. Im Übrigen haben die Bindegewebszellen die gewohnten länglichen Kerne.

Ein beträchtlicher Teil der Tubuli und Glomeruli zeigt fast keinen Zerfall; Kerne und Zellen erscheinen wohlerhalten. Solche Stellen wechseln wiederum in scheinbar regelloser Weise mit den ganz abgestorbenen Partien ab.

Am dritten Tage nach der Operation sind die stark gefärbten Reste zerfallener Kerne viel spärlicher (dasselbe gilt in steigendem Maasse für die folgende Zeit.) Wo die Kerne abgestorben sind, finden wir meistens nur geringe oder gar keine Spuren mehr von ihnen. Die toten, kernlosen Zellen der Tubuli sind in ihrer Form oft sehr gut zu erkennen; am besten in — ziemlich ausgedehnten — Bezirken, in denen sich an Stelle des schwachgelblichen, feingranulierten Protoplasmas eine feinkörnige, dunkel oder heller violett gefärbte Substanz vorfindet (Kalkeinlagerungen). Zwischen solchen Zelleichen liegen bläschenförmige meist längliche, blasse Kerne von normaler Strukturzeichnung; in der Regel liegen sie in den Interstitien zwischen den Tubulis — manchmal unmittelbar neben noch erkennbaren abgestorbenen Bindegewebskernen — oder aber auch in Lücken zwischen den einzelnen Zellen eines Tubulus; das sie umgebende Protoplasma ist bei unserer Färbungsmethode so homogen, dass es meistens nicht zu erkennen ist. In anderen Kanälchen sind die Zellen nur kernlos, nicht violett gekörnt; und zwischen solchen kernlosen liegen Zellen, deren Protoplasmaleib sich von jenen nicht unterscheidet, mit bläschenförmigen, runden, blassen Kernen; in einigen Kanälchen bilden solche

anscheinend ganz wohl erhaltenen Epithelzellen die Mehrzahl. Unter ihnen finden sich hie und da Zellen mit Kernteilungsfiguren.

Ferner sind in den Pfröpfen Zellen mit wohl geformten, hellen Kernen enthalten, die nicht die typische Anordnung der Nierenepithelien zeigen, und ein helles, nicht granuliertes Protoplasma haben. Bald liegen sie wie in Zügen angeordnet, bald in Lücken des nekrotischen Nierengewebes, bald scheinbar regellos; am reichlichsten finden sie sich an manchen Stellen am Rande der Pfröpfe, wo sie ohne Grenze in die wuchernden (s. o.) Intimazellen übergehen. Ihre Kerne sind teils rundlich, meist länglich, manche ganz lang gestreckt, andere ungewöhnlich gross mit sehr grossen Nucleolen; vereinzelt sieht man mehrkernige Zellen; manche Kerne zeigen Einbuchtungen des Contours. Unter diesen Zellen findet man nicht selten solche mit Mitosen. Wo die Oberfläche der Pfröpfe nicht durch die eben beschriebenen Zelllagen mit der Intima in Verbindung steht, ist sie von einer ein- oder mehrfachen Lage platter Zellen überkleidet. Auch in ihnen kommen Mitosen vor.

Am vierten Tage nach der Operation finden wir im Wesentlichen dasselbe Bild. Unter den Tubulis finden sich ebenfalls solche mit granuliertem, ungefärbtem Protoplasma — zum Teil kernhaltig — und solche mit violetter Körnelung; ausserdem zahlreiche Harnkanälchen, die keine Abgrenzung in einzelne Zellen mehr erkennen lassen; sie bestehen aus einer fast homogenen Substanz, die nur durch ihre Form und vereinzelte körnige Kernrestchen noch ihre Herkunft erkennen lässt. Hie und da treten direct Lücken in der Nierensubstanz auf. Ferner finden sich auch hier noch kernhaltige Zellen, die ihrer Lage nach Nierenepithelien sein könnten; gelegentlich sind sie in Mitose begriffen (s. Figur 27, 29, 30, Tafel III).

Zellen, die nicht als Nierenepithelien gedeutet werden können, mit hellen, grossen Kernen und nicht granuliertem Protoplasma, kurz, Zellen von dem am 3. Tage geschilderten Aussehen, sind hier noch reichlicher. Teils liegen sie in den Lücken des nekrotischen Gewebes vereinzelt, bald in zellenreichen Zügen, bald in dicken Lagen an der Peripherie (s. Fig. 28, Tafel III). Mitosen finden sich in diesen Zellmassen ziemlich häufig.

Die Befunde vom 5. und 6. Tage muss ich kürzer schildern, wenn ich Wiederholungen vermeiden will. Es ist ein fortschreitendes Ueberwiegen der spindeligen Elemente zu constatiren, leidlich wohl erhaltene Tubuli werden garnicht mehr vorgefunden, um so mehr Lücken, in denen nur spärliche Kerntrümmer liegen, oder aber Zellen, wie am 3. und 4. Tage (Fibroblasten). Die nekrotischen Tubuli zeigen im Wesentlichen dasselbe Bild. Mitosen finden sich auch hier ab und zu an den spindeligen Zellen und an Endothelzellen; ebenso in einem Falle vom 11. Tag, wo die Pfröpfe

grösstenteils nur Gefässe, Bindegewebe und Fibroblasten enthalten; doch zeigen sich auch am 11. Tage stellenweise noch Reste von Harnkanälchen, die mit den bei Niere 4. Tag geschilderten im Wesentlichen übereinstimmen; in ihnen finden sich keine Mitosen, überhaupt sind hier einzelne Epithelzellen nicht mehr zu erkennen.

Vom 11. bis zum 25. Tage habe ich keine Fälle.

Am 25. Tage findet sich in den Gefässen nichts, was noch irgendwie an Nierensubstanz erinnern könnte. Nur einige Intimaverdickungen, aus meist spindligen Zellen gebildet, deuten den Ort ehemaliger Pfröpfe an; sie buchten sich zuweilen weit in das Lumen vor, füllen auch gelegentlich das Lumen ganz aus. Sie sehen aus, wie junges Bindegewebe, und enthalten nichts mehr, was als Rest von Nierensubstanz zu deuten wäre.

Das Verhalten der eingespritzten Leberstückchen.

Nach der eingehenden Beschreibung der Befunde an eingespritzten Nierenteilen will ich mich hier kürzer fassen, da die Befunde an den Leberstückchen mit jenen in den meisten Punkten übereinstimmen. Auch hier finden wir ein allmähliches Zugrundegehen spezifischer Elemente — ebenfalls unter Bildern der Schrumpfung, der Karyorrhesis mit Hyperchromatose, des einfachen Kernschwundes, der Bildung tropfenförmiger, fädiger und complicierter Zerfallsfiguren — andererseits ein Hinzutreten neuer Elemente, die sich durch den weiteren Verlauf im Wesentlichen als Fibroblasten kennzeichnen. Einer ausführlichen Beschreibung scheinen mir die folgenden Befunde wert.

Am 2. Tage nach der Einspritzung von Lebergewebe finden sich in stark dilatierten Arterien, deren Intima und Media hie und da Mitosen aufweisen, grosse Pfröpfe von Lebergewebe, das stellenweise gut erhalten, stellenweise geschädigt ist. In den wohlerhaltenen Partien liegen cubische Zellen mit bläschenförmigen Kernen, wie es für Leber typisch ist, in Reihen angeordnet; stellenweise sind Gallengänge getroffen, ihr Epithel erhalten. In den geschädigten Teilen sind die Zellen wesentlich kleiner, ihr Kern auf etwa $\frac{1}{3}$ des Umfanges verkleinert, die Anordnung aber ist dieselbe, für Lebergewebe typische. Hie und da finden sich Zerfallsfiguren, einfache Chromatintropfen oder compliciertere Bildungen. Nirgends ist ein Hineinwuchern von Gefässwandzellen in die Pfröpfe zu sehen; die Endothelzellen haben zwar meist rundliche Formen, zeigen auch vereinzelte Mitosen, sind aber noch völlig auf die Gefässwand beschränkt.

Innerhalb der Pfröpfe nun finden sich an verschiedenen Stellen Mitosen, im Stadium des lockeren Spirems, des Monaster, des Diaster,

und zwar in den besser erhaltenen Teilen, in Zellen, die mit ihren deutlich cubischen Nachbarzellen in Reihen angeordnet sind.

Am 15. Tage nach einer Leberinjection fand ich die Pfröpfe, die auf Tafel II u. III gezeichnet sind. Fig. 25 zeigt ausser wulstigen Intimaverdickungen einen Pfropf, der an 4 Stellen mit der Intima zusammenhängt. Er besteht, wie Fig. 24 bei stärkerer Vergrösserung zeigt, in seinen Randpartien aus ziemlich kleinen Zellen mit kräftig gefärbten rundlichen oder ovalen Kernen, wie sie auch die Intimaverdickungen enthalten; bei »m« ist eine dieser Zellen in Mitose; an seiner Oberfläche liegen flache Zellen, auf dem Querschnitt schmale mit länglichen Kernen. Im Inneren enthält er Zellen mit grossen blassen rundlichen Kernen; das Protoplasma ist ziemlich homogen. Figur 25 u. 26 zeigen einen Pfropf, der ausschliesslich aus solchen homogenen Protoplasma und bläschenförmigen Kernen besteht. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass diese Gebilde Riesenzellen sind, die ebenso, wie die übrigen Zellen der Pfröpfe, durch Intimawucherungen entstanden sind. Die Verdickung der Gefässwand ist in diesem Bilde wesentlich eine scheinbare, bedingt durch die Schnittrichtung, die schräg durch die Gefässwand geht.

In der späteren Zeit, insbesondere bei einem Falle vom 27. Tage nach der Einspritzung embryonalen Lebergewebes, sah ich ebensowenig Reste von Lebersubstanz, nur Intimaverdickungen derselben Art, wie am 15. Tag, nur dass die längliche Form der Zellen, je später, um so ausgesprochener war.

Von den Fällen, wo Placentargewebe eingespritzt war, habe ich aus Zeitmangel nur relativ wenig Material so eingehend untersucht, wie bei Leber- und Niereninjectionen; die Pfröpfe, die ich fand, zeigten ähnliche Zerfallerscheinungen, wie sie für die Nieren- und Leberpfröpfe angegeben sind, später überwiegen dann Fibroblasten, die zu mehr oder minder beträchtlichen Verdickungen der Intima führen. Mitosen fand ich nur in Pfröpfen vom vierten Tage; auf welche Art von Zellen sie zu beziehen sind, ist nicht mit völliger Sicherheit zu entscheiden.

Über die Fälle mit Injection von Hautepithelien, Mammastückchen, Hodensubstanz kann hier kurz und mehr summarisch berichtet werden. — Sowol Haut- wie Mammaepithelien konnten trotz eifrigen Suchens in den Lungen nicht wiedergefunden werden, man fand nur mehr oder weniger reichlich Knochenmarksriesenzellen und ausgedehnt Leukocytose. — Die eingespritzten Hodenstückchen zeigten dagegen im Wesentlichen die gleichen Veränderungen, wie die embolisierten Leber- und Nierenstückchen; sie boten vornehmlich Zerfallerscheinungen dar; dabei war es interessant zu beobachten, dass die zahlreichen in Mitose begriffenen Hodenepithelien sich schlechter erhielten, als die Kerne der in Ruhestadium

eingespritzten Zellen: fast überall waren die Mitosen zwar noch erkennbar, aber sehr viel schwächer färbbar und nur stellenweise körnig zerfallen, während die ruhenden Kerne entweder völlig normale Verhältnisse oder verschiedene Zustände der Karyorrhesis darboten. — Bezüglich der an Kaninchen ausgeführten Knochenmarksembolien sei hier nochmals bemerkt, dass die embolisierten Teile sich in den ersten Tagen gut erhalten und auch später keineswegs gleich starke Zerfallserscheinungen zeigen, wie Leber- und Nierenzellen. Es sind wol hauptsächlich die Fettzellen die zu Grunde gehen und an deren Stelle wir dann Kalkplatten von verschiedener Gestalt auffinden, während die Leukocyten und Riesenzellen wenigstens nicht in auffallender Weise und rasch zu Grunde gehen, zu einer Zeit, wo bereits reichlich Fibroblasten in die Pröpfe eingewachsen sind, die Organisation also weit fortgeschritten ist.

Fassen wir unn die vorstehend geschilderten Befunde an den eingespritzten Parenchymstückchen zusammen, so ergibt sich von selbst die Betrachtung a. der regressiven, b. der progressiven Vorgänge.

a. Bei allen drei Gewebsarten finden wir einen Zerfall der specifischen Zellen, der schon am Tage der Operation beginnt, am folgenden und dem zweiten Tage nach der Operation sehr augenfällig ist durch die Massenhaftigkeit der chromatischen Gebilde, die aus den abgestorbenen Kernen hervorgegangen sind und dazu führt, dass etwa vom 6. Tage an nur noch spärliche Kernreste in den nekrotischen Zellmassen aufzufinden sind; nach einigen Wochen endlich ist jede Spur von dem eingebrachten Gewebe verschwunden.

Unter den Arten des Kern- und Zellenzerfalls wird Schrumpfung häufig gefunden, bei der die Kerne klein, dunkel, meist homogen gefärbt sind. Die verschiedenen Formen der Karyorrhesis, von der ausser den häufigen hyperchromatischen gelegentlich auch hypochromatische Formen gesehen wurden, kann ich hier nicht eingehend besprechen, ohne mich ganz vom Thema zu entfernen. Die schliessliche Bildung unregelmässiger rundlicher, fädiger und körniger Reste gefärbter Substanz ist oben erwähnt.

Über die Zeit des Zerfalls ist schon das Wesentlichste gesagt: Beginn innerhalb der ersten 24 Stunden, massenhaftes Vorhandensein der Produkte weitgehenden Zerfalls am 1. und 2. Tage nach der Operation, alsdann rasche Abnahme der sichtbaren Kernreste. Im Einzelnen sind die Differenzen gross, in ein und demselben Lungenstück finden sich in den ersten Tagen hier hochgradig zerfallene, dort recht wohlerhaltene Pfröpfe; ja, innerhalb desselben Pfropfes liegen Zellen, die ganz wie gesunde aussehen, neben ganz kernlosen Partien oder hyperchromatischen Kernen.

Derartige »individuelle« Unterschiede finden sich bekanntlich bei

allen möglichen krankhaften Vorgänge, auch wenn ein Organ in scheinbar gleichmässiger Weise von einer Schädlichkeit betroffen wird. Das beweist, dass entweder doch nicht alle Zellen ganz gleichmässig von der Schädlichkeit betroffen sind oder dass die Empfindlichkeit der einzelnen Zellen eine verschiedene ist.

Am Tage der Operation finden wir noch viele Zellen, die keine Zeichen des Zelltodes aufweisen; am ersten und zweiten Tage werden sie spärlicher, sind aber immer noch deutlich zu erkennen. An den nächsten Tagen wird die Entscheidung oft ausserordentlich schwer, ob diese und jene Zellen dem eingebrachten Gewebe zugehören oder nicht. Die oben vom dritten Tage an erwähnten Zellen mit hellem Protoplasma und hellen rundlichen oder länglichen Kernen sind ja offenbar zum grössten Teil Abkömmlinge des Gefässendothels. Da, wo sie in mehreren Schichten liegend ohne Grenze in die Intima übergehen, da wo sie in zusammenhängenden Zügen von der Intima in den Pfropf hinein sich erstrecken, oder wo sie in Lücken des nekrotischen Gewebes liegen — diese Lücken aber nur zum Teil ausfüllen — da kann kein Zweifel bestehen, dass es sich um gewucherte Endothelzellen handelt, um Fibroblasten, durch deren Umwandlungen gerade so, wie bei der Thrombenorganisation, die bindegewebigen Schwielen sich bilden, die wir in späterer Zeit finden. Andererseits ist in dem oben erwähnten Fall »Leber 2. Tag« das wohlerhaltene Lebergewebe so durchaus typisch, und sind in den Fällen von Niereninjection in den ersten Tagen die Harnkanälchen und Glomeruli so unverkennbar, dass ein Zweifel an der Natur der epithelialen Elemente nicht aufkommen kann. Aber gerade am 3. und 4. Tag, wo das Vorkommen der Mitosen die Frage nach der Natur der verschiedenen Zellen zu einer brennenden macht, gerade hier verwischen sich die Bilder. Gewiss, es finden sich oft genug Zellen mit runden Kernen in zwei Reihen neben einander geordnet, so dass man sie für den Längsschnitt eines Tubulus zu halten geneigt ist, oder ebensolche Zellen in einem Kreise angeordnet, so dass man an einem Kanälchenquerschnitt denkt. Warum sollte das auch nicht möglich sein, da ja am zweiten Tage gut erhaltene Kanälchen noch nicht so selten waren? Das Aussehen der Zellen freilich ist nicht mehr ganz so typisch, aber das ist unter diesen Umständen ja wohl begreiflich. An etlichen Stellen finden wir am vierten Tage Zellen in Kreisform gelagert, welche homogene und ungefärbte Massen mit roten Kernresten in wechselnder Menge umschliessen, dabei häufig abgeplattet sind: ganz das Bild der Cylinderbildung bei Nephritis. Und trotz alledem ist es mir in vielen solchen Fällen zweifelhaft geblieben ob es sich nicht um Fibroblasten handelt, die durch ihre Lagerung und die Anpassung ihrer Form an die Umgebung das Aussehen der Nierenepithelien nachahmen.

So oft ich nach längeren Pausen meine Präparate wieder durchsah, so oft geriet ich in Unsicherheit, ob mein zuvor gewonnenes Urteil richtig gewesen sei. Wenn mehrere parallel verlaufende Harnkanälchen absterben und zusammenschrumpfen, so ist es sehr wol möglich, dass die in die langgestreckten Lücken einwuchernden Fibroblasten in 2 Reihen nebeneinander liegen, sodass ein Bild, ähnlich einem Tubuluslängsschnitt entsteht? Die Zellform an sich kann uns bei der Entscheidung wenig helfen: das granuliertes Aussehen des Protoplasmas der Nieren- und Leberzellen ist doch wol nichts so constantes, dass es nicht unter völlig veränderten Lebensbedingungen einer homogenen Beschaffenheit Platz machen könnte. Die runde Bläschenform des Kernes aber können die ganz jungen Bindegewebszellen ebenso gut haben, wie die Epithelzellen. — Stirbt ein Tubulus ab, verwandelt er sich (wie so häufig) in eine ziemlich homogene Masse, die nur noch spärliche Kernreste enthält, und schrumpft diese Masse dabei, so entsteht ringsum ein cylindrischer Hohlraum; dringen in diesen die Fibroblasten ein — und sie scheinen immer dahin zu dringen, wo sie den geringsten Widerstand finden — so werden wir bald auf dem Querschnitt genau dasselbe Bild haben, wie es soeben beschrieben und der Cylinderbildung bei Nephritis verglichen wurde. Und so finden wir in jedem Präparate reichlich Zellen, die eine doppelte Deutung zulassen; die Entscheidung wird aber vielfach der subjectiven Auffassung überlassen bleiben müssen. Meine Ansicht ist die, dass am 3. und auch am 4. Tage lebende Parenchymzellen in Nierenpfröpfen noch vorkommen. In Leberpfröpfen sind sie am 2. Tage noch fraglos vorhanden. Für die Placentarpfröpfe kann ich keine Entscheidung treffen, da die Bindegewebszellen der Zotten — die Epithel- und Riesenzellen sterben wohl alle rasch ab — wenn sie erhalten bleiben und vielleicht gar proliferieren sollten, von den Abkömmlingen des Endothels noch viel weniger zu unterscheiden sein würden, als die Nierenepithelien. Vom 5. Tage an ist in den Nierenpfröpfen die Lage der Zellen eine so unregelmässige, vom Typus der Nierenstruktur so abweichende, dass ich das Vorhandensein erhaltener Epithelzellen für diese Zeit für ausgeschlossen halte; zum mindesten sind sie unkenntlich.

Wir sind also m. E. zu dem Schlusse berechtigt, dass die künstlich in die Blutbahn gebrachten hoch differenzierten Parenchymzellen innerhalb weniger Tage (bis zum 5. Tage) zu Grunde gehen.

Damit ist ein Anhalt gewonnen für die Beurteilung der b. progressiven Prozesse.

Die Mitosen in unseren Pfröpfen erregten natürlich unser lebhaftes Interesse, da sie zunächst entschieden zu Gunsten der Ribbert'schen Theorie zu sprechen schienen. Das Wichtigste ist dabei natürlich die Entscheidung, ob sie sich wirklich an den Zellen der eingespritzten Teile

abspielen oder an den Fibroblasten, und im ersten Falle, ob an den eigentlichen Parenchym- oder an Bindegewebs- oder Endothelzellen.

Nach den Ausführungen Hansemann's in seiner Arbeit: »Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen, mit besonderer Berücksichtigung der Geschwulste,« wonach die Mitosen der verschiedensten Gewebsarten sich nach Grösse und Form, Differenzen des Teilungsraumes etc. von einander unterscheiden, war daran zu denken, aus den Kernteilungsfiguren selbst einen Anhalt für die Bestimmung der Zellspecies zu gewinnen. Doch ist das nicht angängig. Wenn auch die Grössen- und Formdifferenzen z. B. zwischen den Mitosen an den kleinen Leukocyten einerseits, Fibroblasten oder Epithelzellen andererseits so beträchtlich sind, dass man niemals die einen für die anderen würde halten können, so sind doch offenbar die Unterschiede der beiden letztgenannten Zellarten unter sich so gering, dass sie höchstens dann zur Entscheidung herangezogen werden könnten, wenn aus einer sehr grossen Anzahl von Mitosen Mittelwerte gewonnen und einander gegenüber gestellt werden könnten. Wir haben aber nicht so sehr viele Teilungsfiguren, oft nur wenige, höchstens bis 8 oder 10 in dem Querschnitt eines Pfortpfes. Wir sind also darauf angewiesen, aus der Lage der Zellen, aus der Art der sie umgebenden Zellen und ähnlichen Momenten Schlüsse auf ihre Natur zu ziehen.

Für die Mitosen an Placentarportpföpfen ist eine Entscheidung aus den schon oben angeführten Gründen nicht möglich gewesen.

Für die Nierenportpföpfe halte ich es für ausgemacht, dass die vom 5. Tage an gesehenen Mitosen sich an Fibroblasten abspielen; oft ist das sehr deutlich, in anderen Fällen zweifelhaft, aber m. E. sehr wahrscheinlich. Am 3. und 4. Tage habe ich den Eindruck gewonnen, dass ein Teil der Mitosen sich thatsächlich an Nierenepithelien abspielt. In Fig. 29, Taf. III, sind Mitosen gezeichnet, die deutlich in einem Tubulus liegen, der freilich im Übrigen nekrotisch ist. Eine Reihe von Bildern — es ist natürlich nicht möglich, sie alle abzubilden — lässt jedenfalls die Deutung als die zwanglosere erscheinen, dass es sich um Epithelzellenmitosen handelt. Dabei sind eben ganz die gleichen Bilder vorhanden, wie man sie bei der Regeneration von Nierenepithelien in Infarcten erhält. Wenn man meine Abbildungen mit den Figuren Jatta's (*Sulla rigenerazione dell' epithelio nel rene sottoposto ad anemia temporanea*) vergleicht (besonders Figur 1 und 3) wird man irgendwelche Unterschiede nicht finden. Und gerade der Vergleich mit den in dieser Arbeit enthaltenen Resultaten hat mir die letzten Zweifel daran benommen, dass thatsächlich Mitosen in den verlagerten Nierenepithelien vorkommen. In manchen Fällen muss die Deutung dagegen zweifelhaft bleiben. Wo die Mitosen in Zügen spindliger

Zellen oder in deutlichen Lagern von Fibroblasten liegen, kann es sich natürlich nur um Fibroblasten handeln.

Sicherlich sind in dem oben angeführten Fall »Leber 2. Tag« die Mitosen auf Leberzellen zu beziehen. Sie liegen in den Gebieten, wo reichlicher wohlerhaltene Zellen vorhanden sind, ihre Lagerung inmitten von Reihen typischer Leberzellen lässt keine andere Deutung zu; andere Zellen kommen innerhalb eines Lobulus ja auch kaum in Frage, und um hineingewucherte Intimazellen des umgebenden Gefäßes kann es sich nicht wol handeln, da die proliferativen Vorgänge an ihnen hier offenbar erst im Anfang stehen.

Es kommen also an den embolisierten Parenchymzellen Mitosen vor. Das ist aber auch die einzige, recht geringfügige Ähnlichkeit dieser Pfröpfe mit den verschleppten Partikeln einer echten Neubildung. Die Zellteilungen finden — soweit unsere Beobachtungen reichen — nur innerhalb einiger Tage in beschränktem Umfange statt. Sie führen nicht zur Bildung spezifischen Gewebes. Das ist nicht gerade überraschend, da wir Anzeichen dafür haben, dass junge, in Teilung begriffene oder eben aus einer Teilung hervorgegangene Zellen gegen ungünstige Ernährungsverhältnisse besonders empfindlich sind — und ungünstig sind diese Verhältnisse in unseren Pfröpfen doch offenbar, wenn auch für das Zustandekommen einzelner Mitosen die Bedingungen erfüllt sind. So sahen wir z. B. in Versuchen, die ich mit Injection von Hodenpartikeln von reifen Kaninchenböcken in die Blutbahn anstellte, dass die in lebhaftester Proliferation begriffenen Hodenepithelien besonders rasch zu Grunde gingen. Ähnliches fand Lubarsch bei Versuchen, die in den »Ergebnissen der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie der Menschen und der Tiere« Abteilung II, S. 304 erwähnt sind. Spritzte Lubarsch Nieren- oder Leberzellen aus sich regenerierenden Stückchen des Organs ein, so trat auch rascher Zerfall der Epithelien ein; in wenigen Fällen konnten noch die in Mitose begriffenen Zellen erkannt werden, in denen, genau wie nach Einspritzung von Hodensubstanz, die Chromatinfäden an Färbefähigkeit erheblich eingebüsst hatten und zum Teil bröckelig erschienen.

Die einzigen Mitosen in unseren Pfröpfen, die es zu einer wirklichen Gewebsbildung bringen, sind eben die Fibroblastenmitosen, deren Ergebnis eben die bindegewebigen Intimaverdickungen der späteren Zeit sind.¹⁾

Für eine Theorie der Geschwulstbildung im Sinne Ribbert's sind

¹⁾ Es soll hier nicht erörtert werden, ob nicht manche der geschilderten hyperchromatischen Figuren auf Mitosen zu beziehen sind, wie Hansemann, Galleotti und Trambusti meinen. Darauf komme ich erst später zu sprechen. Es ist das auch für die hier vorliegende Frage gleichgültig, weil auch, wenn man die hyperchromatische Formen als Mitosen deutet, es sich immer um zu Grunde gehenden Mitosen handeln würde.

diese Versuche also durchaus nicht zu verwerten, um so weniger, wenn wir seine Erklärung von Zellproliferation durch Spannungsverminderung annehmen: denn in unseren Pfröpfen ist ja, wenn irgendwo, sicher anzunehmen, dass die in Frage kommenden Wachstumshemmnisse seitens der mangelnden Zellen durch den weitgehenden Zerfall der letzteren gründlich aus dem Wege geräumt sind, und damit würden diese Mitosen an spezifischen Elementen ja zur Genüge erklärt sein.

Was die Fibroblastenwucherung anlangt, so ist noch zu erwähnen — dieser Punkt ist oben schon berührt — dass diese Zellen oft in die praeformierten Räume der Harnkanälchen oder in die langgestreckten Lücken einwuchern, die durch das Absterben und die Volumabnahme der Kanälchen frei werden. Sie erzeugen damit geradezu cylindrische oder röhrenförmige Gebilde, deren Ähnlichkeit mit geschädigten Tubulis oben erwähnt wurde. Gemäss der bekannten Neigung der Endothelzellen, Riesenzellen zu bilden, kommt es auch hier nicht selten zum Auftreten grosser, ovalkerniger Langhans'scher Riesenzellen, die schon in dem Fall »Niere 4. Tag« gefunden werden (s. Tafel III). Es ist also in allen Fällen von Parenchym-injectionen das Endergebnis stets, dass trotz vorübergehenden Versuchs einer Proliferation die embolisierten Zellen ziemlich rasch zu Grunde gehen, und der Pfropf nach Art eines Thrombus organisiert wird.

Es wurde oben mehrfach darauf hingewiesen, dass die eingespritzten Knochenmarkspartikel im Wesentlichen dasselbe Schicksal erleiden. Eine interessante Beleuchtung würden alle diese Ergebnisse erfahren, wenn die intravitale Entstehung der spontanen Knochenmarksembolie unzweifelhaft bewiesen würde. Dann hätten wir Pfröpfe, die nach wochenlangem Verweilen in der Blutbahn nicht zerfallen, nicht organisiert werden, sondern vielleicht sogar weiterwachsen. Da nun Pfröpfe desselben Gewebes, einem anderen Tiere entnommen und nach allerlei Manipulationen eingespritzt, in kurzer Zeit zu Grunde gehen, so hätten wir an diesem Verhalten den strikten Beweis dafür, dass die Erscheinungen, die wir an künstlich eingespritzten Partikeln beobachten, durchaus keine Schlüsse darauf zulassen, wie sich dasselbe Gewebe bei einer Verlagerung und Embolisierung innerhalb desselben Tierkörpers verhalten würde. Schon das muss uns abhalten, unsere Resultate etwa gegen Ribbert's Theorie verwerten zu wollen, weil sie nicht dafür sprechen.

B. Einspritzungen von Knorpelstückchen in die Vena jugularis.

Die Injectionen embryonaler Knorpelsubstanz, die wir endlich auch noch vornahmen, wurden nicht zu dem gleichen Zwecke angestellt, wie es von Zahn und Leopold geschehen ist. Diese Forscher haben durch

ihre Versuche vor Allem die Frage zu entscheiden gesucht, ob verlagertes embryonales Knorpelgewebe auch in einem fremden Organismus zu wachsen vermag, und diese Frage ist durch das Ergebnis ihrer Versuche, in denen es zu einer Vergrößerung der Knorpelstücke bis auf das 2—300fache kam, im bejahenden Sinne entschieden worden.

Wenn wir nach den Versuchen mit Parenchymzelleninjectionen auch noch solche mit Knorpelstückchen vornahmen, so geschah das deswegen, weil nach den oben entwickelten Ergebnissen unserer Versuche aus zwei Gründen von der Injection von Knorpelzellen mehr zu erwarten war: 1. sind die Knorpelzellen wenig hoch differenzierte Gewebszellen, die keine besonderen Anforderungen an das Nährmaterial stellen; 2, sind sie durch ihre Kapsel gegenüber den zerstörenden Einflüssen besser geschützt, als die nackten Leber-, Nieren- und Placentarzellen.

Es wurden deswegen zunächst auch Knorpelstücke erwachsener Tiere injiziert (Rippenknorpel). Nach 14 Tagen wurde in einigen Fällen nichts von den Knorpelstückchen in Lungengefäßen gefunden; in einem Falle, wo besonders viel Material injiziert war, wurde noch Knorpelsubstanz ziemlich gut erhalten, aber ohne Mitosen gefunden. In einem Falle (Kan. XVIII), wo Stückchen von Knorpel einer Femurepiphyse injiziert waren und das Tier nach 8 Tagen gestorben war, sahen wir in ziemlich zahlreichen Stückchen neben ganz kernlosen viele durchaus wolerhaltene Zellen mit runden, gut gefärbten Kernen; Mitosen sind hier deutlich, aber sehr spärlich vorhanden. Ein gleiches Ergebnis hatte ein Versuch, wo ein Knorpelstück von $\frac{1}{2}$ ctm. Durchmesser in die vordere Augenkammer desselben Tieres verlagert wurde; Befund nach 10 Tagen: das Stück erheblich verkleinert, vorwiegend regressive Metamorphosen in den Zellen, spärlich erhaltene Knorpelinseln, in denen an 2 Stellen Monasterformen gefunden wurden.

Die übrigen Versuche, von denen ich zunächst eine kurze Aufzählung folgen lasse, sind mit embryonalem Material oder Knorpel von ganz jungen Tieren (bis zu 8 Tagen) unternommen worden. Bei einer Anzahl dieser Versuche wurde die Frage berücksichtigt, ob das Wachstum verlagelter Teile durch Beeinflussungen des Gesamtorganismus verstärkt werden könnte. Ich erwähne das schon an dieser Stelle, um diesbezügliche Notizen in der folgenden Aufzählung verständlich zu machen. Es handelt sich dabei um Schädigungen des Gesamtorganismus durch Hunger, durch chronische Eiterungen (nach Terpentinölinjectionen) und durch Gifte, die vornehmlich blutkörperchenzerstörend wirken. (Toluylendiamin, Glycerin).

Im Folgenden sind nur diejenigen Versuche aufgezählt, bei denen die Tiere länger als einen Tag am Leben blieben, und bei denen Knorpelstücke in Lungengefäßen gefunden und untersucht wurden.

Kaninchen XXXV erhält am Tage nach der Einspritzung von Knorpel-

stückchen eines jungen Tieres 0,3 gr. Toluylendiamin unter die Haut; stirbt am 3. Tage nach der Operation. Knorpelstücke teils wenig, teils hochgradig degeneriert, u. a. die unten beschriebenen 3 Degenerationstypen vertreten. In manchen Stücken gar keine Zellkerne mehr erhalten; keine Mitosen. Näheres s. u.

Kaninchen XXXIII erhält Rippenknorpel injiziert, gestorben nach 5 Tagen. Zahlreiche Knorpelzellen wol erhalten (s. Tafel IV, Fig. 42), andere am Rande und im Innern kernlos. Mitosen nicht selten, bis zu drei in einem Querschnitt des kleinen Pfropfes. Sie liegen meist inmitten von ziemlich gut erhaltenen Zellen, gelegentlich auch am Rande von nekrotischem Gewebe, sowol im Innern der Stücke, als nahe der Oberfläche. In einem anderen Pfropf fast alle Zellen kernlos, ganz nekrotisch, keine Mitosen.

Kaninchen XXIX lebt 6 Tage nach Injection von Rippenknorpel aus einem ebegeborenen Jungen. Knorpelzellen zum grössten Teil vorzüglich erhalten, nur am Rande der Stücke chromatinfreie Zellen und etliche hyperchromatische Kerne (s. Taf. III, Fig. 31), keine Mitosen gefunden.

Kaninchen XXXVI erhält Material von demselben Jungen eingespritzt, wie Kan. XXXV, lebt 11 Tage; 3 mal 0,2—0,3 gr. Toluylendiaminsubstanz injiziert. Ein Stück fast ganz nekrotisch, enthält Zellen mit denselben tropfenförmigen Gebilden, wie Stück 3 und 4 von Kaninchen XXXV (nähere Beschreibung s. unten, 3. Typus der Degenerationsformen), andere Stücke enthalten grösstenteils gut erhaltene, in den peripheren Zonen nekrotische Zellen. Keine Mitosen gefunden.

Kaninchen XXI: Rippenknorpel zur Injection benutzt, stirbt nach 15 Tagen. Der grössere Teil der Knorpelhöhlen enthält nur ungefärbte Zellreste, meistens hellen Bläschen ansitzend, die etwas grösser als ein Knorpelzellkern sind. In den übrigen Zellen leidlich wolerhaltene Kerne oder geschrumpfte Kerne, die solchen Bläschen kuppen- oder haubenförmig aufsitzen. Vereinzelt Mitosen.

Kaninchen XXXI: Zahlreiche Rippenknorpelstücke von einem ebegeborenen Jungen eingespritzt; es hungert einmal 4, zweimal 3 Tage, stirbt nach 17 Tagen. Zahlreiche Stücke untersucht, ein schmaler peripherer Saum mit ungefärbter Zwischensubstanz enthält meist farblose Zellen, nach innen zu manchmal Zellen mit hyperchromatischen Kernen (Tafel III, Fig. 32); im Innern der Stücke ist die Zwischensubstanz rötlich gefärbt; die Kerne sind erhalten, zeigen aber meist Schrumpfsformen (klein, stark gefärbt, unregelmässig contouriert). Mitosen nicht gefunden.

Kaninchen IX lebt 22 Tage nach Injection von embryonalen Knorpel. Es wurden 3 Stückchen untersucht, die im Wesentlichen dieselben Verhältnisse zeigten: der grösste Teil der Kerne gut gefärbt, in einem Stück ziemlich ausgedehnte Nekrose, von der jedoch an einem Ende ein halbmondförmiger,

am anderen ein rundlicher Bezirk frei bleibt. Im Gebiet der erhaltenen Zellen ziemlich reichliche Mitosen, in jedem Schnitt etliche, manchmal mehrere in einem Gesichtsfeld.

Am Ende eines der Pfröpfe ist das Gefässlumen eine Strecke weit von zahlreichem Granulationsgewebe erfüllt.

Kaninchen XXXVII (6mal 2,5—4,5 ccm. Glycerin subcutan) und XXVIII (31 und 33 Tage): fast alle Zellen kernhaltig, nichts Besonderes, spärlich verklumpte Mitosen.

Katze 9: zahlreiche Rippenknorpelstücke einer 4½ Wochen alten Katze eingespritzt; künstliche Abscessbildung durch Terpentinölinjection; stirbt nach 18 Tagen. Viele Knorpelzellen wolverhalten, die anderen ganz farblos. Keine Mitosen. (Das Tier wurde offenbar zu spät seciert.)

Hund 7 und 8 erhalten Knorpelstücke von einem 6 Tage alten Hunde. 7 lebt unter normalen Verhältnissen weiter, 8 bekommt eine grössere Zahl Terpentineinspritzungen, die in der ersten Zeit (zuletzt nicht mehr) grosse Abscessbildungen zur Folge hatten. Nach 87 Tagen beide getötet: es fanden sich kleine Knorpelinseln in Lungenarterien, die spärlich — fast nur in den peripheren Schichten — Mitosen enthielten. Die centralen Partien sind entweder ganz kernlos oder zeigen geschrumpfte (s. o. Typus 2) oder normale Kerne.

Später wurden von Herrn Prof. Lubarsch noch folgende Versuche angestellt:

Kaninchen A. erhält kleine Stückchen von dem Femurepiphyseknorpel eines ca. 14 Tage alten Embryos in die vordere Augenkammer; nach 21 Tagen getötet. Auch hier finden sich 1. vorwiegend in peripheren Partien gelegene absterbende und abgestorbene Knorpelzellen. (Kernlosigkeit, Kernzerfall etc.), 2. gut erhaltene, unveränderte Knorpelzellen und 3. reichlich Mitosen, die sich am meisten in den inneren Teilen des Stücks, z. T. aber auch in den peripheren Partien finden.

Kaninchen B. gleicher Versuch. Tier nach 25 Tagen getötet, gleicher Befund Degenrationserscheinungen nicht so reichlich, Mitosen etwas spärlicher, aber in sehr diffuser Anordnung.

Das Hauptaugenmerk war natürlich bei diesen Versuchen auf proliferative Vorgänge gerichtet, und zwar wesentlich auf das Verhalten von Mitosen, ihre Häufigkeit und ihre Lage innerhalb der Stücke. Leider wurde dieser Teil der Beobachtungen vielfach beeinträchtigt durch den unzeitigen Tod der Tiere, die an intercurrenten Krankheiten während der Nacht starben, so dass die Section oft erst eine Reihe von Stunden nach dem Tode erfolgen konnte. Für die Beurteilung der Mitosen kann ich daher nur die Fälle verwerten, wo die Tiere von mir getötet wurden oder bei

spontan gestorbenen Tieren die Section rasch nach dem Tode gemacht wurde, oder der zufällige Befund von Mitosen an irgend welchen Stellen der Lunge zeigt, dass noch nicht zu lange Zeit seit dem Tode vergangen war.

Daneben nahmen die Degenerationen der Knorpelzellen, insbesondere ihrer Kerne, unsere Aufmerksamkeit in Anspruch, von denen sich einige prägnante Typen aufstellen liessen, die im Folgenden zunächst ihre Beschreibung finden sollen.

Vorher aber möchte ich noch feststellen, welche Befunde an Knorpelzellen ich dem Formenkreis der Degenerationen nicht einreihen möchte.

Mikroskopiert man ein Stück Rippen — oder Xyphoideus — Knorpel, das nach der oben angegebenen Methode mit Formalin fixirt wurde, oder die Bronchialknorpel, die sich mit embolisierten Knorpelstückchen im selben Präparat fanden, so trifft man 1. in der Peripherie Zellen mit annähernd homogenem Protoplasma, das die Knorpelhöhle ausfüllt und einen bläschenförmigen Kern einschliesst, dessen Chromatin in Form feiner Fäden und kleiner Körner eine ziemlich gleichmässige Verteilung zeigt und dem Kerne im Ganzen eine blassrote Färbung verleiht. Weiter nach innen trifft man 2. Zellen, die wesentlich von dieser Form abweichen. Das Protoplasma füllt oft die Knorpelhöhle nicht ganz, oft nur zum geringen Teile aus; es ist nicht homogen, sondern zeigt grössere und kleinere Vacuolen in verschiedener Menge, und besonders häufig besteht es aus einem Netzwerk gröberer und feiner Balken und Fäden; die Kerne sind kleiner, unregelmässig contouriert, zuweilen fast sternförmig, oft völlig homogen, und dunkler gefärbt; nicht selten enthalten sie Vacuolen, häufiger noch liegt ihnen eine grössere Vacuole an, von der sich schwer sagen lässt, ob sie zum Kern oder zum übrigen Zelleib gehört. Ihr sitzt dann der stark abgeplattete Kern oft nur noch als helm- oder kappenförmiges, auf dem Durchschnitt halbmondförmiges Gebilde auf. Oder aber der Kern ist in zwei Teile zerfallen, deren jeder einer gemeinsamen Vacuole als Kappe aufsitzt. Auch ohne dass Vacuolen vorhanden sind, kann die verschleppte Zelle in Halbmondform der Knorpelhöhlenwand anliegen, der Kern zeigt dabei dieselbe Form.

Mit dieser Schilderung ist der Formenkreis der Knorpelzellen nicht erschöpft, doch halte ich ein näheres Eingehen darauf für unsere Zwecke für unnötig.

Da diese Formen sich in frischfixierten, anscheinend gesunden Knorpelteilen finden, ist natürlich mit Sicherheit anzunehmen, dass sie, soweit ihr Aussehen von dem sub 1 geschilderten nicht abweicht, durch ungenügende Fixierung entstandene Kunstprodukte sind, zumal sie, wie gesagt, in der Peripherie fehlen und der Knorpel vermutlich für unsere Fixierungsflüssigkeiten nicht gut durchgängig sein wird. Ähnliche Be-

obachtungen haben schon andere Autoren, so besonders Solger, an Knorpel, der in Alcohol fixiert war, gemacht.

Wie dem auch sein mag, ich werde die bisher beschriebenen Formen in die folgende Schilderung nicht als Degenerationsformen aufnehmen; sie finden sich zwar oft an den eingespritzten Knorpelstücken, doch dürften sie hier auf dieselben Ursachen zurückzuführen sein, wie beim frisch-fixierten Knorpel. Ich beschränke mich daher auf Zellformen, die sich in direct dem Tierkörper entnommenem Knorpel meines Wissens nicht finden, die ich also für eine Folge der veränderten Situation unserer eingespritzten Knorpelstücke halte.

Dazu bemerke ich, dass die im Folgenden beschriebenen 3 Typen sämtlich schon in einem Falle ausgeprägt waren, wo das Kaninchen die Injection zahlreicher Knorpelstücke nur um 3 Tage überlebt hatte.

1. Typus: Chromatokinetische Processe. In Zellen, die ihrer peripheren Lage noch den oben sub 1. beschriebenen entsprechen, zeigt ein grosser Teil der Kerne seine runde Form unverändert, aber das Chromatin ist anders angeordnet und meist allem Anschein nach stark vermehrt. Es ist zum Teil der Wand in Form von Körnern oder Anschwellungen eingelagert, zum Teil bildet es mittelgrosse Körner im Innern, die oft durch Fäden mit einander und der Wand verbunden sind. (Fig. 31 u. 32, Taf. III).

Diese Figuren gleichen also in hohem Maasse denjenigen, die Schmaus als hyperchromatische Formen der Karyorrhesis abbildet (Virch. Archiv Band 138, Suppl.-Heft, Tafel 1). Dass wir derartige Bilder ebenfalls in verlagerten Nierenstücken fanden, ist oben erwähnt. Doch ist zu bemerken, dass so hochgradige Chromatinvermehrungen, wie an Nierenzellen, im Knorpel nicht gefunden wurden; immerhin sind sie ja auch hier ausgeprägt genug.

Diese Hyperchromatose an Knorpelkernen scheint mir nach zwei Richtungen beachtenswert. Erstens bezüglich der Entstehung der Hyperchromatose. Klebs und Andere sprachen die Ansicht aus, dass die Vermehrung des Chromatins in untergehenden Zellen zurückzuführen sei auf das Einwandern von Leukocyten, deren Chromatin sich mit dem der betreffenden Kerne vereinige. Durch diesen Zuwachs sollte nach Klebs der Kern zur Proliferation angeregt werden. Von solchem Einwandern von Leukocyten durch die Knorpelsubstanz kann keine Rede sein. Daher bildet mein Befund eine Bestätigung der Ansicht von Schmaus, wonach die Hyperchromatose ohne Zuthun von aussen lediglich durch Umlagerungsprocesse innerhalb des Kernes zustande kommt.

Zweitens wären unsere Befunde zu verwerten für die Frage nach dem Schicksal hyperchromatischer Kerne. Sie wurden als Stadien der Proliferation (Klebs, Arnold u. A.) sowohl, als der Degeneration (Schmaus, Lubarsch

u. A.) aufgeführt. Wenn ein Vergleich gestattet ist zwischen den Knorpelstücken, die frisch, nach einem 3tägigen und nach längerem Verweilen in Lungenarterien untersucht wurden, so weisen unsere Befunde im Allgemeinen darauf hin, dass die Hyperchromatose in das Gebiet der degenerativen Vorgänge hineingehört. Wir finden sie reichlich gerade in solchen Stücken, die keine oder nur geringe Wucherungsvorgänge aufweisen, vielmehr im Ganzen als untergehende anzusehen sind (z. B. bei Injection von Knorpelstücken erwachsener Tiere) und auch, wo sie sich in gut erhaltenen oder stark wachsenden Partien vorfinden, zeigen sie räumlich keine Beziehungen zu den proliferirenden Elementen, so dass wir aus unseren Befunden keine Stütze für die Annahme gewinnen können, dass die Hyperchromatose auch zu progressiven Vorgängen führen kann. Freilich ist es nicht ganz ausgeschlossen, dass manche Formen der Hyperchromatose, die auch in der ganzen Anordnung des Chromatins mehr an Karyomitosen erinnern, von asymmetrischen Karyokinesen herrühren, wie Hansemann, Galeotti und vor allem auch Trambusti annehmen. Diese Formen stimmen aber gerade mit allen denen, die wir in den embolisierten Knorpelstückchen fanden, nicht überein, so dass nicht daran gedacht werden kann, in unseren Befunden den Beweis für die Proliferation der Knorpelstücke zu sehen. Übrigens ist es auch weder sicher bewiesen, dass die mitosenähnlichen hyperchromatischen Formen wirklich von asymmetrischen Mitosen abstammen, noch erscheint es begründet, den Begriff der Hyperchromatose ausschliesslich für solche Formen zu reservieren, wie Trambusti will. Dass man bezweifeln kann, ob wirklich bei gewissen Formen von Hyperchromatose asymmetrische Mitose vorliegt, geht z. B. aus Befunden von Lubarsch hervor, der neuerdings in Fällen von pseudomembranöser Gastritis ungemein zahlreiche solche Formen in den Epithelzellen des Magens fand, aber trotz vielen Suchens in den Zellen keine Centrosomen nachweisen konnte.

Eine andere Frage, ob nämlich die Hyperchromatose bereits eine irreparable Störung des Kernlebens darstellt, könnte man geneigt sein, nach unseren Befunden in dem Sinne zu beantworten, dass sich die Umlagerung und Veränderung der Chromatinteilchen wieder zurückbilden kann. Denn, während man gerade in den früheren Stadien reichlich hyperchromatische Formen in den peripheren Teilen zu sehen bekommt, fehlen sie nach Ablauf längerer Fristen fast ganz, um wieder normalen Formen Platz zu machen. Aber freilich ist auch diese Beobachtung kein stricter Beweis, da es sich ja stets um verschiedene Fälle handelt und es keineswegs sicher ist, dass die normalen Kerne der späteren Stadien jemals hyperchromatisch gewesen sind.

2. Typus: Kernschrumpfung mit Verfärbung.

In etlichen Stücken zeigt ein grosser, oft der bei weitem überwiegende Teil der Zellenkerne, die nur $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ so gross sind, wie die gewöhnlichen Knorpelzellkerne (Fig. 41, Tafel IV) diese Veränderung.¹ Sie fallen ohne Weiteres auf durch ihre intensive Färbung, die bei Anwendung von Jodhämatoxylin von der gelblich roten Färbung aller anderen Kerne stark abweicht. Ihre Farbe ist grauschwärzlich mit einer verschieden starken Beimischung von violett, oft aber rein schwärzlich. Dass es sich dabei etwa um ein Kunstprodukt handelte, das durch Verderben des Farbstoffes bedingt wäre, ist dadurch ausgeschlossen, dass die übrigen Kerne der Präparate, ja ein Teil der Knorpelkerne in demselben Stück die gewohnte Tinction aufweisen. Meines Erachtens lassen sich diese Formen nur erklären durch eine Schrumpfung der Kerne mit einer chemischen Umwandlung des Chromatins, durch welche seine Färbung mit Jodhämatoxylin stark verändert wird. Die Intensität der Färbung erklärt sich ungezwungen aus der Kleinheit der Kerne, deren Volumen auf $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{60}$ verringert ist, wenn wir den Durchmesser auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ verkleinert finden. Natürlich wird dabei die Concentration der färbbaren Substanz eine sehr bedeutende, wenn sie nicht selbst an Menge stark abnimmt. In manchen Fällen ist die Färbung eine weniger intensive, in anderen sind die Kerne nur noch matt grau gefärbt, so dass also im weiteren Verlauf dieses Processes ein Untergehen des veränderten Chromatins anzunehmen ist.

3. Typus: Umwandlung des Chromatins in reichliche, schwärzlich-violette Tropfen.

Eine Reihe von Knorpelhöhlen enthält eine grosse Menge verschieden grosser Tropfen von dunkelvioletter, fast schwarzer Färbung, die die ganze Höhle ausfüllen, so dass nichts mehr von der eigentlichen Zelle zu sehen ist (Fig. 36. Taf. IV). In anderen Knorpelhöhlen ist die Zahl dieser tropfenförmigen Gebilde spärlicher, so dass der übrige Zelleib zum Teil oder ganz erkennbar ist. In sehr vielen Höhlen ist von starkgefärbter Substanz nichts zu sehen, die Zelle füllt nur einen Teil der Knorpelhöhle aus, ihr Kern ist nicht mehr deutlich differenziert, das Protoplasma von grobfädiger Beschaffenheit. Zwischen dieser und den erst beschriebenen Formen sind alle Übergänge vorhanden, in denen eine Abnahme, nicht nur der Zahl, sondern auch der Grösse und Färbungsintensität in allen Graden sich zeigt.

Da neben diesen tropfenförmigen Gebilden, auch wenn sie nur spärlich vorhanden sind, rot gefärbtes Chromatin niemals nachweisbar ist, so ist anzunehmen, dass jene erst beschriebenen Formen mit vielen Tropfen die frühesten Stadien in der beschriebenen Reihe darstellen.

Dass es sich bei diesen Bildern um verschiedene Stadien desselben Processes handelt, ist wol nicht zu bezweifeln. Und zwar halte ich die zuerst beschriebenen Formen unter den von uns gesehenen für Repräsen-

stanten eines früheren Stadiums, als die zuletzt angeführten. Ich glaube den Process folgendermaassen erklären zu sollen:

Das Chromatin des der Nekrose verfallenen Zellkerns geht eine Verbindung ein mit einer anderen Substanz, wodurch ein Körper entsteht, der an Masse das frühere Chromatin wohl um das 20fache übertrifft, sehr stark färbbar ist, aber eine andere mikrochemische Reaction giebt, als das ursprüngliche Chromatin: er färbt sich mit Jodhämatoxylin grauschwärzlich mit einer violetten Nüance. Welcher Art jene Substanz ist, mit der das Chromatin diese Verbindung eingeht, können wir nicht sagen, nicht einmal ob sie dem Kern oder dem übrigen Zellleib entstammt. Denn frühere Stadien, wo etwa noch ursprüngliches Chromatin vorhanden und eine spärliche Ausbildung unserer Tropfen zu sehen gewesen wäre, konnten wir nicht beobachten. Dass diese massenhaft gebildete Substanz flüssig ist, wird aus ihrer Tropfenform wahrscheinlich.

Im weiteren Verlauf des Processes nun findet eine Auslaugung oder eine chemische Umsetzung dieser Substanz statt, vielleicht auch beides, jedenfalls verringert sich sehr bald Zahl, Grösse und Färbungsintensität der Tropfen. Bei diesem Auflösungsprocess mag ein Teil der gefärbten Substanz sich dem Protoplasma des Zellrestes in diffuser Weise mittheilen, denn häufig zeigt es eine schwache, verwaschen violett-graue Farbe.

Die beschriebenen Degenerationsformen finden sich nur in der ersten Zeit, zuletzt bei einem Tier, das 11 Tage nach der Operation gelebt hatte. In späterer Zeit lässt sich daher bei Befunden chromatinloser Knorpelzellenreste nicht mehr angeben, auf welche Weise ihr Chromatin zu Grunde ging.

Übrigens gehen alle diese Processe mit sehr verschiedener Schnelligkeit vor sich, so dass wir am 11. Tage bei Kaninchen XXXVI, das von demselben Jungen Material erhielt, wie Kan. XXXV noch Zellen des 3. Typus mit mehreren grossen dunklen Tropfen fanden, während bei Kaninchen XXXV vom 3. Tage schon eine grosse Anzahl Zellen fast oder gar keine violette Substanz mehr aufwies.

Wahrscheinlich erscheint mir, dass in sehr vielen Fällen der Chromatinverlust des Kerns vor sich geht unter Bildung von Figuren, ähnlich denen, die im Anfang dieses Abschnittes als Befunde im frisch fixierten Knorpel angeführt wurden. Denn zu allen Zeiten finden wir Knorpelstücke, die neben wohl erhaltenen Zellen und einer Zahl chromatinloser Zellreste derartige Figuren enthalten, aber keine andere Degenerationstypen. Es lässt sich das aber schwer entscheiden, weil bei der Schwierigkeit einer vollständigen Fixierung sich nicht wohl sagen lässt, was von solchen Erscheinungen als Degeneration, was als Folge ungenügender Fixierung zu betrachten ist.

Auffallend ist, dass alle diese Prozesse nicht nur mit sehr verschiedener Geschwindigkeit ablaufen, sondern auch anscheinend ganz unregelmässig sich in den verschiedenen Stücken in derselben Lunge finden. Als Beispiel dafür wähle ich das nach 3 Tagen gestorbene Kaninchen (N. 35), dessen verschiedene Knorpelstücke uns die obigen 3 Typen aufweisen. Es wurden davon 9 Stücke untersucht. Stück 1 enthält in etwa $\frac{4}{5}$ der Knorpelhöhlen Zellen vom 2. Typus, im Übrigen meist wohlerhaltene Zellen, Stück 2 von denselben Arten etwa je die gleiche Anzahl.

Stück 3 und 4 zeigen die Mehrzahl der Knorpelhöhlen mit chromatinlosen Resten, die übrigen mit Zellen des 3. Typus angefüllt. In Stück 5 und 9 ist die überwiegende Masse der Zellen ebenfalls chromatinlos, der kleine Rest zeigt Formen, wie sie auch an frisch fixierten Knorpeln gesehen wurden.

In Stück 6, 7 u. 8 dagegen ist die Mehrzahl der Zellen wohlerhalten, von den 3 Typen nur der erste in den periphereren Teilen vertreten, der auch in den anderen Stücken, ausser 3 und 4, gelegentlich vorkommt.

Ähnliches sahen wir in späteren Fällen: oft liegen fast ganz kernlose Stücke neben den besterhaltenen. Daraus ergibt sich die Warnung, bei diesen Untersuchungen niemals einzelne Befunde zu verallgemeinern. Deshalb würde es auch zwecklos sein, hier alle Befunde bei den 14 Tieren einzeln zu beschreiben. Es genügt, wie ich glaube, nach dem Mitgeteilten der Hinweis, dass fast bei allen Knorpelstücken, die untersucht wurden, ein — bald grosser, bald kleiner — Teil der Zellen degeneriert ist. Präzisere Regeln lassen sich m. E. darüber nicht aufstellen.

Was nun die progressiven Prozesse an den aus Embryonen und jungen Tieren entnommenen Knorpelstückchen anlangt, so sehen wir namentlich auch aus dem Vergleich unserer Versuche mit intravenöser und intraocularer Injection, dass die Wucherung innerhalb der Blutbahn lange nicht so mächtig ist, wie in der vorderen Augenkammer (Leopold) und in der Niere (Zahn). Von einer einigermaßen lebhaften Proliferation kann eigentlich nur in dem Falle Kaninchen IX (nach 22 Tagen) die Rede sein (vergl. Fig. 37, 38, 39, 42 u. 43, Tafel IV). In einer Reihe von Fällen wurden nur spärliche Mitosen gefunden, in anderen gar keine (ob für die letzteren stets Verspätungen der Section verantwortlich zu machen sind — Section am Morgen nach dem am Abend erfolgten Tod — das lässt sich leider nicht mehr mit irgend welcher Sicherheit entscheiden, doch ist es kein Zweifel, dass in manchen Fällen dieser Umstand von Bedeutung gewesen ist).

Bei den älteren Versuchen, die zu Zeiten angestellt waren, in denen man die Mitosen noch nicht kannte, haben natürlich Beobachtungen über das örtliche und zeitliche Vorkommen der Mitosen nicht gemacht werden

können. Das hofften wir bei unseren Versuchen nachholen und so Näheres über die Art des Wachstums der Knorpelstückchen mitteilen zu können. In Folge der Spärlichkeit der Mitosen in den meisten unserer Fälle sind wir aber leider nicht in der Lage, viel darüber zu sagen.

Wir sehen die Mitosen während eines langen Zeitraums vorkommen: zuerst fanden wir sie am 4., zuletzt am 87. Tage; am reichhaltigsten am 22. Tage. Würde man aus diesen wenigen Daten Schlüsse ziehen wollen, so würde die Proliferation im Ganzen eine langsame sein, aber sich über eine lange Zeit erstrecken; am stärksten wäre sie nach einigen Wochen. Diese Resultate würden sich mit dem decken, was nach den älteren Versuchen zu erwarten war. Über den Ort der Mitosen kann ich nur sagen, dass sie an jeder Stelle, wo sich erhaltene Knorpelzellen finden, getroffen werden können: ganz im Innern der Stücke, umgeben von wohlerhaltenen Zellen; am Rande kernhaltiger Partien in nächster Nachbarschaft kernloser Teile; in kleinen Inseln von einigen wenigen kernhaltigen Zellen, die von lauter nekrotischem Material umgeben sind. Kurz, irgend ein constantes Raumverhältnis zwischen den Mitosen und den absterbenden oder toten Knorpelzellen konnte nicht festgestellt werden.

Immerhin scheint die Wucherung erst dann aufzutreten, wenn sich an anderen Zellen regressive Veränderungen abspielen. Aber dies ist nicht die einzige Ursache der Wucherung. Die Wucherung ist viel mächtiger, als bei den Parenchymzellen, sie hält vor allem viel länger an, und auch dort, wo wir keine Mitosen finden, sehen wir doch meistens, dass sich die Zellen lange Zeit sehr gut gehalten haben. Auch können wir, wie das schon Zahn betont hatte, mit Sicherheit ein Wachstum der embolisierten Stücke daraus erschliessen, dass ihre Oberfläche in den Lungengefässen stets eine abgerundete glatte ist (siehe Fig. 42), während doch die in gewaltsamer Weise vor der Injection zerkleinerten Zellen eine unregelmässige Oberfläche besaßen. — Gerade dadurch unterscheiden sich auch die embolisierten Stückchen embryonaler von den erwachsenen Tiere, bei denen, auch wenn vereinzelt Mitosen entdeckt wurden, die Oberfläche niemals vollkommen glatt und rundlich erschien.

Wollen wir die Versuche mit embryonalem Material vergleichen, mit denen, wo Knorpel erwachsener Tiere eingespritzt wurde, so ist Vorsicht geboten. Es ist zu berücksichtigen, wie ausserordentlich variabel die Befunde selbst bei einem und demselben Tiere waren (vergl. den ausführlichen Bericht über Kaninchen XXXV und die Angabe über Kaninchen XXXIII — in einem Stück Mitosen, ein anderes fast nekrotisch); ferner, dass auch bei Verwendung von embryonalem Material manchmal keine Mitosen, in anderen Fällen überhaupt keine Knorpelstückchen gefunden wurden; und dass nach etlichen Wochen oft die Mehrzahl der Stückchen überwiegend

kernhaltige Zellen enthielt, während schon nach wenigen Tagen Stücke gefunden wurden, in denen kaum eine einzige Zelle wolerhalten war. Eine sichere Grundlage zu einem solchen Vergleiche könnte nach diesen Erfahrungen nur durch grosse Versuchsreihen gewonnen werden.

Wenn aber auch unsere Befunde nicht an einem sehr grossen Material gewonnen sind, so scheinen sie uns doch im Wesentlichen eindeutig zu sein und völlig mit dem übereinzustimmen, was bereits von Leopold und besonders von Zahn in zahlreichen Versuchen festgestellt ist: dass nämlich embryonaler Knorpel bei den Verlagerungsversuchen sich anders verhält, wie Knorpel erwachsener Tiere.

Freilich zeigen gerade unsere Versuche auch einige Punkte der Übereinstimmung. Auch Knorpel erwachsener Tiere geht nicht unmittelbar und rasch zu Grunde und auch er nicht, ohne wenigstens vereinzelte Wucherungserscheinungen darzubieten. Auch darin liegt eine bemerkenswerte Übereinstimmung, dass auch in den verlagerten embryonalen Knorpelstückchen regressive Vorgänge nicht fehlen; im Ganzen zeigt sich aber der principielle Unterschied, dass der injicierte Knorpel erwachsener Tiere nach wenigen Wochen schon stark resorbiert wird, ohne andere, als höchstens mikroskopische Wucherungsvorgänge aufzuweisen, während embryonaler Knorpel sich viel länger hält und meistens reichlichere, in einzelnen Fällen sehr viel stärkere Wucherungserscheinungen darbietet.

Wollen wir aus diesem Verhalten trotz der relativ geringen Zahl der Fälle einen Schluss ziehen — und es erscheint das nicht so unstatthaft, weil unsere Beobachtungen mit denen anderer Untersucher übereinstimmen — so kann es nur der sein, dass nicht die Verlagerung allein die Ursache der Wucherung sein kann. Das spräche also gegen Ribberts Thorie. Es ist nach dem, was wir fanden, auch unter gleichen Versuchsbedingungen nicht gleichgültig, ob embryonales oder erwachsenes Zellmaterial verlagert wird, wie Ribbert meint. Das embryonale Material erweist sich, selbst unter ungünstigen Bedingungen, entschieden widerstandsfähiger, als erwachsenes, und zwar wol deshalb, weil es 1. als noch nicht völlig differenziertes Gewebe anpassungsfähiger und 2. mit weit grösserer Proliferationskraft begabt ist. Auch die Thatsache, dass sich die gewachsenen Knorpelinseln innerhalb der Blutbahn, selbst ohne zu proliferieren, lange intact erhalten können, entspricht mehr unseren Erfahrungen über die Verlagerung embryonalen Gewebes beim Menschen. Hier können sogar die Keime Jahre und Jahrzehnte lang liegen bleiben und sich erhalten, ehe sie zu erheblichem Wachstum gelangen. (Adenomyome des Uterus, Rhabdomyome, Struma suprarenalis etc.)

Wenn bei den Tierversuchen nach den Erfahrungen von Zahn und Leopold die gewucherten Knorpelstücke schliesslich vollkommen resorbiert

werden, so liegt das wohl daran, dass die Bedingungen der Tierversuche viel zu grobe sind, als dass sie mit den feinen Experimenten des Natur verglichen werden könnten. Schon der Umstand, dass die embryonalen Zellen erst einem andern Individuum entnommen werden müssen, kann für das schliessliche Schicksal der Zellen von Bedeutung sein.

Jedenfalls weisen aber auch unsere Befunde darauf hin, dass die Verlagerung embryonaler Zellen bei sonst gleichen Versuchsbedingungen viel eher zu geschwulstähnlichen Bildungen führen kann, als die ausgebildeten Zellen.

Die Versuche schienen somit auch für die Frage der Metastasenbildung nicht ohne Interesse. Hier stehen sich bekanntlich 2 Anschauungen gegenüber: die eine, von den meisten Pathologen acceptierte Ansicht, will die Ursache der Metastasenbildung in einer Steigerung der Wachstumsfähigkeit der Geschwulstzellen sehen, während die andere sie durch eine Abnahme der normalen Widerstände des Körpers erklären will (Conheim und Maass, Lubarsch). Obgleich die Thatache, dass embryonale Zellen am fremden Orte leichter und ausgedehnter sich vermehren, als fertige Zellen, schon mehr für die Ansicht spricht, schien es doch noch erwünscht, der Frage experimentell näher zu treten. Zu diesem Zwecke wurden die bereits oben kurz erwähnten Versuche angestellt, die allerdings in ihrem Resultate negativ waren. Niemals konnte bei den geschwächten Tieren eine stärkere Proliferation der injicierten Knorpelstücke nachgewiesen werden. Wenn nun auch dieses negative Ergebnis nicht ohne Weiteres verwertbar ist, da eben die Eingriffe grober Natur sind und auch vielleicht nicht lange genug fortgesetzt wurden, so erscheint doch der Schluss berechtigt, dass eine allgemeine Schwächung des Körpers nicht die alleinige Ursache der Metastasenbildung sein kann; zumal noch mannigfache andere Gründe, auf die von Lubarsch in dem 4. Aufsatz näher eingegangen wird, gegen die Hypothese sprechen.

Zum Schlusse lasse ich eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse meiner Experimente folgen:

1. Jede experimentelle Parenchymzellenembolie führt zu Thrombenbildung und Leukocytose.

2. Jede experimentelle Parenchymzellenembolie führt zur Embolie von Knochenmarksriesenzellen. Das stimmt auch mit den Erfahrungen beim Menschen; man muss diese Erfahrung im Auge behalten, wenn man bei Eklampsie und anderen Erkrankungen den Befund grosskerniger — und anscheinend mehrkerniger — Zellen richtig deuten will; ja es ist sogar Verwechslung mit Placentarzellenembolie möglich, weil auch die Knochenmarkriesenzellen mitunter noch einen deutlichen Protoplasmamantel behalten.

3. Nach vielen experimentellen Parenchymzellenembolien fanden wir Knochenmarkgewebe in Lungenarterien.

4. Die embolisierten Parenchymzellen zerfallen mehr oder weniger rasch nach dem Typus der Coagulationsnekrose, Karyorrhesis und Chromatolyse. Vereinzelt erscheinen auch an Nieren-, Leber- und Placentarzellen Mitosen, die aber nicht zur Bildung spezifischer Zellen führen; vielmehr wird schliesslich der ganze Pfropf nach Art eines Thrombus organisiert.

5. Die Chancen für die Proliferation verlagelter Gewebstücke sind um so günstiger, je weniger hoch differenziert die verlagerten Zellen sind und je weniger der neue Boden von dem alten in seinen Ernährungsbedingungen abweicht.

6. Bezüglich der Lehre von der Geschwulstmetastase haben die Versuche es wahrscheinlich gemacht, dass die Metastasierungsfähigkeit auf einer Steigerung der Proliferationskräfte beruht.

7. Nebenergebnisse:

a) bezüglich der Ribbert'schen Theorie, dass Hyperämie durch Gewebsentspannung Proliferation auslösen könne, wurde durch ein Experiment die Ansicht gestützt, dass wirklich stärkere Gefässfüllung eine Druckverminderung in den zwischen den Gefässen gelegenen Teilen erzeugen kann.

b) Die Prozesse der Hyperchromatose können ohne die Beteiligung von Leukocyten (Klebs) zu Stande kommen,

Am Ende dieser Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Lubarsch für die lebhafte Anregung und die weitgehende Unterstützung, die er mir auch bei ihrer Anfertigung gewährt hat, meinen aufrichtigen Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

- Fig. 1: Mitosen in verlagerten Nierenstückchen von der Katze. 9 Tage nach der Verlagerung.
He: Harnkanälchen; M: Mitosen; Grg: Granulationsgewebe. Vergrößerung Zeiss $\frac{1}{12}$
Imm. Ocul. 2.
- Fig. 2: Aus demselben Präparat. Mitosen. Bezeichnung wie in Fig. 2.
- Fig. 3 u. 5: Verschiedene Phasen des Kernzerfalls in verlagerten Nieren- und Leberstückchen.
- Fig. 4: Harnkanälchen mit Kernzerfall.
- Fig. 6: Gallengang mit Mitosen aus einem verlagerten Leberstückchen. Vergr. Zeiss E.
Ocul. 4.
- Fig. 7—12: Riesenkerne, gefunden in Lungencapillaren bei Kaninchen nach intravenöser
Injection von parenchymatösen Organteilen und zwar:
- Fig. 7: Kaninchen nach Niereninjection innerhalb 24 Stunden gestorben. Zeiss, Oel-Imm. $\frac{1}{12}$,
Ocul. 2.
- Fig. 8: Kaninchen 25 Tage nach Niereninjection getötet. Zeiss, Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 3.
- Fig. 10: Leberinjection, 2 Tage. Vergrößerung wie Fig. 2.
- Fig. 9: 27 Tage nach Injection von embryonaler Leber. Dieselbe Vergrößerung.
- Fig. 11: Aus demselben Präparat. Zeiss. Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 2.
- Fig. 11a: Dasselbe, Object. A, Ocul. 4.
- Fig. 12: Von demselben Fall, Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.

Tafel II.

- Fig. 13 und 14: Kerne von Riesenzellen aus dem frisch entnommenen Knochenmark eines
gesunden Kaninchens. Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.
- Fig. 16: Placenta, 3 Tage. Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.
- Fig. 15, 15a und 20: 1 Tag nach Niereninjection.
- Fig. 21: 27 Tage nach Injection von embryonaler Leber. Fig. 15, 15a u. 20; Imm. $\frac{1}{12}$,
Ocul. 4.
- Fig. 17: Protoplasmahaltige embolisierte Riesenzelle. 3 Tage nach Injection von Mamma-
gewebe.
- Fig. 18: Knochenmarkembolie beim Menschen. Fall von Eklampsie. Tod am 3. Tage.
Rz: Riesenzellen; Fz: Fettzellen; Kp: Kohlenpigment. Vergr. Zeiss C. Ocul. 4.
- Fig. 19: Pfropf in einer Lungenarterie eines Kaninchens, dem vor 3 Tagen Nierensubstanz
in die Vena jugularis gespritzt war. Im Bilde unten liegt ein Stück — veränderten
— Nierengewebes, daran anschliessend nach oben zu Knochenmarkgewebe im Gefäss-
lumen. Zeiss, Object. A, Ocul. 4, Tubuslänge 200.
- Fig. 22 giebt die in der vorigen Figur 19 umrandete Partie wieder bei Oel-Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul.
4, Tub.-L. 200. i: die lebhaft wuchernde Intima; mi: 3 Mitosen an Intimazellen;
p: platte Zelle, einem Fetttropfen anliegend, auf dem Querschnitt. Hier und in Figur
17, 19 l_1 , l_2 , l_3 : Zelltypen aus dem Knochenmarkgewebe in Figur 1. ml und ml_2 :
Mitosen an den betreffenden Zellarten.

- Fig. 17: Eine Riesenzelle aus demselben Gewebe. Fig. 17, 19, 22: Zeiss, Oel-Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 4, Tub.-L. 160.
 Fig. 23: Knochenmarkembolie beim Menschen. Fall von Eklampsie. Zeiss $\frac{1}{12}$, Ocul. 4, Rz: Riesenzellen; r. Bk: rote Blutkörperchen.
 Fig. 24: Teile aus Fig. 25, mit Object. E gezeichnet. m: Mitose.

Tafel III.

- Fig. 25 u. 26: Schnitte durch Lungenarterien eines Kaninchens, dem 15 Tage vor seinem Tode Lebersubstanz in die Jugularvene gespritzt war. Sie enthalten Intimawucherungen, die teils aus Riesenzellen, teils aus kleinen rundlichen und spindeligen Elementen bestehen. Zeiss, Object. A, Ocul. 4, Tub.-L. 200.
 Fig. 28: Pfropf in einer Lungenarterie eines Kaninchens, dem vor 4 Tagen Nierengewebe in die Jugularvene gespritzt war. Er enthält — verändertes — Nierengewebe und Abkömmlinge von Intimazellen. An verschiedenen Stellen Mitosen (1—5). Zeiss Object. E, Ocul. 2.
 Fig. 27, 29, 30: Die in Fig. 25 gezeichneten Mitosen, mit den sie umgebenden Zellen. Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 2.
 Fig. 31 u. 32: Hyperchromatische Zellkerne in eingespritzten Knorpelstücken. Fig. 31: Kaninchen XXIX, 1, Fig. 32: Kaninchen XXXI, Stück 1.
 Fig. 34: Zellen aus dem injicierten Knorpelstück 3, Kaninchen XXXI. Fig. 31—34: Zeiss $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.
 Fig. 33: Zellen von Bronchialknorpel in demselben Schnitt.

Tafel IV.

- Fig. 35: Kaninchen XXXI, Stück 4, Knorpelzellen. Fig. Vergr. Zeiss $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.
 Fig. 36: Teil des Knorpelstückes 3, Kaninchen XXXV, Object. E, Ocul. 4.
 Fig. 37—39: Mitosen an Knorpelzellen. Zeiss Oel-Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.
 Fig. 37: Kaninchen IX, Stück 7
 Fig. 38: Kaninchen IX, Stück 9.
 Fig. 40 (mit Object. A): Kaninchen IX, Stück 1.
 Fig. 39: Der in Fig. 38 eingerahmte Teil vergrößert.
 Fig. 41: Kaninchen XXXV, Knorpelzellen mit geschrumpften, ganz dunklen Kernen. Zeiss Oel-Imm. $\frac{1}{12}$, Ocul. 2.
 Fig. 42: Knorpelstück in Lungenarterie, Mitosen enthaltend. Kaninchen XXXIII, Zeiss, Object. E, Ocul. 2.
 Fig. 43: Eine Mitose, umgeben von ganz chromatinlosen Zellen. Kaninchen XVIII, I, 1.

Literatur.

1. Arnold. Beobachtungen über Kerne und Kernteilungen in den Zellen des Knochenmarks. Virch. Arch. Bd. 93; und weitere Beobachtungen über die Teilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen etc. Ebenda Bd. 97.
 2. Arnold. Altes und Neues über Wanderzellen. Virch. Arch. Bd. 132 und Bd. 133.
 3. Aschoff. Über capilläre Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. Virch. Arch. Bd. 134.
 4. Cohnheim und Maas. Zur Theorie der Geschwulstmetastasen. Virch. Arch. Bd. 70.
 5. Demarbaix. Division et dégénérescence des cellules géantes de la moëlle des os. Cellule Bd. V, S. 25.
 6. Ehrlich. Farbenanalyt. Studien. Berlin, A. Hirschwald.
 7. P. Foà. Sur les thromboses produites par des éléments parenchymateux. Arch. ital. de biologie Bd. 24, 1895.
 8. Flemming. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 38.
 9. Galeotti. Beitrag zum Studium des Chromatins in den Epithelzellen der Carcinome. Ziegl. Beitr. Bd. XIV, Heft 2.
 10. Hanau. Fortschr. d. Med. Bd. 4. Zur Entstehung und Zusammensetzung der Thromben.
 11. Hansemann. Über asymmetr. Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biolog. Bedeutung. Virch. Arch. Bd. 123.
 12. Derselbe. Studien über die Specificität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen etc. Berlin, 1893. A. Hirschwald.
 13. Heidenhain. Neue Untersuchungen über die Centralkörper und ihre Beziehungen zum Kern- und Zellenprotoplasma. Archiv für mikr. Anatomie. Bd. 43.
 14. Kaufmann. Über Enkataraphie des Epithels. Virch. Arch. Bd. 98.
 15. Klebs. Allgemeine Pathologie. Bd. II, 1889.
 16. Derselbe. Die Bildung des Kernchromatins. Fortschr. d. Med. Bd. VI, S. 306.
 17. Jürgens. Tageblatt d. 59. Versamml. deutsch. Naturf. und Ärzte zu Berlin 1886.
 18. Leopold. Experiment. Untersuch. über d. Aetiologie d. Geschwülste. Virch. Arch. Bd. 85.
 19. Lubarsch. Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. Fortschr. d. Med. Bd. 11, S. 805.
 20. Derselbe. Ergebnisse der allgem. Pathol. etc. Jahrg. I, Abtheil. II.
 21. Pels-Leusden. Virch. Arch. Bd. 142.
 22. Ribbert. Die Entstehung der Geschwülste. Dtsch. med. Wochenschr. 1895. No. 1—3.
 23. Derselbe. Das pathol. Wachstum etc. Berlin 1896.
 24. Schmaus und Albrecht. Über Karyorrhesis. Virch. Arch. Bd. 138. Supplementsh.
 25. Schmorl. Verhandl. d. dtsch. Gesellsch. f. Gynäkol. und Verhaudl. d. Naturforscher-Versamml. 1891.
 26. Derselbe. Pathol. anatom. Untersuch. über Pueperaleklampsie 1893. Leipzig.
 27. Schweninger. Zeitschr. f. Biol.
 28. Solger. Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. 31 u. 38.
 29. Stroebe. Über Kernteilung u. Riesenzellenbildung in Geschwulsten und in Knochenmark. Ziegl. Beitr. Bd. VII u. Bd. IX.
 30. Trambusti. Über den Bau und die Teilung der Sarkomzellen. Ziegl. Beitr. Bd. 22.
 31. Virchow. Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. Halle 1891.
 32. Zahn. Über d. Schicksal der in den Organism. implant. Gewebe. Virch. Arch. Bd. 95. S. 369.
-

Untersuchungen
über die
bacterientötenden Eigenschaften des Blutserums
und ihre
Bedeutung für die verschiedene Widerstandsfähigkeit
des Organismus.

von

Theodor Rosatzin,

Volontairassistent am Neuen Eppendorfer Krankenhaus in Hamburg.

Einleitung

von

Dr. phil. h. c. h. Dr. phil. h. c. h. Dr. phil. h. c. h.

von

Dr. phil. h. c. h. Dr. phil. h. c. h. Dr. phil. h. c. h.

Dr. phil. h. c. h.

von

Dr. phil. h. c. h.

Dr. phil. h. c. h. Dr. phil. h. c. h. Dr. phil. h. c. h.

Die Untersuchungen über die bacterientötenden Eigenschaften der Körpersäfte haben seit ihrer Entdeckung ebensowenig geruht, wie sie bisher zu einem allgemein anerkannten und abgeschlossenen Resultat geführt haben. Noch lebhafter, wie die Discussion über die Natur der bactericiden Stoffe, ihre Herkunft und Wirkung, ist der Meinungskampf darüber, welche Bedeutung dieselben für den Selbstschutz des tierischen Organismus gegen die Invasion von Mikroorganismen haben. Durch Experimente von Fodor, Nuttal, Nissen, Lubarsch, Buchner u. a. war festgestellt worden, dass defibriniertes Blut in vitro gegen verschiedene Bacterienarten stark bactericide Eigenschaften entwickelt. Behring und Nissen, sowie Buchner haben dann gefunden, dass auch das zellfreie Serum die gleiche Wirkung ausübt. Ueber die in dieser Hinsicht eigentlich wirksamen Bestandteile im Serum hat man vielfach gestritten. Während man eine zeitlang geneigt war, die Wirkung des Serums auf seinen Alcalescenz-Grad, späterhin auf die in ihm enthaltene Kohlensäure zu beziehen, ist jetzt nachgewiesen, dass es eiweissähnliche Körper sind, die dem Serum seine bactericiden Eigenschaften verleihen. — Buchner hat sie mit dem Namen »Alexine« belegt. Durch weitere Versuche wurde festgestellt, dass diese Stoffe höchst labiler Natur sind, denn schon durch längeres Stehen, sowie durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erwärmen auf 55° verlieren sie ihre Wirksamkeit. Es stellte sich die Thatsache heraus, dass die Fähigkeit des Serums Bacterien abzutöten, eine bestimmte Grenze hat; denn nach Einsaat grosser Mengen von Mikroorganismen tritt nach anfänglicher Verminderung in kürzerer oder längerer Zeit bedeutende Vermehrung auf. Fernerhin konnte constatirt werden, dass die bacterientötenden Eigenschaften durch Zusatz von bacterienwachstumsfördernden Nahrungsstoffen stark verändert, und selbst aufgehoben werden. Ueber die Natur dieser Alexine ist noch wenig bekannt, trotzdem es nicht an Bemühungen gefehlt hat, die wirksamen Stoffe unserer Erkenntnis näher zu bringen. Vor allem Buchner hat sich angelegen sein lassen, dieselben zu isolieren, und durch seine Dialyseversuche chemisch und physicalisch zu bestimmen. Es ist indessen noch nicht gelungen, Bestimmtes über ihre chemische Struktur zu erfahren. Selbst über ihre Herkunft konnte Unanfechtbares bisher nicht ausgesagt werden, wenn es auch nach neueren Untersuchungen

wahrscheinlich ist, dass wir in ihnen Secretionsproducte der Leucocyten sehen müssen. Nachdem die bacterientötenden Eigenschaften des Serums, sowie mancher anderer Körpersäfte, wie des Humoraqueus, der Trans- und Exsudate, des Muskelsaftes etc. festgestellt waren, lag es sehr nahe, dieselben zur Erklärung der Immunität zu verwerten. Obgleich schon kurz nach dem Erscheinen der Arbeit von Nuttal, der es selbst vermieden hatte, bestimmte Bezeichnungen zwischen der bacterientötenden Eigenschaft des Blutes und der Immunität zu statuieren, von Lubarsch¹⁾ kurz die Bedenken entwickelt wurden, die nach den vorliegenden Erfahrungen gegen einen solchen Zusammenhang sprächen, ist doch die Anschauung, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen bactericider Wirkung des Serums und der Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen Infectionen besteht, von Behring und Buchner zuerst offen ausgesprochen und vertreten worden. Das weitere Studium dieser Frage deckte indessen Thatsachen auf, die im Widerspruch mit einer solchen Anschauung stehen mussten, und die Angriffe gegen die sogenannte humorale Theorie blieben nicht aus. Es wurde vor allem der Einwand erhoben, dass das Experiment in vitro nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse im lebenden Körper zu übertragen sei. Einmal deshalb, weil der Vorgang in vitro auf einem Absterbeprozess beruhe. Von einigen Seiten wurde sogar überhaupt geleugnet, dass im Serum eine besondere bactericide Wirkung auftrete. Ich komme auf die als Grundlage dieser Behauptung dienenden Experimente noch weiterhin ausführlicher zu sprechen. — Weiterhin aber wurde von Forschern, die zwar die Existenz bactericider Wirkung in vitro anerkannten, bestritten, dass dieselben von einer erheblichen Bedeutung für die Widerstandsfähigkeit des Organismus seien. Vor allem hat Lubarsch²⁾ zuerst durch eine Reihe verschiedenartiger Versuche gewichtige Einwände erhoben. Er wies nach, dass mit Milzbrand inficirte Kaninchen und Katzen einer weit geringeren Anzahl von Milzbrandbacillen erliegen, wie einige cem ihres Serums in vitro abzutöten vermögen. — Er musste diesem Ergebnisse gemäss die Bedeutung der in vitro beobachteten bactericiden Eigenschaften in dem bis dahin angenommenen Umfange bestreiten, und konnte auf Grund seiner Experimente nur zu dem Schluss kommen, dass die extravasculäre Vernichtungsfähigkeit vielleicht ein Gradmesser für die intravasculäre sei. Der Ausfall weiterer Versuchsreihen, in denen er prüfte, ob die bactericiden Eigenschaften parallel der Empfänglichkeit gingen, konnten die übrigen Einwände gegen die Bedeutung der Blutsäfte nur stützen. Es fand sich nämlich, dass auch das Blut und Serum empfänglicher Tiere in hohem Masse Bazillen vernichtete, während umgekehrt in

¹⁾ Lubarsch XVII.

²⁾ Lubarsch XVIII.

dem Serum vieler natürlich immuner oder künstlich immunisierter Tiere keine bacterientötende Eigenschaften nachgewiesen werden konnten. Lubarsch konnte somit mit Recht behaupten, dass die Bedingungen, unter denen man den bactericiden Eigenschaften eine ausschlaggebende Bedeutung für die Widerstandsfähigkeit nur zusprechen könnte, nicht erfüllt seien. Allerdings sind auch Fälle bekannt geworden, wo thatsächlich der bactericide Effect parallel der Empfänglichkeit geht, indessen kann denselben, solange auch entgegengesetzte Beobachtungen an Tieren vorliegen, keine besondere Beweiskraft zugesprochen werden. Behring hat, nachdem er sich von der Richtigkeit der Lubarsch'schen Versuche überzeugen musste, den Standpunkt, die bactericiden Eigenschaften als Ursache der Immunität anzusehen, verlassen. Buchner, sowie verschiedene andere Forscher, besonders Bouchard und Roger, ferner Kruse, halten indessen noch an der Bedeutung der bacterientötenden Eigenschaften des Serums für die Widerstandsfähigkeit des Organismus fest. Buchner sucht den sich aus den Lubarsch'schen Versuchen ergebenden Gegensatz zwischen der Wirkung des extra- und intravasculären Blutes in folgender Weise aufzuklären:

»Diese Erscheinung«, so schreibt er¹⁾, »erklärt sich indess sehr leicht, wenn man die quantitativen Verhältnisse berücksichtigt. Es ist bekannt, dass im Gesamtkörper die injicierten Bacillen nicht in den grossen Gefässen verweilen, sondern sofort im Capillargebiet an verschiedenen Stellen angelagert werden. Trifft es sich nun, dass mehrere Bacillen an eine und die nämliche Stelle geraten, so wird die umgebende geringe Quantität von Serum, wenn sie nicht fortwährend rasch erneuert wird, sehr leicht ungenügend sein können zur Tötung virulenter Bakterien. Die Folge ist dann umgekehrt eine Zerstörung der labilen Schutzstoffe in dem zunächst umgebenden Serum und damit eintretende Vermehrung der Anthraxbazillen. Es bildet sich ein localer Infectionsherd, von da aus erfolgt durch weitere analoge Vorgänge unaufhaltsam die Infection des gesamten Organismus.«

Zur Illustration seiner Ansicht führt er Versuche an, in denen er auf Wattebäusche, nachdem er in dieselben Bacillen hineingesäet hatte, das Serum einwirken liess. Er wies dann nach, dass die so eingebrachten Mikroorganismen mangels innigen Contractes mit dem Serum nicht in gleicher Weise abgetötet wurden, wie die in demselben Serum frei vertheilten Bacillen. Weiterhin führt er aus, dass auch möglicherweise bei gewissen Tierspecies oder auch bei einzelnen Individuen durch besondere Labilität der roten Blutkörperchen paralysierende Stoffe in das extra-

¹⁾ Buchner IV, S. 24.

vasculäre Serum gelangen, und die bakterienfeindliche Wirkung verdecken können. Ich werde auf diese Entgegnung noch weiterhin zu sprechen kommen. Auf Veranlassung von Herrn Professor Lubarsch, dem ich für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die freundliche Unterstützung bei ihrer Abfassung zu herzlichem Danke verpflichtet bin, unternahm ich es, die Bedeutung der bactericiden Eigenschaften des Blutserums für die Widerstandsfähigkeit noch einmal von einem bisher experimentell wenig geprüften Gesichtspunkt aus zu untersuchen. — Während Lubarsch in seinen Experimenten nachgeforscht hatte, ob das Verhalten des Serums vom natürlich empfänglichen und künstlich oder natürlich immunen Tiere parallel der Widerstandsfähigkeit geht, prüfte ich, ob sich die bactericiden Eigenschaften ändern, wenn die Resistenz des Organismus künstlich durch verschiedene Eingriffe herabgesetzt wird. Vorausgeschickt wurde dabei, in einem besonderen Abschnitt nochmals eine Untersuchung der Frage, ob die bactericiden Eigenschaften wirklich als eine vitale Eigenschaft anzusehen sind, sowie ob ihre Wirkung im Körper eine ähnliche, wie im Glase ist. Zu diesem Zwecke wurde, wie dies aus meinen Versuchen näher hervorgehen wird, geprüft, in wie weit die Injection von Serum, das im Glase kräftig bactericide Eigenschaften entwickelt, die Widerstandsfähigkeit zu beeinflussen vermag.

I. Teil.

Es ist von einigen Seiten versucht worden, die Bedeutung, welche den Körpersäften bei der Vernichtung der Bakterien *in vitro* zugesprochen wurde, dadurch herabzumindern, dass die Behauptung aufgestellt wurde, eine Verminderung der Bakterien im Serum finde nur deshalb statt, weil ein plötzlicher Wechsel des Nährmediums eintrete. — Ich erinnere hier an die Versuche von Christmas¹⁾, der unter anderen angab, dass längere Zeit in Rinderserum gezüchtete Bacillen, sogar in Nährbouillon übertragen, nach einiger Zeit eine Abnahme ihrer Zahl aufweisen. Ferner erwähne ich die Experimente von Jetter, der nachzuweisen versuchte, dass eine Verringerung der Bakterienzahl auch bei Aussaat in einfach steriles Wasser oder in Kochsalzlösung stattfindet.

Die Versuche von Christmas konnten indessen einer Nachprüfung durch Kionka²⁾, sowie durch Denys und Kaisin nicht Stand halten.

¹⁾ Christmas IX.

²⁾ Citiert nach Frank X.

Ueber die Jetter'schen Angaben habe ich mir ein eigenes Urteil zu bilden versucht, indem ich gelegentlich Milzbrand- und Cholerabacillen in steriles, vorher destilliertes Wasser aussäete. Da diese Versuche nicht im eigentlichen Rahmen meiner Arbeit lagen, so stellte ich nur eine geringe Anzahl davon an. Ich möchte indessen nicht unterlassen, hier zwei derselben anzuführen, die ein besonders prägnantes Resultat ergaben, indem bei ihnen eine Abtötung von Bakterien stattfand, die einer Vernichtung in stark activem Serum durchaus nicht nachstand.

Versuch I.

Von einer 20—30 Stunden alten Agarcultur wurden Cholerabazillen in eine geringe Menge steriler 0,7% ClNa-Lösung fein verteilt, davon einige Oesen in wenige ccm aq. steril. gemischt. Ein Oeseninhalt des beschickten Wassers wurde nach verschiedenen Zeiträumen in alkalisches Peptonagar gethan und hiermit Platten gegossen.

Colonieenzahl.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2½ Stunden	Nach 5 Stunden	Nach 4 Stunden 45 Min.
7860	2627	644	26

Versuch II.

Milzbrandbazillen von einer 20—30 Stunden alten Agarcultur in gleicher Weise ausgesät.

Colonieenzahl.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 5 Stunden	Nach 7 Stunden
399	772	864	371	8	0

Ich brauche wol nicht besonders zu betonen, dass es mir durchaus fern liegt, aus der Thatsache, dass manchmal auch im sterilen Wasser eine bedeutende Abnahme der Bacillen stattfinden kann, den Schluss zu ziehen, dass in dem Serum den bacterientötenden Stoffen eine geringe Rolle zuzusprechen sei, oder gar, dass das Serum keine specifisch bactericiden Stoffe besitze. Beweise gegen eine solche Anschauung sind schon von berufener Seite gebracht. Ich möchte hier nur noch einen von mir angestellten Versuch anführen. Derselbe zeigt, dass eine Abnahme der Bakterien auch dann stattfindet, wenn die Mikroorganismen 5 Tage lang in denselben Nährboden fortgezüchtet sind, und beweist dadurch, dass eine

Aenderung des Nährbodens nicht Bedingung und alleinige Ursache für die Abtötung der Bacterien im Serum sein kann.

Der Versuch wurde in folgender Weise angestellt:

Am 14. Juli wurde einem Kaninchen (a) aus der Carotis steril Blut entzogen. In einige ccm des hieraus gewonnenem Serums wurden am 16. Juli einige Oesen einer Milzbrandchlornatriumaufschwemmung (der Milzbrand stammte von einer circa 24 Stunden alten Agarcultur) gethan. Hieraus wurde gleich nach der Aussaat, weiterhin nach 1, 2, 4 und 24 Stunden je 1 Platinöseninhalt Serum entnommen, in alkalisches Peptonagar gemischt und dieses zu Platten ausgegossen.

Colonieenzahl.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 24 Stunden
2520	1075	425	0	sehr viele Herde

Nachdem die Vermehrung der Bacillen im Serum nach 24 Stunden constatirt war, wurde dasselbe mit einigen ccm des ganz frisch abgesetzten Serums eines Kaninchens (b) vermischt. (Am 18. Juli frisch steril. Blut aus der Carotis entzogen; nach einigen Stunden schon konnte Serum gewonnen werden.) Am 19. Juli wurde wiederum eine kleine Portion des Gemisches in einige ccm sterilen Blutserums von Kaninchen b gethan. Am 20. Juli von neuem aus diesen 16 Oesen in eine kleine Menge Serums von Kaninchen b. Hiervon wurden in der oben angegebenen Weise Platten angelegt. Das bacillenhaltige Serum wurde stets bei 37° im Blutschrank gehalten.

Colonieenzahl.

Sofort nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4½ Stunden
3500	1040	490	440

Ueberdies wurde das Verhalten desselben Serums von Kaninchen b am 20. Juli gegenüber virulenten Milzbrandbazillen und Milzbrand-Vaccin I und Vaccin II von circa 24 Stunden alten Agarculturen geprüft.

Virulenter Milzbrand.

Colonieenzahl.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde 15 Min.	Nach 2 Stunden 15 Min.	Nach 4 Stunden 45 Min.
451	48	17	0

Milzbrand-Vaccin I.

Colonieenzahl.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde 15 Min.	Nach 2 Stunden 15 Min.
1173	559	148

Milzbrand-Vaccin II.

Colonieenzahl.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde 15 Min.	Nach 2 Stunden 15 Min.	Nach 4 Stunden 45 Min.
2112	408	98	26

Ich führe diese letzten Zahlen nur an, um einen Ueberblick auch über die bactericiden Eigenschaften des Serums von Kaninchen b gegen auf Agar gezüchteten Milzbrand zu geben. Ein Vergleich der absoluten Differenzen in der Colonieenzahl bei den Versuchen mit erstens auf Agar und zweitens in Serum gezüchtetem Milzbrand ist natürlich nicht zulässig.

Zwar wurde bei den Versuchen mit virulentem Milzbrand ein solcher derselben Abstammung benutzt. Ein vergleichendes Gegenüberstellen der Zahlen, die die Menge der abgetöteten Bacillen veranschaulichen, würde indessen nur dann erlaubt sein, wenn zufällig ungefähr gleiche Aussaatmengen getroffen wären; denn erstens hat, (wie Buchner vor Allem betont hat) die Quantität des mit einer bestimmten Anzahl Bakterien in Contact kommenden Serums einen entschiedenen Einfluss darauf, wie viel Bakterien in einer bestimmten Volumeneinheit Serum abgetötet werden; zweitens aber kommt in Betracht, dass in dem Versuch mit Milzbrand aus der Agarcultur gar nicht soviel Bacillen eingesät waren, dass sämtliche Schutzstoffe in Anspruch genommen wurden, was sich daraus ergibt, dass die Platten schon nach $4\frac{3}{4}$ Stunden steril waren. Es kam überdies ja auch nur darauf an zu zeigen, dass überhaupt eine irgendwie beträchtliche Vernichtung zu constatieren ist, wenn vorher eine Gewöhnung an den Nährboden stattgefunden hat, und dieser Versuch scheint mir gerade deswegen besonders zur Demonstration geeignet zu sein, weil in demselben die Gewöhnung an den Nährboden durch die Wirkung der feindlichen Alexine von vornherein nicht unbeträchtlich erschwert war. Man kann deshalb auch nicht annehmen, dass die dem Einfluss des Serums zum Opfer gefallenen Bakterien in diesem Falle speciell schwache, widerstands-

lose Exemplare waren. Ich erwähne dies besonders, weil bekanntlich von einigen Seiten behauptet worden ist, daß die Abnahme der Bacillen im Serum auf die geringere Widerstandsfähigkeit geschwächter Mikroorganismen gegenüber einem neuen sie umgebenden Flüssigkeitsmedium zurückzuführen sei. Dass das Serum im Uebrigen einen ganz besonderen, vom Wasser verschiedenen Einfluss auf die eingesäeten Bacillen ausübt, davon kann man sich direkt unter dem Mikroskop überzeugen. Verteilt man in einem hängenden Tropfen Kaninchenserums eine Anzahl Cholera-, Typhus- oder Milzbrandbacillen, so lässt sich folgendes beobachten. Bei Cholera wie bei Typhus wird die lebhafte Bewegung innerhalb weniger Minuten auffallend langsamer. Die Bacillen backen zu kleineren, dann größeren Schollen zusammen. Dabei wird ihre Eigenbewegung immer lahm. Schliesslich hört sie ganz auf. Vor allen bei Cholera tritt diese Erscheinung sehr schnell und prägnant auf. Bei Typhus etwas langsamer, aber auch sehr deutlich. Stellt man dann nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde aus dem hängenden Tropfen ein gefärbtes Trockenpräparat her, so ist in demselben von Cholerabacillen nichts mehr zu erkennen. Man sieht nur kleine dunkle Pünktchen und Kügelchen, hier und da undeutliche, schattenhafte, gewundene Linien ohne deutliche Contouren, offenbar Reste der untergegangenen Vibrionen. Bei Typhusaussaat ist das mikroskopische Bild des Trockenpräparates ein anderes. — Hier sind nur sehr geringe Veränderungen in der Struktur der Bacillen bemerkbar. Trotzdem im hängenden Tropfen die Verklebungen und Bewegungshemmungen wie bei der Cholera aufgetreten waren, bot in meinen Beobachtungen das mikroskopische Typhus-Präparat doch grösstentheils gut gefärbte in ihren Contouren deutlich erkennbare typische Bacillen. Beim Milzbrand trat im hängenden Tropfen innerhalb der ersten Viertelstunde keine überhaupt sichtbare Veränderung an den Bacillen auf. — Aber nach einiger Zeit konnte auch hier deutlich ein Einfluss des Serums auf die Bacillen erkannt werden. Die Stäbchen quollen sichtbar auf. Die Bacillenleiber, welche zunächst eine homogene Struktur hatten, veränderten sich in so fern, als sie sich theilweise an den Enden kolbig verdickten und innerhalb der Bacillen dunkle und hellere Stellen zu sehen waren. Die Fäden erschienen dicker, gequollen, theilweise bucklig aufgetrieben. Stellte ich nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde ein Trockenpräparat her, so liessen sich die bereits erwähnten Veränderungen noch deutlicher erkennen. Die Bacillen färbten sich ausserordentlich schlecht, ungleichmässig heller und dunkler gefärbte Stellen wechselten mit einander ab. Ich habe diese Erscheinungen im hängenden Tropfen mit Serum von normalen Tieren gefunden und ebenso auch von Tieren, denen vorher vermittelst Toluylendiamin rote Blutkörperchen zerstört worden waren. — Dies ist insofern bemerkenswert, als die Vernichtung und Auflösung roter Blutkörperchen

in vitro die bacterienfeindliche Wirkung des Serums herabsetzen soll. Ich komme später noch auf diesen Punkt zurück und will jetzt nur kurz schon erwähnen, daß der sichtbare Einfluss des Toluylendiaminserums unter dem Mikroskop im Einklang steht mit den Erfahrungen, die ich über die bacterientötende Wirkung desselben Serums mittelst des Plattenverfahrens gewonnen habe. Controllversuche im hängenden Wassertropfen ergaben die beschriebenen Veränderungen an den Bacillen nicht. — Ebenso wenig traten dieselben auf, wenn das Serum im Wasserbade vorher auf 50—55° erwärmt worden war. Es scheinen demnach, da auch das bactericide Vermögen des Serums nach Erhitzen desselben erlischt, die erwähnten Veränderungen an den Bacillen auf der Wirkung der Alexine zu beruhen. Gruber beschreibt analoge Beobachtungen bei der Einwirkung von Meer-schweinchenserum auf Cholera und Typhus. Er bezeichnete die Vorgänge der Verklebung und Bewegungshemmung der Bacillen mit dem Ausdruck »Agglutination«. Allerdings giebt er an, dass selbst frisches normales Blutserum auch im unerdünnten Zustand bei Zimmertemperatur noch keine agglutinirende Wirkung zeige, sondern dass zu derselben eine Erwärmung auf 37° nötig sei. Bei Kaninchenserum ist eine Erwärmung; so weit ich beobachtete, nicht nötig; überdies konnte ich die agglutinirende Wirkung auch noch an 24—48 Stunden altem Serum beobachten. Nach Gruber und Pfeiffer tritt die Agglutination in bedeutend höherem Grade bei Verwendung von Serum immunisirter Tiere gegenüber den zur Immunisirung verwendeten Bacillen auf. Auch dies würde dafür sprechen, dass wir in der Beobachtung der Agglutination die Wirkung der Alexine repräsentirt finden. — Ob in der That allein, oder hauptsächlich mittelst der von uns zu beobachtenden Agglutination eine bacterientötende Wirkung bedingt wird, ist eine noch bestrittene Frage. Pfeiffer leugnet dies wenigstens für die bacterientötenden Kräfte specifischer Natur im Serum gegen Cholera immunisierter Tiere. — Bekanntlich ist von Pfeiffer in neuerer Zeit zur Differential-Diagnose der echten Cholera die Veränderung der Cholerabacillen in Kügelchenform durch Serum mit echter Cholera immunisierter Tiere angeführt worden. Seine diesbezüglichen Ansichten sind indessen nicht völlig ohne Widerspruch geblieben. Gruber z. B. leugnet, dass die Wirkung eines solchen Immunserums rein specifischer Natur sei, denn es soll z. B. auch gegenüber dem *Vibrio Berolinensis* in gleicher Weise wirksam sein. Bei der praktischen Bedeutung der Pfeiffer'schen Angaben wäre es nicht ohne Belang, nähere Forschungen darüber anzustellen, ob dieselben thatsächlich ohne Einschränkung gelten dürfen, und ob nicht vielleicht auch das Serum gewisser Tierspecies, die nicht vorher immunisirt sind, den gleichen Effect herbeiführen kann. Für Typhusbacillen ist ja übrigens auch bereits durch zahlreiche Untersuchungen

(Stern, Ziemke) dieser Nachweis gelungen, doch würde es uns von unserem eigentlichen Thema zu weit abführen, wenn wir uns näher hierauf einliessen.

Die Frage, ob die Abtötung von Bacillen im normalen Serum *in vitro* nicht auf einen Absterbeprozess beruht, ist oft aufgeworfen worden. Aber schon die von Buchner zuerst nachgewiesene, und dann von so vielen Anderen bestätigte Thatsache, dass durch Erwärmen auf 55° die bactericiden Eigenschaften abnehmen, und dass sie nach einigen Tagen ganz verschwinden, spricht gegen diese Auffassung. Es ist ferner kein Zweifel, wie das bereits von Lubarsch¹⁾ bewiesen ist, dass auch im Körper relativ empfänglicher Tiere nicht unerhebliche Mengen von Milzbrandbacillen vernichtet werden können. (Von Kaninchen und Katzen wurden z. B. intravenöse Injectionen von 2300 Milzbrandbacillen, subcutane von 5—600 Bacillen recationslos ertragen), indessen beweist dies natürlich nichts für die bacterientötenden Eigenschaften des zellfreien Serums. Dagegen konnte die von Lubarsch gefundene Thatsache, dass während der Milzbrandinfection, und zwar schon 8 Stunden nach subcutaner Impfung die bacterientötenden Eigenschaften verschwinden, für die Buchner'schen Auffassung verwertet werden, während Szekely und Szana mit Recht zu einem anderen Schluss kamen. Wenn wirklich nur die bacterientötenden Eigenschaften des Blutes die Vermehrung der Milzbrandbacillen verhindern, argumentirten diese Autoren, so ist es unverständlich, warum die Kaninchen in den Lubarsch'schen Versuchen nicht schon viel früher der Infection erlagen, da doch schon 8 Stunden nach subcutaner Impfung die bactericiden Eigenschaften des Blutes geschwunden waren. Nun haben freilich Szekely und Szana und nach ihnen Denys und Kaisin die Behauptung aufgestellt, dass im Anfang der Infection und zwar bis zu der Zeit, wo spärlich Bacillen im Blut auftreten, die bacterientötenden Eigenschaften nicht ab-, sondern im Gegentheil zunehmen, und erst zu einer Zeit verschwinden, wo der Organismus mit Bacillen geradezu überschwemmt ist. — Es ist hier nicht der Ort, die Angaben dieser Autoren ausführlich zu widerlegen, zumal dies von Professor Lubarsch in der 5. Abhandlung dieses Buches geschehen wird. Ich will nur den Punkt hervorheben, der zeigt, dass sich die Versuche von Szekely und Szana, sowie von Denys und Kaisin mit denen von Lubarsch überhaupt nicht vergleichen lassen. Lubarsch hat in allen seinen Arbeiten durch zahlreiche Versuche bewiesen, dass die bacterientötenden Eigenschaften des Serums bei den einzelnen Kaninchenindividuen ausserordentlich verschieden sind, wie das übrigens schon Nuttals Angaben hervorging. Er hat deswegen die Forderung erhoben, aus

¹⁾ Lubarsch XVIII.

dass man, wenn es sich um Vergleichswerte handelt, an einem und demselben Individuum arbeiten müsse, und er hat seine Versuche so angestellt, dass zunächst die bacterientötenden Eigenschaften des nicht inficierten Kaninchens, und darauf verschiedene Zeiten nach der Milzbrandinfection des gleichen Tieres festgestellt wurden. Von einer gleichen Experimentalreihe ist bei Szekely und Szana sowie Denys und Kaisin keine Rede. Bei keinem ihrer Versuchstiere ist die bacterientötende Kraft des Serums vor der Infection gemessen worden; sie vergleichen vielmehr die gewonnenen Zahlen nur mit denen anderer Tiere, um ihre Behauptungen zu rechtfertigen. Das gleiche gilt von den Angaben von Denys und Kaisin, dass bei Hunden sonst nicht vorhandene bactericide Eigenschaften auftreten, wenn die Tiere mit bacterium coli oder Milzbrandbacillen inficirt werden. Es ist wohl unnötig hervorzuheben, dass derartige Versuche nicht im Stande sein können die exacten Versuche von Lubarsch zu widerlegen. Obgleich somit die oben angeführte Auffassung von Lubarsch über die Bedeutung der bactericiden Eigenschaften des Bluts durch die nachfolgenden Experimentatoren in keiner Weise erschüttert worden ist, erschien es doch wünschenswert, noch in anderer Weise eine Prüfung der ganzen Frage vorzunehmen.

Ich suchte der Frage, ob und welche Rolle das Serum im Körper gegenüber den Infectionserregern spielt, dadurch näher zu treten, dass ich prüfte, in wie weit die Widerstandsfähigkeit durch Injection von Serummassen beeinflusst wird. Die Versuche wurden so angestellt, dass ich Kaninchen Blut entzog, und das gewonnene Serum, mit Milzbrandbacillen vermischt, Kaninchen und Meerschweinchen wieder einspritzte. Ist der Einfluss des Serums im Körper wirklich ein bedeutender und ausschlaggebender, so muss man erwarten dürfen, dass die Injection grösserer Serummassen, die in vitro kräftig bactericide Eigenschaften entwickeln, die Tiere schützt oder mindestens ihre Widerstandsfähigkeit erhöht. Dabei war es interessant zu erfahren, ob die Wirkung im Körper die gleiche oder eine ähnliche ist, wie im Glase. Es wurden deshalb (mit einer Ausnahme Versuch 12) die bactericiden Eigenschaften in vitro nebenher geprüft. Der Gedanke, Tiere durch Einspritzung des von Individuen derselben Species gewonnenen Serums gegen eine Infection zu schützen, ist nicht neu. Ueber verschiedene derartige gelungene Experimente mit Injection von Ratten- serum an Ratten und Mäusen berichtet Kurt Müller¹⁾

Ich benutzte zu meinen Versuchen den Milzbrandbacillus und das Serum von Kaninchen, also Tieren, die selbst ziemlich empfänglich für

¹⁾ Müller XXIII.

Anthraxinfection sind, während ihr Serum mit sehr wenigen Ausnahmen (ich erhielt z. B. unter ca. 60 Untersuchungen nur einmal ein negatives Resultat) gegen den Milzbrandbacillus stark bactericide Eigenschaften entwickelt.

Es wurden Kaninchen und Meerschweinchen erstens Bacillen und Serum gemeinsam zu gleicher Zeit in die Bauchhöhle injiziert, indem also gleichsam der Peritonealraum das Reagensglas, der übrige Tierkörper den Brutschrank repräsentierte. Zweitens spritzte ich Bacillen und Serum in kurzen Intervallen von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde ein. Hierbei wurde dem Tiere eine so große Menge von Alexinen injiziert, daß dieselben für Abtötung in vitro hinreichend gewesen wären. Da die Injection in die Bauchhöhle indessen nicht an ganz denselben, wenn auch benachbarten Stellen vorgenommen wurde, so war der Transport und die Verwertung der Alexine an den bedrohten Punkten dem Körper theilweise selbst überlassen.

Drittens wurde der Versuch unternommen, dem Körper die Nutzanwendung der Schutzstoffe vollständig selbst zu überlassen, indem zwar sofort hintereinander, aber an verschiedenen Körperstellen Serum und Bacillen einverleibt wurden.

Die Controll-Prüfung, in wie weit das zur Injection benutzte Serum bacterientötende Eigenschaften besass, geschah auf 2 verschiedene Weisen. Jedesmal wird angegeben werden, welcher Modus angewendet wurde.

Einmal wurde ein bestimmtes Quantum des zu injicirenden, mit Bacillen beschickten Serums eben vor der Injection abgegossen, in den Brutschrank gestellt und auf seine bactericiden Eigenschaften weiter geprüft (Modus I) oder es wurde nicht eine Portion von dem zu injicirenden Gemisch von Serum und Bacillen weiter beobachtet, sondern unabhängig davon ein gewisses Quantum Serum mit dem Inhalt einer Anzahl Oesen aus derselben Milzbrandchlornatriumaufschwemmung beschickt, die auch zur Aussaat in das zu injicirende Quantum gedient hatte. Hieraus wurde dann berechnet 1) wie viele Bacillen mit 1 Oeseninhalt ausgesät waren, 2) wie viele Bacillen 1 cbm. des Serums in vitro abzutöten vermochte. (Modus II). Dieser zweite Modus zur Controllprüfung der bactericiden Eigenschaften des zur Injection benutzten Serums ist, wie ich gestehen muss, mangelhafter, wie der erste. Man kann sich durch denselben von der Grösse des bactericiden Vermögens der injicierten Serummeng auf die eingebrachten Bacillen nur ein beschränktes Bild machen, und auch dieses nur dann, wenn man in 1 Volumeneinheit des Serums im Reagensglase die gleichen oder grössere Mengen von Bacillen gethan hat, als in 1 Volumeneinheit des Injectionsquantums. Werden unter dieser Voraussetzung in einer Volumenheit im Reagensglas alle Bacillen vernichtet, dann darf man darauf schliessen, dass auch die injizierte Serummeng in vitro im

Stande gewesen wäre, die ganze Anzahl der eingebrachten Bacillen zu vernichten. Trifft es sich zufällig so, dass im Glase keine völlige Abtötung stattfindet, dann ist der Rückschluss, dass die injizierte Serummengung in vitro diese Fähigkeit besessen hätte, nicht unbedingt zulässig, selbst wenn 1 Volumeneinheit der letzteren weniger Bacillen enthielt, als 1 Volumeneinheit im Glase. Ich wandte diese Art der Controlle trotzdem in den meisten Fällen an, um gleich nach Einbringen der Bacillen in das Serum keine Zeit zu verlieren. Wenn ich nach Aussaat der Bacillen in das Injectionsquantum erst eine bestimmte genau abzumessende Menge Serum abgoss und hiervon Controllplatten anlegte, so vergingen immerhin einige Minuten.

Da die Milzbrandbacillen im Serum oft in ausserordentlich kurzer Zeit eine Verminderung ihrer Zahl erfahren, (man vergleiche die unter Versuch 9 u. 10 angegebenen Plattenergebnisse), so fürchtete ich durch Zeitverluste ungenaue Resultate zu erhalten insofern, als ich, je nachdem ich zuerst injizierte oder zuerst Platten anlegte, keine beweisende Zahl für die Menge der ausgesäeten Bacillen erhielt, bezw. den Tieren eine geringere Anzahl Bacillen einimpfte.

Der benutzte Milzbrand war auf alkalischem Peptonagar gezüchtet. Die Culturen waren 20—30 Stunden alt. Sie wurden in wenigen ccm steriler 0,7 % Cl Na-Lösung verteilt und dann mit einer Platinöse (von circa $\frac{1}{50}$ ccm Fassungsvermögen) in die zu injizierende Flüssigkeit übertragen.

I.

Versuche mit gleichzeitiger Injection von Serum und Bacillen.

A. Bei Meerschweinchen.

Versuch I.

8./IX. Blutentziehung aus der Carotis eines Kaninchens (1).

a. 9./IX. 8 ccm gewonnenen Serums vermischt mit 12 Oesen Milzbrand werden einem Meerschweinchen (1) in die Bauchhöhle injicirt. — Bleibt am Leben.

Zur Constatirung, ob das Tier überhaupt empfänglich ist, am 17./IX. subcutane Impfung mit 2 Oesen einer Milzbrandagarcultur Tod am 19./IX. typ. Milzbrand.

b. Zur Controlle, ob die injizierte Anzahl Bacillen eine tödliche Dosis für Meerschweinchen darstellt.

9./IX. 8 ccm sterilisirtes Wasser vermischt mit 12 Oesen Milzbrand einem Meerschweinchen (2) in die Bauchhöhle. Tod am 11./IX. Abends typ. Milzbrand.

c. Plattencontrolle (Modus 2). Zur Prüfung der bactericiden Eigenschaften des Serums in vitro, sowie zur Constatirung der Anzahl Bacillen in einem Oeseninhalt. 1 Oese enthielt 230 Bacillen.

1 ccm Serum tötete in vitro in 3 Stunden 690 eingesäete Bacillen ab. Jedes Tier hatte 2750 Bacillen injiziert erhalten, d. h. in 1. ccm Flüssigkeit 345 Bacillen.

Versuch II.

8./IX. Blutentziehung aus der Carotis eines Kaninchens (2).

a. 9./IX. 8 ccm des gewonnenen Serums vermischt mit 12 Oesen Milzbrand werden einem Meerschweinchen (3) in die Bauchhöhle injiziert. — Bleibt am Leben.

Wird am 19./X. subcutan mit 2 Oesen Milzbrandagarcultur geimpft. Kein Erfolg. — Infolgedessen einige Tage darauf nochmals subcutane Injection von 4 Oesen virulenten Milzbrands. Bleibt am Leben, völlig gesund, keine Krankheitserscheinungen.

b. 9./IX. 8 ccm steril. Wasser vermischt mit 12 Oesen Milzbrand einem Meerschweinchen (4) in die Bauchhöhle. Tod am 12./IX. Morgens. typ. Milzbrand.

c. Plattencontrolle analog. Versuch I.

Versuch III.

15./IX. Einem Kaninchen (3) Blutentziehung aus der Carotis.

a. 17./IX. 12 ccm des gewonnenen Serums vermischt mit 12 Oesen Milzbrand einem Meerschweinchen (5) in die Bauchhöhle. — Bleibt am Leben.

19./X subcut. Impfung mit 2 Oesen Milzbrandagarcultur. Tod am typ. Milzbrand.

b. 17./IX. 12 ccm aq. sterilis vermischt mit 12 Oesen Milzbrand einem Meerschweinchen (6) in die Bauchhöhle. — Tod am 20./IX. typischem Milzbrand.

c. Plattencontrolle (Modus 2) 1 Oese enthielt 11800 Bazillen.

1 ccm Serum tötete in vitro in 6 Stunden 31460 ausgesäete Bacillen.

Jedes Tier hatte 141600 Bacillen injiziert erhalten, d. h. in 1 ccm Flüssigkeit 11800 Bacillen.

Versuch IV.

15./IX. Einem Kaninchen (4) Blutentziehung aus der Carotis.

17./IX. 12 ccm des gewonnenen Serums vermischt mit 20 Oesen Milzbrand werden einem Meerschweinchen (7) in die Bauchhöhle injiziert. Bleibt am Leben.

19./X. subcut. mit 2 Oesen Milzbrandagarcultur geimpft. Tod an typ. Milzbrand.

b. 17./IX. 12 ccm aq. steril. vermischt mit 20 Oesen Milzbrand einem Meerschweinchen (8) in die Bauchhöhle. — Tod am 20./IX. typ. Milzbrand.

c. Plattencontrolle. 1 Oese enthielt 11800 Bacillen.

1 ccm. Serum tötete in 6 Stunden 31460 ausgesäete Bacillen. Jedes Tier hatte injiziert erhalten 236000 Bacillen d. h. in 1 ccm Flüssigkeit 19666 Bacillen.

Versuch V.

6./X. Einem Kaninchen (5) Blutentziehung aus der Carotis.

7./X. 8 ccm des gewonnenen Serums vermischt mit 15 Oesen Milzbrand werden einem Meerschweinchen (9) in die Bauchhöhle injiziert. Bleibt am Leben.

9./IX. subcut. Impfung mit 2 Oesen Milzbrandagarcultur. Tod an typ. Milzbrand.

b. 7./X 8 ccm Serum einem Meerschweinchen (10) in die Bauchhöhle.

Nach $\frac{1}{4}$ Stunde 15 Oesen Milzbrand. — Tod 9./X. typ. Milzbrand.

c. Durch die Plattencontrolle (Modus 1) konnte in diesem Falle die Aussaatmenge nicht constatiert werden. Auf der ersten Platte war gleich

nach der Aussaat nichts gewachsen, da wie es sich herausstellte, der benutzte Nährboden nicht genügend alkalisirt war. Indessen konnte nach 24 Stnnden und 2×24 Stunden durch Cultur auf günstigem Nährboden festgestellt werden, dass in vitro sämtliche ausgesäeten Bacillen abgetötet waren.

Die mit Serum behandelten Tiere zeigten, soweit sie beobachtet werden konnten, keine Störung des Allgemeinbefindens, und keine auffallenden Erscheinungen an der Injectionsstelle. Die Körpertemperatur wurde nicht bestimmt. Dass die grosse Menge der durch Serum zerstörten Bacterienleiber keine sichtbar pathologische Proteinwirkung hervorrief, stimmt mit den Erfahrungen überein, die man bei Injection von grossen Massen sterilisirter Milzbrandculturen machte. — Ich habe mich von jeglichem Ausbleiben auffallender Krankheitserscheinungen infolge Einverleibung abgetöteter Milzbrandbacillen durch einen speciellen Versuch an Meerschweinchen noch überzeugen können, indem ich dem Tiere einige ccm Serum injicierte, in denen, wie ich durch Plattencontrolle festgestellt hatte, sicherlich einige Hunderttausende Milzbrandbacillen abgetötet waren.

In 2 weiteren Fällen hatte ich Misserfolge.

Versuch VI.

6./X. Einem Kaninchen (6) Blutentziehung aus der Carotis.

a. 7./X. 6 ccm des gewonnenen Serums vermischt mit 20 Oesen Milzbrand werden in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens (11) injicirt. Tod am 11./X. typ. Milzbrand.

b. 7./X. 6 ccm Serum einem Meerschweinchen (12) in die Bauchhöhle, dem $\frac{1}{4}$ Stunde vorher 20 Oesen Milzbrand einverleibt waren. — Tod am 9./X. typ. Milzbrand.

Plattencontrolle (Modus 1) aus demselben Grunde, wie bei Versuch 5 negativ.

Nach 24 Stunden und 2×24 Stunden war das mit Bazillen beschickte Serum steril.

Versuch VII.

6./X. Einem Kaninchen (7) Blutentziehung aus der Carotis.

a. 7./X. 6 ccm des gewonnenen Serums vermischt mit 15 Oesen Milzbrand werden einem Meerschweinchen (13) in die Bauchhöhle injicirt. Tod am 10./X. typ. Milzbrand.

b. 7./X. 6 ccm Serum einem Meerschweinchen (14) in die Bauchhöhle, nachdem $\frac{1}{4}$ Stunde vorher 15 Oesen Milzbrand injicirt waren. Tod am 8./X. typ. Milzbrand.

c. Plattencontrolle (Modus 1) gleich Versuch 5 und 6 negativ. Nach 24 Stunden und 2×24 Stnnden war das mit Bacillen beschickte Serum steril.

Der Erfolg der ersten 5 Versuche beweist durch die parallel gehenden Controllinjectionen, dass bei Meerschweinchen durch gleichzeitige Injection von Kaninchenserum und Milzbrandbacillen eine Infection verhindert werden kann, und zwar durch verhältnismässig sehr geringe Quantitäten Serum, von dem allerdings, wie ich bereits erwähnte, bei der Anordnung der Versuche in vitro eine Volumeneinheit immerhin noch mehr leisten konnte, wie ihr in vivo zugemutet wurde. In Fall 6 und 7 ist

wenigstens eine Verzögerung des Todeseintritts um 1—2 Tage zu constatiren. Diese beiden letzten Versuche sind besonders interessant dadurch, dass ein tödlicher Ausgang der Impfung eintrat, trotzdem ein ccm des injicierten bacillenreichen Serums sich nach 24 Stunden *in vitro* als steril erwies. Leider kann ich aus dem oben erwähnten Gründe nicht die Zahl der injicierten Bacillen anführen, die vielleicht näheren Aufschluss darüber gegeben hätte, weshalb nicht auch in diesen Fällen die Infection verhindert wurde. Von Bedeutung war hierbei jedenfalls der Umstand, dass in diesen beiden Versuchen erheblich weniger Serum eingespritzt wurde, wie in allen anderen. Man hätte ja vielleicht durch ausgedehnte Versuche feststellen können, welch Minimum von Serum gerade noch schützend wirkt. Für unsere Zwecke war das jedoch ohne wesentliches Interesse und wurde deshalb auch unterlassen.

Eine Immunität war nach der Ueberwindung der ersten Bacillen-invasion nicht zu constatiren, ausgenommen bei Meerschweinchen 3. Zwar wurde bei der subcutanen Impfung unzweifelhaft eine grössere Menge Bacillen einverleibt, wie bei der intraperitonealen Injection. Bei der colossalen Anzahl von Bacillen indessen, die mit dem Serum injiciert wurde, ist die Differenz jedenfalls ohne Bedeutung für Erbringung des Beweises, dass die Tiere ohne gleichzeitige Serum-injection an den eingebrachten Anthraxmengen gestorben wären. Bei 2 meiner weiterhin zu erwähnenden analogen Versuchen mit Kaninchen, wurde besondere Rücksicht auf einen etwaigen derartigen Einwand genommen, indem bei der Injection, zwecks Nachweises der natürlichen Empfänglichkeit für Milzbrand, die Anwendung grösserer Mengen Bacillen, wie bei der ersten Injection mit Serum vermieden wurde. — Die Immunität des Meerschweinchens 3 vermag ich nicht aufzuklären, und da es mir unbekannt ist, ob überhaupt jemals natürliche Unempfänglichkeit von Meerschweinchen gegen Milzbrand beobachtet worden ist, muss ich es in suspenso lassen, ob dieselbe im vorliegenden Fall mit der ersten Injection in Zusammenhang steht oder nicht. Das Tier wurde in gleicher Weise, wie alle anderen Meerschweinchen ernährt und gehalten. Jedenfalls ist nicht ganz ohne Bedeutung die Thatsache, dass die von mir benutzten Culturen überhaupt nicht von besonders starker Wirkung waren, da sie Meerschweinchen erst nach durchschnittlich 50 — 60 Stunden töteten.

Versuche an Kaninchen.

Versuch VIII.

15./IX. Einem Kaninchen (8) Blutentziehung aus der Carotis.

a) 17./IX. 12 ccm des Serums vermischt mit 12 Oesen Milzbrand demselben Kaninchen 8, von dem das Serum gewonnen war, in die Bauchhöhle injiciert. Bleibt am Leben bis zum 28./IX. Section ergibt als Todesursache Pneumonie. Weder mikroskopisch noch durch Plattenculturen waren in Milz und Leber Milzbrandbacillen nachzuweisen.

b) 17./IX. 12 ccm aq. steril. vermischt mit 12 Oesen Milzbrand einem Kaninchen (9) in die Bauchhöhle. — Tod am 22./IX. typ. Milzbrand.

c) Plattencontrolle (Modus 2) ergibt, dass in 1 Oese Milzbrand 11 800 Bacillen enthalten waren.

In 1 ccm Serum wurde nach $6\frac{1}{4}$ Stunden Vernichtung von 31 466 eingesäeten Bacillen constatirt. Die Kaninchen erhielten je 141 600 Bacillen injicirt, d. h. in 1 ccm Flüssigkeit 11 800 Bacillen.

Versuch IX.

24./IX. Einem Kaninchen (10) Blutentziehung aus der Carotis.

25./IX. 10 ccm des Serums vermischt mit 20 Oesen Milzbrand dem Kaninchen (10), aus dessen Blut das Serum gewonnen wurde, in die Bauchhöhle. — Bleibt am Leben. Am 2./X. erhielt es 1350 500 Bacillen in die Bauchhöhle injicirt. Tod am 15./X. typ. Milzbrand.

b) 25./IX. 10 ccm aq. steril. vermischt mit 20 Oesen Milzbrand einem Kaninchen (11) in die Bauchhöhle. Tod am 28.—29./IX. typ. Milzbrand.

c) Plattencontrolle (Modus 2). 1 ccm Serum beschickt mit 5 Oesen Milzbrand.

Colonieenzahl.

Gleich nach der Aussaat	Nach $\frac{1}{4}$ Stunde	Nach 24 Stunden	Nach $2\frac{1}{2}$ Tagen
14 800	11 760	1280	unzählig

(Also in 1 Oese Milzbrandchlornatriumaufschwemmung waren enthalten 162 800 Bacillen. Von im ganzen 55 Oesen Serum und Milzbrandchlornatriumsgemisch enthielt 1 Oese (50 Oese = 1 ccm) 14800 Bacillen. 55 Oesen enthielten also 814 000 Bacillen. Diese Anzahl Bacillen waren mit 5 Oesen Milzbrand eingesät. (1 Oese Milzbrand enthielt also 162 800 Bacillen.) 1 ccm Serum hatte in vitro 814 000 Bacillen nicht völlig abzutöten vermocht (5. 162 800). Die Kaninchen hatten je 3 256 000 Bacillen injicirt erhalten, d. h. in 1 ccm Flüssigkeit 325 600 Bacillen.

Versuch X.

24./IX. Einem Kaninchen (12) Blutentziehung aus der Carotis.

a) 25./IX. 4 ccm Serum + 15 Oesen Milzbrand dem Kaninchen 12, aus dessen Blut das Serum gewonnen war, in die Bauchhöhle. — Bleibt am Leben.

Wird am 13./X. mit 972 800 Bacillen in die Bauchhöhle geimpft. Tod am 16./X. typ. Milzbrand.

b) 25./IX. 4 ccm aq. steril. vermischt mit 15 Oesen Milzbrand einem Kaninchen (7) in die Bauchhöhle. — Bleibt am Leben bis zum 10./X.

Nur in den ersten Tagen nach der Injection sichtbares Kranksein, nachher anscheinend vollständiges Wohlbefinden, sodass das Tier am 6./X. zur Blutentziehung benutzt wurde. Mit dem gewonnenen Serum wurden Meerschweinchen 13 und 14 injicirt (cfr. oben Versuch 7.) Die Section

ergab keine unzweifelhaften Anhaltspunkte, ob die Todesursache Milzbrand war; Oedem war nicht nachweisbar. Ein solches habe ich indessen auch bei unzweifelhaft an Milzbrand gestorbenen Kaninchen vermisst. Bei Meerschweinchen allerdings nie. Zwar konnten mikroskopisch im Blutstropfen aus der deutlich vergrößerten Milz spärlich Bacillen nachgewiesen werden. Die mit Blut aus Leber und Milz des Tieres gegossenen Platten blieben indessen steril. Die Frage, ob das Tier an Milzbrand gestorben ist, möchte ich trotzdem bejahen.

Erstens konnte keine andere sonstige Todesursache festgestellt werden; zweitens, wies die vergrößerte Milz auf Milzbrandtod. — Drittens waren im mikroskopischen Präparat gut färbbare Bacillen sichtbar. — Viertens ist es eine Erfahrungsthatsache, die schon von Lubarsch¹⁾ angeführt wird, dass man bei zweifellos an Milzbrand gestorbenen Kaninchen mitunter kein positives Plattenergebnis aus Leber und Milz erhält; wenn man nicht grössere Stücke verreibt. Ich habe diese Erfahrung in einem andern Fall selbst gemacht. Erst nach 3 Tagen wuchsen auf der sonst sterilen Platte am Rande eines etwa stecknadelkopfgrossen Stückes Leber kleine Milzbrandheerde. Dass das betreffende Tier an Milzbrand gestorben war, konnte ich anderweitig mit Bestimmtheit nachweisen.

c) Plattenkontrolle (Modus 2). 2 ccm Serum wurden mit 5 Oesen Milzbrand beschickt.

Colonieenzahl.

Nach der Aussaat	Nach 15 Minuten	Nach 2½ Stunden	Nach 24 Stunden
16320	13832	119	unzählig

In 1 Oese Milzbrandchlornatriumaufschwemmung waren also enthalten 342 720 Bacillen.

1 ccm Serum hatte in vitro 856 800 Bacillen nicht vollständig vernichten können.

Jedes Tier hatte 5 140 800 Bacillen injiziert erhalten, d. h. in 1 ccm Flüssigkeit 1 285 200 Bacillen.

Versuch XI.

28./IX. Einem Kaninchen (13) Blutentziehung aus der Carotis.

a) 29./IX. 8 ccm Serum vermischt mit 20 Oesen Milzbrand dem Kaninchen 13, aus dessen Blut das Serum gewonnen war, in die Bauchhöhle — Bleibt am Leben. Bekommt am 13./X. 1 162 350 Bacillen intraperitoneal eingepflegt. Tod am 15./X. Milzbrand.

b) 29./IX. 8 ccm Serum in die Bauchhöhle eines Kaninchens (14), dem ½ Stunde vorher 20 Oesen Milzbrand in die Bauchhöhle injiziert waren. Tod am 2./X. Milzbrand.

¹⁾ Lubarsch XX.

c) 29./IX. 8 ccm aq. ster. vermischt mit 20 Oesen Milzbrand einem Kaninchen (15) in die Bauchhöhle. Tod am 29.—30./IX. Milzbrand.

d) Plattencontrolle (Modus 1). 1 Oese des injicirten Serums enthielt 1540 Bacillen. In 1 ccm in vitro, in dem 77000 Bacillen ausgesäet waren, waren nach 2 Stunden keine Bacillen mehr nachweisbar.

Jedes Tier hatte 646 800 Bacillen erhalten, mithin in 1 ccm Flüssigkeit 80850 Bacillen.

Die angeführten Versuche zeigen, dass Kaninchen durch die Injection schon einer geringen Menge des aus ihrem eigenen Blut gewonnenen Serums vor der Milzbrandinfection geschützt werden können, wenn nur durch Einsäen der Bacillen in das Serum vor der Einverleibung für einen innigen Contact der bactericiden Stoffe mit den Mikroorganismen gesorgt wird. Besonders interessant sind Fall 9 und 10. Hier wurde bei der 2. den Tod bedingenden Impfung ohne Serum eine bedeutend geringere Anzahl Bacillen einverleibt, wie bei der ersten Injection mit Serum. — Der Versuch 10 ist aber noch weiterhin bemerkenswert dadurch, dass in vitro ein ccm Serum nicht 856 500 Bacillen völlig abzutöten vermochte, während der Organismus die Einverleibung von 1 285 200 Bacillen in 1 ccm Serum ohne Schaden ertrug.

II.

Versuche, in denen Serum und Bacillen nicht zu gleicher Zeit injiciert wurden.

Die Versuche, in denen ich Serum und Bacillen nicht zu gleicher Zeit injicierte, sind, bis auf einen schon unter den Controllversuchen (b) vorher angeführt (cf. Meerschweinchenversuch 5, 6, 7. Kaninchenversuch 11).

Ein 5. Versuch lieferte ein ebenso negatives Resultat, wie die übrigen 4.

Versuch XII.

28./IX. Einem Kaninchen (14) Blutentziehung aus der Corotis.

a) 29./IX. 8 ccm Serum einem Meerschweinchen (15) in die Bauchhöhle. $\frac{1}{2}$ Stunde nachher 12 Oesen Milzbrand. Tod am 1.—2./X. typ. Milzbrand.

b) 29./IX. 8 ccm aq. steril. vermischt mit 12 Oesen Milzbrand einem Meerschweinchen (16) in die Bauchhöhle. Tod am 1.—2./X. typ. Milzbrand.

c) Die bactericiden Eigenschaften in vitro des Serums von Kaninchen 14 wurde in diesem Falle nicht geprüft. Durch Plattencontrolle wurde anderweitig festgestellt, dass 1 Oese der Milzbrandaufschwemmung 33340 Bacillen enthielt, jedes Tier somit im Ganzen 400 080 Bacillen injiciert erhalten hatte, d. h. in 1 ccm Flüssigkeit 50010 Bacillen. — Ein mir von

Herrn Professor Lubarsch freundlichst mitgeteilter, von ihm unternommener Versuch ergab ebenfalls ein gleiches Resultat, wie die von mir unternommenen, trotzdem hier sogar nur 5 Minuten vorher das Serum injiziert war. Der Versuch verlief folgendermaassen:

16./III. Einem Kaninchen Blutentziehung aus der Carotis.

17./III. 8 ccm Serum demselben Kaninchen in die Bauchhöhle, dem 5 Minuten vorher 15 ccm Milzbraudaufschwemmung (2 Oesen Agarcultur auf 15 ccm ClNa-Lösung) injiziert waren. Tod nach 56 Stunden an typ. Milzbrand, trotzdem 1 ccm Serum vom 17./III. 785 600 Bacillen vernichtet.

Aus den Versuchen 5 und 11 erhellt, dass bei nicht gleichzeitiger Injection auch in den Fällen kein Schutz gegen Infection zu constatieren war, wo die gleichzeitige Einspritzung gleicher in Serum verteilter und mit demselben vermischter Bacillennengen das Tier vollkommen intact liess. In den Versuchen 6 und 7 starben die Tiere zwar auch an Milzbrand bei Einimpfung von Serum, in das vorher Bacillen hineingethan waren, aber doch erst 2 Tage später, wie die, denen Serum und Anthrax zu verschiedenen Zeiten einverleibt war.

Noch weniger Aussicht auf Erfolg, wie in diesen Fällen, wo die Injectionen an möglichst benachbarten Stellen und in dieselbe Körperhöhle ausgeführt wurden, boten von vornherein Versuche, bei denen die Einverleibung von Alexinen und Bacillen an verschiedenen Körperstellen stattfand. Ich unternahm deshalb nur ein derartiges Experiment, das, wie zu erwarten stand, gleichfalls ein negatives Resultat ergab.

Es wurde zu diesem Versuch dasselbe Serum verwendet, das bei Versuch 9a, Injection eines Gemisches von Serum und Bacillen, ein positives Resultat ergeben hatte.

III.

Versuch XIII.

24./IX. Einem Kaninchen (10) Blutentziehung aus der Carotis.

a) 25./IX. 6 ccm Serum einem Meerschweinchen (17) teils subcutan neben der Wirbelsäule, teils intraperitoneal einverleibt. Auf der entgegengesetzten Seite der Wirbelsäule 12 Oesen Milzbrand vermisch mit 6 ccm aq. steril. subcutan injiziert — Tod am 26.—27./IX. Milzbrand.

b) 25./IX. 6 ccm aq. steril. vermisch mit 12 Oesen Milzbrand einem Meerschweinchen (18) subcutan injiziert. Tod am 26.—27./IX. Milzbrand.

c) Das Serum hatte in vitro 814 000 Bacillen nicht völlig abzutöten vermocht. Eine Oese enthielt 162 800 Bacillen. Die Tiere hatten einverleibt erhalten 1 953 600 Bacillen, d. h. auf 1 ccm Flüssigkeit 325 600.

Während also beim Kaninchen 10 (Versuch 9a) 1 ccm Serum mit 325 600 Bacillen vermisch in die Bauchhöhle injiziert, keinen letalen Ausgang bedingte, trat ein solcher bei der anderweitigen Art der Ein-

verleibung beim Meerschweinchen ebenso schnell ein, wie wenn das Tier überhaupt kein Serum eingepflegt erhalten hätte.

Welche Schlüsse können wir nun aus dem Ergebnis der angeführten Versuche ziehen, speciell in Rücksicht auf die Frage, ob das Experiment *in vitro* als Analogon der Vorgänge *in vivo* angesehen werden darf?

Zunächst müssen wir die Thatsache constatieren, 1. dass es durch gleichzeitige Einspritzung von Kaninchenserum und Milzbrandbacillen gelingt, Meerschweinchen und Kaninchen vor dem Ausbruch der Krankheit zu bewahren. 2. Dass eine unmittelbar vorhergehende oder nachfolgende Seruminjection sich dagegen als unwirksam erweist. In dieser Beziehung gleichen unsere Versuchsergebnisse sehr denjenigen von Hankin, Roux und Metschnikoff, welche nachwiesen, dass Mäuse, wenn man ihnen Milzbrandbacillen zusammen mit Rattenserum einspritzt, nicht an Milzbrand erkranken. Eine richtige Beurteilung beider Thatsachen ist nur möglich, wenn man sie beide im Zusammenhang betrachtet. Wenn wir sehen, dass grosse Mengen von Milzbrandbacillen von äusserst empfindlichen Tieren ohne Schaden ertragen werden, sobald mehrere ccm Kaninchenblutserum zu gleicher Zeit eingeführt werden, so sind zunächst 3 Erklärungsmöglichkeiten vorhanden. 1. Das Kaninchenserum wirkt wie im Reagensglase stark zerstörend auf die Bacillen ein. 2. Das eingeführte Kaninchenserum löst irgendwelche Schutzeinrichtungen des Körpers aus, durch welche die Zerstörung der Milzbrandbacillen bewirkt wird. 3. Nicht das Kaninchenserum allein, sondern das Serum plus den aus den zerfallenden Bakterien freiwerdenden Proteinen löst die Schutzeinrichtungen aus.

ad 1. Der Wirkung, die uns das künstlich gewonnene Serum im Glase zeigt, kann nur dann eine Bedeutung für das Verhalten des Serums unter physiologischen Verhältnissen zugesprochen werden, wenn wir den Beweis dafür haben, dass der tierische Organismus im Kampfe gegen die Mikroorganismen sich dieselben Verhältnisse schafft, unter denen wir ausserhalb des Körpers einen bactericiden Effect constatieren können. Der Ausfall der Versuche 1 bis 5 scheint auf den ersten Blick dafür zu sprechen, dass sich die Vorgänge *in vivo* und *in vitro* gleichen. In jedem derselben waren *in vitro* starke bactericide Eigenschaften des Serums zu constatieren. Die Tiere blieben bei der Versuchsanordnung a. am Leben. Diese positiven Resultate sind indessen aus folgenden Gründen nicht beweisend für die Gleichheit des Vorgangs *in vivo* und *in vitro*. Wenn *in vitro* selbst eine völlige Abtötung der eingebrachten Bakterien stattgefunden hat, so giebt uns dies durchaus keinen Aufschluss über die Maximalleistung des Serums. Wir können nicht wissen, ein wie grosser Ueberschuss an Alexinen noch verfügbar ist. Derselbe war zwar für die Abtötung der Bakterien im Glase überflüssig; es ist aber nicht unmöglich, dass er für den bactericiden

Effect in der Bauchhöhle gerade massgebend war. Es wurde ja 1 ccm des injicierten Serums nicht einmal dieselbe Leistung zugemuthet, wie in vitro. Mit Ausnahme der Versuche 9 und 10 enthielt 1 ccm des Injectionsquantums bei Weitem nicht die gleich grosse Anzahl Bakterien, wie 1 ccm im Controllglase. Wir haben keinen Beweis dafür, dass die Wirkung im Körper nicht herabgesetzt ist, denn wir können aus diesen Versuchen nicht ersehen, ob und welchen Antheil der Ueberschuss der zugeführten Alexine in corpore an der Abtötung der eingeführten Bacillen nimmt. Trotzdem ist den positiven Versuchen eine gewisse Bedeutung in so fern nicht abzusprechen, als sie jedenfalls beweisen, dass überhaupt eine Alexinwirkung in vivo wie in vitro stattfinden kann, und dass eine immerhin verhältnissmässig geringe Menge Serum überhaupt im Stande ist, eine tödliche Infection zu verhindern. Wenn wir dagegen sehen, dass in vitro eine völlige Abtötung der Bakterien stattfindet, die Tiere aber zu Grunde gehen, trotzdem eine Volumeneinheit des injicierten Serums die gleiche Anzahl Bakterien enthält, wie im Glase, so beweist dieses negative Resultat mehr gegen die Annahme eines gleichen bactericiden Effectes in vivo und vitro, wie die positiven dafür. Solche negativen Resultate geben aber die Versuche 6 und 7. Wir sind deshalb berechtigt zu sagen, dass im lebenden Körper Einflüsse obwalten, die sich der bacterienfeindlichen Wirkung des Serums hindernd entgegenstellen. Es ist selbstverständlich, dass, wenn diese beiden Fälle das Vorhandensein solcher Einflüsse beweisen, dieselben auch bei den andern positiven Versuchen als zu Recht bestehend anerkannt werden müssen, wenn sie auch dort nicht zu Tage getreten sind, wahrscheinlich eben deshalb, weil sie durch einen Ueberschuss von eingeführten Serum paralytisch wurden. Meerschweinchen sind für Anthrax ausserordentlich empfängliche Tiere, deren Serum erfahrungsgemäss auch keine bactericiden Eigenschaften gegen Milzbrand entwickelt. Es ist höchst wahrscheinlich, dass hier die ernährenden Einflüsse dafür verantwortlich gemacht werden müssen, wenn die Alexine des Kaninchenserums im Körper nicht gleiche bactericide Wirkungen ausübten wie im Glase. Vielleicht könnte man auch an die Möglichkeit denken, dass die Wirkungen der Kaninchenalexine durch die Alexine im Meerschweinchenserum direct beeinträchtigt worden sind, analog den Erfahrungen, die man in vitro bei dem Vermischen von Hundeblood mit Kaninchenblood gemacht hat. Ich habe die Probe nicht angestellt; da aber das Meerschweinchenserum keine ausgesprochenen bactericiden Eigenschaften gegenüber Milzbrandbacillen ausübt, halte ich, wenn nicht experimentell eine gegenseitig alexinvernichtende Wirkung im Meerschweinchen- und Kaninchenserumgemisch nachgewiesen wird, es für annehmbarer, der ersten Erklärung, als der einfacheren, den Vorzug zu geben.

Viel bedeutsamer für die Klarlegung der Vorgänge im lebenden Organismus, als die Versuche an Meerschweinchen, sind indessen die an Kaninchen. Hier wurde nicht nur nicht das Serum einer fremden Tierspecies injiziert, sondern sogar das aus dem eigenen Tier stammende. Die Injection von in Serum verteilten Bacillen in die Bauchhöhle ergab in den 4 Fällen nur positive Resultate d. h. die Tiere blieben am Leben. Eine besondere Beleuchtung erhalten sie vor allem durch den Ausfall des Versuchs X.

Hier zeigte sich das Umgekehrte wie in den Meerschweinchenversuchen. 1 ccm Serum hatte in vitro 856800 Bacillen nicht völlig abzutöten vermocht, dagegen schützte 1 ccm in die Bauchhöhle injiziertes Serum das Tier vor der Infection mit 1285200 in dem Serum verteilten Bacillen. Der bactericide Effect war also in vivo grösser als in vitro. Wie soll man das erklären? Im ersten Augenblick wird man geneigt sein, die Plusleistung auf die Hülfe der ausserdem im Körper vorhandenen Alexine zu beziehen. Es steigen mir indessen Bedenken auf, ob eine solche Annahme gerechtfertigt erscheint. Das Tier erlag nämlich einer späteren Infection mit nur 972800 Bacillen. Nehmen wir selbst an, 1 ccm wäre in vitro noch eben im Stande gewesen, 856800 eingesäete Bacillen zu vernichten, dann hätte die Mehrleistung 1 ccm Serums im Körper noch immer in der Abtötung von 428400 Bacillen bestanden. Da aber 4 ccm Serum injiziert wurden, so bestand die Mehrleistung in toto in der Vernichtung von 1713600 Bacillen, und doch erlag das Tier später einer Infection mit nur 972800 Bacillen, überdies einer so grossen Anzahl, dass man nicht annehmen darf, sie repräsentiere gerade die letale Minimaldosis; Es würde also daraus hervorgehen, dass das Tier an und für sich nicht im Stande gewesen wäre, die zur Vernichtung von 1713000 nötige Alexinenmenge zur Verfügung zu stellen.

Auch die Versuche, in denen ich zuerst Milzbrandaufschwemmung und erst nachträglich (5 Minuten bis $\frac{1}{2}$ Stunde später) Serum einspritzte, sprechen dagegen, dass die schützende Wirkung des Serums in unseren Versuchen mit der bacterientötenden Wirkung in vitro zu identificiren ist. Wenn man einem Kaninchen 15 ccm Milzbrandaufschwemmung in die Bauchhöhle spritzt und knapp fünf Minuten darauf 8 ccm einführt (vgl. den Versuch von Lubarsch) so kann man nach allgemeinen Erfahrungen ziemlich sicher sein, dass der grösste Teil der Bacillen noch mit dem Serum in Berührung kommen musste, und somit, zumal bei einem Tiere, dessen extravasculäres Serum in 1 ccm über $\frac{3}{4}$ Millionen Bacillen vernichtete, zum mindesten eine erhebliche Verzögerung der Infection hätte eintreten müssen. — Das war aber keineswegs der Fall.

Wenden wir uns daher zu der zweiten Möglichkeit, dass die Injection des Serums auf Zellen oder Flüssigkeiten stimulierend wirkte und

dadurch die schützende Wirkung des gleichzeitig mit den Bacillen eingespritzten Serums zu erklären ist. Der Erklärungsversuch liegt umso näher, als er auch von anderen Autoren bei ähnlichen Experimenten als der plausibelste angesehen wird. Metschnikoff hat zuerst gezeigt, dass schutzimpfende und therapeutische Wirkung von Körpersäften bestehen kann, ohne dass die Flüssigkeiten antitoxische oder bacterientötende Eigenschaften hesitzen. Diese bei der Pneumoenteritis der Schweine zuerst festgestellte wichtige Thatsache, ist dann von den verschiedensten Seiten bestätigt worden. Issaëff hat sogar gezeigt, dass Bouillon oder physiologische Kochsalzlösung, in die Bauchhöhle von Meer-schweinchen eingespritzt, sie vor der Choleraperitonitis schützt, ein Befund, der um so wichtiger ist, als Bouillon doch einen durchaus günstigen Nährboden für Cholera darstellt. Zu gleichen Anschauungen sind auch C. Fränkel und Sobernheim, sowie R. Pfeiffer und Issaëff für ihre Schutzimpfungsversuche gegen Cholera gekommen. Ueber ähnliche Beobachtungen mit Injection von Typhusbacillen berichtet Stern (Separat-abdruck aus den Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Discussion über den Vortrag von Gruber: Über active und passive Immunität gegen Typhus und Cholera). Ich führe seine Bemerkung wörtlich an: »Bringt man ausserhalb des Organismus wirksames Serum (d. h. Serum von Typhusreconvalescenten) und Typhusbouilloneultur zusammen, so vermehren sich die Bacillen, und diese Serumculturen sind ebenso virulent, wie solche in anderem Serum, das keine schützende Wirkung zeigt. Wird aber ein derartiges Gemisch von Serum und Typhuscultur unmittelbar nach der Bereitung dem Tiere injiciert, so bleibt letzteres gesund. Daraus geht hervor, dass das Serum erst im Organismus Veränderungen hervorruft, die den letzteren befähigen, die Typhusbacillen unschädlich zu machen«. Trotzdem somit dieser Erklärungsversuch für manche Fälle tatsächlich ausreichend zu sein scheint, zeigen unsere weiteren Versuche, dass stimulierende Wirkung des Kaninchenserums nicht die Ursache gewesen sein kann, weswegen die Tiere der Milzbrandinfection nicht erlagen. Denn wenn dies der Fall wäre, so hätte ein gleiches, ja vielleicht noch besseres Resultat erreicht werden müssen, wenn man das Serum nicht gleichzeitig mit den Bacillen, sondern einige Zeit vorher einspritzte; dann mussten ja die nachträglich einverleibten Bacillen schon gleich von den auf den Angriff gerüsteten und zur Abwehr vorbereiteten Zellen empfangen werden. Thatsächlich gelingt ja auch, wie Issaëff gezeigt, der Schutz der Meer-schweinchen vor Choleraperitonitis durch Bouillon nur, wenn man sie vorher einspritzt. Da in unseren Versuchen die vorhergehende Einspritzung des Serums unwirksam war, ist es nicht gut möglich, dem Serum allein eine genügend stimulierende Fähigkeit zuzuschreiben.

ad 3. Allen unseren Versuchsergebnissen wird man aber, wie ich glaube, gerecht, wenn man sich für die 3. Möglichkeit entscheidet, dass nämlich das Serum zusammen mit Bacterienproteinen den stimulierenden Einfluss ausübte. Schon Buchner hat sich in ähnlicher Weise ausgesprochen, nämlich, dass es infolge der Wirkung der Körpersäfte auf Mikroorganismen zur Ausscheidung von Proteinen kommt, durch die infolge chemotaktischer Wirkung eine lebhaft Phagocytose entsteht, welche die Vernichtung der Bacterien sicherlich unterstützt. Dass derartige Momente in unseren Versuchen ausschlaggebend sind, wird durch Folgendes wahrscheinlich gemacht. Mehrfach habe ich mich in meinen sonstigen Versuchen über die bacterienvernichtenden Eigenschaften des Serums davon überzeugen müssen, dass schon nach sehr kurzer Zeit (wenige Minuten) erhebliche Mengen Milzbrandbacillen vernichtet oder wenigstens in ihrer Entwicklungsfähigkeit behindert waren (vergl. z. B. Versuche 9 und 10); auch fanden sich schon sehr rasch bei Untersuchung im hängenden Tropfen morphologisch stark veränderte Bacillen vor. Da nun von dem Moment, wo man die Mischung von Serum und Bacillen herstellt, bis zu dem Moment der Injection stets einige Minuten vergehen, so ist es kein Zweifel, dass von vornherein Bacterienleichen und somit auch Proteine eingespritzt werden. Da nun in der ersten Zeit nach der Injection auch in der Bauchhöhle das Serum in innigem Contact mit den Bacillen verbleibt, so wächst auch die Zahl der Bacillenleichen und Proteinen. Auf diese Weise wird einerseits die schützende Wirkung der gleichzeitigen Injectionen, andererseits die völlige Wirkungslosigkeit vorheriger und nachträglicher Seruminjectionen verständlich. Denn bei diesen letzten Versuchen fehlen sowohl von vornherein die Proteine, als ist auch keine besondere Gelegenheit zu ihrer Bildung vorhanden. Freilich fehlt für unsere Auffassung noch der direkte experimentelle Beweis, der eventuell dadurch zu erbringen wäre, dass eine vorherige Einspritzung von Serum und abgetöteten Milzbrandbacillen sich ähnlich wirksam erwies, wie die gleichzeitige Injection von Serum und Bacillen. Leider wurde ich durch Zeitmangel verhindert, diesen letzten Experimentalbeweis zu erbringen.

Kehren wir nun zu der Frage zurück, ob eine Übereinstimmung zwischen dem Grade der extravasculären bacterientötenden Eigenschaft des Blutserums und der Fähigkeit des lebenden Tierkörpers, Bacterien unschädlich zu machen, besteht, so müssen wir auf Grund unserer Versuche diese Frage verneinen. Mehrere Versuche bewiesen, dass das extravasculäre Serum mehr Bacillen vernichtet als der Tierkörper; andere Versuche zeigen, dass selbst, wenn man stark bactericides Serum zugleich mit Milzbrandbacillen empfänglichen Tieren in die Bauchhöhle einführt, die Infection nicht immer verhindert werden kann. Somit liefern diese Versuche nur

eine erneute Bekräftigung der Lubarsch'schen Einwände, welche Buchner durch seine oben erwähnten Wattebüschelversuche widerlegt zu haben glaubte. Vielleicht sind meine Versuche noch in einer Hinsicht etwas einwandfreier, wie die von Lubarsch. Denn wenn in den Lubarsch'schen Experimenten eventuell doch noch der Einwand erhoben werden könnte, dass die Alexine im Blutkreislauf irgend wie gebunden sein können und deshalb nicht unbedingt zur Verfügung stehen, wird dieser Einwand bei der Anordnung meiner Versuche dadurch abgeschnitten, dass die Schutzstoffe in einer Form einverleibt wurden, in der sie in vitro leistungsfähig waren. Damit ist mit anderen Worten auch der Einwand widerlegt, dass die Schutzstoffe unter normalen Verhältnissen in vivo deshalb nicht vor Infection bewahren, weil der bactericide Effect in vitro auf einem Absterbeprozess beruht. Wenn wir uns nun weiter fragen, ob die Buchner'sche Erklärung für das differente Verhalten des extravasculären und des intravasculären Blutes zutrifft, so ist folgendes zu berücksichtigen. Buchner's Hauptargument ist folgendes: »Die in die Blutbahn injicierten Bacillen werden bald in kleinere Capillaren abgelagert. Trifft es sich nun, dass an eine und dieselbe Stelle mehrere Bacillen gerathen, so wird die umgebende geringe Quantität Serum, wenn sie nicht fortwährend rasch erneuert wird, nicht ausreichen zur Tötung der abgelagerten Bacterien, und so leicht ein lokaler Infectionsheerd entstehen können.« Sind nun diese Voraussetzungen von Buchner richtig? Werden wirklich bei Injection von Bacillen an einer Stelle soviel Bacillen abgelagert, dass das umgebende Quantum Serum ausser Stande ist, die Bacillen abzutöten, selbst wenn es die gleiche bacterientötende Eigenschaft besitzt, wie das extravasculäre Serum des gleichen Tieres? Es ist natürlich äusserst schwer, die Frage zahlenmässig zu beantworten. Aber man überlege folgendes: Es ist allerdings richtig, dass in die Blutbahn injicierte Bacillen aus den grossen Blutgefässen rasch verschwinden, um in den kleinen Gefässen, besonders den Capillaren abgelagert zu werden. Diese Ablagerung findet nun aber nicht nur, wie das nach Wyssokowicz allgemein citiert wird, in den Capillaren der Milz, der Leber und des Knochenmarks statt, sondern ebenso in denen der Lunge, des Gehirns, der Nebennieren, des Magens etc., d. h. es findet die Ablagerung über eine sehr grosse Fläche und zwar im Allgemeinen gleichmässig statt. Wenn also z. B. in einem der älteren Versuche von Lubarsch 16400 intravenös injicierte Milzbrandbacillen genügten, um den Tod des Tieres hervorzubringen, während 1 ccm des extravasculären Blutes über 2 $\frac{1}{2}$ Millionen Milzbrandbacillen vernichtete, so kann man es schon für äusserst unwahrscheinlich erklären, dass irgendwo im Körper das Verhältniss zwischen Serum und Bacillenzahl ungünstiger gewesen ist, wie im Reagensglase. Wenn man selbst annehmen

will, dass in einer Capillare nur $\frac{1}{5000}$ ccm Blut vorhanden war, so hätte selbst dieses Quantum, ohne erneuert zu werden, noch 537 Bacillen töten müssen. Es ist, wenn man die Mengen der Capillaren im ganzen Körper überschlägt, aber ganz undenkbar, dass von den 16400 Bacillen an einer Stelle 537 Bacillen deponiert werden sollten. Dass daran wirklich nicht zu denken ist, geht schon aus den Angaben von Frank und Lubarsch hervor, die bei einem Kaninchen, dem sie erhebliche Mengen von Milzbrandbacillen injiziert hatten, und das sie 4 Stunden später töteten, aus der Milz nur wenig Bacillen züchten konnten. Ausserdem hat sich noch Professor Lubarsch der Mühe unterzogen, von dem gleichen Falle grosse Teile der Milz mikroskopisch zu untersuchen; es wurden im Ganzen überhaupt nur sehr wenig Bacillen gefunden, nie aber mehr wie 2—3 Bacillen in einer Capillare. Endlich muss doch aber auch noch betont werden, dass eben auch in den Capillaren eine fortwährende Erneuerung des Blutes stattfindet, wenn man bedenkt, dass die Geschwindigkeit des Blutes selbst in den kleinsten Capillaren mindestens 0,6 mm in der Sekunde beträgt (0,75 mm für Retinacapillaren des Menschen nach Vierordt, 0,57 mm für die Capillare des Froschlärvenschwanzes nach E. H. Weber). Es scheint mir daher, dass die Voraussetzungen der Buchner'schen Argumentationen nicht zutreffen und dass die Verhältnisse im lebenden Tierkörper mit den Verhältnissen der Buchner'schen Wattebauschversuche nicht zu vergleichen sind. Aber selbst wenn man sich der Buchner'schen Beweisführung ohne Bedenken und Vorbehalt anschliessen wollte, würde damit der von Lubarsch aufgestellte Satz, dass die bacterientötenden Eigenschaften des Serums in keiner Beziehung zur Immunität und Widerstandsfähigkeit stehen, nicht erschüttert werden. Im Gegenteil wird das eigentlich von Buchner selbst zugegeben. Denn was nützen die stärksten bactericiden Eigenschaften im Serum dem Organismus, wenn seine physiologischen Eigenschaften ihm nicht gestatten, dieselben auszunützen? Wenn schon allgemein biologische Erfahrungen es bedenklich erscheinen lassen, den lebenden Zellen im Kampf gegen die Mikroorganismen gar keine, oder nur eine sehr geringe Bedeutung zuzusprechen, dagegen in den bactericiden Eigenschaften des Serums den Hauptfactor der natürlichen Schutzeinrichtungen des Körpers zu sehen, so scheint mir durch diese Versuche, wenn auch nur in negativer Form, ein weiterer Beweis geliefert zu sein, dass man die natürliche Widerstandsfähigkeit mit einer rein passiven Wirkung der Körpersäfte erklären kann.

Man wird vielleicht einwenden, diese Versuche geben, wenn sie auch vielleicht die Bedeutung der Körpersäftewirkung nicht in der bisher angenommenen Weise bestätigen können, doch auch keine Berechtigung dazu, anderen supponierten Schutzeinrichtungen, z. B. dem Verhalten der

lebenden Zellen ein grösseres Gewicht beizumessen, weil ja auch diese dann nicht hingereicht hätten, den Tod der Tiere zu verhindern. Ich gebe zu, dass zu der letzten Annahme allerdings positive Beweise gehören. Im Übrigen erwidere ich mit der Frage: Wie soll man nach den bisher erhaltenen Erfahrungen über die Wirkungsweisen des Serums in gewöhnlichen empfänglichen Tieren das Verhalten von Tieren aus derselben Tierspecies erklären, die einer Infection nur nach Einverleibung sehr grosser Mengen von Bacillen erliegen oder die von Natur immun sind? Soll man annehmen, dass dieselben ein so exquisit bacterientötendes Serum besitzen, dass es bei ihnen überhaupt nicht zu der Ausbildung lokaler Infectionsheerde kommen konnte? Die anatomischen und physiologischen Einrichtungen, das Serum zu verwerten, sind bei ihnen doch sicherlich nicht in höherem Maasse entwickelt, wie bei empfänglichen Tieren derselben Tierspecies. Im übrigen ist es wol unnötig, noch weitere Beweise dafür zu bringen, dass bei dem Zustandekommen der Immunität in erster Linie die Zellen beteiligt sind, nachdem auch R. Pfeiffer sich im Wesentlichen den cellulären Theorien angeschlossen und selbst Behring eine »histogene Immunität« anerkannt hat.

Dass das Serum der refraktären Tiere keine auffallend grosse bactericide Eigenschaften im Tierkörper entwickelt, scheint mir überdies auch aus dem Ergebnis eines meiner Experimente hervorzugehen. Unter den in meinen Versuchen angeführten Controlltieren befand sich eines (Kaninchen 7. Versuch 10 b), das der Injection von 5140800 Bacillen erst nach 15 Tagen erlag, wobei es, wie ich erwähnte, nicht unbedingt sicher, wenn auch höchstwahrscheinlich war, dass es wirklich an Milzbrand starb. Das Serum dieses Tieres tötete in vitro sämtliche eingesäeten Bacillen ab; das die gleiche Anzahl Bakterien in einer Volumeneinheit enthaltende, in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens injicirte Serum schützte das Tier nicht vor Milzbrand. — Wenn auch die Serumwirkung in vivo nur im Meerschweinchenkörper beobachtet werden konnte, so scheint sie mir doch zugleich dafür ein gewisser Beweis zu sein, dass die bactericiden Eigenschaften auch im Kaninchenkörper nicht so ausserordentlich grosse gewesen sein können, dass man mit dem Verhalten des Serums die 15 tägige Widerstandsfähigkeit gegen die enorme Menge von über 5 Millionen Bacillen erklären könnte. — Ich will auf mancherlei sonstige Einwände gegen die Anschauung, dass den Körpersäften die Hauptbedeutung bei der Ueberwindung von Infectionen zuzusprechen ist, nicht eingehen.

Ich fasse zum Schluss das Ergebnis meiner Versuche, wie es sich mir darstellt, kurz zusammen. 1. Kaninchenserum ist im Stande, in der Bauchhöhle von Meerschweinchen und Kaninchen bacterientötende Eigenschaften zu entwickeln, insofern, als die gleichzeitige Injection von Serum und Bacillen den

Ausbruch der Milzbrandinfection zu verhindern vermag. 2. Wahrscheinlich ist die schützende Wirkung nicht allein dem Serum, sondern auch den mit ihm zugeführten Bacterienproteinen zuzuschreiben. 3. Die bactericide Wirkung ist im Tierkörper nicht die gleiche, wie im Glase.

a) sie kann im Körper geringer sein (wahrscheinlich durch bakterien-ernährende Einflüsse im Organismus).

b) sie kann andererseits im Körper grösser sein (vielleicht durch Auslösen anderer Schutzeinrichtungen).

4) Daraus folgt, dass die in vitro vorhandenen bactericiden Eigenschaften keinen Massstab abgeben, für die im Körper bestehende Wirkung der Alexine. Wir können mit den normaler Weise im Serum vorhandenen bacterientötenden Eigenschaften deshalb nicht die Widerstandsfähigkeit des Körpers erklären.

II. Teil.

Die bereits vorliegenden, gegen die ausschlaggebende Bedeutung der bactericiden Eigenschaften des Bluts für die Immunität sprechende That-sachen hatten auch Buchner veranlasst, eine Modification seiner Ansichten vorzunehmen, die dahin geht, dass zwar nicht für die specifische Immunität, wol aber für die verschiedene Widerstandsfähigkeit die bacterientötende Fähigkeit des Bluts die genügende Erklärung gebe und auch R. Pfeiffer nimmt einen ähnlichen Standpunkt ein, wenn er zwischen Immunität und Resistenz scharf unterschieden wissen will. Mit Recht hat Kruse dies zurückgewiesen, weil alle diese Ausdrücke im Sprachgebrauch gleichbedeutend sind. Immerhin verlohnte es sich der Mühe — unter Vernachlässigung der entgegenstehenden sprachlichen und sachlichen Bedenken — auf den Gedankengang Buchner's einzugehen. Nicht die durch künstliche Schutzimpfung oder Ueberstehen einer Infectiouskrankheit erworbene specifische Immunität, so meint Buchner, wol aber die bei verschiedenen Species oder verschiedenen Individuen oder auch beim gleichen Individuum zeitlich wechselnde Widerstandsfähigkeit gegen Infectiouskrankheiten soll von den bacterientötenden Eigenschaften des Blutstroms abhängen.

Gerade diese Ansicht konnte verhältnismässig leicht einer experimentellen Prüfung unterzogen werden und dazu veranlasste mich Prof. Lubarsch, der bereits selbst einige Versuche in dieser Richtung vorgenommen hatte, um so mehr, als gehofft werden durfte, dass derartige

Versuche auch für die Frage von der Krankheitsdisposition von Wert sein würden.

Es ist eine alte, selbst den Laien bekannte Erfahrung, dass nicht nur bei gleicher Infektionsgelegenheit verschiedene Individuen derselben Gattung verschieden empfänglich sind, sondern sogar dasselbe Individuum zu verschiedenen Zeiten eine veränderte Widerstandsfähigkeit gegen Infectionen aufweist. Wodurch dieses auffallende Verhalten, die sogenannte Disposition, in jedem einzelnen Falle bedingt wird, ist für die heutige Wissenschaft noch grösstenteils ein Räthsel. In vielen Fällen können wir zwar, auf Grund von Erfahrungen und Experimenten, die äusseren Einflüsse überblicken, uuter denen ein wechselndes Verhalten des Körpers, vor allem eine Schwächung gegenüber der Infektionsgelegenheit eintritt, mit wenigen Ausnahmen aber bisher nicht aussagen, durch welche physiologischen Verhältnisse die Widerstandsfähigkeit des Körpers bedingt wird. Die Kenntniss der die Disposition verändernden äusseren Einflüsse ist von nicht geringer Bedeutung für die nähere Erkenntniss des Infectionsprocesses selbst, sowie der Schutzeinrichtungen des Körpers, denn sie können uns eventuell einen Fingerzeig geben, welche Körperfunktionen es sind, auf deren Beeinflussung wir den Wechsel der Widerstandsfähigkeit des Organismus beziehen dürfen. Seitdem wir die Infectionserreger sehr vieler Krankheiten kennen und mit ihnen experimentiren können, hat es deshalb nicht an Versuchen gefehlt, die äusseren Bedingungen zu erforschen, unter denen eine Veränderung der Widerstandsfähigkeit gegen Mikroorganismeninvasion stattfinden kann. Es ist so gelungen, die verschiedensten Einflüsse experimentell nachzuweisen. Abgesehen von den Fällen, in denen eine Veränderung der Disposition durch »rein mechanische Momente, Aenderungen des lokalen Chenismus und der Struktur der Gewebe« erklärt werden konnte, hat man einen gewissen Einfluss »der Ermüdung, Schwangerschaft, Reaction des Blutes, des Hungers, des Durstes, der Temperaturverhältnisse, allgemeiner Erkrankung des Nervensystems, der Milz und des Alters« festzustellen vermocht.¹⁾ Ich will hier nicht die betreffenden Versuche, die dies gezeigt haben, ausführlicher angeben, zumal ich bei der Erwähnung meiner eigenen Experimente noch verschiedentlich Gelegenheit haben werde, näher darauf anzugehen. Eine ausserordentlich reiche Zusammenstellung findet sich überdies in dem Aufsatz von Lubarsch¹⁾, »Infectionswege und Krankheitsdisposition«. Jedenfalls ist die Mannigfaltigkeit der bisher constatierten, eine Aenderung der Disposition bedingenden Einflüsse eine sehr grosse. Aber gerade diese Mannigfaltigkeit erschwert in hohem Grade die Entscheidung der Frage, auf welche

¹⁾ Lubarsch XVII, S. 248—250.

physiologische Funktionen und Verhältnisse wir die Schutzeinrichtungen des Organismus beziehen dürfen. Eine viel erörterte Frage ist die, ob wir daran denken dürfen, die disponirende Fähigkeit mannigfacher Einflüsse auf die Veränderung einer bestimmten physiologischen Einrichtung zurückzuführen, sie mit einem Wort einheitlich zu erklären, oder ob man nicht vielmehr annehmen muss, dass bei dem Angriff der verschiedenen Mikroorganismen der Körper sich in sehr complicierter Weise durch differente, widerstandbedingende Reaction seiner einzelnen Theile schützt. Die Vertreter der humoralen Theorie, sowie die Metschnikoff'sche Schule glauben die Schutzeinrichtungen des Körpers gegen Mikroorganismen einheitlich erklären zu können, die ersten durch die bactericiden Eigenschaften des Serums, die letzteren durch die Thätigkeit der Phagocyten. In der Mitte stehen diejenigen, welche, wie Lubarsch, die Schutzeinrichtungen des Körpers durch das Verhalten der verschiedenen lebenden Zellen erklärt wissen wollen. Um speciell die Berechtigung der humoralen Anschauung zu prüfen, suchte ich experimentell zu constatieren, ob sich die bactericiden Eigenschaften des Serums vom normalen Tiere ändern, wenn es durch äussere Eingriffe in Lebensbedingungen versetzt wird, unter denen erfahrungsgemäss die Widerstandsfähigkeit gegen Infectionen herabgesetzt ist. — Es ist klar, dass das bacterientötende Vermögen des Serums im geschwächten Organismus herabgesetzt sein muss, wenn die Annahme richtig ist, dass den bactericiden Eigenschaften des Serums bei dem Verhalten gegenüber Infectionserregern eine ausschlaggebende Rolle zukommt. Die Anstellung dieser Experimente bot noch ein weiteres Interesse dadurch, dass dieselben einen eventuellen Aufschluss über den Ursprung der bactericiden Stoffe in Aussicht stellen konnten. Denn, trat eine Änderung der bactericiden Eigenschaften auf, so konnte, je nach der Wirkungsweise der Eingriffe, ein Rückschluss auf den Ursprung der bacterientötenden Substanzen gestattet sein. Blieben aber die bacterientötenden Eigenschaften des Serums dieselben, so war die Erkenntnis der Thatsache von Wichtigkeit, dass die betreffenden eingreifenden Veränderungen des Stoffwechsels keinen Bezug auf die Erzeugung bacterientötender Substanzen hatten, wol aber einen Einfluss auf die Widerstandsfähigkeit des Organismus. Um die Disposition der Versuchstiere zu beeinflussen, wurden folgende Eingriffe an Kaninchen vorgenommen.

1. Wurde auf den Ernährungszustand durch Hunger, Durst und ungewohnte Nahrung eingewirkt.

2. Wurde der Stoffwechsel durch Exstirpation von Organen (Milz, Schilddrüse, Hoden) beeinflusst.

3. Wurde durch Blutgifte (Toluyldiamin, Glycerin) die Zusammensetzung des Blutes verändert.

Den Beweis, dass die Kaninchen in meinen Versuchen thatsächlich in ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber Infectionserregern geschwächt waren, suchte ich in einigen Fällen dadurch zu erbringen, dass ich die Tiere mit abgeschwächtem Milzbrand (Vaccin I) impfte, dem, wie ich mich mehrfach überzeugt hatte, normale Tiere nicht zum Opfer fielen. Ich habe diesen Beweis allerdings nur in sehr wenigen Fällen unternehmen können, nicht zum wenigsten deshalb, weil die Tiere durch die verschiedenen Eingriffe stark geschädigt, grösstenteils schon vorher starben, bevor ich sie mit Vaccin I impfen konnte. — Meistens trug die letzte Operation dazu bei, die Tiere so weit zu schwächen, dass sie auch ohne Infection erlagen. Ich prüfte das Serum gegen Cholera, Typhus und Milzbrand, und zwar einerseits virulentem Anthrax, andererseits gegen abgeschwächten Vaccin I und II. In Bezug auf die angewandte Technik bemerke ich folgendes: Alle Operationen wurden ohne Narkose ausgeführt. Den Kaninchen wurde aus der Carotis oder Femoralis Blut entzogen. Nachdem die frei gelegten Arterien eingeschnitten waren, liess ich die erste Portion Blut frei herausspritzen, um sicher zu sein, nachher völlig steriles Blut in die sterilen Gläser aufzufangen. — Das gewonnene Serum wurde meistens am nächsten Tage geprüft. Die Ausnahmen werden jedesmal angeführt werden. — Die Prüfung der bactericiden Eigenschaften fand in der Weise statt, dass eine kleine Portion Serum, etwa 1—3 ccm in sterile Reagensgläser abgefüllt wurde. Hierin wurden Bacillen aus einer kurz vorher hergestellten 0,7% Kochsalzaufschwemmung vermittelt einer Platinoese übertragen. Sofort nach der Aussaat und weiterhin nach einigen Stunden wurde mit stets derselben Platinoese (von circa $\frac{1}{50}$ ccm Inhalt) ein Oeseninhalt in alkalisches, verflüssigtes Peptonagar gemischt und dieses auf Glasplatten ausgegossen, Serum und Platten, letztere in der feuchten Kammer, wurden bei 37° in den Brutschrank gestellt. Nach 24 Stunden wurden die Colonieen auf den Platten gezählt; die constatierte Differenz gab also an, wie viel Bakterien in einer Volumeneinheit (hier durch den Inhalt einer Platinoese repräsentirt) in einer bestimmten Zeit abgetötet wurden. Die Cholera, Typhus und Milzbrandculturen auf Peptonagar gezüchtet, waren mit wenigen Ausnahmen 20—30 Std. alt. Die Cholera-culturen stammten von der letzten Hamburger Epidemie, Vaccin I und II waren aus dem Pasteur'schen Institut bezogen. Auf die Constatierung der Virulenz kam es in meinen Versuchen nicht an, da ja stets bei den vergleichenden Versuchen Culturen derselben Abstammung benutzt wurden. Von der Virulenz des Milzbrands konnte ich mich überdies in vielen Fällen überzeugen. Ich will noch bemerken, dass ich mich bemüht habe, bei den vergleichenden Versuchen, wenn möglich in gleichen Zeiträumen die bactericiden Eigenschaften zu prüfen. Ich brauche wohl kaum besonders

zu bemerken, dass dies nicht deshalb geschah, um nachher die absoluten Differenzen der Colonieenzahl, nach den gleichen Zeiträumen zu vergleichen. Ich habe schon in dem ersten Teil meiner Arbeit ausgeführt, warum dies nicht zulässig ist. Es kam bei meinen Versuchen nur darauf an, zu prüfen, ob das Serum auch nach den verschiedenen Eingriffen irgend wie bedeutende bactericide Eigenschaften entwickelte, oder ob dieselben sichtlich vermindert, oder gar ganz aufgehoben waren.

I.

Versuche an Kaninchen, deren Ernährungszustand durch Hunger, Durst und animalische Nahrung beeinflusst wurde.

Der Einfluss der Nahrung auf die Gesundheit und Widerstandsfähigkeit des Körpers ist eine so allgemein bekannte, und tritt tagtäglich im Leben der Menschen in so viel Beispielen vor Augen, dass diese Erfahrungsthat-
sache nicht weiter ausgeführt zu werden braucht. Bei Epidemien, in letzter Zeit noch wieder bei der Choleraepidemie konnte statistisch nachgewiesen werden, dass die schlecht genährten, unter ungünstigen hygienischen Bedingungen lebenden Individuen am meisten der Seuche zum Opfer fielen. Dafür, dass bei Tieren ähnliche Verhältnisse herrschen, liegen zahlreiche experimentelle Beweise vor, die nicht nur den Einfluss der Quantität, sondern auch sehr interessante Einflüsse der Qualität der Nahrung auf die Widerstandsfähigkeit gegen Infection demonstrieren. So konnte durch Gärtner¹⁾ gezeigt werden, dass Kaninchen, welche durch schlechte Ernährung oder Blutentziehung hydrämisch gemacht worden waren, an Staphylococceninfection sehr viel leichter zu Grunde gingen, als gesunde Tiere. Leo fand, dass bei gegen Rotz refraktären weissen Mäusen der Rotzbacillus nach Einwirkung von Phloridzin haftete. Canalis und Morpurgo²⁾ stellten Versuche an, in denen sich hungernde Tauben und Ratten empfänglicher für Milzbrand zeigten, wie Tiere gleicher Herkunft, die wohlgenährt waren. Weiterhin giebt Frank an, dass die Krätzmilbe auf gesunde, gut genährte Schafe übertragen, nicht haftet und sich nicht fortpflanzt, dagegen bei schlecht ernährten und gepflegten Tieren solange sich weiter entwickelt, bis die äusseren Lebensbedingungen sich bessern. Den Einfluss des Durstes auf die Widerstandsfähigkeit von Hühnern und Tauben stellten Pernice und Alessi³⁾ fest. In ihren Versuchen verloren bei Wasserentziehung die Tiere trotz reichlicher Nahrung ihre Immunität gegen Milzbrand. Den Einfluss der Qualität der Nahrung, ob

¹⁾ Citirt nach Frank X, S. 351.

²⁾ Citirt nach Lubarsch XVII.

³⁾ Citirt nach Lubarsch XVII.

vegetabilischer oder animalischer Art, hat Kurt Müller¹⁾ in einigen Experimenten geprüft, bei denen er constatierte, dass fleischfressende Ratten, sowie solche, die viel Salz in Brotnahrung zugeführt erhielten, resistent gegen Milzbrand wurden. Analoge Versuche hatte schon Feser²⁾ mit dem gleichen Resultat angestellt. 4 Experimente von Lubarsch²⁾, in denen er Ratten 14 Tage bis vier Wochen ansschliesslich mit Fleisch fütterte, ergaben allerdings negative Resultate. Es musste nach diesen Erfahrungen besonders interessant erscheinen, das Serum hungernder und mit animalischer Kost ernährter Tiere auf seine bactericiden Eigenschaften zu prüfen, zumal Kurt Müller geneigt ist, den Einfluss der animalischen Nahrung auf den durch dieselbe bewirkten Gehalt von Salzen im Blute zu beziehen. Zu diesem Zweck liess ich meine Versuchstiere nicht nur hungern und dürsten, sondern fütterte sie inzwischen auch mit Fleisch und Milch und gab ihnen zeitweise Kochsalzlösung zum Saufen. Leider habe ich das Serum von Tieren, die ich mit Fleisch fütterte, nicht erhalten, da sie grösstenteils bald nach Aufnahme desselben starben. In einem Fall gelang es mir zwar, ein Kaninchen 13 Tage lang mit Fleischkost durchzuhalten. Da es sich anscheinend ganz wohl befand, wartete ich mit der Blutentziehung. Es starb am 14. Tage indessen plötzlich ohne vorherige Krankheitserscheinungen. Sowohl in diesem Falle, wie in den übrigen letal verlaufenen, bin ich geneigt, den Mangel von Cellulose in der Nahrung als Ursache des Todes anzunehmen. In den Därmen fand sich stets eine lehmartige Masse von Fäcalien. »Es stockt durch den Mangel an Cellulose, wie Bunge²⁾ sich ausdrückt, die Fortbewegung des Darminhalts, weil der lange Darm des Pflanzenfressers eines Reizmittels für die Peristaltik in Gestalt von Cellulose bedarf, es kommt zu einer Darmentzündung, die Tiere gehen zu Grunde«. Um diese Erscheinungen zu verhindern, soll man der Fleischnahrung Sägespähne oder Hornspähne hinzusetzen, und zwar in ziemlich bedeutenden Quantitäten. Trotz Befolgung dieser Vorschrift war es, wie meine Resultate zeigen, schwer, den gewünschten Effect zu erhalten. Die Ernährung mit Kuhmilch konnte ich dagegen in einem Fall 14 Tage lang ohne Zusatz von Cellulose durchführen.

Versuch I.

Übersicht.

21./4. Blutentziehung aus der Carotis eines normalen gesunden Kaninchens.

Gleich nach der Operation wird das Kaninchen in einen engen, aus-

1) Müller XXIII.

2) Bunge VII.

giebige Bewegung hindernden Holzkasten eingeschlossen, der nur mässigen Zutritt von Luft und Licht gestattet. Das Tier enthält weder Nahrung noch Wasser.

In das gewonnene Serum I:

22./IV. Milzbrandbacillen.

23./IV. Typhusbacillen (Cultur vom 16./IV).

25./IV. Blutentziehung aus der Carotis = S. II.

In das gewonnene Serum II:

27./IV. Typhusbacillen (Cultur vom 23./IV).

29./IV. Blutentziehung aus der Femoralis = S. III.

In das gewonnene Serum III:

1./V. Milzbrandbacillen.

2./V. Typhusbacillen (Cultur vom 23./IV).

2./V. Cholerabacillen.

29./IV. Das Tier erhält 2% ClNa-Lösung zum Saufen und kleine Kaninchenfleischstücke. Am Abend des 30./IV. reines Wasser und Rindfleisch. Tod am 1./V., total abgemagert.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Std. 15 M.	Nach 5 Std. 15 M. 6 Std. 15 M. 7 Std. 15 M. 8 Std. 15 M.
Heerde	760	7	2	0

Vernichtet wurden 760 Bacillen.

II. Serum nach 8 Tage Hungern.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std. 45 M.	Nach 2 Std. 30 M.	Nach 3 Std. 15 M.	Nach 7 Std.	Nach 9 Std.
Heerde	1250	392	117	14	8	7

Im Ganzen vernichtet 1243 Bacillen.

Typhus.

I. Serum vom normalen Tier.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std. 30 M.	Nach 5 Std. 40 M.	Nach 6 Std. 45 M.	Nach 7 Std. 50 M.
Heerde	12150	9100	680	2240	3465

Im Ganzen vernichtet 11470 Bacillen.

II. Serum nach 6 Tage Hungern.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 5 Std. 45 M.	Nach 8 Std. 25 M.
Heerde	125 000	70200	6790	44160	72000

Im Ganzen vernichtet 118210 Bacillen.

III. Serum nach 8 Tage Hungern.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 2 Std. 45 M.	Nach 6 Std. 45 M.
Heerde	4300	6669	5376	361

Vernichtet 3939 Bacillen.

Zum Schluss führe ich noch das Resultat eines Versuchs an, der die bactericide Kraft des Serums III auch gegenüber Cholera vibrionen zeigt. Prüfung des Serums I und II gegenüber Cholera waren nicht angestellt worden.

Cholera.

Serum nach 8 Tage Hungern.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Std. 15 M.	Nach 3 Std. 15 M.	Nach 7 Std. 15 M.
Heerde	215	0	0	0

Vernichtet 213 Bacillen.

Versuch II.

9./V. Blutentziehung aus der Carotis. Gleich nach der Operation wird das Tier in die Holzkiste eingesperrt und erhält nur 1 % Kochsalzlösung zum Saufen.

In das gewonnene Serum I:

- 11./V. Milzbrandbacillen,
Typhusbacillen,
Cholerabacillen.

Am 11./V. statt Kochsalzlösung reines Wasser zum Saufen.

13./V. Blutentziehung aus der Carotis.

In das gewonnene Serum II:

- 15./V. Milzbrandbacillen,
Typhusbacillen,
Cholerabacillen.

18./V. Blutentziehung aus der Femoralis.

In das gewonnene Serum III:

- 20./V. Milzbrandbacillen,
Cholerabacillen.

18./V. Fütterung mit Fleisch und Sägespänen. Wasserentziehung.
Tod 31./V., stark abgemagert.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 5 Std. 20 M.	Nach 7 Std.	Nach 25 Std.
Heerde	920	59	26	3	0	0

Im Ganzen vernichtet 920 Bacillen.

II. Serum nach 4 Tage Hungern.

An den beiden ersten Tagen erhielt das Tier Kochsalzlösung zum Saufen. An den beiden darauffolgenden reines Wasser.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 5 Std. 20 M.	Nach 7 Stunden
Heerde	756	80	3	0	0

Im Ganzen 756 Bacillen vernichtet.

III. Serum nach 9 Tage Hungern, dabei aber Wasser verabreicht.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 Stunden	Nach 5 Std. 20 M.	Nach 7 Stunden
Heerde	11 900	6840	1344	326	158

Im Ganzen 11 742 Bacillen vernichtet.

Typhus.

Colonieenzahl,

I. Serum vom normalen Tier.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 5 Std. 20 M.	Nach 7 Std.	Nach 25 Std. 15 M.
Heerde	31 968	18 480	3996	245	95	unzählbar

Vernichtet 31 873 Bacillen.

II. Serum nach 4 Tage Hungern.

An den beiden ersten Tagen erhielt das Tier Kochsalzlösung, An den beiden darauffolgenden reines Wasser zum Saufen.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 5 Std. 20 M.	Nach 7 Stunden
Heerde	44 064	1190	646	319	476

Vernichtet 43 745 Bacillen.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 5 Std. 20 M.	Nach 7 Std.	Nach 25 Std. 20 M.
Heerde	1476	265	1	0	0	0

Vernichtet 1476 Bacillen.

II. Serum nach vier Tage Hungern, an den beiden ersten Tagen erhielt das Tier Kochsalzlösung. An den beiden darauf folgenden reines Wasser.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Std.	Nach 3 Std.	Nach 5 Stund. 20 Min.	Nach 7 Std.
Heerde	342	34	33	35	26

vernichtet 316 Bacillen.

III. Serum nach 9 Tage Hungern, dabei aber Wasser.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 3 Std.	Nach 6 Std. 30 Min.	Nach 7 Std. 30 Min.
Heerde	unzählbar	23	2	0	0

Versuch III.

Uebersicht.

18./IX. Blutentziehung aus der Carotis.

19./IX. Dem eingesperrten Tiere wird Nahrung und Trank vollständig entzogen.

In das gewonnene Serum I:

19./IX. Typhusbacillen.

20./IX. Milzbrandbacillen.

Cholerabacillen.

24./IX. 2. Blutentziehung aus der Carotis.

In das gewonnene Serum II:

25./IX. Milzbrandbacillen.

Typhusbacillen.

Cholerabacillen.

Das Tier stirbt 28./IX. vollständig abgemagert.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	Nach 3 $\frac{3}{4}$ Std.	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Std.	Nach 26 Std.
Heerde	604	21	0	0	0

vernichtet 604 Bacillen.

II. Serum nach 6 Tage Hungern

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	Nach 3 $\frac{3}{4}$ Std.	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Std.	Nach 25 Std.
Heerde	1920	3	0	0	0

vernichtet 1920 Bacillen.

Typhus.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 2 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 4 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 26 Std.
Heerde	62976	17776	2379	912	unzählig

vernichtet 62064 Bacillen.

II. Serum nach 6 Tage Hungern

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 2 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 4 $\frac{1}{4}$ Std.
Heerde	61104	41184	5658	1890

vernichtet 59214 Bacillen.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	Nach 3 $\frac{3}{4}$ Std.	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Std.	Nach 26 Std.
Heerde	27948	4320	3150	14776	unzählig

vernichtet 24798 Bacillen.

II. Serum nach 6 Tage Hungern

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	Nach 3 $\frac{3}{4}$ Std.	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Std.	Nach 26 Std.
Heerde	32160	4	0	0	0

vernichtet 32160 Bacillen.

Versuch IV.

30./IX. 1. Blutentziehung aus der Carotis. Das Tier erhält weder Nahrung noch Trank.

In das gewonnene Serum:

1./X. Milzbrandbacillen.

Milzbrandbacillen Vaccin I.

6./X. 2. Blutentziehung aus der Carotis.

Dieselbe wird an dem vollständig entkräfteten, bereits in der Agone sich befindlichen Tiere vorgenommen. Gleich nach der Operation stirbt das Tier.

In das gewonnene Serum:

7./X. Milzbrandbacillen.

Milzbrandbacillen Vaccin I.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 24 Std.
Heerde	2720	1	2	1	zahlreich

II. Serum nach 7 Tage Hungern.

In diesem Falle konnte nur constatirt werden, dass nach 30 und 60 Stunden keine der eingesäeten Bacillen mehr im Serum nachweisbar waren. Die Zahl der Bacillen, gleich nach der Aussaat, sowie nach einigen Stunden, kann aus dem Grunde nicht angegeben werden, weil auf dem zum Platten-giessen benutzten Peptonagar keine Colonieen aufgingen. Der Grund lag darin, dass, wie sich späterhin herausstellte, dasselbe nicht hinreichend alkalisiert war. Ebendeshalb kann ich auch bei den folgenden Versuchen teilweise nur unvollständige Angaben machen.

Milzbrand. Vaccin I.

Colonieenzahl.

I. Serum normalen Tier

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Std.	Nach 24 Std.
Heerde	12600	4134	1150	148	0

vernichtet 12600 Bacillen.

II. Serum nach 7 Tage Hungern. Nach 30 Stunden kein Heerd. Nach 60 Stunden 16 Heerde.

Versuch V.

7./X. 1. Blutentziehung aus der Carotis. Dem Tiere wird das Futter und Wasser entzogen.

In das gewonnene Serum:

8./X. Milzbrandbacillen.

Milzbrandbacillen. Vaccin I.

12./X. 2. Blutentziehung aus der Carotis.

In das gewonnene Serum:

13./X. Milzbrandbacillen.

Milzbrandbacillen. Vaccin I.

12./X. Das stark abgemagerte Tier ist nach der Operation so schwach, dass es auf die Seite fällt und weder vorgesetzte Nahrung noch Wasser zu sich nimmt. Sehr bald darauf stirbt es.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier. Nach 30 Stunden kein Heerd.

II. Serum nach 5 Tage Hungern

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 3 Std.	Nach 5 Std.	Nach 25 Std.
Heerde	8056	156	20	0	0

vernichtet 8056 Bacillen.

Milzbrand. Vaccin I.

I. Serum vom normalen Tier. Nach 30 Minuten kein Heerd.

II. Serum nach 5 Tage Hungern

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 3 Std.	Nach 5 Std.	Nach 25 Std.
Heerde	14976	640	280	90	wenige

vernichtet 14886 Bacillen.

Versuch VI.

7./X. 1. Blutentziehung aus der Carotis. Dem Tiere wird Futter und Wasser entzogen.

In das gewonnene Serum:

8./X. Milzbrandbacillen.

Milzbrandbacillen. Vaccin I.

12./X. Blutentziehung aus der Carotis.

In das gewonnene Serum:

13./X. Nilzbrandbacillen.

Milzbrandbacillen, Vaccin I.

Am 12./X. Abends, sowie am 13./X. erhielt das stark abgemagerte Tier Futter und Wasser. Von diesem Zeitpunkt ab hungerte es wieder. Am 12./X. wird es mit 2 Oesen Vaccin I subcutan geimpft. Es stirbt vollständig entkräftet und abgemagert am 19./X.

An der Impfstelle, in Leber und Milz mikroskopisch keine Milzbrandbacillen nachweisbar. Die mit Blutstropfen aus Milz und Leber gegossenen Platten bleiben steril.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier. Nach 30 Stunden kein Heerd.

II. Serum nach 5 Tage Hungern.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 3 Std.	Nach 5 Std.	Nach 25 Std.
Meerde	13440	61	1	12	sehr viele

vernichtet 13439 Bacillen.

Milzbrand. Vaccin I.

I. Serum vom normalen Tier. Nach 30 Stunden kein Heerd.

II. Serum nach 5 Tage Hungern.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 3 Std.	Nach 5 Std.	Nach 25 Std.
Heerde	9956	539	230	148	zahlreich

vernichtet 9808 Bacillen.

Versuch VII.

14./VII. 1. Blutentziehung aus der Carotis. Das Tier wird nach der Blutentziehung nur mit Milch ernährt, die es sehr willig aufnimmt.

In das gewonnene Serum I:

16./VII. Milzbrandbacillen.

Typhusbacillen.

Cholerabacillen.

27./VII. 2. Blutentziehung aus der Femorales.

In das gewonnene Serum II:

29./VII. Milzbrandbacillen.

Typhusbacillen.

Cholerabacillen.

Tod des nicht wesentlich abgemagerten Tieres am 28./VII., ohne dass die Section nähere Anhaltspunkte für die Todesursache gegeben hätte.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 24 Std.
Heerde	960	242	115	0	0

vernichtet 960 Bacillen.

II. Serum nach 13 Tagen Milchnahrung

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 4½ Std.
Heerde	4560	80	63	0

vernichtet 4560 Bacillen.

Typhus.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tiere

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 24 Std.
Heerde	90592	39780	21980	unzählbar

vernichtet 68612 Bacillen.

II. Serum nach 13 Tagen Milchnahrung

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 4½ Std.
Heerde	97920	22680	10488	2808

vernichtet 95112 Bacillen.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 4 Std.	Nach 24 Std.
Heerde	20800	16128	8280	1802	unzählbar

vernichtet 19520 Bacillen.

II. Serum nach 13 Tage Milchnahrung

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Std.	Nach 2 Std.	Nach 4½ Std.
Heerde	1224	2	1	0

vernichtet 1224 Bacillen.

Aus den angeführten Versuchen geht deutlich hervor, dass das Serum nach Eingriffen, die dem Ernährungszustand in hohem Grade alteriren, keinen Verlust oder auch nur eine Abnahme seiner bactericiden Eigenschaften zeigt. Im Gegenteil, es ist sogar in einigen Fällen, wo zufällig bei der ersten Serumprüfung, und bei den ersten Controllversuchen annähernd gleiche Aussaatmengen getroffen wurden, eine scheinbare Verstärkung der bactericiden Wirkung nach den Eingriffen zu constatieren, wie z. B. in Versuch II und VII beim Typhus und in Versuch III bei der Cholera, während freilich im Versuch III beim Typhus die bactericiden Eigenschaften des Serums II etwas geringer wie die des Serums I sind. Trotzdem sind dieselben immerhin noch recht bedeutende. Ich möchte indessen, wie ich schon früher bemerkte, kein besonderes Gewicht auf den Vergleich absoluter Zahlen, selbst bei gleichen Aussaatmengen und nach gleicher Stundenzahl legen. Vor allem, wenn man eine grössere Anzahl von Bacterien ausgesät hat, können die bei der Arbeit unvermeidlichen Fehlerquellen, durch Grösse des Tropfens etc. schon so bedeutende Differenzen bei der Constatierung der Colonieenzahl geben, dass man nicht kleinlich die sich ergebenden Differenzen von ein paar Hundert oder selbst Tausend in Betracht ziehen darf. Es kommt allein darauf an, dass nach einigen Stunden eine deutlich wahrnehmbare Abnahme der ausgesäten Bacterienzahl zu constatieren ist. Diese Wirkung des Serums tritt in meinen Versuchen überall unzweideutig hervor, sowohl bei der Prüfung des Serums vom normalen Tier, wie in gleicher Weise bei der des Serums von den Tieren, die gehungert, gedurstet, die Kochsalzlösung und die Milch erhalten hatten. In allen Fällen braucht man keinen Anstand zu nehmen, die bacterientötende Wirkung des Serums nach den Eingriffen als eine sehr beträchtliche zu bezeichnen. In dem Versuch I war bei der Prüfung des Serums nach achttägigem Hunger gegenüber Typhusbacillen zwar nach 2 und 2¾ Stunden eine Zunahme der Bacterienzahl gegenüber der ausgesäten Anzahl festzustellen. Da indessen nach 2¾ und 6¾ Stunden gegenüber der Anzahl Bacterien nach 2 Stunden eine deutliche Abnahme zu constatieren ist, so ist man in diesem Falle wohl berechtigt, die unvermeidlichen Fehlerquellen dafür anzuschuldigen, dass auf der ersten Platte durch die aufgegangenen Colonieen nicht die Anzahl der thatsächlich in

einer Platinöse enthaltenen Bacillen repräsentiert wurde. Die Tiere waren sämtlich ausserordentlich ungünstig in ihrem Ernährungszustand beeinflusst, als die Blutentziehung zu den Controllversuchen vorgenommen wurde. Fall IV ist in dieser Beziehung besonders interessant, da das betreffende Kaninchen sich bereits in der Agone befand, als die zweite Blutentziehung vorgenommen wurde. Leider konnte gerade in diesem wichtigen Versuch aus den bereits angegebenen Gründen die bacterientötende Kraft des Serums nicht zahlengemäss constatirt werden. Da indessen am nächsten Tage, wo guter Nährboden verwandt wurde, in dem mit Bacillen beschickten Serum keine Mikroorganismen mehr nachgewiesen werden konnten, so ist damit jedenfalls der Beweis erbracht, dass auch das von einem im Hungertod liegenden Tiere entnommene Serum noch kräftig bactericide Eigenschaften besitzen kann. In Versuch V, in dem sehr bald nach der zweiten Blutentziehung das vollständig entkräftete, nicht mehr zur Aufnahme von Nahrung und Trank fähige Tier verendete, zeigen die angeführten Zahlen es deutlich, dass das Serum trotzdem stark bactericide Eigenschaften aufweist. Irgend ein Einfluss der Ernährung mit Milch war in Versuch VII ebensowenig zu constatieren, trotzdem auch in diesem Fall das Kaninchen am Tage nach der zweiten Blutentziehung starb. Die Section gab, wie schon erwähnt, keine Anhaltspunkte für die Ursache seines Todes. Für die Annahme, dass derselbe durch die letzte Operation bedingt war, hatte ich keine Veranlassung. Ein Versuch, die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit gegenüber Milzbrand direct durch Impfung mit abgeschwächtem Milzbrand (Vaccin I) zu beweisen, wurde in Versuch I mit negativem Erfolg unternommen. Dass dies kein Beweis gegen die Annahme einer Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegenüber einer Infection mit virulentem Milzbrand ist, braucht wohl kaum betont zu werden. Nur ein positiver Ausfall würde ein sicherer Beweis dafür gewesen sein. Die Widerstandsfähigkeit kann, trotzdem die Impfung mit Vaccin I keinen Milzbrandtod herbeiführte, sehr wohl herabgesetzt gewesen sein, nur braucht dies natürlich nicht in einem so erheblichen Maasse der Fall gewesen zu sein, dass gerade ein so stark abgeschwächter Bacillus, wie der des Vaccin I letalen Ausgang unter Milzbrandsymptomen bedingen musste. Wenn überhaupt die im Anfang angeführten Versuchsergebnisse der verschiedenen Autoren, nach denen durch Nahrungsentziehung Verminderung der Widerstandsfähigkeit eintreten soll, richtig sind, dann sind wir in meinen Fällen, wo die Beeinflussung des Ernährungszustandes auf das Auesserste getrieben wurde, auch berechtigt, die dort gesammelten Erfahrungen als Voraussetzungen für meine Experimente in Anspruch zu nehmen. Ich will zum Schluss noch erwähnen, dass meine an Kaninchen gewonnenen Resultate im Gegensatz stehen zu Ergebnissen

von Bakunin und Boccardi bei analogen Experimenten mit Tauben. Leider steht mir ihre Arbeit nicht im Original zur Verfügung und ich kann deshalb nur kurz aus Angaben in Baumgarten's Jahresberichten¹⁾ citieren, dass Tauben durch Nahrungsenthaltung nicht nur für Milzbrandinfection empfänglicher wurden, sondern dass auch ihr Blut dadurch die bacterientötenden Eigenschaften verlor. Ich kann ohne Einsicht in die Originalarbeit nicht entscheiden, ob die betreffenden Autoren auch vor der Nahrungsentziehung das Serum ihrer Tauben geprüft haben, was meines Erachtens durchaus nöthig ist, wenn man entscheiden will, ob das Serum seine bactericiden Eigenschaften »verloren« hat. Sollten ihre Versuche in dieser Hinsicht vollständig einwandfrei sein, dann würde für mich die Verschiedenheit der bei Kaninchen und Tauben gewonnenen Resultate nur ein neuer Beweis sein, dass man den Verlauf des Infectionsprocesses im tierischen Körper nicht einheitlich und einseitig mit Serumexperimenten in vitro erklären darf.

II.

Die Prüfung der bactericiden Eigenschaften des Serums nach Exstirpation von Organen beansprucht ein doppeltes Interesse. Einmal kann das Ergebnis eventuell einen Rückschluss darauf gestatten, ob die funktionellen Producte der Organe dazu beitragen, die bactericiden Stoffe des Serums zu bilden. Zweitens kann gegebenen Falls bei gleichzeitiger Prüfung der Widerstandsfähigkeit durch Vaccin I eine Aufklärung der Frage erbracht werden, ob die Widerstandsfähigkeit des Körpers indirekt an die Anwesenheit und Funktion des betreffenden Organs gebunden ist, ohne dass dabei eine Bedeutung desselben für die Absonderung bactericider Stoffe in das Serum nachgewiesen werden konnte. — Ich exstipierte Kaninchen an Organen, 1. die Milz, 2. die Schilddrüse, 3. die Hoden.

A.

Exstirpation der Milz.

Die Milz ist ein Organ, über deren physiologische Bedeutung bisher nur wenig Aufschluss erteilt werden konnte. Ihre Exstirpation wird ohne Schaden ertragen; eine Folge derselben, wenigstens beim Menschen, ist Hypertrophie sämtlicher Lymphdrüsen und eine erhöhte blutbildende Thätigkeit des Knochenmarks, dabei wurde in einigen Fällen bald nach der Exstirpation Abmagerung und Anämie, weiterhin Vermehrung der weissen und Verminderung der roten Blutkörperchen beobachtet. Viele Autoren sehen die Hauptfunktion der Milz in der Zerstörung alter, un-

¹⁾ Baumgarten I. 1891, S. 499.

brauchbarer und zugleich Neubildung roter Blutkörperchen, indessen wird dieser Anschauung von manchen Seiten widersprochen.¹⁾

Bei der Untersuchung der Milz beraubter Kaninchen fand Glarus²⁾ 4 Wochen nach der Operation eine Abnahme der roten Blutkörperchen, auch Vulpius konnte nach Milzexstirpation eine Abnahme der roten Blutkörperchen constatieren, die indessen in weniger als einem Monat verschwunden war. Gabbi stellte dagegen in einer grösseren Versuchsreihe fest, dass nach Exstirpation der Milz bei Kaninchen keine wahrnehmbaren Veränderungen, weder in dem prozentualen Hämoglobingehalt, noch in der Zahl der roten Blutkörperchen auftritt. Die Frage, ob der Milz eine Bedeutung für den Verlauf eines Infektionsprocesses zukommt, liegt aus verschiedenen Gründen nahe, zunächst aus dem allgemeinen, dass man naturgemäss geneigt ist, einen Zusammenhang unaufgeklärter Lebenserscheinungen, wie es die Schutzeinrichtungen des Körpers sind, mit Funktionen von solchen Organen zu suchen, deren physiologische Bedeutung uns zum grössten Teil unbekannt ist. Auf eine Bedeutung der Milz aber weist speciell noch die Thatsache hin, dass dieses Organ bei sehr vielen Infektionskrankheiten stark anschwillt. Metschnikoff konnte in dieser Hinsicht beim Milzbrand der Ratten sogar die interessante, von Müller³⁾ allerdings nicht vollkommen bestätigte, Beobachtung machen, dass die Vergrösserung des Organs zu der Dauer der Erkrankung in einem direkten Verhältnis stehe. Weiterhin können gewisse pathologisch-anatomische Befunde zu Gunsten einer schutzverleihenden Thätigkeit der Milz bei Infektionskrankheiten verwertet werden. Es ist besonders von Lubarsch auf die eigenthümlichen Degenerationsformen der Bacillen in der Milz aufmerksam gemacht worden, ein Befund, den dieser Forscher, sowie verschiedene andere Autoren, mit der Annahme zu erklären suchen, dass die Bacillen in der Milz einen für ihr Leben ungeeigneten oder schädlichen Boden finden. Auch die Beobachtung von Lubarsch⁴⁾, dass um so weniger Milzbrandbacillen in der Milz gefunden werden, je widerstandsfähiger ein Tier ist, kann die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Widerstandsfähigkeit und Milzthätigkeit stützen. In welcher Weise die Milz gegen Infectionen schützend wirken kann, darüber können vorläufig kaum Vermutungen aufgestellt werden. Nachdem gerade in letzter Zeit Versuche von Buchner und Hahn⁵⁾, auf die ich weiterhin noch zu sprechen kommen werde, gezeigt haben, dass der Gehalt von Transsudaten

1) Tillmanns: Lehrbuch der speciellen Chirurgie.

2) Citirt nach Gabbi XI.

3) Müller XIII.

4) Lubarsch XX, S. 133.

5) Buchner V, Hahn XIV u. XV.

an Leucocyten verstärkende bactericide Eigenschaften derselben bedingt, könnte man vielleicht in dem Umstand, dass die Milz einen Hauptstapelplatz der weissen Blutkörperchen darstellt, einen Hinweis sehen, auf welche Bestandteile der Milz die schutzverleihende Eigenschaft derselben zu beziehen ist. Es musste um so interessanter und aussichtsvoller sein, Untersuchungen über das Verhalten der bactericiden Eigenschaften des Serums von Tieren nach Exstirpation der Milz anzustellen, als es nicht an Versuchen gefehlt hat, in denen sich nach Ausschaltung dieses Organs eine verminderte Widerstandsfähigkeit des betreffenden Tieres ergab. Freilich sind die Ergebnisse in dieser Hinsicht nicht rein positive, sondern vielfach wechselnde gewesen. Ich entnehme aus Baumgartens¹⁾ Jahresberichten die Angabe, dass Martinotti und Barbacci¹⁾, wenn sie Kaninchen die Milz vor der Infection entfernten, keine durchgreifende Unterschiede im Verhalten dieser Tiere gegenüber den nicht entmilzten fanden.

Righi²⁾ konnte nicht nur entmilzte Meerschweinchen gegen Cholera, Typhus und Tetanus ebenso gut refraktär machen, wie normale, sondern letztere bewahrten, wenn immunisiert, ihre Immunität auch nach Exstirpation der Milz. v. Kurlow³⁾ fand, dass entmilzte Kaninchen sich weder hinsichtlich des Verschwindens von in's Blut injicierten Bakterien, noch hinsichtlich des Auftretens von subcutan injicierten pathogenen Bakterien (Milzbrand) im Blut, noch schliesslich hinsichtlich des Verlaufs der mit verschiedenen pathogenen Mikroorganismen bewirkten Infection anders verhalten, als Tiere, denen die Milz nicht exstipiert war. Dagegen giebt Mosler⁴⁾ an, dass schon bei Erkrankung der Milz eine besondere Disposition für gewisse Infectionen eintreten soll. Experimentell gelang es sodann Bardach⁵⁾ einen Einfluss der Milz bei Infectionskrankheiten zu constataren. Er entmilzte 25 Hunde und injicierte ihnen dann intravenös Milzbrandbacillen. Von diesen 25 Hunden starben 19 an Milzbrand, während von den Controlltieren nur 5 zu Grunde gingen. Die entmilzten Tiere aber zeigten sich nach 6 Monaten ebenso immun, wie die normalen. Bei immunisierten Tieren konnte durch Milzexstirpation die Immunität nicht aufgehoben werden. Lubarsch⁵⁾, der einige analoge Versuche anstellte, erwähnt, dass seine Ergebnisse nicht gerade für eine besondere Bedeutung der Milz sprächen. 2 Kaninchen, die er 14 Tage nach der Milzexstirpation mit Milzbrand subcutan impfte, starben nach 44 bzw. 57 Stunden. Ein

1) Baumgarten I. 1891, S. 161.

2) Baumgarten 1893, S. 596.

3) Baumgarten I, 1889.

4) Citirt nach Lubarsch XVII.

5) Citirt nach Lubarsch XVII, S. 267 u. 268.

Hund, der bereits 2 intravenöse Milzbrandimpfungen überstanden hatte, erwies sich nach der Milzexstirpation ebenso immun, wie vorher. Melnikow-Raswedenkow hat die Frage nach der Bedeutung der Milz für den Infectionsprocess besonders eingehend geprüft. Er muss zugeben, dass auch bei Kaninchen die Milzexstirpation nicht gleichgiltig für den Verlauf der Milzbrandinfection ist. Von 7 Tieren, die mehrere Monate nach der Milzexstirpation mit grösseren Mengen von Milzbrandvaccin I geimpft wurden, starben 4 an Milzbrand. Sehr interessant sind die Versuche von Montuori¹⁾, der nach Exstirpation der Milz eine Verminderung der bactericiden Eigenschaften des Blutes gefunden hat, durch die er die verminderte Widerstandsfähigkeit nach der Operation erklären will. Er prüfte zunächst die bactericiden Eigenschaften des Blutes von normalen Kaninchen und Hunden gegenüber Typhus, Cholera und Milzbrand. Dann entmilzte er die Tiere und fand, dass in den ersten 14 Tagen die bactericiden Eigenschaften normal blieben, dann aber abnahmen und zuletzt nach 30 Tagen gänzlich verschwunden waren. Indessen stellten dieselben sich nach 3 oder 4 Monaten vollständig wieder ein. Ganz analoge Versuche stellten Lubarsch und Schmick²⁾ unabhängig von Montuori an. Sie erhielten ein gleiches Resultat, wenigstens in sofern, als nach einem Monat die Fähigkeit des Blutes, Typhusbacillen zu vernichten, verschwunden war. Aber es gelang nicht, die betreffenden Tiere, mit Typhusbacillen zu inficieren. Meine Versuche wurden in der gleichen Weise wie die letzterwähnten angestellt, und ich will zunächst, bevor ich weiter auf die erwähnten Ergebnisse eingehe, die von mir gefundenen Resultate anführen.

Versuch I.

- 25./IV. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.
- 27./IV. Milzbrand in S. I.
- 28./IV. Cholera in S. I.
- 4./IV. Milzexstirpation.
- 19./V. 2. Blutentziehung aus der Carotis = S. II.
- 21./V. Milzbrand in S. II.
- 18./VI. 3. Blutentziehung aus der Femoralis = S. III.
- 20./VI. Milzbrand in S. III.
- 20./VI. Cholera in S. III.

¹⁾ Citirt aus Baumgarten I, 1893, S. 596. Lubarsch XVII, S. 268.

²⁾ Lubarsch XVII, S. 268.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 6 Stunden	Nach 9 Stunden
Heerde	6	0	0	0	0

II. Serum 15 Tage nach der Milzexstirpation.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden
Heerde	12208	3680	mikroskopisch Abnahme	

Vernichtet 8578 Bacillen.

III. Serum 36 Tage nach der Milzexstirpation.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden
Heerde	358	250	74	24	2

Vernichtet 356 Bacillen.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunde	Nach 2 Stunden
Heerde	6266	2880	231	230

Vernichtet 6036 Bacillen.

II. Serum 36 Tage nach der Milzexstirpation.

Stundenzahl	Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 6 Stunden
Heerde	51	7	3	3	43

Versuch II.

4./V. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.

4./V. Milzexstirpation.

5./V. Milzbrand in S. I.

Typhus in S. I.

Cholera in S. I.

31./V. 2. Blutentziehung aus der Carotis = S. II.

2./VI. Milzbrand in S. II.

Typhus in S. II.

Cholera in S. II.

31./V. Tod des Tieres. Section ergab keinen besonderen Anhaltspunkt für die Todesursache.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 5½ Stunden	Nach 6¾ Stunden
960	360	26	6	18

Vernichtet 954 Bacillen.

II. Serum 27 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6¾ Stunden	Nach 7½ Stunden
3320	202	53	23	16

Vernichtet 3304 Bacillen.

Typhus.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 6½ Stunden	Nach 7½ Stunden
31500	34200	2676	unzählbar	unzählbar

Vernichtet 28824 Bacillen.

II. Serum 27 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunde	Nach 6½ Stunde	Nach 7½ Stunde
20535	24816	13124	unzählbar	unzählbar

Vernichtet 7411 Bacillen.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 6 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{2}$ Stunden
48840	30240	31256	unzählbar	unzählbar

Vernichtet 18600 Bacillen.

II. Serum 27 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 6 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{2}$ Stunden
39680	27048	30636	unzählbar	unzählbar

Vernichtet 2632 Bacillen.

Versuch III.

13./5. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.

15./5. Milzbrand in S. I.

Typhus in S. I.

Cholera in S. I.

18./5. Milzexstirpation.

15./6. 2. Blutentziehung aus der Femoralis = S. II.

16./6. Milzbrand in S. II.

Typhus in S. II.

Cholera in S. II.

5./VII. Tod des Tieres. Die Section ergab keine besonderen Anhaltspunkte für die Todesursache.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tiere.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
216	164	12	12	0

Vernichtet 216 Bacillen.

II. Serum 28 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 Stunden	Nach 5 Stunden	Nach 7 Stunden
209	160	23	18	0

Vernichtet 209 Bacillen.

Typhus.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
50592	1887	735	2550	6417

Vernichtet 49857 Bacillen.

II. Serum 28 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 5 Stunden	Nach 7 Stunden
67456	3322	2800	1660	65

Vernichtet 67391 Bacillen.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 7 Stunden
38	195	512	960	1632

Vernichtet 0 Bacillen.

Serum 28 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 5 Stunden	Nach 7 Stunden
68	5	1	51	64

Vernichtet 67 Bacillen.

Versuch IV.

- 18./IX. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.
 18./IX. Milzexstirpation.
 19./IX. Typhus in S. I.
 Cholera in S. I.
 20./IX. Milzbrand in S. I.
 28./IX. 2. Blutentziehung aus der Carotis = S. II.
 29./IX. Milzbrand in S. II.
 Typhus in S. II.
 Cholera in S. II.
 12./X. 3. Blutentziehung aus der Femoralis == S. III.
 13./X. Milzbrand in S. III.
 Vaccin I in S. III.
 12./X. Subcutane Impfung mit 2 Oesen Vaccin I.
 17./X. Tod an Milzbrand.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunde	Nach 3 $\frac{3}{4}$ Stunde	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Stunde	Nach 26 Stunden
2975	12	6	0	0

Vernichtet 2975 Bacillen.

II. Serum 10 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 3 $\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 24 Stunden
3024	2	0	0	sehr viele

Vernichtet 3024 Bacillen.

III. Serum 24 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 $\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 3 $\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 24 Stunden
3256	26	2	0	3	zahlreich

Vernichtet 3256 Bacillen.

Vaccin I.
Colonieenzahl.

Serum 24 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 ³ / ₄ Stunden	Nach 3 ³ / ₄ Stunden	Nach 4 ³ / ₄ Stunden	Nach 25 Stunden
10000	630	122	28	64	0

Vernichtet 10000 Bacillen.

Typhus.
Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 ¹ / ₄ Stunden	Nach 2 ¹ / ₄ Stunden	Nach 4 ¹ / ₄ Stunden	Nach 25 Stunden
80136	24016	2835	608	unzählbar

Vernichtet 79528 Bacillen.

II. Serum 10 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 ¹ / ₄ Stunden	Nach 2 ¹ / ₄ Stunden	Nach 4 ¹ / ₄ Stunden
unzählbar	47952	38080	65120

Vernichtet über 9872 Bacillen.

Cholera.
Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 ¹ / ₄ Stunde	Nach 2 ¹ / ₄ Stunden	Nach 4 ¹ / ₄ Stunden
70	0	0	0

II. Serum 10 Tage nach der Milzexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 ¹ / ₂ Stunden	Nach 3 ³ / ₄ Stunden	Nach 4 ³ / ₄ Stunden	Nach 24 Stunden
41280	0	0	0	0

Die Resultate meiner Experimente können also die Montuori'schen und Lubarsch-Schmick'schen Versuche im Grossen und Ganzen nicht bestätigen. Sind sie auch nicht zahlreich genug, um im Gegensatz zu den

Beobachtungen der vorgenannten Forscher den Satz zu rechtfertigen dass nach Exstirpation der Milz keine Verminderung der bactericiden Eigenschaften der Serums eintreten kann, so zeigen sie doch wenigstens, dass eine derartige Änderung nicht unter allen Umständen eintreten muss. Und das ist um so bedeutungsvoller, als von Lubarsch und Schmick nur zwei Versuche angestellt worden sind, von denen auch nur einer, wie mir Professor Lubarsch mitteilte, wirklich prägnante Resultate ergab. Die von Lubarsch und Schmick erhaltenen Zahlen waren folgende:

Versuch I (mit Typhusbacillen).

Kaninchen normal:

Sofort nach der Aussaat	Nach 1½ Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 4½ Stunden
30420	2105	620	5

Dasselbe Tier 25 Tage nach der Milzexstirpation.

Sofort nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 4 Stunden
22508	16420	25830	45610

Versuch II.

Kaninchen normal:

Sofort nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2½ Stunden	Nach 5 Stunden
5228	3420	2890	10680

30 Tage nach der Milzexstirpation.

Sofort nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2½ Stunden	Nach 4½ Stunden
4890	4560	4200	9800

Späteren, eingehenderen Untersuchungen muss es vorbehalten bleiben, den Widerspruch aufzuklären. Ich muss zugestehen, dass einige meiner Versuche allerdings kein sehr prägnantes Bild der bacterientötenden Eigenschaften des Serums entmilzter Tiere geben. So z. B. in Experiment I der Versuch mit Cholerabacillen. Während das Serum des normalen Tieres ziemlich stark bactericide Eigenschaften entwickelte, war das Serum 4 Wochen nach der Exstirpation der Milz nicht besonders wirksam, denn ein Platinöseninhalt Serum konnte nicht einmal 51, also eine sehr geringe

Zahl eingesäeter Bacillen völlig abtöten. Indessen ist, da eine Verminderung bis auf 7 resp. 3 Bacillen in einigen Stunden auch in diesem Fall constatirt werden konnte, jedenfalls bewiesen, dass die bacterientötenden Eigenschaften, nicht wie in Montuoris Experimenten völlig geschwunden waren. Ob sie thatsächlich in Folge der Milzexstirpation herabgesetzt waren, ist zum mindesten zweifelhaft. Auch in Versuch II ist der bactericide Effect des Serums II (27 Tage nach der Milzexstirpation genommen) gegenüber Cholerabacillen kein besonders grosser gewesen, er war indessen unleugbar vorhanden, und selbst bei Vergleich der absoluten Zahlendifferenzen wenig geringer, als der Effect des Serums vom normalen Tier. Auffallend ist in Versuch II bei Prüfung des Serums gegenüber Typhusbacillen¹, dass sowol beim Serum vom normalen, wie vom entmilzten Tier, 1 Stunde nach der Aussaat zunächst eine Vermehrung der eingebrachten Bacillen zu constatieren ist, während nach 2 Stunden in beiden Fällen eine deutliche Abnahme sich zeigt. Ob diese Erscheinung eine zufällige, vielleicht durch Fehlerquellen bedingte, ist, wage ich nicht zu entscheiden. Liegen solche Fehlerquellen nicht vor, so wäre gerade diese, allerdings etwas unerklärliche Erscheinung ein weiterer Beweis dafür, dass sich die bacterientötenden Eigenschaften des Serums in ihrem Verhalten gegenüber Typhusbacillen nicht geändert hatten. Die Tabellen, welche die bacterientötende Wirkung mit Milzbrand illustrieren, zeigen dagegen in Versuch II sehr deutlich die Abnahme der Mikroorganismen, auch in dem Serum, das 27 Tage nach der Milzexstirpation gewonnen war. In Versuch III ist der auffallende Faktor zu verzeichnen, dass das Serum vom normalen Tier gegen Cholerabacillen keine bactericide Wirkung äusserte, indem nach 2, 3, 4 und 7 Stunden stets eine Zunahme der eingesäeten Bacillen stattfand. In etwa 50—60 Versuchen, die ich zur Prüfung von Kaninchenserum gegenüber Cholerabacillen unternommen habe, ist dieses der einzige Fall derart, der zu meiner Beobachtung gekommen ist, und es fehlt mir jeder Anhaltspunkt, worauf diese Ausnahme zurückgeführt werden könnte. Um so auffallender war es, dass 10 Tage nach der Milzexstirpation das Serum desselben Tieres gegenüber Cholera bactericide Wirkungen entwickelte, wenn dieselben auch deshalb nicht besonders prägnant zu Tage traten, weil die Aussaatmenge verhältnismässig gering war. Die bactericiden Eigenschaften gegenüber Typhusbacillen, traten in diesem Versuch, sowohl beim Serum vom normalen Tier, wie nach der Milzexstirpation, deutlich hervor. Bei Prüfung des Serums gegenüber Milzbrand, waren zufälligerweise fast gleiche Aussaatmengen getroffen und auch die Verminderung der eingesäeten Bacillen war nach derselben Stundenzahl im Serum des normalen Tieres, wie des entmilzten, fast ganz dieselbe. In Versuch IV ist die Wirkung des Serums 10 Tage nach der

Milzexstirpation gegenüber Cholera eine ausserordentlich starke, denn trotz der grossen Anzahl ausgesäeter Bacillen (41280 in einer Platinöse) war nach $2\frac{1}{2}$ Stunden kein Mikroorganismus mehr im Serum durch das Plattenverfahren nachzuweisen. Diese Leistung des Serums ist eine so bedeutende, dass ich, trotzdem das Serum nach weiteren Stunden ($3\frac{3}{4}$, $4\frac{3}{4}$ und $23\frac{1}{2}$) ebenfalls sich als steril erwies, Zweifel an der Richtigkeit des Resultats hegen würde, wenn ich mich nicht in verschiedenen anderen Fällen davon überzeugt hätte, dass das Serum einiger Kaninchen tatsächlich in weniger als 3 Stunden selbst noch eine grössere Anzahl Cholera-bacillen (natürlich stets auf die Einheit eines Platinöseninhaltes bezogen) abtöten kann. Bei der Anführung weiterer Versuche werde ich Gelegenheit haben, die betreffenden Zahlen anzugeben. Die bei Prüfung des Serums nach Milzexstirpation gegenüber Typhusbacillen angeführten Zahlen, verleihen den entwickelten bactericiden Eigenschaften keinen sehr geeigneten Ausdruck, um so mehr, als die Anzahl der eingesäeten Bacillen auf der 1. Platte unzählbar war; indessen ist auch hier das Vorhandensein bactericider Stoffe bewiesen. Die Versuche mit Milzbrandaussaat in S. I, II und III geben wieder deshalb ein recht übersichtliches und beweisendes Bild dafür, dass keine Verminderung der bactericiden Eigenschaften, sowohl nach 10 als nach 29 Tagen eingetreten ist, weil sowohl Aussaatmenge wie Abnahme der Bakterien nach gleicher Stundenzahl in allen 3 Versuchen fast die gleichen sind.

Versuch IV beansprucht noch ein besonderes Interesse deshalb, weil hier die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des entmilzten Tieres gegenüber Milzbrand direkt durch Tod bedingende Impfung mit Vaccin I bewiesen werden konnte. Am 12./X. wurden dem Tier nach der 3. Blutentziehung 2 Oesen Vaccin I subcutan einverleibt. Das an diesem Tage gewonnene Serum zeigte stark bactericide Eigenschaften gegenüber Vaccin I. Trotzdem starb das Tier am 17./X., wie Section und bacteriologische Prüfung ergab, an Milzbrand. In der Leber waren allerdings nur spärlich Milzbrandbacillen nachweisbar. Dagegen sehr viele in einem Heerd zähen Eiters, der etwa, haselnussgross, sich ungefähr an der Stelle befand, wo die zur Milz führenden Gefässe abgebunden waren. Die Milz selbst war, wie ich bestimmt versichern kann, vollständig entfernt worden, ohne Hinterlassung eines auch nur kleinen Restes, und bei der Section überzeugte ich mich noch besonders von dem Nichtvorhandensein etwaiger Nebenmilzen. Ausser Vaccinbacillen, die ich unter dem Mikroskop übrigens genau gegenüber dem von mir benutzten virulenten Milzbrand unterscheiden konnte, waren aus dem Eiter keine anderen Bacillen zu züchten. Ich erwähnte schon an anderer Stelle, dass ich mich verschiedene Male davon überzeugt hatte, dass das von mir benutzte, aus dem Pasteur'schen

Institut bezogene Vaccin I für normale Kaninchen durchaus unschädlich war, und glaube deshalb wohl völlig einwandfrei die Ansicht aussprechen zu dürfen, dass der tödliche Effekt in diesem Fall durch die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit nach Exstirpation der Milz bedingt war. Es steht diese Annahme ja auch in vollem Einklang zu den positiven Ergebnissen der eingangs erwähnten Experimente der verschiedenen Autoren. Da das Serum des Tieres in Versuch IV vor der Infection, gegenüber Vaccin I stark bactericide Eigenschaften aufwies, so kann man in diesem Falle nicht, wie Montuori es wollte, die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit mit dem Verlust bacterientötender Eigenschaften des Blutserums erklären. Man ist vielmehr zu der Annahme gezwungen, dass die Exstirpation der Milz den Organismus auf eine andere Art und Weise in seiner Widerstandsfähigkeit gegenüber Infection mit Milzbrand beeinflusste. Worauf diese Beeinflussung beruht, ob und in welcher Weise durch den Fortfall der Milz, wie Lubarsch¹⁾ es vermutungsweise ausspricht: »die feinsten chemischen Lebensäusserungen der Zellen und Flüssigkeiten geändert werden« ist vor der Hand unklar und unentschieden. Ich wage nicht, hier irgendwelche Hypothesen zur Erklärung aufzustellen. Jedenfalls konnte die Milz auf die Absonderung bactericider Stoffe keinen Einfluss haben. Wol aber hatte ihre Exstirpation einen Einfluss und Bedeutung für den Verlauf des Infectionsprozesses.

Die Constatierung dieser beiden Thatsachen scheint mir kein geringer Beweis dafür zu sein, dass man durch die bactericiden Eigenschaften des Serums, wie wir sie im Glase verfolgen können, nicht in einfacher Weise die Schutzeinrichtungen des Körpers erklären kann, sondern dass man viel feinere, compliciertere Verhältnisse annehmen muss, die wir mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden und Hilfsmitteln bisher noch nicht übersehen können.

B.

Versuche mit Exstirpation der Schilddrüse.

Dass die Schilddrüse ein für den Gesamtstoffwechsel ausserordentlich wichtiges Organ ist, haben in den letzten Jahrzehnten sowol die Erfahrungen am Menschen, wie zahlreiche Experimente gelehrt. Dabei hat sich, ähnlich wie für die Bedeutung des Pancreas, gezeigt, dass die pflanzenfressenden Tiere die Entfernung besser vertragen, wie Fleischfresser. Immerhin pflegen auch Kaninchen und andere Nagetiere einige Zeit nach der Operation unter starker Abmagerung zu Grunde zu gehen, wenn auch meistens das typische Bild der Cachexia strumipriva, wie wir sie bei Fleisch-

¹⁾ Lubarsch XX, S. 133.

fressern gewohnt sind, nicht eintritt. Doch geben Gley und Christiani an, dass auch bei Kaninchen nach Schilddrüsenexstirpation typische acute Cachexia strumipriva vorkommt. Es erschien gerade aus diesem Grunde wünschenswert, das Verhalten der bacterientötenden Eigenschaften nach Schilddrüsenexstirpation beim Kaninchen zu prüfen, weil dies ein besonders schwerer, den Gesamtstoffwechsel erheblich alterierender Eingriff ist. Es wurde demgegenüber verhältnissmässig gleichgültig bleiben, das über grössere Empfänglichkeit thyreodektomierter Tiere und Menschen für Infektionskrankheiten wenig bekannt ist. Übrigens entnehme ich einem Aufsatz von Lubarsch¹⁾ dass Charrin thatsächlich nach Exstirpation der Thyreoidea eine grössere Empfänglichkeit der Tiere für Infectionen bemerkt haben will.

Im folgenden führe ich zunächst die Resultate meiner Versuche tabellarisch an.

Versuch I.

9./V. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.

11./V. Milzbrand in S. I.

Typhus in S. I.

Cholera in S. I.

19./V. Schilddrüsenexstirpation.

15./VI. 2. Blutentziehung aus der Femoralis = S. II.

16./VI. Milzbrand in S. II.

Typhus in S. II.

Cholera in S. II.

22./VI. 3. Blutentziehung aus der Carotis = S. III.

23./VI. Milzbrand in S. III.

Typhus in S. III.

Cholera in S. III.

28./VI. Tod des stark abgemagerten Tieres. Section ergab Pleuritis und Peritonitis.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 5 1/4 Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 26 Stunden
1435	257	233	5	1	0

Vernichtet 1435 Bacillen.

¹⁾ Lubarsch XVII, S. 268.

II. Serum 27 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 5 3/4 Stunden
110	56	15	0

Vernichtet 110 Bacillen.

III. Serum 34 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 5 Stunden	Nach 7 Stunden
226	0	17	1	0

Vernichtet 226 Bacillen.

Typhus.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 5 1/4 Stunden	Nach 7 Stunden
46 800	48 880	2975	9856	unzählbar

Vernichtet 43 825 Bacillen.

II. Serum 27 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 5 1/4 Stunden	Nach 7 Stunden
unzählbar	11 592	5760	10 512	unzählbar	unzählbar

Vernichtet über 5832 Bacillen.

II. Serum 34 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 6 Stunden
72 816	44 160	25 840	verunreinigt

Vernichtet 46 976 Bacillen.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 Stunden	Nach 25 Stunden
62160	41 040	32 000	1092	259	unzählbar

Vernichtet 61 901 Bacillen.

II. Serum 27 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 Stunden
35 712	25 380	18 848	5 488	2 709

Vernichtet 33 003 Bacillen.

III. Serum 34 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Thatsache	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunde
unzählbar	11 214	4 452	46

Vernichtet über 11 168 Bacillen.

Versuch II.

6./VI. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.

6./VI. Schilddrüsenexstirpation.

8./VI. Milzbrand in S. I.

Typhus in S. I.

Cholera in S. I.

25./VI. 2. Blutentziehung aus der Femoralis = S. II.

26./VI. Milzbrand in S. II.

Typhus in S. II.

Cholera in S. II.

28./VI. Tod des total abgemagerten Tieres. Section ergibt keine besonderen Anhaltspunkte.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{2}$ Stunden
606	102	24	27

Vernichtet 582 Bacillen.

II. Serum 21 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 5 Stunden	Nach 6 $\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 25 Stunden
6916	756	189	0	sehr viele

Vernichtet 6916 Bacillen.

Typhus.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{2}$ Stunden
5712	4560	3246	5474

Vernichtet 2466 Bacillen.

II. Serum 21 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 6 $\frac{3}{4}$ Stunden
36000	26226	38010	unzählbar

Vernichtet 9774 Bacillen.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{2}$ Stunden
sehr viele	2	9	76

II. Serum 21 Tage nach der Schilddrüsenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 4 $\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 6 $\frac{3}{4}$ Stunden
14592	925	150	548

Vernichtet 14442 Bacillen.

Es sei bemerkt, dass beide Tiere in der Zeit nach der Schilddrüsenexstirpation sehr stark abmagerten und durchaus den Eindruck schwerkranker Tiere machten. Bei der Section des einen Tieres fiel die sulzige

Beschaffenheit des Unterhautzellgewebes, bei der des anderen ausserdem noch der Befund gallertiger Massen auf dem Epicard auf, ähnlich wie wir es bei stark abgemagerten und kachektischen Menschen als gallertige Atrophie des subepicardialen Fettgewebes so oft sehen. Der Befund, der, wenn er sich öfter wiederholen sollte und auch mikroskopisch bestätigt werden könnte, für die Beziehungen der Schilddrüse zum Myxödem interessant sein würde, beweist jedenfalls, wie stark die Abmagerung der Tiere vorgeschritten war. — Die Resultate der beiden Versuche zeigen, dass auch die Exstirpation der Schilddrüse keinen Einfluss auf die bacterien-tötenden Eigenschaften des Serums ausübt. Bei Versuch I wurde bei der Section des einen Tag nach der letzten Blutentziehung verstorbenen Tieres noch Pleuritis und Peritonitis constatiert. Trotzdem zeigen die Tabellen auch in diesem Falle eine sehr deutliche Abnahme der Anzahl der eingesäeten Bacillen. Dass Pleuritis und Peritonitis, selbst wenn sie längere Zeit in ausgedehnter Weise bestanden haben, keinen Einfluss auf die bactericiden Eigenschaften des Blutserums ausüben, davon konnte ich mich noch in einem anderen Fall überzeugen, wo ein dem äusseren Anscheine nach gesundes Kaninchen bald nach der ersten Blutentziehung starb. Die Section des Tieres ergab zahlreiche Verwachsungen neben einem Exsudat in Pleura- und Bauchhöhle. Das betreffende Tier war offenbar dieser chronischen Erkrankung erlegen, da es im übrigen in der Zeit zwischen Blutentziehung und Tod nur mit geringen Mengen von Toluylen-diamin subcutan injiziert war, die nach meinen sonstigen Erfahrungen nicht im Stande waren, letalen Ausgang zu bedingen. Die bactericiden Eigenschaften des Blutserums dieses Tieres, waren trotz der schweren Krankheit in deutlichster Weise ausgesprochen, wie die folgenden Zahlen zeigen.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach $3\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 6 Stunden
2736	3	1	0

Vaccin I.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach $3\frac{3}{4}$ Stunden	Nach 6 Stunden
3362	1644	55	0

Die Zahlen im Versuch II mit Exstirpation der Schilddrüse bedürfen

gleichfalls keiner Erläuterung. Sie zeigen in charakteristischer Weise die Abnahme der eingesäeten Bacillen. Ob die Widerstandsfähigkeit der verwandten Tiere nach Ausschaltung der Thyreoidea in der That herabgesetzt war, konnte von mir mittelst Impfung mit Vaccin I nicht bewiesen werden, da die Tiere sehr bald nach der Operation starben. Jedenfalls befanden sie sich in einem ausserordentlich herabgekommenen Zustand, als die letzte Blutentziehung stattfand. Würden Wiederholungen der Charrin'schen Versuche deren Resultat bestätigen, so könnte man ebensowenig, wie bei Exstirpation der Milz, die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit nach Ausschaltung der Schilddrüse mit dem Verlust der bactericiden Eigenschaft des Serums, infolge der Thyreoideaexstirpation erklären dürfen. Schon Lubarsch¹⁾ sprach in seiner Arbeit über Infectionswege und Krankheitsdispositionen auf Grund theoretischer Erwägungen es aus, dass die Charrin'schen Ergebnisse wohl ebenso gut durch eine Änderung in den biochemischen Leistungen der Zellen, bezw. dadurch erklärt werden können, dass nach Herausnahme der Schilddrüse Stoffe ins Blut übergehen die für gewöhnlich nicht darin vorhanden sind. Meine Versuchsergebnisse befinden sich, wie ich nach Beendigung meiner Experimente ersah, in erfreulicher Übereinstimmung mit denen von Bianchi und Mariotti,²⁾ welche bei Hunden gleiche Versuche, wie ich anstellten und ebenfalls zu dem Resultat kamen, dass die Thyreoidectomie die bacterientötende Eigenschaft des Blutes beim Hunde in keiner Weise beeinträchtigt oder herabsetzt. Es sind diese Befunde vielleicht noch bedeutungsvoller, wie meine eigenen, weil sie an einem Tier gewonnen wurden, bei dem die Schilddrüsenentfernung noch weit schwerere Störungen hervorbringt, wie beim Kaninchen. Es erscheint demnach der Schluss vollberechtigt, dass die Schilddrüse in keiner direkten Beziehung zu der bactericiden Eigenschaft des Serums steht, und dass eine der schwersten Stoffwechselstörungen nicht im Stande ist, die bacterientötenden Eigenschaften des Serums zu beeinflussen.

III.

Versuche mit Exstirpation des Hodens.

Einen Versuch, indem ich es unternahm, die beiden Hoden zu entfernen, um nach der Exstirpation die bactericiden Eigenschaften des Blutserums zu prüfen, will ich nur kurz anführen. Er beansprucht in sofern kein besonderes Interesse, als keinerlei Erfahrungen und Experimente darüber vorliegen, ob durch die Entfernung der Testikel eine Herabsetzung

¹⁾ Lubarsch XVII, S. 269.

²⁾ Il potere battericida del sangue dopo la tiroidectomia. Riforma medica 1895, No. 81.

der Widerstandsfähigkeit gegenüber Infectionen eintritt. Dass im allgemeinen die Castration keinen geringen, vorläufig vollständig unerklärlichen Einfluss auf den gesamten Organismus beim Menschen, wie beim Tier, hervorruft, ist allgemein bekannt. Indessen macht sich derselbe nicht in kurzer Zeit unter bestimmten auffälligen Symptomen, aus denen man auf eine unmittelbare intensive Beeinflussung des Stoffwechsels schliessen kann, geltend. Mein Versuch ist nur vielleicht aus dem Grunde einer gewissen Beachtung wert, weil sich im Anschluss an die Operation ein ziemlich bedeutender Abscess entwickelte, der wahrscheinlich auch die Todesursache des Tieres war. Ich möchte nicht unerwähnt lassen, dass übrigens auch bei unkompliziertem Verlauf der Operation, von Kaninchen die Entfernung der Testikel nicht gut ertragen wird. In zwei weiteren Fällen, in denen ich dieselbe vornahm, starben die Tiere sehr bald, eines am folgenden Tag, ein anderes nach 10 Tagen, ohne dass die Section Anhaltspunkte für eine bestimmte Todesursache gegeben hätte. Es scheint demnach, als ob die Operation doch keinen ganz geringen Eingriff darstellt. In dem einen Versuch, den ich weiterhin anführe, hatte weder der grosse Abscess, noch die Hodenexstirpation Einfluss auf die bactericiden Eigenschaften des Blutserums.

Versuch.

- 25./VI. 1. Blutentziehung aus der Femoralis = S I.
 25./VI. Hodenexstirpation
 26./VI. Cholera in S I.
 27./VII. 2. Blutentziehung aus der Femoralis = S. II.
 29./VII. Cholera in S. II.
 Typhus in S. II.
 3./VIII. Tod des Tieres.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 3 Stunden	Nach 6 Stunden
148	verunreinigt	9	4	53

Vernichtet 144 Bacillen.

II. Serum 32 Tage nach der Hodenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4½ Stunden
84	2	0	0

Vernichtet 82 Bacillen.

Typhus.

Colonieenzahl.

II. Serum 32 Tage nach des Hodenexstirpation.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4½ Stunden
unzählb.	15960	2860	540

Vernichtet über 15420 Bacillen.

III.

Versuche an Kaninchen, die mit Blutgiften, (Toluylendiamin, Glycerin) vergiftet wurden.

Eine weitere Versuchsreihe, die ich anstellte, hatte den Zweck, der Frage näher zu treten, ob durch direkte Beeinflussung des Blutes mittelst rote Blutkörperchen zerstörender Substanzen eine Verminderung der bacterientötenden Eigenschaften des Serums eintritt. Diese Experimente boten aus verschiedenen Gründen besonderes Interesse und Aussicht auf ein positives Ergebnis. Erstens liegen gewisse klinische Erfahrungen darüber vor, dass Anämie die Widerstandsfähigkeit des Körpers gegen Infectionen herabsetzt. Die experimentellen Forschungen, die in dieser Hinsicht unternommen wurden, konnten dabei die Beobachtung am Krankenbett ergänzen und unterstützen. Rief man bei Tieren, entweder durch starke Blutentziehungen, oder durch Injection rote Blutkörperchen zerstörender Substanzen, künstlich eine Anämie hervor, so konnte man mehrfach, wenn auch nicht immer, beobachten, dass bei den anämisch gemachten Tieren eine Verminderung ihrer Widerstandsfähigkeit gegen Infection eintrat. So fand z. B. Gärtner¹⁾, dass bei Kaninchen, denen er $\frac{1}{10}$ ihrer Blutmenge entzog, eine raschere und ausgedehntere Abscessbildung eintrat, und dass es bei diesen Tieren auch eher und häufiger zur Allgemeininfection kam. Gottstein, der die roten Blutkörperchen im Meerchweinchen durch subcutane Injection von 0,06 Hydracetin zerstörte, konnte diese Tiere, die normaler Weise gegen Hühnercholera immun sind, mit diesen Mikroorganismen inficieren. Etwas weniger beweisend sind seine Versuche, in denen er Meerchweinchen mit einer Bauchschnittwunde einfach dem Schmutz des Stalles aussetzte. Er beobachtete dabei, dass bei Tieren, die mit 0,1 Pyrogallol und 0,2 Hydracetin behandelt waren, Phlegmonen auftraten, während die Wunden der nicht mit Blutgiften vergifteten Tiere per primam heilten. Ein-

¹⁾ Citirt nach Lubarsch XVII.

wurfsfreier sind die Versuche von Mya und Sanarelli.¹⁾ Nachdem sie bei ihren Tauben und Ratten eine bedeutende Widerstandsfähigkeit gegenüber Milzbrand festgestellt hatten, machten sie die Tiere durch Acetylphenylhydrazin anämisch. Sie konnten constatieren, dass die behandelten Tiere in kürzerer Zeit an Milzbrand starben, als die nicht injicierten. Bei Hunden hatte indessen die Zerstörung roter Blutkörperchen nicht den gleichen Erfolg, ebenso wenig gelang es, Meerschweinchen durch Zerstörung roter Blutkörperchen für Pneumokkokken empfänglich zu machen. In einem gewissem Gegensatz zu den positiven Ergebnissen an Tauben stehen die Versuchsergebnisse von Bakunin und Boccardi.²⁾ Diese Forscher riefen eine Anämie einfach durch starke Blutentziehung hervor.

Sie konnten indessen nicht feststellen, dass Tauben durch dieselbe empfänglicher für Milzbrand wurden, oder dass das Blut seine bactericiden Eigenschaften verlor. Es scheint also, dass weniger die geringe Anzahl der vorhandenen Blutkörperchen schädigend auf die Widerstandsfähigkeit wirkt, als die Circulation ihrer Zerfallsprodukte, eine Ansicht, die schon Lubarsch³⁾ ohne Kenntnis der Bakunin-Boccardi'schen Versuche bei Erwähnung der Mya-Sanarelli'schen Experimente ansprach, indem er Zweifel äusserte, ob nicht vielleicht weniger durch die Zerstörung roter Blutkörperchen, als durch die allgemeinen von der Vergiftung herrührenden Ernährungsstörungen das Ergebnis der Mya-Sanarelli'schen Versuche bedingt sei. Die Frage, wodurch die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit bei Anämie bedingt sein könnte, ist, trotzdem die experimentellen Forschungen durchaus kein ganz einwandfreies Resultat für die Richtigkeit dieser Annahmen ergaben, doch schon von verschiedenen Seiten ventilirt und beantwortet worden.

Gärtner schliesst aus Versuchen, in denen er fand, dass im hydratischen Blut oder Blutserum von Kaninchen Staphylokokken besser gediehen, dass die Verdünnung des Bluts eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit bedinge. Es ist klar, dass hiermit sehr wenig gesagt ist, denn wir erhalten durch diese Angabe keinen Aufschluss darüber, welche Factoren den Bakterien ein üppigeres Wachstum gestatten, die Verringerung der bactericiden Stoffe oder die Vermehrung der ernährenden. Gottstein⁴⁾ schloss rein theoretisch aus dem Ergebnis seiner Versuche, dass die Zerstörung roter Blutkörperchen Vorbedingung für den Eintritt einer Infection sei, ohne weitere experimentelle Beweise und Begründungen beizubringen, in

¹⁾ Citirt nach Lubarsch XVII.

²⁾ Buchner II.

³⁾ Lubarsch XVII. S. 261.

⁴⁾ Citirt nach Lubarsch XVII.

welcher Weise der Untergang derselben schädigend wirkt. Buchner¹⁾ suchte durch Ausfall von Serumversuchen, die er im Glase anstellte, den Beweis zu liefern, dass die Vernichtung roter Blutkörperchen das Wachstum von Bakterien befördert. Er fand, dass gefrorenes und wieder aufgetautes Blut nicht mehr schädigend auf Bakterien einwirke, während beim zellfreien Serum oftmaliges Gefrieren und Wiederauftauen die bactericide Wirkung nicht beeinträchtigte. Er schliesst aus dieser Beobachtung, dass die beim Gefrieren in Lösung übergehenden roten Blutkörperchen Stoffe an das Serum abgeben, die einen für die Bakterien günstige Nährboden herstellen. »Die Alexine bleiben also durch das Gefrieren unbeschädigt, aber die Zerstörung roter Blutkörperchen im Blut bringt paralyisierende Stoffe in Lösung.« Buchner²⁾ wurde in seinen Annahmen durch die Resultate bestärkt, die er bei Versuchen mit defibriniertem Blut erhielt, wobei immer rote Blutkörperchen zu Grunde gehen. Dieselben waren im Gegensatz zu den Versuchsergebnissen bei Verwendung völlig reinen Serums stets schwankende. Lubarsch³⁾ stimmt Buchner in dieser Hinsicht bei. Seine Versuche mit Haifischblut scheinen ihm die Buchner'schen Angaben zu stützen. Haifischblut, geeignet aufgefangen, gerinnt nicht. Es bilden sich 3 Schichten, eine untere rote, eine mittlere weisse und eine oberste, fast zellfreie Schicht. Säete er in dieses Blut Milzbrandbacillen ein, so fand nach einigen Stunden eine Vernichtung der Bacillen, zumeist in der obersten Schicht, am wenigsten in der untersten, aus roten Blutkörperchen bestehenden, statt. L. schliesst hieraus, dass besonders die Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen einen günstigen Nährboden für die Bacillen abgeben. Diese Schlussfolgerung scheint mir nicht ganz einwandfrei zu sein. Ich möchte gegen sie einwenden, ob nicht vielleicht die grössere Anzahl der in der untersten Schicht vorgefundenen Bacillen, durch mechanische Momente mit bedingt war, indem die Bakterien sich zu Boden senkten, und teilweise auch durch die sich am Grunde des Glases absetzenden roten Blutkörperchen mitgerissen wurden. Kann nun das von Buchner in vitro angestellte Experiment die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit nach Zerstörung roter Blutkörperchen erklären? Ich versuchte dieser Frage dadurch näher zu treten, dass ich Tiere mit rote Blutkörperchen zerstörenden Giften behandelte, und vor-, sowie nachher, ihr Serum auf seine bactericiden Eigenschaften prüfte. Zu diesem Zweck injizierte ich Tieren einerseits Toluylendiamin, andererseits Glycerin, und zwar subcutan. Das Toluylendiamin ist eine exquisit rote Blutkörperchen zerstörende Substanz, deren Einwirkung man schon äusserlich sehr deut-

¹⁾ Buchner II.

²⁾ Buchner IV.

³⁾ Lubarsch XIX.

lich an der Farbe des Serums erkennen kann, dass nach der Injection schon einiger Zehntel Gramm intensiv gelbbraun verfärbt erscheint. —

Über den Blutkörperchen zerstörenden Einfluss des Glycerins kann man sich sehr schön unter dem Mikroskop überzeugen. Es sind nach mehrfachen Injectionen einiger Gramm Glycerin nach kurzer Zeit die mannigfachen unter dem Namen der Poikilocytose bekannten Degenerationsformen an den Erythrocyten deutlich zu sehen. —

Ich will hier zunächst die Resultate meiner Versuche mit Toluyldiamin anführen.

Versuch I.

30./VI. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S I.

30./VI. 0,3 Toluyldiamininjection.

1./VII Cholera in S I.

Milzbrand in S I.

6./VII. 0,4 Toluyldiamininjection.

14./VII. 2. Blutentziehung aus der Carotis = II.

16./VII. Cholera in S II.

Milzbrand in S II.

15./VII. Tod des total abgemagerten Tieres.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Stunde	Nach 2 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 4 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 6 $\frac{1}{4}$ Stunden
unzählb.	0	0	0	0

II. Serum nach der ersten Toluyldiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Stunde	Nach 2 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 4 $\frac{1}{4}$ Stunden
7070	0	0	0

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden
395	19	10	0	0

Vernichtet 395 Bacillen.

II. Serum 15 Tage nach der ersten Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden
2520	1075	425	0

Vernichtet 2520 Bacillen.

Versuch II.

30./VI. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.

1./VII. Cholera in S. I.

Milzbrand in S. I.

22./VII. 2. Blutentziehung aus der Femoralis = S II.

24./VII. Cholera in S II.

Typhus in S II.

Milzbrand in S II.

30./VI. 0,3 Toluylendiamininjection.

6./VII. 0,4 „

20./VII. 0,4 „

23./VII. Tod des total abgemagerten Tieres.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Stunde	Nach 2 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 6 $\frac{1}{2}$ Stunden
25800	3	0	0	0

II. Serum 20 Tage nach der ersten Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Stunde	Nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden	Nach 6 Stunden
unzählbar	63960	64158	15660

vernichtet über 48 300 Bacillen.

Typhus.

Colonieenzahl.

Serum 23 Tage nach der ersten Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Stunde	Nach 2 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 6 Stunden
unzählbar	53928	15340	1231

vernichtet über 52 696 Bacillen.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden
261	3	7	0	0

vernichtet 261 Bacillen.

II. Serum 23 Tage nach der Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 6 Stunden
140	68	16	0

vernichtet 140 Bacillen.

Versuch III.

- 8./IX. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.
 9./IX. Cholera in S. I.
 Typhus in S. I.
 Milzbrand in S. I.
 24./IX. 2. Blutentziehung aus der Carotis S. = II.
 25./IX. Cholera in S. II.
 Typhus in S. II.
 Milzbrand in S. II.
 10./IX. 0,4 Toluylendiamininjection.
 19./IX. 0,4 „
 23./IX. 0,4 „
 25./IX. Tod des stark abgemagerten Tieres.

Cholera.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden
26040	1	0	0	0

II. Serum 15 Tage nach der ersten Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden
52128	15	1	0	0

Typhus.
Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden
76160	4812	1420	6678	mikroskop. Zunahme

vernichtet 74740 Bacillen.

II. Serum 15 Tage nach der ersten Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden
unzählig	84864	41412	mikroskop. Zunahme	unzählig

vernichtet über 43452 Bacillen.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 25 $\frac{1}{2}$ Stunden
1154	0	0	0	0	0

II. Serum 15 Tage nach der ersten Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 25 Stunden
7192	205	0	0	0	0

Versuch IV.

- 1./X. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.
- 2./X. Milzbrand in S. I.
Vaccin I in S. I.
- 15./X. 2. Blutentziehung aus der Carotis = S. II.
- 16./X. Milzbrand in S. I.
Vaccin I in S. I.
- 2./X. 0,4 Toluylendiamininjection.
- 6./X. 0,4 „
- 13./X. 0,2 „
- 16./X. Tod des abgemagerten Tieres. Am linken Hinterbein ein grosser Abscess.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Die ersten Platten verunreinigt.

Nach 25 Stunden kein Herd.

II. Serum 13 Tage nach der ersten Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 25 Stunden
2337	52	0	0	46

vernichtet wurde 2337 Bacillen.

Vaccin I.

Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 4 Stunden	Nach 6 Stunden	Nach 25 Stunden
3420	897	120	0	viele

II. Serum 13 Tage nach der ersten Toluylendiamininjection.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 $\frac{1}{4}$ Stunde	Nach 2 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 25 Stunden
unzählbar	770	47	0	12

Das Ergebnis der Versuche zeigt, dass die Zerstörung roter Blutkörperchen mittelst Toluylendiamin keinen Einfluss auf die bactericiden Eigenschaften des Serums ausübt. In Versuch I und II waren die Tiere, wie ich ausdrücklich hervorheben möchte, durch die Injection noch in besonderer Weise ausserordentlich mitgenommen. Wahrscheinlich durch zu starken Wasser- und Essigsäurezusatz zur Injectionsmasse (zwecks Auflösung des Toluylendiamin) hatte sich die ganze Bauchhaut abgelöst und war völlig nekrotisch geworden. Dabei waren die Tiere dem Schmutz des Stalles ausgesetzt, und infolgedessen war an verschiedenen Stellen Eiterung aufgetreten. Trotzdem hatte das Serum im Versuch I sowohl gegen Cholera, wie gegen Milzbrand, stark bactericide Eigenschaften geäußert, die durchaus dem bacterientötenden Vermögen des Serums vom normalen Tier entsprach.

Auch in Versuch II war das bactericide Vermögen gegenüber den eingesäeten Bacillen ein sehr deutlich wahrnehmbares, wenn auch bei dem

Versuch mit Cholerabacillen dies zahlengemäss nicht so prägnant hervor- tritt, weil bei der Aussaat eine unzählig grosse Menge Bacillen in das Serum hineingethan war. In Versuch III, in dem verhältnismässig sehr viel Toluylendiamin eingespritzt war, blieb die Haut intact, da nach den vorhergegangenen Erfahrungen weniger Flüssigkeit zur Auflösung der blutzerstörenden Substanz verwandt wurde. Das Tier magerte von Tag zu Tag sichtbar ab, und befand sich bei der 2. Blutentziehung in einem sehr heruntergekommenen Zustand. Trotzdem vernichtete das Serum nach Einwirkung des Blutgiftes ebenso colossale Mengen Bacterien, wie das Serum, das demselben Tier in normalem Zustand entzogen war.

In Versuch IV war das gleiche der Fall, trotzdem auch hier, wahr- scheinlich in Folge der Injection, sich an einem Bein ein grosser Abscess entwickelt hatte, aus dem sich bei der Section eine bräunliche, eiterige Flüssigkeit entleerte. Sämmtliche 4 Tiere waren nach der zweiten Blutentziehung so mitgenommen, dass sie am Tage darauf starben. Eine Probe auf die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegen Infection, vermittelt Impfung mit Vaccin I, konnte deshalb nicht mehr vorgenommen werden. — Ebensowenig wie nach Injection von Toluylendiamin, trat nach Einwirkung von Glycerin eine Aenderung in den bactericiden Eigen- schaften des Blutserums ein. Ich verfüge allerdings nur über einen Versuch dieser Art, in dem ich mich indessen von der eingetretenen Poikilocylose deutlich überzeugen konnte.

Versuch V.

- 8./IX. 1. Blutentziehung aus der Carotis = S. I.
- 9./IX. Cholera in S. I.
- Typhus in S. I.
- Milzbrand in S. I.
- 28./IX. 2. Blutentziehung aus der Carotis = S. II.
- 29./IX. Cholera in S. II.
- Typhus in S. II.
- Milzbrand in S. II.
- 6./X. 3. Blutentziehung aus der Femoralis = S. III.
- 8./X. Milzbrand in S. III.
- 10./IX. 3 gr Glycerin subcutan.
- 11./IX. 5 „ „ „
- 23./IX. 5 „ „ „
- 2./X. 5 „ „ „
- 6./X. 2 Oesen Vaccin I subcutan.
- 12./X. Tod des Tieres. In Milz und Leber wenige Milzbrand- bacillen nachweisbar.

Cholera.
Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 25 Stunden
19520	2	0	0	0	9

II. Serum nach Injection von insgesamt 13 gr Glycerin.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 24 Stunden
19520	1	0	9	2	viele

Typhus.
Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 25 Stunden
19320	5280	190	697	mikroskop. Zunahme	unsählbar

vernichtet 19 140 Bacillen.

II. Serum nach Injection von insgesamt 13 gr Glycerin.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden
51213	26496	5704	9600	mikroskop. bedeutende Zunahme

vernichtet 45 509 Bacillen.

Milzbrand.
Colonieenzahl.

I. Serum vom normalen Tier.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 25 Stunden
124	2	0	0	0	9

II. Serum nach Injection von insgesamt 13 gr Glycerin.

Gleich nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 3 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 5 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 7 $\frac{1}{4}$ Stunden	Nach 25 Stunden
966	0	0	0	0	0

III. Serum nach Injection von insgesamt 18 gr Glycerin.

Gleich nach der Aussaat	Nach 2 Stunden	Nach 3 ³ / ₄ Stunden	Nach 5 Stunden	Nach 29 Stunden
1365	0	0	0	0

Das Tier wurde nach der 3. Blutentziehung sofort mit 2 Oesen Vaccin I subcutan geimpft. Die Prüfung der bactericiden Eigenschaften des an demselben Tage gewonnenen Serums, ergab kräftige bactericide Wirkungen gegenüber Milzbrand. Das Tier starb dann am 6. Tage nachher. In der Milz, sowol wie in der Leber befanden sich Vaccinbacillen, indessen nicht in sehr grosser Anzahl und zum Teil schlecht färbbar. Trotzdem ist es wol kaum zweifelhaft, dass das Tier der Impfung mit den stark abgeschwächten Milzbrand erlegen war, denn selbst bei Mäusen und Meer-schweinchen findet man, wenn sie der Impfung mit Vaccin I erliegen, meist nicht das typische Bild der Milzbrandinfection, sondern man erhält mehr die gleichen Befunde, wie sie bei resistenten Tieren (Ratten, Tauben, Hunden) bei Impfung mit sehr virulenten Milzbrand bekannt sind. In Leber und Milz sind nicht sehr viele Bacillen vorhanden, unter denen sich meist schlecht färbbare und missgestaltete finden. Ich kann wol, ohne zu weit zu gehen, behaupten, dass die Einverleibung der Blutgifte, und damit die Zerstörung roter Blutkörperchen in meinen Versuchen so weit getrieben wurde, wie dies überhaupt nur möglich war. Wenn überhaupt eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegen Infection durch Oligocythämie bedingt wird, so musste sie sicherlich bei meinen Tieren eingetreten sein. Trotzdem war ein Verlust der bactericiden Eigenschaften des Serums, oder auch nur eine deutliche Verminderung derselben nicht vorhanden. Man kann deshalb eine Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Infection nach Anämien nicht mit dem Verlust der bactericiden Eigenschaften des Serums erklären, wenigstens nicht auf Grund von Versuchen in vitro. Der Unterschied zwischen der Wirkung des Zerfalls roter Blutkörperchen in vitro ist vielleicht nicht so schwer zu erklären. Im Reagensglase finden sich auf eine geringe Menge Serum verteilt, grosse Mengen von Zerfallsproducten der roten Blutkörperchen. Im Tierkörper ist 1. der Zerfall roter Blutkörperchen selbst bei der stärksten Oligämie, sehr viel geringer, wie im Reagensglase. 2. verteilen sich diese Stoffe auf viel mehr Serum. 3. werden die Zerfallsproducte zum Teil wieder ausgeschieden (Hämoglobinurie) oder umgewandelt (Pigmentbereitung). Es ist also ein wesentlicher Unterschied, ob man rote Blutkörperchen in vitro zerstört, oder im lebenden Körper. Die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit durch Zerstörung roter Blutkörperchen in vivo, ist wahrscheinlich durch

ganz andere Factoren bedingt, als durch die Aenderungen der bactericiden Eigenschaften des Serums. Wodurch die Resistenz beeinflusst wird, ob vielleicht die schlechte Ernährung der lebenden Zellen das wesentliche dabei ist, oder ob sonst Verhältnisse vorliegen, an die man theoretisch denken könnte, soll hier nicht erörtert werden. Das Ergebnis meiner Versuche ist jedenfalls eine neue Mahnung dafür, wie ausserordentlich vorsichtig man sein muss, die aus Versuchen in vitro gewonnenen Erfahrungen auf Verhältnisse des lebenden Körpers zu übertragen.

Die Ergebnisse der verschiedenen, in dem zweiten Abschnitt meiner Arbeit angestellten Versuchsreihen sind so übereinstimmende, dass es nur weniger Worte bedarf, um die sich aus denselben ergebenden Schlussfolgerungen zusammenzufassen. Die von mir erhaltenen Resultate zeigen durchweg, dass durch Eingriffe, welche das Allgemeinbefinden der Tiere in erheblicher Weise alterieren und allgemein als die normale Widerstandsfähigkeit herabsetzende angesehen werden, die bacterientötenden Eigenschaften des Serums in keiner Weise beeinflusst werden können. Im weiteren haben 2 besondere Versuche gezeigt, dass auch bei solchen Tieren, die thatsächlich durch die ihnen zugefügten Schädigungen die Widerstandsfähigkeit gegen eine bestimmte Infektionskrankheit eingebüsst hatten (Milzbrandvaccin I), keine Änderung der bactericiden Fähigkeiten des Blutserums eingetreten war. Diese Thatsache steht in guter Übereinstimmung mit der schon von Lubarsch constatirten, dass das Serum normaler Kaninchen sich den Milzbrandvaccinbacillen gegenüber nicht anders verhält, als virulenten Milzbrandbacillen, eine Beobachtung, die schon allein geeignet war, die Bedeutung der bacterientötenden Eigenschaften für die Widerstandsfähigkeit in sehr zweifelhaftem Licht erscheinen zu lassen. Denn wenn das Blut eines und desselben Kaninchens (vergl. z. B. unsern Versuch VI) nicht mehr Bacillen des Vaccin I vernichtet, wie virulente Milzbrandbacillen, so ist es unmöglich, das verschiedene Verhalten des lebenden Tieres gegenüber Vaccin I und virulenten Milzbrand auf das gleichartige Verhalten des Serums zurückzuführen. Wir können also auf Grund unserer Versuchsreihen nur durchaus das bestätigen, was Lubarsch immer wieder betont hat, dass zwischen dem Verhalten des extravasculären Blutserums und der Widerstandsfähigkeit der einzelnen Tierklassen und Tierindividuen kein Parallelismus besteht. Und ein derartiger Parallelismus müsste consequenter Weise verlangt werden, wenn man den nur extravasculär nachweisbaren bacterientötenden Eigenschaften des zellfreien Serums die Bedeutung beimessen wollte, wie Buchner und seine Schüler. Denn lässt sich ein solcher Parallelismus, wie in meinen Versuchen, nicht nachweisen, so ist damit meines Erachtens der Beweis geliefert, dass entweder das bactericide Verhalten des Serums

in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der Widerstandsfähigkeit steht, oder dass die Vorgänge, wie wir sie *in vitro* beobachten, nicht zur Erklärung der Vorgänge im Körper benutzt werden können. Da aber letztere Annahme Voraussetzung der Vertreter der humoralen Theorie ist, so müsste für dieselbe doch der Beweis geliefert sein, dass wir mit den bactericiden Eigenschaften des Serums die Widerstandsfähigkeit nicht erklären können. Die sich aus meinen Versuchen ergebenden Einwände kommen zu manchen andern bereits erhobenen und nicht völlig entkräfteten Einwänden hinzu. Ich habe verschiedentlich Gelegenheit gehabt, einige derselben anzuführen. Es wäre zwecklos, dieselben hier noch einmal zusammenzustellen. Zum Schluss möchte ich meinen Standpunkt nur noch einmal kurz präcisiren. Zu leugnen, dass überhaupt im cirkulierenden Blut bacterientötende Wirkungen sich geltend machen, liegt mir, wie ich noch einmal hervorheben möchte, durchaus fern.

Auch die Lehre von den antiseptischen Eigenschaften des Blutserums und ihrer Bedeutung für die Immunität wird durch die von mir geäusserten Ansichten nicht berührt. Die Annahme aber, dass den bacterientötenden Eigenschaften eine wesentliche Bedeutung für die Widerstandsfähigkeit des Individuums zukommt, sowie, dass durch dieselben die natürlichen Schutzeinrichtungen repräsentirt und erklärt werden können, kann ich nach den Ergebnissen meiner Versuche nicht teilen.

Es wäre nun noch darauf einzugehen, ob unsere Versuche irgend einen Aufschluss darüber geben, woher die bacterientötenden Stoffe des Organismus stammen. In dieser Beziehung haben wir im Wesentlichen auch nur negatives feststellen können, dass nämlich Milz und Schilddrüse mit der Produktion dieser Stoffe nichts zu thun haben. Nachdem in neuerer Zeit von Hahn und Buchner wiederholt die Auffassung vertreten worden ist, dass die bactericiden Stoffe von Leucocyten abstammen, erschien es nötig, auch dieser Frage noch experimentell näher zu treten. Das geschah zunächst in der Weise, dass in leucocytenreiche Exsudate Milzbrandbacillen eingespritzt wurden. Schon Lubarsch¹⁾ hat eine Reihe von Versuchen mitgeteilt, in denen aseptische Eiterung im Stande war, die Milzbrandinfection bei Kaninchen erheblich zu verzögern; er hat diesen Effect theils auf mechanische (Verstopfung der Saftbahnen), theils auf chemische Momente zurückgeführt. Ich unternahm meine Versuche derart, dass ich bei Kaninchen Abscesse durch subcutane Injection von sterilem Aleuronatbrei hervorrief, und in diese Abscesse sodann grosse Mengen virulenter Milzbrandbacillen hineinimpfte. Leider habe ich aus Mangel

¹⁾ Lubarsch XXI.

an Zeit nur 2 Versuche anstellen können. Bei denselben starb ein Tier unzweifelhaft an Milzbrand; dem andern Tier dagegen konnte ich zu verschiedenen Malen selbst sporificirte Milzbrandbacillen in den Abscess injiciren, ohne dass auch nur eine Störung des Wohlbefindens zu constatiren gewesen wäre. Auch die subcutanen Impfungen an andern Stellen, wie in den Abscess, riefen keinen allgemeinen Anthrax hervor. — Ob die Immunität in diesem Falle thatsächlich durch die Eiterung, bezw. durch die Sekretionsprodukte der Leucocyten bedingt war, wage ich allerdings nach diesem einen Versuch nicht zu entscheiden. — Um zu constatiren, ob der in vitro beobachtete bactericide Einfluss der Leucocytenproducte sich auch im lebenden Tier geltend mache, versuchte ich bei Kaninchen durch Injection von Zimmtsäure starke Leucocytose hervorzurufen und daraufhin das Serum auf seine bactericiden Eigenschaften gegenüber Milzbrand zu prüfen. Ich würde meine beiden Versuche, in denen ich es unterliess, die Natur der Leucocyten zu bestimmen, nicht erwähnen, wenn ich nicht in einem Aufsatze Hahn's die Angabe fände, dass in seinen ähnlichen Versuchen bei Kaninchen die bactericide Leistungsfähigkeit des Serums nach Hyperleucocytose nicht mit Bestimmtheit vermehrt gefunden werden konnte und dieses Resultat mit den Ergebnissen meiner Versuche übereinstimmte. Bei Hunden will Hahn allerdings die bacterientötenden Eigenschaften durch Leucocytose erhöht gefunden haben. Auch in Versuchen, die Herr Prof. Lubarsch in dieser Hinsicht bei Kaninchen angestellt und mir freundlichst zur Mittheilung überlassen hat, konnte keine Erhöhung der bacterientötenden Eigenschaften des Serums festgestellt werden. Herr Prof. Lubarsch rief 1. durch Injection von Weizengries, 2. durch Einverleibung sterilisirter Milzbrandbacillen Leucocytose hervor. Die Resultate waren folgende:

Weizengries.

Vor der Injection 8650 Leucocyten in 1 cbcm.

10 Stunden später 28600 Leucocyten.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

Sofort nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden
Morgens 8 Uhr 2860	2090	1640	75
Abends 6 Uhr 3500	2600	1590	2160

Sterilisirte Milzbrandbacillen.

Vor der Injection 9600 Leucocyten in 1 cem.

7 Stunden nach der Injection 32000 Leucocyten.

Milzbrand.

Colonieenzahl.

Sofort nach der Aussaat	Nach 1 Stunde	Nach 2 Stunden	Nach 4 Stunden	Nach 24 Stunden
Morgens 8 $\frac{1}{2}$ Uhr 1680	940	530	2	4500
Nachmittags 4 Uhr 1680	710	480	25	6800

Also auch diese Versuche können uns keinen Aufschluss über den Ursprung der bactericiden Stoffe im Serum bieten. Die Lubarsch'schen Zahlen zeigen, dass selbst bei verhältnismässig starker Leucocytose keine Erhöhung der bacterientötenden Eigenschaften stattfindet. Das Ergebnis ist nach den Versuchen Hahns und Buchners mit leucocytenhaltigen Exsudaten zum mindesten auffallend. Weiteren Forschungen muss es vorbehalten bleiben, Aufklärung zu schaffen. Jedenfalls giebt das Resultat auch der Versuche mit künstlicher Hervorrufung von Leucocytose im Thierkörper eine neue interessante Illustration zu den vorherigen Bemerkungen, die ich über den Unterschied der Vorgänge machte, die wir experimentell im Glase darstellen und beobachten und die sich andererseits im lebenden Körper abspielen.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle Herrn Professor Dr. O. Lubarsch für die Anregung zu dieser Arbeit und die vielfache Unterstützung bei ihrer Anfertigung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Litteraturverzeichnis.

- I. Baumgarten. Jahresberichte 1889—1893.
- II. Buchner. Die Forschungsmethoden in der Immunitätsfrage. (Centralbl. für Bact. X. 1891. No. 22. 23).
- III. Buchner. Kurze Übersicht über die Entwicklung der Bakterienforschung seit Nägelis Eingreifen in dieselbe. (Münch. med. Wochenschr. 1891. No. 25. 26).
- IV. Buchner. Über Immunität, deren natürliches Vorkommen und künstliche Erzeugung. (Münch. med. Wochenschr. 1891. No. 32. 33).
- V. Buchner. Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. (Münch. med. Wochenschr. 1894. No. 24. 25).
- VI. Buchner. Über Immunität und Immunisirung. (Münch. med. Wochenschr. 1894. No. 37. 38)
- VII. Bunge. Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie.
- VIII. Bozzi. Untersuchungen über die Schilddrüse. (Ziegler, Beiträge zur patholog. Anatomie XVIII. 1. Heft).
- IX. v. Christmas-Dirking-Holmfeld. Etudes sur les substances microbicides du Serum et des Organes d'animaux à sang chaud. (Annales Pasteur V. 1891).
- X. Frank. Über Immunität bei Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der humoralen und chemischen Theorien. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und patholog. Anatomie des Menschen und der Tiere von Lubarsch-Ostertag, Jahrgang I, Abteilung I.
- IX. Gabbi. Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur hämolytischen Funktion der Milz. (Ziegler, Beiträge zur pathologischen Anatomie XIX. 3. Heft).
- XII. Gruber. Über aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, sowie über die bacteriologische Diagnose der Cholera und des Typhus. (Separatabdruck aus den Verhandlungen des Congresses für innere Medizin).
- XIV. Hahn. Über die Steigerung der natürlichen Widerstandsfähigkeit durch Erzeugung von Hyperleucocytose. (Berlin. klin. Wochenschr. 1896. No. 39).
- XV. Hahn. Über die Beziehungen der Leucocytose zur bactericiden Wirkung des Blutes. (Archiv für Hygiene 1895. Bd. XXV. 2. Heft).
- XVI. Landerer. Über den Einfluss der Zimmtsäure etc. (Therapeut. Monatshefte 1894. 8. Jahrg. Heft II).
- XVII. Lubarsch. Infektionswege und Krankheitsdisposition, in Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse der allgemeinen Pathol. etc., Jahrgang I, Abteilung I.
- XVIII. Lubarsch. Über die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes und ihre Beziehungen zur Immunität. (Centralbl. für Bacteriologie VI. 1889).

- XIX. Lubarsch. Über die Ursachen der Immunität. (Fortschritte der Medizin 1890. No. 17).
- XX. Lubarsch. Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. (Berlin 1891, Verlag v. Hirschwald).
- XXI. Lubarsch. Über die Bedeutung der Metschnikoff'schen Phagocyten für die Vernichtung der Milzbrandbacillen im Froschkörper. (Tageblatt der 61. Naturforscher-Versammlung Köln 1888).
- XXII. Metschnikoff. Über die Immunität bei Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Cellulartheorie. (Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse der allgemeinen Pathologie etc., Jahrgang I, Abteilung I).
- XXIII. Müller, Kurt. Der Milzbrand der Ratten. (Fortschritte der Medizin 1895).
- XXIV. Melnikow-Raswedenkow. Frage über die Bedeutung der Milz bei Infektionskrankheiten. (Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 21. S. 466).
-

Neue Beiträge
zur
Lehre von der Parenchymzellenembolie

von
O. Lubarsch,
a. o. Professor der patholog. Anatomie an der Universität Rostock.

Seit dem Jahre 1893, wo ich zum ersten Male in zusammenfassender Arbeit die Lehre von der Parenchymzellenembolie dargestellt habe¹⁾, sind einige Beobachtungen gemacht worden, welche teils zu einer Ergänzung, teils zu einer Revision der von mir damals festgestellten Thatsachen zwingen. Schon Herr Dr. Lengemann hat in seiner voraufgehenden Arbeit auf diejenigen Punkte hingewiesen, die nach den neueren Erfahrungen zu einer Korrektur meiner damals aufgestellten Ansichten Veranlassung geben. Da Herr Dr. Lengemann nur mehr nebensächlich hierauf eingehen konnte, so will ich selbst diejenigen Punkte besprechen, in denen ich meine früheren Ansichten korrigieren oder erweitern muss. — Ich hatte s. Z. bezüglich der Leberzellenembolien folgendes festgestellt. Man könne zwei Arten von Leberzellenembolien unterscheiden, erstens die traumatische und zweitens die toxische und infectiöse. Als Beispiel für die infectiöse bzw. infectiös-toxische Leberzellenembolie führte ich Befunde bei Diphtherie an, wo ich öfter in den Lungencapillaren vielgestaltige, grosse, hier und da auch eckige Elemente fand, die ich deswegen als veränderte Leberzellen ansprach, weil sie durchaus mit den Gebilden übereinstimmten, die ich einige Tage nach intravenöser Injection von Leberzellen in den Lungencapillaren von Kaninchen gefunden. Nachdem durch die Untersuchungen Lengemanns gezeigt worden ist, dass bei jeder Art von experimenteller Parenchymzellenembolie beim Kaninchen die Aschoff'schen Riesenkernembolien in der Lunge auftreten und ich mich durch eigene Untersuchungen davon überzeugt habe, dass die in meinem Diphtheriepräparaten vorhandenen Zellen mit solchen Knochenmarkszellen identisch sind, bin ich natürlich gezwungen, die von mir aufgestellte infectiöse Leberzellenembolie, soweit sie sich auf die Befunde bei Diphtherie beziehen, fallen zu lassen. — Ich muss aber noch weiter hinzufügen, dass ich auch bei weiteren genauen Untersuchungen keine Anhaltspunkte gefunden habe, um die infectiöse Leberzellenembolie in weiterem Sinne aufrecht zu erhalten; nur in dem schon in meiner früheren Arbeit ausführlicher beschriebenen Fall von Scharlachangina konnte ich sichere Leberzellen in den Lungencapillaren entdecken. In vielen sonstigen Fällen von acuten und chronischen Infectiouskrankheiten habe ich dagegen Leberzellenverschleppungen nicht gefunden, wenn ich auch oft genug Zellen sah, die ich nach dem früheren

¹⁾ Fortschritte der Medizin. Bd. XI.

Stande unseres Wissens für veränderte Leberzellen gehalten hätte. Ja, eine wiederholte genaue Durchsicht meiner Präparate hat mir gezeigt, dass selbst bei der Puerperaleklampsie die Leberzellenembolie kein so regelmässiger Vorgang ist, wie nach meinen früheren Mitteilungen angenommen werden konnte. Unter im ganzen zweiundzwanzig untersuchten Fällen habe ich doch sechs Fälle zu verzeichnen, in denen Leberzellenembolie der Lungencapillaren völlig vermisst wurde, wenn auch Leberzellenthrombose in der Leber bestand; in einigen anderen Fällen blieb es zum mindesten zweifelhaft, ob die gefundenen stark chromatinhaltigen Zellen veränderte Leberzellen, veränderte Placentar- oder Knochenmarkriesenzellen waren. Es ist deswegen auch nicht überraschend, wenn Pels-Leusden¹⁾ in den beiden von ihm untersuchten Eklampsiefällen keine Leberzellenembolien fand, während übrigens Lindfors und Sundberg²⁾, die auch nur zwei Fälle untersuchten, ausgezeichnete und deutliche Leberzellenembolie entdeckten und abbildeten. Immerhin ergibt sich aus der Revision unserer Befunde, dass namentlich in solchen Fällen, in denen der Tod viele Tage nach den Anfällen eintritt, der Nachweis einer Leberzellenverschleppung sehr erschwert oder gar unmöglich sein kann.

Aus den vorstehenden Angaben, dass jede künstliche Parenchymzellenembolie zu einer sekundären Embolie von Knochenmarkriesenzellen führt, resultieren auch weitere Schwierigkeiten für die Beurteilung der Veränderungen, welche die verschleppten Zellen durchmachen. Ich habe schon in meiner ersten Arbeit hervorgehoben, dass das Studium der Veränderungen, welche die embolisirten Zellen durchmachen, dadurch erschwert ist, dass man den veränderten Zellen ihre Herkunft überhaupt nicht mehr ansehen kann. »Ist vor allem die Zellform verändert — lang ausgezogen und geknickt — und sind daneben noch sichere Placentarzellenembolien vorhanden, wie bei der Eklampsie öfter vorkommt, so ist es völlig unmöglich, die Entscheidung zu treffen, ob man es mit veränderten Leber- oder Placentarzellen zu thun hat.« »Im Beginn der Veränderungen sind die Zellen noch deutlich als Leberzellen zu erkennen, am Schlusse ist es unmöglich, sie mit Sicherheit zu klassificieren; nur wenn ganz sichere Übergänge vorhanden sind und andere Zellembolien fehlen, darf man sie als Leberzellen deuten.« — Diese Sätze, die ich zu einer Zeit schrieb, wo die Knochenmarkkernembolie noch nicht bekannt war, kann ich im wesentlichen auch jetzt noch aufrecht erhalten; ihre Bedeutung ist aber dadurch eine andere geworden, dass nach meinen Erfahrungen der von mir damals angenommene Fall, dass bei Leberzellenembolie andere Zellembolien fehlen

¹⁾ Beitrag zur patholog. Anatomie der Puerperaleklampsie. Virch. Arch. Bd. 142, S. 1.

²⁾ Bidrag till Puerperal-Eklampsiens Klinik och pathologiska Anatomi. Nordiskt medicinskt Arkiv. Festband für Axel Key, 1897.

könnten, überhaupt nicht vorkommt. Das beweisen nicht nur die Resultate unserer Experimente, sondern auch die anatomischen Untersuchungen bei der Eklampsie. Schon Aschoff¹⁾ hat angegeben, dass in den von ihm untersuchten Eklampsiefällen seine Riesenkerne in den Lungencapillaren vorhanden waren und hat fälschlicherweise für möglich gehalten, dass die Schmorl'schen Placentarzellembolieen auch nichts anderes, wie Riesenkernebolieen seien. Auch Pels-Leusden fand in einem seiner zwei Eklampsiefälle Knochenmarkriesenzellen, die er freilich als veränderte Placentarzellen deutete, und ebenso bilden Lindfors und Sundberg ganz typische Riesenkernebolieen im rechten Herzen und den Lungencapillaren ab. Ich habe nun meine sämtlichen älteren Lungen-Präparate von Eklampsiefällen wieder durchgesehen, bzw. neue Präparate angefertigt und nun in der That konstatieren können, dass in allen meinen zweiundzwanzig Fällen Knochenmarkriesenzellenbolieen in den Lungencapillaren vorhanden waren, freilich in sehr verschiedener Ausdehnung; bald waren sie recht reichlich, so dass in jedem Gesichtsfelde zahlreiche Riesenkerne gefunden wurden, bald mussten zahlreiche Lungenstücke untersucht werden, bis man die ersten Aschoff'schen Embolieen fand. Aber auch bei vielen anderen Krankheiten findet man in der Lunge Riesenkerne, so dass man fast daran denken kann, dass eine geringe Anzahl von Riesenkerne schon normaler Weise in die Lungencapillaren gelangen können. Aschoff hat bereits gezeigt, dass die Riesenkernebolieen sowohl beim Menschen als beim Kaninchen, wenn auch sehr spärlich, physiologisch vorkommen und ich kann diese Angaben bestätigen. Die weitere Angabe Aschoff's, dass vor allem bei acuten Krankheiten, besonders Infektionskrankheiten, reichlich Riesenkernebolieen vorkommen, kann ich dahin erweitern, dass es überhaupt nur wenig Erkrankungen giebt, bei denen die Riesenkernebolieen vermisst werden; so finden sie sich auch bei chronischen Erkrankungen (namentlich chron. Nephritis und Lebercirrhose) und vor allem in vielen Fällen von Fettembolie und zwar auch in solchen, in denen das Fett nicht aus dem Knochenmark stammt. So waren sie z. B. sehr reichlich in einem Fall von Totalexstirpation des Uterus bei einer sehr fettreichen Person, in dem der Tod acht Tage nach der Operation eintrat, ohne dass infectiöse oder septische Prozesse im Körper nachweisbar waren. Im allgemeinen kann man übrigens sagen, dass in den Fällen, in denen das Fett aus dem Knochenmark stammt, die Riesenkernebolie besonders stark zu sein pflegt — und zwar kommt das auch in solchen Fällen vor, in denen nur starke Erschütterungen des Knochengerüsts ohne Knochenfraktur vorhanden sind; ein mir aus Flensburg zugesandter Fall,

¹⁾ Ueber capilläre Embolie von riesenkernehaltigen Zellen. Virch. Arch. Bd. 134.

wo es sich um einen jungen Mann handelte, der bei einem Bau verunglückte und in Folge Leberruptur an innerer Blutung starb, aber keine Knochenfrakturen aufwies, bildet ein gutes Beispiel hierfür. Doch kann bei mässiger Fettembolie nach Erschütterung des Knochenmarks Riesenkernembolie fast völlig fehlen, wie ich namentlich bei Experimenten an Kaninchen gesehen habe, bei denen ich nach dem Vorgang von Ribbert¹⁾ durch Schlagen auf die Tibia Fettembolie erzeugte. Das Vorkommen von Riesenkernembolie bei Fettembolie wird im wesentlichen auf zwei Momente zurückzuführen sein: einmal darauf, dass bei direkter Erschütterung des Knochenmarks Circulationsstörungen auftreten, die die Verschleppung der Riesenzellen ermöglichen; andererseits darauf, dass beim Zerfall der im Blute kursierenden Fetttropfen chemotaktische Stoffe frei werden, welche die Riesenzellen zum Uebertritt in die Blutwege veranlassen. — Wenn somit auch die weiteren Untersuchungen am Menschen ergeben haben, dass bei den allerverschiedensten Prozessen Riesenkernembolien vorkommen und vor allem bei allen den Erkrankungen sich finden, in denen andersartige Parenchymzellenembolie (Leber- und Placentarzellenembolie) nachweisbar ist, so wird die Frage akut; wie können wir mit Sicherheit die einzelnen Zellarten von einander unterscheiden? In erster Linie käme die Differential-Diagnose zwischen Riesenkernzellenembolie und Placentarzellenembolie in Betracht. Für gewöhnlich ermöglichen folgende Punkte leicht die Unterscheidung. Erstens die Riesenkernzellen entbehren häufig des Protoplasmasaums; ist er vorhanden, so ist meistens die Gesamtmasse des Protoplasmas grösser wie der Riesenkern. Zweitens der Kern der Riesenkernzellen besteht zwar aus einzelnen Abteilungen, die stellenweise nur durch dünne Brücken mit einander verbunden sind, so dass bei flüchtiger Betrachtung mit schwächeren Vergrösserungen die ganze Zelle den Eindruck einer mehrkernigen Riesenzelle machen kann, namentlich dann, wenn die ganze Zelle in ihrer Configuration unverändert ist (vergl. Tafel V Figur 1.); mit starker Vergrösserung lassen sich aber die Kernbrücken stets auffinden; die einzelnen Abteilungen bilden einen Kranz, in dessen Mitte stets ein Protoplasmaeklumpen vorhanden ist, während in den Placentarzellen die einzelnen Kerne nicht miteinander verbunden sind und mehr diffus in der Zelle verteilt liegen (vergl. Tafel II, Fig. 15 u. 17 und Tafel V, Fig. 2). Drittens die Riesenkernzellen finden sich bei weiten am häufigsten eingekeilt in Capillaren und passen sich der Form derselben genau an, so dass sie meist lang gestreckt und ausgezogen, oft auch gezackt erscheinen, während die Placentarriesenzellen anscheinend weniger kompressibel sind und daher häufiger in den grösseren Gefässen stecken bleiben, wo sie ihre

¹⁾ Ueber Fettembolie. Correspondenzblatt f. Schweiz. Aerzte. Jahrgang 24, 1894.

Form gut bewahren. — Etwas schwieriger ist die Unterscheidung dagegen, wenn die Placentarzellen verändert sind und nicht mehr deutlich die verschiedenen von einander getrennten Kerne erkennen lassen. In solchen Fällen sind folgende Momente zur Unterscheidung heranzuziehen. Erstens: die Kerne der Knochenmarksriesenkernzellen erscheinen zwar auch chromatinreich und fallen dadurch schon bei schwacher Vergrößerung auf; bei Immersionsvergrößerung sieht man dagegen, dass das Chromatin nicht gleichmäßig verteilt, sondern teils in Form von Kugeln und Fäden unregelmäßig zerstreut, teils hauptsächlich in der Peripherie angeordnet ist (vergl. Tafel II, Fig. 13, 16, 21), auch lassen sich stets Kernkörperchen auffinden, die bei Färbung mit Biondi'schem Gemisch durch die sauren Anilinfarbstoffe different gefärbt werden. In den degenerierenden und zerfallenden Placentarriesenzellen ist dagegen der Chromatingehalt stets erheblich stärker, die chromatische Substanz dichter angeordnet und gleichmäßiger verteilt. Zweitens: die Knochenmarkzellen erleiden in Bezug auf ihre Kerne selbst bei langer Dauer des Prozesses zwar auch erhebliche Veränderungen, aber nie in dem Sinne einer Verdichtung der Chromatinsubstanz, frühzeitig tritt dagegen eine Auflösung oder Abstreifung des Protoplasmas ein, die bei den Placentarriesenzellen, wenn sie überhaupt noch als solche erkannt werden können, niemals zu beobachten war. — Durch diese Momente wird man wohl meist eine Unterscheidung der placentaren und Knochenmarkriesenzellen vornehmen können, was von besonderer Wichtigkeit für die Frage ist, ob placentare Riesenzellen auch unter anderen Umständen, als bei der Puerperaleklampsie verschleppt werden können. Pels-Leusden hat in seiner oben erwähnten Arbeit angegeben, Placentarzellenembolien auch bei einer acht Tage nach der Geburt an Puerperalfieber verstorbenen Frau gefunden zu haben. Die von ihm gegebene Abbildung (Fig. 3) zeigte aber aufs deutlichste, dass es sich um eine typische Knochenmarkriesenzelle gehandelt hat, wie nicht nur der Vergleich mit den von mir zur Differenzierung angegebenen Momenten, sondern vor allem mit den verschiedenen Abbildungen Lengemanns ergibt. Ferner habe ich in meiner ersten Arbeit die Angabe gemacht, dass Placentarzellenembolien auch bei Chorea gravidarum vorkommen. Eine erneute Untersuchung meiner Präparate hat nun aber ergeben, dass es sich teils um sichere Knochenmarkszellen, teils um so veränderte Zellen gehandelt hat, die man mit demselben Recht für Knochenmarkriesenzellen, wie für Placentarzellen halten kann. Es ergibt sich daraus der wichtige Schluss, dass die Placentarzellenembolie bis jetzt mit Sicherheit nur bei der Puerperaleklampsie nachgewiesen ist. — Alle die eben besprochenen Punkte kommen auch in Betracht, wenn es sich um die Differentialdiagnose zwischen veränderten Leberzellen einerseits und Riesenkerne- bzw. Placentar-

zellen andererseits handelt. Nur sind hier die Grenzen der Unterscheidungsmöglichkeit noch engere; einzelne Leberzellen sind überhaupt nur so lange zu erkennen, als sie unverändert oder wenig verändert sind oder wenn sie bei stärkeren Veränderungen durch Einschlüsse des Protoplasmas (Fett oder Pigment) besonders charakterisiert sind (vergl. Tafel V, Fig. 3). Für gewöhnlich gilt jedoch der Satz von Pels-Leusden, »dass der Leberzelle nicht so charakteristische Merkmale zukommen, dass man dieselben ohne Weiteres von anderen Parenchymzellen unterscheiden kann.« Leberzellenbalken können vielleicht noch bei stärkerer Degeneration mit einiger Sicherheit erkannt werden, doch ist die Unterscheidung gegenüber grossen Knochenmarkzellen oft sehr schwierig, weil die einzelnen Leberzellen, in denen es zu einer Auflösung des Chromatins gekommen, fast ganz zu einer homogenen Masse zusammensintern können. Von den Riesenkernzellen unterscheiden sich dann solche lang gestreckte Klumpen noch am ehesten durch die Gleichmässigkeit der Chromatinverteilung, den Mangel an Kernkörperchen und der Verdichtung des Chromatins, von veränderten Placentarzellen durch die Form und dadurch, dass in den intensiv gefärbten Wülsten in annähernd gleichen Abständen feine Querlinien auftreten können. (Tafel V, Fig 4 u. 5.) Lengemann hat mit Recht auch hervorgehoben, dass bei Tieren solche Gebilde immer nur gefunden wurden, wenn auch wirklich Leberzellen embolisiert waren. — Am schwierigsten dürfte wohl die Unterscheidung zwischen der Placentarzellenembolie und der Embolie mehrkerniger Knochenmarkriesenzellen sein, wie ich sie in meiner früheren Arbeit beschrieben und die man vielleicht am besten als Osteoklastenembolie bezeichnen könnte. Der Hauptunterschied dürfte in dem geringeren Chromatingehalt der Osteoklastenkerne gegenüber dem der Placentarriesenzellen liegen. Im einzelnen Falle wird aber eine Verwechslung wohl nur ganz ausnahmsweise vorkommen können, weil die sonstigen Umstände (ob überhaupt Placentarzellen in Betracht kommen können und ob Veränderungen des Knochens vorliegen, die zu einem Auftreten von Osteoklasten führen) eine Entscheidung ohne weiteres gestatten werden. —

Während die obigen Ausführungen im wesentlichen Korrekturen meiner früheren Angaben darstellen, bringt die Entdeckung der Knochenmarkgewebsembolie eine Erweiterung der ganzen Lehre von der Parenchymzellenembolie. So skeptisch ich auch im Anfang — als mir die ersten Präparate vorlagen — der Sache gegenüberstand und so sehr ich, wie in der Arbeit von Lengemann ausführlich auseinandergesetzt ist, geneigt war, alles eher, als eine intravitale Entstehung anzunehmen, so sehr habe ich mich doch — auch noch nach Vollendung des Aufsatzes von Dr. Lengemann — davon überzeugen müssen, dass die Knochenmarkgewebsembolie ein gesichertes Factum ist. Es geht das ja schon zur

Genüge aus meinen in Lengemanns Arbeit niedergelegten Ausführungen hervor und die folgenden Zeilen sollen auch nur einige Ergänzungen bringen. Zunächst habe ich aus meiner Sammlung von Eklampsiefällen noch eine grössere Anzahl von Lungenstückchen eingebettet und einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Thatsächlich sind meine Bemühungen auch nicht vergeblich gewesen und ich habe ausser den beiden schon bei Lengemann erwähnten Fällen, noch zwei weitere Fälle gefunden, in denen deutliche Knochenmarkgewebsverschleppung in den Lungen vorhanden waren.

1. Eklampsiefall III meines Untersuchungsmaterials. 24jähriges Mädchen stirbt 30 Stunden nach dem ersten eklamptischen Anfall am 13. August 1889. Section am 14. Aug. 17 $\frac{1}{2}$ h p. m. von mir ausgeführt. S. n. 249.89. In den Lungen ausser starker Fettembolie und Oedem pneumonische Herde. Es finden sich mikroskopisch Leberzellen-, Placentarzellen- und Riesenkerzellenembolien. Knochenmarkgewebe kann zunächst nach Untersuchung zahlreicher Schnitte nicht gefunden werden. Erst nach Durchmusterung verschiedener Stücke finden sich in einem Stück Stellen, wie sie in Fig. 6 auf Tafel V abgebildet sind. Einzelne Capillaren sind stark erweitert und enthalten lang gestreckte, mit deutlicher Membran versehene kernlose Gebilde, die umgeben sind von Rundzellen und ein oder zwei deutlichen Riesenkerzellen; stellenweise liegt einem derartigen Komplex auch noch eine zweite Fettzelle an.

2. Eklampsiefall V meines Materials. 35 Jahre alte Frau. Erster Anfall am 21. März 1890. Tod am 26. März. Section am 27. März von mir ausgeführt. Geringe Fettembolie, Oedem und Blutungen. Leberzellen- und Riesenkerzellenembolie, keine sichere Placentarzellenembolie. In einem Stück gleicher Befund, wie in Fall III, ausserdem aber noch in einer kleineren Arterie ein grösserer, obturierender Knochenmarkspfropf, der mehr den Verhältnissen von Fall 2 und 6 (s. Lengemanns Arbeit) entspricht.

Die eben beschriebenen kleinen Knochenmarkbröckel würden freilich wohl kaum die Veranlassung zur Entdeckung der Knochenmarkgewebsembolie gegeben haben; nachdem ich aber einmal durch die Befunde an Experimentaltieren und am Menschen ihr Vorkommen sicher gestellt, musste ich auch bei diesen kleineren Embolis sofort an Knochenmarkgewebe denken, um so mehr, als auch bei Kaninchen neben den grossen Knochenmarkembolien die gleichen kleinen Bröckel in Capillaren vorkommen (siehe Fig. 7). Dass die rundlichen oder auch mehr länglichen Hohlräume thatsächlich Fettzellen sind, konnte freilich nicht durch die Osmiumreaction bewiesen werden; geht aber auch im Vergleich mit in Alkohol gehärteten Fettzellen ohne weiteres hervor. Noch in einem weiteren Fall habe ich nach vielem Suchen gleiche Knochenmarkpartikel gefunden, nämlich in dem bereits oben erwähnten, mir aus Flensburg zugesandten Fall. Es ist das um so interessanter, weil in diesem Fall erstens eine starke Knochenmarkerschütterung, zweitens eine Parenchymzellenembolie — in Folge der Leberruptur war es zu allerdings geringfügiger Leberzellenembolie gekommen — vorlag. Es scheint übrigens, dass in diesem Fall die Leberzellenembolie

von grösserer Bedeutung gewesen ist, wie die Knochenmarkerschütterung, da es mir bis jetzt nicht gelungen ist, durch Schlagen auf die Tibia bei Kaninchen Knochenmarkembolie zu erzeugen.

Was nun die Entstehung dieser Gewebsembolie anbetrifft, so macht ihre Erklärung ja freilich erhebliche Schwierigkeiten. Allerdings wissen wir ja schon aus den Untersuchungen von Schmorl, dass nicht nur einzelne Placentarzellen, sondern ganze Placentarzotten verschleppt werden können und auch bei der Leberzellenembolie sieht man ja mitunter eine Embolie ganzer Leberzellenbalken. Aber die Gewebsveränderungen, die zu diesen Verschleppungen führen, sind doch viel gewaltigere, als die im Knochenmark nach Parenchymzelleninjection oder bei Eklampsie auftretenden Alterationen es sind, zumal es keineswegs immer gelingt, Blutungen im Knochenmark nachzuweisen. Unter allen Umständen ist es aber auch bei dem Zustandekommen jeder Gewebsembolie nötig, dass das Gewebe gelockert ist und mit der offenen Blutbahn communiciert. Das tritt in der Leber bei Nekrosen und Blutungen, im graviden und puerperalen Uterus relativ leicht ein; auch für das Knochenmark werden wir annehmen müssen, dass die normalen anatomischen Verhältnisse das Zustandekommen der Gewebsverschleppungen begünstigen. Am leichtesten wäre daher die Verschleppung zu erklären, wenn es im Knochenmark wandungslose Bluträume (Venen und Capillaren) gäbe. Das Vorkommen solcher Venen ist zwar von einigen Anatomen (Hoyer) behauptet worden; die Ansicht gilt aber bei der Mehrzahl der Anatomen — soweit es sich um das Knochenmark des Menschen und der höheren Wirbeltiere handelt — als widerlegt; bei anderen Tieren, namentlich Fröschen, ist aber an der Existenz wandungsloser Venen im Knochenmark wohl kaum zu zweifeln; das so ungemein häufige Vorkommen der Knochenmarkembolie beim Kaninchen dürfte geeignet sein, auch für dieses Tier die Existenz wandungsloser Bluträume wahrscheinlich zu machen, wofür, wie ich glaube, auch mikroskopische Bilder sprechen. Beim Menschen scheinen dagegen doch gröbere Veränderungen des Knochenmarks nötig zu sein, damit es zur Verschleppung ganzer Gewebefetzen kommt, da man sonst doch diesem Ereigniss wohl häufiger begegnen würde. Freilich kann die Seltenheit des Befundes auch daran liegen, dass jedenfalls nicht sehr grosse Mengen von Knochenmarkgewebe verschleppt werden und es somit dem Zufall überlassen ist, ob man gerade die Lungenstückchen untersucht, in denen das Knochenmark eingekeilt ist. In fast allen meinen Fällen vom Menschen mussten eine sehr grosse Anzahl von Stücken untersucht werden, bevor ich die Knochenmarkbröckel entdeckte und auch beim Kaninchen kam es vor, dass grosse Lungenstückchen vergeblich durchmustert wurden. Somit werden erst besondere und mit vieler Geduld durchgeführte Untersuchungen im Stande

sein, uns über die Häufigkeit der Knochenmarkembolie beim Menschen zu belehren. — Was nun die Momente anbetrifft, die zu einer Lockerung des Knochenmarkgewebes führen, so werden wir im wesentlichen die Zerfallstoffe von Zellen und ihre Anhäufung im Knochenmark dafür verantwortlich machen müssen. Das geht besonders auch daraus hervor, dass in allen Fällen, in denen Zellen eingespritzt wurden, die nur langsam und schwer in der Blutbahn zerfallen (Knorpelzellen), die Knochenmarkembolie und vielfach auch fast ganz die Riesenkernzellenembolie fehlte. Einen gleichen Effect hatten auch Versuche mit Einspritzung amyloider Nieren- und Milzstückchen vom Menschen in die Blutbahn von Kaninchen; hier fehlten alle Anzeichen stärkeren Zellzerfalls (Leukocytose, Riesenkernembolie) so gut wie vollständig¹⁾. —

Ein Punkt von erheblicher Bedeutung ist die Frage nach den Schicksalen des verschleppten Knochenmarkgewebes. Schon Dr. Lengemann hat die Bedeutung dieser Frage gewürdigt und hervorgehoben, dass ganz unverändertes Knochenmarkgewebe selbst noch zweiundzwanzig Tage nach Injection von Parenchymzellen in Blutgefässen der Lunge vorhanden waren. Und auch unter den Fällen von Menschen sind zwei, in denen der Tod erst am fünften bzw. sechsten Tage nach den eklamptischen Anfällen auftrat, also möglicherweise obturierende Knochenmarkpfropfe fünf Tage in Lungenarterienästen lagen, ohne Veränderungen aufzuweisen oder zu einer Organisation Anlass zu geben. Nun beweist freilich die Thatsache, dass fünf bis sechs Tage nach den ersten eklamptischen Anfällen oder drei Wochen nach einer Parenchymzelleninjection unveränderte Knochenmarkspfröpfe in der Lunge sich finden, noch keineswegs, dass sie dort wirklich die ganze Zeit über gelegen haben; es ist vielmehr kaum zweifelhaft, dass einige Zeit verstreichen muss, bis das Knochenmarkgewebe so gelockert ist, dass es weiter verschleppt werden kann; andererseits kann man aber auch nicht annehmen, dass die Verschleppung erst in den letzten Lebensmomenten zu Stande kommt — das ist namentlich für die Kaninchenversuche auszuschliessen, weil die Tiere nicht spontan starben, sondern nach den verschiedensten Zeiträumen im besten Wohlbefinden getötet wurden. Auch erneute Tierversuche mit Einspritzung von Knochenmarkgewebe zeigen, dass selbst noch nach acht Tagen keine Organisation an dem embolisierten Partikelchen eingetreten zu sein braucht. Das beweist nun

¹⁾ Unter 4 Fällen von Knochenfracturen, die ich im Frühjahr d. J. im städtischen Krankenhaus am Urban in Berlin secierte, konnte ich nur in einem Falle in der Lunge Knochenmarkgewebe auffinden. Es war das gerade der Fall, in den der Tod erst nach 2 Tagen eingetreten war und sich in der Lunge Blutungen und pneumonische Herde fanden. — Für die Ueberlassung dieses Materials bin ich Herrn Collegen Prosector Dr. Benda zu grossem Danke verpflichtet.

mit Sicherheit, dass das Knochenmark sich in der Blutbahn relativ lange intakt zu erhalten vermag und daraus möchte ich auch für die Lehre von der Thrombenorganisation den Schluss ziehen, dass die Ursache der Organisation nicht nur, wie Ben e k e meint, durch mechanische Momente, sondern auch durch chemische bedingt ist. Denn wenn der Zerfall von Gewebe ausbleibt, sehen wir keine oder nur erheblich verlangsamte Organisation eintreten. —

Endlich sei noch erwähnt, dass die kleinen Knochenmarkbröckel in der Blutbahn noch weiter zerstückelt werden können, so dass man stellenweise auch Fettzellen allein in Capillaren liegen sieht und dann von einer Fettzellenembolie sprechen kann.

Wenn ich zum Schluss die neueren Feststellungen über die Parenchymzellenembolie zusammenfasse, so möchte ich vorschlagen, zu unterscheiden zwischen A. der Parenchymzellen- und B. der Parenchym-(Gewebs)embolie.

A. Die Parenchymzellenembolie wäre dann wieder einzuteilen in:

1. die Leberzellenembolie (Jürgens, Klebs u. a.);
2. die Placentarzellenembolie (Schmorl, Lubarsch);
3. die Riesenkernzellembolie (Aschoff);
4. die Flimmerepithelembolie (P. Foà);
5. die Fettzellenembolie (Lubarsch);
6. die Osteoklastenembolie (Lubarsch).

B. Die Parenchymembolie kann eingeteilt werden in:

1. die Leberembolie — meist traumatischer Natur;
2. die Placentarzottenembolie (Schmorl);
3. die Knochenmarkembolie (Lubarsch, Lengemann).

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1: Riesenkernzelle in einer Lungencapillare, einer placentaren Riesenzelle sehr ähnlich.

Rkz: Riesenkernzelle. Vergr. Zeiss, C. Ocul. 4.

Fig. 2: placentare Riesenzellen in Lungencapillaren bei Eklampsie. Fall II. Tod acht Tage nach dem ersten Anfall. Bei A normale Riesenzelle, bei B Chromatinzerfall, wodurch die Zelle den Knochenmarkriesenzellen ähnlicher erscheint; bei C fast vollständige Auflösung und Verklumpung des Chromatins. Vergr. Zeiss $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.

Fig. 3: Fall von Eklampsie. Leberzellen mit Fetttropfen und -Pigment in Lungencapillaren. Vergr. Zeiss $\frac{1}{12}$, Ocul. 2.

Fig. 4: Fall von Eklampsie. Leberzellen in Lungencapillaren; beginnende Kernauflösung. Zeiss $\frac{1}{12}$, Ocul. 4.

Fig. 5: Fall von Eklampsie. Bei Lb: Leberzellenbalken, die Kerne zusammensinternd. Rkz: Riesenkernzelle. La: Lungenalveole. Vergr. Zeiss E, Ocul. 4.

Fig. 6: Fall III Eklampsie. Knochenmarkbröckel in Lungencapillaren (Kmbr). Vergr. Zeiss C, Ocul. 3.

Fig. 7: Lunge von Kaninchen. Sechs Tage nach Injection von Nierenepithelien bei Kmbr: Knochenmarkbröckel in Capillaren. Zeiss B, Ocul. 4.

Nachtrag.

Während der Drucklegung des vorstehenden Aufsatzes gingen mir noch einige Arbeiten zu, die hier eine kurze Berücksichtigung verlangen. — Zunächst erwähne ich die Arbeit von A. Maximoff »Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie der Lungenarterie« (Virch. Archiv Bd. 151, Heft 2), der die Parenchymzellenembolie durch Quetschung der Leber, bezw. der Placenta bei Kaninchen erzeugte und im übrigen betr. der Folgen und Schicksale der Parenchymzellenembolie zu dem gleichen Resultat kam, wie ich. Dass er die auch von ihm gefundene Knochenmarkgewebsembolie ausschliesslich für eine Folge von Knochenverletzungen hält, liegt im wesentlichen an dem von ihm bearbeiteten Material. Auf die Unrichtigkeit dieser Ansicht brauche ich hier mit Rücksicht auf die vorhergehenden ausführlichen Auseinandersetzungen von Lengemann und mir nicht näher einzugehen, verweise aber noch besonders auf meine Mitteilung in Virchow's Archiv »Ueber Knochenmarkgewebsembolie«. (Bd. 151, Heft 3.)

Weiter muss ich noch kurz auf die Arbeit von Kassjanow »Zur Frage über die Lungenembolie mit Placentar-Riesenzellen« eingehen, die unter Prof. von Winogradow's Leitung gearbeitet wurde, bisher aber keine Berücksichtigung in der nicht-russischen Literatur gefunden hat, weil sie ausschliesslich in russischer Sprache erschienen ist. Nach Kenntnissnahme der der Arbeit beigegebenen Abbildungen und dem mir von Herrn Collegen von Winogradow freundlichst übersandten deutschen Résumé der Arbeit muss ich die im Vorhergehenden aufgestellte Behauptung, dass die Placentarzellenembolie bisher mit Sicherheit nur bei Puerperaleklampsie nachgewiesen sei, zurücknehmen. — Kassjanow kam nämlich in seiner Arbeit zu folgenden Ergebnissen. 1. »In allen den 11 von mir untersuchten Fällen — bei Wöchnerinnen sowohl, als auch bei Schwangeren (Nicht-Eklamtischen) — wurde Embolie der Lungengefässe mit Riesenzellen, welche durchaus den Charakter von placentaren Riesenzellen besaßen, gefunden. 2. Die Lungenembolie mit placentaren Riesenzellen ist augenscheinlich nicht vom Geburtsakt allein abhängig, da diese Embolie auch in Fällen gefunden wurde, in denen der Geburtsakt noch gar nicht begonnen hatte, z. B. im fünften Schwangerschaftsmonat. 3. Aus diesen Gründen und auf Grund der

Thatsache, dass placentare Riesenzellen auch bei normaler Schwangerschaft sehr oft frei in den Bluträumen der Uteruswandung vorgefunden werden, muss man die Placentarzellenembolie, in gewissem Grade wenigstens, als eine physiologische, von den im normalen schwangeren Uterus sich abspielenden Veränderungen abhängige Erscheinung ansehen.« —

Gegen diese Schlussfolgerungen ist thatsächlich auf Grund des von Kassjanow untersuchten Materials nichts einzuwenden, wenn es mir selbst auch noch nicht gelungen ist, in den wenigen von mir untersuchten Fällen nicht-eklamptischer Schwangeren und Wöchnerinnen Placentarzellenembolie aufzufinden. — Betreffs einiger anderer, neuer eigener Erfahrungen über die Schicksale von Parenchymzellenembolie verweise ich noch auf d. 5. Aufsatz dieses Buches »Beiträge zur Geschwulstlehre«.

Zur

Theorie der Infektionskrankheiten

von

O. Lubarsch,

a. o. Professor der patholog. Anatomie an der Universität Rostock.

Die Theorie der Injektionskennzeichen
ist eine der wichtigsten Grundlagen der
Forensik. Sie dient dazu, die Identität
von Personen zu feststellen, die an
einer Injektion teilgenommen haben.
Dies geschieht durch die Analyse der
Injektionskennzeichen, die auf der
Haut der Injektionsstelle zu sehen
sind. Diese Kennzeichen können
in Form von Narben, Wunden oder
sonstigen Veränderungen der Haut
auftreten. Die Theorie der Injektionskennzeichen
ist daher ein wichtiges Werkzeug für
die Forensik, um die Identität von
Personen zu feststellen, die an einer
Injektion teilgenommen haben.

12

Theorie der Injektionskennzeichen

13

G. Lohmeyer

Lehrstuhl für Rechtsmedizin an der Universität Bonn

Seitdem durch die Arbeiten der letzten 20—25 Jahre die Bedeutung der Spaltpilze und verwandten Mikroorganismen für die Entstehung von Infektionskrankheiten immer mehr gesichert wurde, ist — zumal seit Einführung der leicht zu handhabenden Koch'schen Methoden — die bakteriologische Forschung immer mehr in die Breite und nicht in die Tiefe gegangen. Die meisten Forscher haben sich damit begnügt, die ersten Koch'schen Lehrsätze als unantastbare Dogmen zu betrachten und schlechthin die »pathogenen« Spaltpilze als die Erreger der »spezifischen« Infektionskrankheiten zu betrachten, anstatt nachdem einmal nachgewiesen, dass Spaltpilze bei der Entstehung von Infektionskrankheiten eine Rolle spielen, die Hauptfrage zu beantworten, welche Rolle und Bedeutung den Spaltpilzen hierbei zukommt. Die geringe Anzahl von Forschern aber, welche meist im strikten Gegensatz zur Koch'schen Schule obiger Frage näher getreten sind, wie G. Jaeger¹, Liebreich², Hansemann³, O. Rosenbach⁴ und Hüppe⁵, sind doch nach meiner Meinung zu sehr in das entgegengesetzte Extrem gefallen, so dass es nicht unberechtigt erscheinen dürfte, von neuem der Frage näher zu treten: Welche Rolle spielen die sogenannten pathogenen Spaltpilze bei dem Zustandekommen von Infektionskrankheiten? Die Auffassung Koch's und der Bakteriologen, dass die Spaltpilze schlechthin die Aetiologie der Infektionskrankheiten darstellen und die Spezifität der Infektionskrankheiten ausschliesslich auf die »spezifischen« Erreger zurückzuführen sei, wurde bekanntlich durch folgende Dogmen gestützt. 1. Die Eigenschaften der Spaltpilze sind nicht variabel (Constanz der Arten und Formen). 2. Der spezifische Erreger findet sich constant bei der spezifischen Krankheit und 3. weder im gesunden Organismus, noch bei anderen Krankheiten 4. es gelingt, durch die rein kultivierten Mikroorganismen die spezifische Krankheit zu reproduzieren.

Alle diese 4 Dogmen sind selbst von der herrschenden bakteriologischen Schule teils ausdrücklich, teils stillschweigend fallen gelassen worden und damit dürfte die oben erwähnte, rein bakteriologische Auffassung von der Aetiologie der Infektionskrankheiten ihrer wichtigsten Stütze beraubt sein.

An Stelle des ersten Koch'schen Satzes von der Constanz der Arten und Formen der Spaltpilze müssen wir vielmehr den Satz setzen: Die Form und alle Lebenserscheinungen der Spaltpilze sind ab-

hängig von den äusseren Existenzbedingungen (Nährmaterial, Temperatur etc.). Dieser Satz soll uns freilich nicht auf den alten Nägeli'schen Standpunkt zurückwerfen und die grossen Errungenschaften der Koch'schen Methodik illusorisch machen; aber er soll den Koch'schen Lehrsatz insoweit beschränken, als er ihn nur in der Fassung zulässt: Eine Spaltpilzart bewahrt nur unter gleichen äusseren Lebensbedingungen dieselben Eigenschaften. — Es ist kaum nötig, diese Sätze ausführlicher zu begründen; man denke nur an die so völlig differenten Formen des *Bacillus prodigiosus*, je nachdem man ihn in alkalischer oder saurer Bouillon züchtet, an die Involutionsformen der Milzbrandbazillen, an den mannigfachen Formenkreis der Rotz- und Diphtheriepilze. Selbst die Zahl und Anordnung der Bewegungsorgane, die Schnelligkeit der Bewegung ist von äusseren Faktoren abhängig (*Bakt. coli*); ebenso die Gärungserregung, die Produktion von Farbstoffen und die »Pathogenität«. — Wie sehr namentlich letzteres der Fall, zeigt die ganze Lehre von der Abschwächung der Mikroorganismen, vor allem aber die Beobachtung der verschiedenen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren. Es erscheint demnach völlig zwecklos, die Spaltspitze noch in »pathogene« und »nicht-pathogene« einzuteilen. Wohl alle können unter Umständen eine Störung der normalen Lebensvorgänge hervorbringen und wohl alle können sich unter Umständen als durchaus unschädliche Saprophyten erweisen. Deswegen geht es auch nicht mehr an, von »obligaten Parasiten« zu sprechen; alle Spaltpilze sind nur »fakultative Parasiten« eben dann, wenn die geeigneten Bedingungen zu ihrer Existenz im lebenden Körper vorhanden sind. Nur graduelle Unterschiede bestehen insofern, als bei vielen die Vermehrung im lebenden Tierkörper (der Parasitismus) nur ein Ausnahmefall, bei anderen der Saprophytismus selten oder vorläufig überhaupt noch nicht nachgewiesen ist (*Leprabazillen*, *Recurrentespirochaete*). Das hängt eben davon ab, wie sehr sich eine Spaltpilzart äusseren Lebensbedingungen angepasst hat und wie sehr sich dadurch gewisse Eigenschaften bei ihr gefestigt haben. Von welcher Bedeutung hierbei namentlich die Art der äusseren Einwirkung ist, zeigen auch viele experimentelle Erfahrungen. Setzt man den *Baz. prodigiosus* einer Temperatur von 37° aus, so bildet die nächste Generation keinen Farbstoff, die darauf folgenden gewinnen aber diese Fähigkeit bald wieder; anders, wenn man durch allmähliche Temperaturerhöhung die Mikroorganismen beeinflusst. Milzbrandbazillen werden um so vollständiger und dauerhafter abgeschwächt, je länger man mässig erhöhte Temperaturen (42—43°) einwirken lässt, während kurze Einwirkung erheblich höherer Temperaturen (55°) nur vorübergehende Abschwächung hervorbringt. Je länger die gleiche mässige Schädlichkeit einwirkt, um so fester werden auch die neuen

Eigenschaften vererbt und von den Nachkommen festgehalten. Freilich verhalten sich auch hierbei die Spaltpilze sehr verschieden; es giebt solche, die überhaupt leicht variabel sind und solche, die nur schwer zu beeinflussen sind; wahrscheinlich, weil sie im Verlaufe ihrer Existenz wirklich Gelegenheit gehabt haben, sich allen möglichen äusseren Bedingungen allmählich anzupassen. Streptokokken, Choleravibrionen, Diphtheriebazillen und die Gruppe der Typhus-Colibakterien gehören zu den ersteren, Staphylokokken und Milzbrand-Bazillen zu den letzteren. Auch die Tuberkel-Bazillen könnte man geneigt sein, zu der letzten Gruppe zu rechnen, weil sie auf künstlichen Nährböden ihre Eigenschaften ziemlich zäh beibehalten, aber man darf nicht vergessen, dass unsere künstlichen Mittel der Beeinflussung ziemlich grobe und leicht erschöpfbare sind und die Natur über viel feinere und mannigfachere verfügt. Dass gerade die allerfeinsten, für uns kaum messbaren Differenzen Spaltpilze in Wachstumsformen und sonstigen biologischen Eigentümlichkeiten beeinflussen können, dafür seien hier nur folgende Beispiele angeführt. Bei den im Anschluss an die Serumtherapie vorgenommenen zahlreichen Untersuchungen über das Vorkommen von Diphtheriepilzen bei pseudomembranösen Entzündungen hatte ich mehrmals Fälle vor mir, wo neben der pseudomembranösen Pharyngitis, auch Rhinitis und Conjunctivitis, sowie Otitis bestand. In 2 derartigen Fällen hatte ich nun gleich im Beginn der Erkrankung bei der Züchtung auf erstarrtem Pferdeblutserum folgendes Ergebnis:

- von dem Tonsillenbelag wachsen Diphtheriebacillen — Kolonien von typischem Aussehen; die Einzelindividuen zart und schlank, zahlreiche Keulenbildungen; Virulenz: Meerschweinchen sterben nach 50—60 Stunden bei subcutaner Impfung;
- vom Belag der Conjunctiva: Wachstum der reingezüchteten Bazillen auf Agar etwas üppiger, wie das der Tonsillenbazillen, Form der einzelnen Individuen etwas plumper, reichliche Keulenbildung; Virulenz: Meerschweinchen sterben 9—10 Tage nach subcutaner Impfung;
- vom Naseneiter: Kulturen auf Agar, üppig, mehr den der Pseudodiphtheriebazillen gleichend; Einzelindividuen plumper, Keulen- und Kolbenbildung nur mässig zahlreich. Virulenz negativ; Toxicität vorhanden; Injection von 5 cem Bouillonkultur in die Bauchhöhle von Meerschweinchen bringt den Tod der Tiere nach 3—4 Tagen hervor; Sektionsbefund: hämorrhagische Transsudate im Pleurasack; Hyperämie der Nebennieren;
- vom Ohreiter: ziemlich der gleiche Befund wie bei den Kulturen aus der Nase; die Stäbchen eher noch plumper; Toxicität noch etwas geringer.

Manche Bakteriologen werden geneigt sein, meine Angaben dadurch zu erklären, dass sie annehmen, nur in Rachen und Conjunctiva wären echte Diphtheriebazillen vorhanden gewesen; im Nasen- und Ohrsekret dagegen Pseudodiphtheriebazillen. Dagegen spricht aber 1. der Umstand, dass auch den Pilzen aus Nase und Ohr eine, wenn auch geringe, Toxicität zukam und der gleiche »typische« Sektionsbefund erhoben wurde, wie bei den mit echten D. B. geimpften Tieren; 2. die Thatsache, dass während der durch etwa 4 Wochen hindurch wiederholt vorgenommenen Untersuchungen des Rachens, der Conjunctiva, sowie der Nase und des Ohres die in Conjunctiva und Rachen stets noch vorhandenen Pilze in allen Eigenschaften denen der Nase und des Ohres immer ähnlicher wurden, so dass sie schliesslich alle jede Virulenz verloren hatten. 3. Der Umstand, dass die Neisser'sche Reaction, wie spätere Prüfung ergab, bei allen 4 Bacillenarten positiv ausfiel. Ich schliesse daher aus diesen Fällen, dass die gleiche Mikroorganismenart im Körper des gleichen Individuums an verschiedenen Stellen verschiedene Eigenschaften gewann, weil sie nirgends die gleichen Existenzbedingungen antraf. Dass dies thatsächlich vorkommt, dafür sprechen auch noch folgende Beobachtungen. Am 15. Mai 1897 entdeckte ich zufällig, während ich bei vollster Gesundheit war, in meiner Mundhöhle Diphtheriebazillen, die zunächst auf Pferdeblutserum gezüchtet wurden. Wachstum auf Agar spärlich, Virulenz: Meerschweinchen sterben nach 4—5 Tagen (subcutane Impfung). Ich verfolgte während 10 Wochen ihre Existenz in meiner Mundhöhle, indem ich meist alle 3—4 Tage von neuem darauf untersuchte und die gewonnenen Kulturen auf ihre biologischen Eigenschaften prüfte. Während dieses Zeitraumes war der Befund nur zweimal negativ; im übrigen führe ich folgendes an.

Agarkulturen		Virulenz (Meerschw. subcutan mit Agarkultur geimpft).	
Untersuchung vom 20. Mai zart, nicht confluierend		+ nach 8 Tagen	
«	« 24. « ziemlich üppig	+	« 12 «
«	« 8. Juni spärlich	+	« 48—60 Std.
«	« 18. « üppig	+	« 14 Tagen
«	« 22. « «	+	« 8 «
«	« 2. Juli ziemlich spärlich	+	« 4—6 Tagen
«	« 8. « recht üppig	völlig avirulent	
«	« 15. » ziemlich üppig	+ nach 10 Tagen.	

Bei einem gesunden Individuum verhielten sich also die scheinbar stets unter gleichen Bedingungen lebenden Mikroben doch zu verschiedenen Zeiten

sehr verschieden und es ist kein Zweifel, dass man nach dem Standpunkt, den man im Beginn der Koch'schen Ära einnahm, gar nicht gezweifelt hätte, es mit verschiedenen Mikroorganismen zu thun zu haben, zumal auch die Form der Bazillen grosse Verschiedenheiten aufwies und in den üppig gewachsenen Agarkulturen nur wenig Keulenformen zu finden waren. — Auch eine andere, von mir schon an anderer Stelle ¹⁾ angeführte Beobachtung stützt meine Annahme. Züchtet man Streptokokken aus der gesunden oder erkrankten Mundhöhle auf Agarplatten und legt von verschiedenen, sich durch keine Eigentümlichkeiten unterscheidenden Einzelkolonien neue Kulturen auf Nährböden von gleicher Zusammensetzung an, so erhält man zu seinem Erstaunen nicht selten »verschiedene Streptokokkenarten«, von denen die eine Bouillon trübt, die andere dagegen klar lässt. Das kann man aber auch erleben, wenn man von einer Streptokokkenreinkultur zunächst Agarplatten anlegt und nun einzelne Kolonien weiter züchtet; es bilden sich dann bei weiterem wiederholten Umzüchten von der gleichen Ausgangskultur scheinbar völlig differente Arten aus, von denen man die einen als *Streptokokki longi*, die anderen als *breves* bezeichnen könnte.

Es liegt auf der Hand, dass diese Thatsachen die Unterscheidung und Klassifizierung der Spaltpilze ungemein erschweren. In welchem Masse, das zeigt die kurze Geschichte der bakteriologischen Methodik. Glaubte man im Anfang in den so genial erfundenen und so leicht zu handhabenden Koch'schen Methoden ein leichtes Differenzierungsmittel für sämtliche Spaltpilze gefunden zu haben, so kamen bald die Erfahrungen, die, wenigstens für einige Mikroben, wie Streptokokken-, Typhus-, Cholera- und Diphtheriepilze, ihre Unzulänglichkeit deutlich zeigten. Und nun beginnt die Ära der differential-diagnostischen Nährböden, die in mühseliger Arbeit sich schliesslich als Sisyphusarbeit herausstellt. Man denke nur an die mühevollen Untersuchungen zahlreicher Forscher, Typhus- und Colibakterien zu unterscheiden. Weder die Kartoffelkultur, noch die zuckerhaltigen Nährböden, weder die Holz'sche Methode, noch die Elsner'sche Jodkalikartoffelgelatine führen zu einem sicheren Resultat. Und selbst das Allheilmittel der Neuzeit — die spezifische Serumreaktion — versagt vollkommen; da wenigstens manche Colibakterien durch Immunsrum oder Serum Typhuskranker ähnlich beeinflusst werden, wie Typhusbazillen (Löffler, R. Stern⁶). Auch für die Choleravibrionen und Diphtheriepilze gilt ähnliches; ist es doch immer noch fraglich, ob die Neisser'sche Farbenreaktion bei allen Diphtheriebazillen positiv ausfällt²⁾. Wir können

¹⁾ Ergebnisse d. allgem. Pathol. etc., Jahrg. III, S. 163 u. S. 178.

²⁾ In einem von mir untersuchten Fall, wo erst am 5. Krankheitstage die bakteriolog. Untersuchung vorgenommen wurde, fiel die Reaktion negativ aus.

nur sagen, dass manche Doppelgänger »spezifischer« Spaltpilze durch die neueren Methoden mit Sicherheit als unverdächtige Mikroben erkannt werden können; Typhusbazillen, Diphtheriepilze, Cholera-vibrionen können aber mit Sicherheit nur dann diagnostiziert werden, wenn wir daneben das charakteristische klinische oder anatomische Bild haben. — Wenn wir in das Chaos der bis jetzt beschriebenen Spaltpilze einige Klarheit hineinbringen wollen, so müssen wir, angesichts der ungemeinen Variabilität der Spaltpilze, nicht so sehr das Hauptgewicht auf kleine Differenzen legen, sondern wir müssen mit aller Skepsis und subtiler Methodik die Bakterienverwandtschaften untersuchen. Dann werden wir sehen, dass wir zu einer relativ einfachen Klassifikation kommen, bei der wir im wesentlichen nur Spaltpilzfamilien mit mehr oder weniger ausgeprägten, häufig genug passageren Varietäten unterscheiden können. Der Anfang ist bereits dazu gemacht bei den Colibakterien, die man jetzt wohl allgemein als Coligruppe zusammenfasst; aber man scheue sich nicht, zu ihr auch den Typhusbazillus hinzuzurechnen; das gleiche thue man mit der Diphtherie- und Pseudodiphtheriebakteriengruppe, mit den Cholera- und choleraähnlichen Wasservibrionen etc. etc., mit einem Wort, man schliesse sich principiell dem von Lehmann in seinem Atlas der Bakteriologie vertretenen Standpunkt an. Die Thatsache, dass wir kaum einen einzigen »pathogenen« Spaltpilz mehr kennen, der nicht einen unschuldigen Doppelgänger besitzt, ist keine Zufälligkeit. Sie beruht z. T. auf wirklich innerlicher Verwandtschaft und es wird Aufgabe der Zukunft sein, diese Verwandtschaften immer weiter aufzudecken. Ich bezweifle gar nicht, dass auch unter den Pseudodiphtherie- und Pseudocholera-bakterien etc. manche sein mögen, die mit den echten nichts zu thun haben — das steht sogar für einzelne Arten sicher fest —, man hüte sich aber andererseits, auf Grund des verschiedenen Ausfalles feiner Reaktionen Zusammengehöriges zu trennen. — Zu praktischen Zwecken und zur Uebersichtlichkeit werden wir gewiss schematische Trennungen noch lange nicht entbehren können; wollen wir aber den naturwissenschaftlichen Zusammenhang nicht verlieren, müssen wir gerade zu viele Trennungen vermeiden. Ist doch gerade die Ansicht, gegen die einst Koch mit besonderer Energie zu Felde zog, dass es möglich wäre, unschädliche Spaltpilze in schädliche umzuwandeln, immer mehr zum Siege gelangt. Können wir auch nicht, wie Buchner es wollte, Heubazillen in Milzbrandbazillen umzüchten, so sind wir doch thatsächlich im Stande, nicht nur die Virulenz von Spaltpilzen zu verstärken, sondern auch völlig avirulente virulent zu machen. Und dabei sind, wie immer betont werden muss, unsere bisherigen Mittel relativ grober Natur und es ist sicher verkehrt, aus dem Misslingen unserer Experimente zu schliessen, dass nicht

in der Natur der Uebergang pathogener in nicht pathogene Arten und umgekehrt ein durchaus häufiger ist. Wissen wir ja doch auch keineswegs, ob die »pathogenen« Arten aus nicht-pathogenen hervorgingen oder ob das umgekehrte der Fall war. Wahrscheinlich hat beides stattgefunden und findet immer noch statt. Wie leicht z. B. aus avirulenten Diphtheriebazillen wieder virulente werden können, zeigt unser oben citirter Fall (vergl. 8. und 15. Juli). Weil somit die Virulenz der Mikroben nicht von ihnen allein abhängt, ist es auch nicht möglich, dass ein Mikroorganismus für alle Lebewesen gleichmässig pathogen ist, wie das Hüppe verlangt, wenn man an der Idee »spezifischer« Krankheitserreger festhalten wolle. Und deshalb wäre es auch wünschenswert, wenn wir nicht nur bei der Einteilung der Spaltpilze, sondern überhaupt den Ausdruck »pathogen« oder »virulent« mit etwas mehr Vorsicht gebrauchten oder ganz abschafften, zumal die Begriffe gar nicht scharf genug definirt sind oder wenigstens im gewöhnlichen Sprachgebrauch lax gehandhabt werden.¹⁾ Pathogen dürfen wir einen Mikroorganismus dann nennen, wenn er irgend eine Schädigung im Tierkörper unter irgend welchen Umständen hervorzubringen vermag, auch wenn seine Wirkung eine rein toxische ist; so wirken z. B. bei unseren Experimentalkrankheiten (Injektionskrankheiten. O. Rosenbach) zahlreiche Mikroben nur toxisch (Diphtheriebazillen, Tetanusbazillen), aber sie sind nicht virulent. Denn unter Virulenz soll man die Fähigkeit der Mikroorganismen verstehen, sich auf Kosten des lebenden Organismus zu vermehren und ihn dadurch zu schädigen. Endlich möge man den Ausdruck infektiös für solche Fälle reserviren, in denen die virulenten Mikroben im Stande sind, weiter zu infiziren. Colibakterien z. B., die einen Darmkatarrh hervorbrachten, sind virulent für den Menschen, da sie sich in ihm vermehrten und ihn schädigten, aber sie sind kaum »infektiös«, da ein einfacher Darmkatarrh nicht übertragbar, nicht ansteckend ist. Bei alledem sei man sich aber klar, dass es sich bei diesen Bezeichnungen nur um Benennung von Zuständen handelt und ein und derselbe Mikroorganismus bald virulent, bald infektiös, bald toxisch wirken kann. Und wir müssen, streng genommen, im einzelnen Falle noch hinzufügen, für welche Tierart die Eigenschaft besteht, denn alle genannten Eigenschaften bestehen nur in

¹⁾ Kruse⁷ hat in dem sehr lesenswerten Abschnitt »Krankheitserregung« in Flüggés Mikroorganismen die Spaltpilze eingeteilt in:

- | | |
|---|-------------------------------|
| I. Saprophyten (nicht infektiöse Bakt.) | 1. nicht toxische |
| | 2. toxische |
| II. Parasiten (infektiöse oder virulente Bakt.) | 1. lokale |
| | 2. allgem. Infektionserreger. |

Für eine prinzipielle und weniger auf die Infektionskrankheiten bezugnehmende Einteilung scheint mir mein Vorschlag besser zu sein und auch dem Standpunkte Kruses zu entsprechen.

Bezug auf ein anderes Lebewesen. Ein Diphtheriebazillus, den wir von einer Rachendiphtheritis züchteten, ist z. B. nach der herrschenden Auffassung »infektiös« für den Menschen, meist aber weder virulent noch infektiös für Meerschweinchen, sondern höchstens pathogen; oft genug aber auch das nicht 'mal; so habe ich z. B. unter 50 Fällen von menschlicher Diphtherie, in denen ich an Meerschweinchen die Virulenz der rein kultivierten Bazillen prüfte, zehnmal selbst bei intraperitonealer Injektion grosser Mengen gar keinen Effekt gesehen. — Man muss sich also bei allen diesen Bezeichnungen, man mag anwenden, welche man wolle, daran gewöhnen, kurz auch die Bedingungen anzugeben, unter denen sie zutreffen oder sich wenigstens darüber klar sein, dass bei der Bezeichnung »pathogener (virulenter, infektiöser) Spaltpilz« das Beiwort oft genug eine Eigenschaft bezeichnet, die nur *potentia* (latent) vorhanden ist.

Wenden wir uns nun zu den weiteren 3 oben erwähnten Koch'schen Lehrsätzen, so ist zunächst festzustellen, dass ihre Anwendung sehr bald der grössten Willkür unterlag und selbst von der Koch'schen Schule nur angewendet wurde, wenn es ihr gerade passte. Heute finden sie eigentlich nur noch dann Benutzung, wenn es sich um Mikroorganismen handelt, deren ätiologische Bedeutung von der herrschenden Schule noch nicht anerkannt ist. Am frühesten wurde der vierte Satz verlassen (durch die reinkultivierten Mikroorganismen muss die spezifische Krankheit reproduzierbar sein); schon Gaffky hat in seiner Typhusarbeit kein Bedenken getragen, den von ihm gezüchteten Bazillus für den Erreger des Abdominaltyphus zu erklären, obgleich die Tierversuche negativ ausgefallen waren, und ebenso erklärte bekanntlich R. Koch den Cholera vibrio schon längst für den »spezifischen« Choleraerreger, bevor es gelungen war, bei Tieren durch ihn irgend welche krankhafte Erscheinungen hervorzubringen. A priori ist es ja auch klar, dass dieses Postulat nur Aussicht auf Verwirklichung hätte, wenn die Pathogenität der Spaltpilze eine von äusseren Bedingungen unabhängige Eigenschaft wäre und demnach jedes Tier pathogenen Spaltpilzen erliegen müsste. Sonst hätte es doch nur Sinn, zu verlangen, dass die reingezüchteten Mikroben bei solchen Tieren die typische Krankheit erzeugten, bei denen auch spontan derartige Erkrankungen vorkommen. Diese Forderung ist z. B. im grossen und ganzen erfüllt für die Bubonensepe, für die meisten Infektionskrankheiten dagegen nicht. Und selbst die Experimente am Menschen haben ergeben, dass Mikroben, die man für die Erreger einer spezifischen Krankheit des Menschen hält, für andere Menschen unschädlich sein können: man denke nur an die Versuche von Pettenkofer's,⁷ Hasterlik's⁸ und anderer über die Infektion mit Cholera vibriolen. Man ist vielmehr umgekehrt dazu berechtigt, den Satz aufzustellen: »Je empfänglicher eine Tierart für eine be-

stimimte Injektionskrankheit, um so unempfindlicher pflegt sie für die betreffende spontane Infektion zu sein.« Wer hat es erlebt, dass Meerschweinchen und Mäuse, die so prompt der Inoculation von Milzbrandbazillen erliegen, spontan an Milzbrand erkrankten? Hammel und Rinder dagegen, bei denen der Fütterungsmilzbrand spontan so oft vorkommt, sind äusserst schwierig durch Fütterung mit reingezüchteten sporenhaltigen Milzbrandbazillen milzbrandig zu machen. Wie selten ist spontane Tuberkulose bei Meerschweinchen und Kaninchen — ich habe es bei vielen Hunderten von Tieren nur zweimal erlebt, Gärtner⁹ ebenfalls nur äusserst selten —, wie leicht erliegen dagegen diese Tiere der Impfung mit Tuberkelbazillen! Bei Hunden dagegen, die so schwer für unsere Experimente mit Tuberkulose zugänglich sind, dass R. Koch¹⁰ sie fast für immun hielt, ist spontane Tuberkulose keineswegs ein seltenes Ereignis. — Und diese Beispiele liessen sich noch leicht vermehren.

Fast noch grössere Willkür herrscht betr. des dritten Dogmas, dass die »spezifischen« Mikroorganismen weder im gesunden Organismus, noch bei anderen Krankheiten vorkommen dürften. Es giebt kaum noch einen pathogenen Mikroben, der nicht bei gesunden Individuen gefunden wurde. Eitererreger sind fast ständige Bewohner unserer Körperoberfläche und vor allem Streptokokken — bald im für Tiere avirulenten, bald im virulenten Zustand — finden sich stets in der Mundhöhle gesunder Menschen. Das ist freilich neuerdings von Baumgarten¹¹ bestritten worden; allein nach meinen Erfahrungen nicht mit Recht. Ich habe 195 gesunde Individuen — im Alter von 3 Tagen bis 56 Jahren — auf das Vorhandensein von Streptokokken in der Mundhöhle untersucht und nicht ein negatives Resultat zu verzeichnen gehabt, falls ich zum Nachweis einfach die Strichkultur auf schräg erstarrtem Agar benutzte. Freilich kam es hie und da vor, dass die Untersuchung bei einzelnen Individuen mehrfach vorgenommen werden musste, bevor der Streptokokkennachweis gelang. Besonders interessant war es, dass bei meinem kleinen Söhnchen schon 2 Tage nach der Geburt, trotz der sorgfältigsten Reinigung der Mundhöhle mit Borsäure, permanent lange Streptokokken in Reinkultur gefunden wurden. — Noch andere Mikroorganismen, denen unter Umständen erhebliche pathogene Eigenschaften zukommen sollen, sind ständige Bewohner des menschlichen Körpers, wie vor allem *Bacterium coli commune*. Wiederum andere kommen nur mehr oder weniger oft gelegentlich im gesunden Organismus vor, wie die Lanzettkokken der Lungenentzündung, die Diphtheriebazillen und Choleravibrionen; selbst Tuberkelbazillen; und auch für die Aktinomycespilze würde das Vorkommen im gesunden Körper nachgewiesen sein, wenn die Identität der in den Concrementen der Thränenröhrchen und in carciösen Zähnen, sowie den Tonsillen vorkommenden Drusen mit den Aktinomyces-

organismen sicher nachgewiesen wäre. — Ebensowenig kann noch die Rede davon sein, dass die »spezifischen« Spaltpilze ausschliesslich bei der »spezifischen« Krankheit vorkommen. A. Fränkel hatte freilich s. Z. für die Spezifität seiner Pneumoniekokken die Thatsache angeführt, dass sie ausschliesslich bei den genuinen fibrinösen Pneumonien und nicht den sekundären Bronchopneumonien vorkämen; allein die weiteren Untersuchungen haben ergeben, dass auch bei den lobulären (katarrhalischen) Lungenentzündungen meist die Fränkel'schen Kokken vorhanden sind. Diphtheriebazillen finden sich bei schwerer »Diphtheritis«, aber auch bei durchaus gutartiger follikulärer Angina und leichter fibrinöser Rhinitis; Choleravibrionen bei tödlicher Cholera und kaum beachtenswerten, vorübergehenden Diarrhöen; Tuberkelbazillen und Typhusbakterien finden sich bei nicht-tuberkulösen und nicht-typhösen Prozessen, einfachen Eiterungen.

Weniger bestritten erscheint dagegen der zweite Koch'sche Lehrsatz, dass die spezifischen Erreger bei der spezifischen Krankheit konstant gefunden werden. Freilich bedarf auch dieser Satz, wenn er überhaupt diskutabel sein soll, ohne weiteres eines Zusatzes; nämlich: während eines bestimmten Verlaufes der Krankheit. Dass namentlich bei chronischen Infektionskrankheiten die typischen Mikroorganismen oft genug vermisst werden, zeigt vor allem das Studium der Tuberkulose und bezüglich der Lepra wurde auf der internationalen Leprakonferenz (Okt. 97 in Berlin) allgemein konstatiert, dass zwar bei der Lepra tuberosa die Bazillen fast nie vermisst, bei der Lepra anaethetica dagegen fast nie gefunden werden. Bei akuten Infektionskrankheiten bestehen aber zweifellos ähnliche Verhältnisse; so findet man z. B. im Typhoidstadium der asiatischen Cholera sehr häufig keine Choleravibrionen und für die Diphtherie werden gerade von den Anhängern der Spezifitätslehre die Fälle mit negativem Bazillenbefund dahin erklärt, dass »nicht früh genug« untersucht wurde. — Aber die ganze Frage kann überhaupt nur dann richtig beantwortet werden, wenn man zunächst feststellt, woran wir denn eigentlich die Spezifität einer Krankheit erkennen können. Ist es der anatomische Befund, der klinische Verlauf oder alles zusammen? Oder worin liegt das Spezifische? Sind es die spezifischen Bakteriengifte? Es liegt auf der Hand, dass gerade die Frage der Konstanz des Vorkommens der spezifischen Erreger nur beantwortet werden kann, wenn man weiss, worin das Spezifische der Erkrankung liegt. Est ist doch zweifellos, dass sowohl der gesamte Symptomenkomplex, als auch der anatomische Befund der asiatischen Cholera, der Diphtherie und der Lungenentzündung, wohl auch des Abdominaltyphus bei Anwesenheit anderer, als der »spezifischen« Mikroorganismen bestehen kann. Auch heute noch ist es im allgemeinen unmöglich, einen Fall sporadischer

Cholera (nostras) durch die Krankenbeobachtung und den eventuellen Sektionsbefund von einem Fall asiatischer Cholera zu unterscheiden. Ungelöst ist noch die Frage, wodurch sich klinisch ein Fall »echter« Diphtherie von einfacher pseudomembranöser Angina unterscheidet. Das Fortschreiten und Hinabsteigen der Erkrankung vom Rachen in Kehlkopf und Luftröhre ist es nicht, da dies auch sicher bei Streptokokkendiphtherien stattfindet (z. B. bei Scharlach); der anatomische Befund ist es auch nicht; denn der ist bei allen Fällen pseudomembranöser Erkrankung variabel. Auch die Allgemeinerscheinungen (Fieber, sekundäre Organveränderungen etc.) können bei Streptokokkendiphtherie ebenso vorhanden sein, wie bei »echter« Diphtherie. Man kommt bei diesen Ueberlegungen in das Dilemma, entweder zuzugestehen, dass wir bei vielen Krankheiten die Frage nach dem Wesen der Spezifität noch gar nicht beantworten können, oder dass die für spezifisch gehaltenen Mikroorganismen gar nicht die spezifischen sind. Die herrschende Schule vermeidet freilich die bestehende Schwierigkeit, indem sie den gordischen Knoten einfach durchhaut, durch die Erklärung: »Die Spezifität der Krankheiten liegt in der Anwesenheit der spezifischen Mikroorganismen.« Es liegt auf der Hand, dass hierbei das Thema probandum als bereits bewiesen angenommen und jede weitere Diskussion unmöglich gemacht wird. Wie sehr das der Fall ist, hat namentlich Hansemann¹² für die Diphtherie auseinandergesetzt, während Baumgarten, weil er im wesentlichen an der Spezifitätslehre festhält, für diese Krankheit mehr zu dem Resultat gekommen ist, die Spezifität der Diphtheriebazillen überhaupt zu leugnen. Nun hat man freilich versucht, den Spezifitätsbegriff immer mehr zu verfeinern, in dem Auftreten bestimmter Gifte, sowie spezifischer Veränderungen des Blutes zu sehen, aber es ist sicher, dass hierfür erst noch die Grundlagen zu schaffen sind und man erst am Anfang der Untersuchung steht. Die Massenuntersuchungen über das Vorkommen von Diphtheriebazillen bei pseudomembranösen Entzündungen, wie sie im Anschluss an die Anwendung des Behring'schen Serums vorgenommen wurden, und ähnliche sehr wünschenswerte über das Vorkommen von Influenzabazillen bei Grippe wären im Stande, für die betr. Krankheit die Spezifitätsfrage der Lösung näher zu bringen, wenn 1. in jedem Fall klinischer und anatomischer Befund genau notirt und 2. über die diagnostischen Kriterien der Diphtheriebazillen eine Einigung erzielt würde. Die bisherige Untersuchung bezüglich der Diphtherie hat sich aber im wesentlichen in den Bahnen bewegt, festzustellen, ob Bazillen von der morphologischen und kulturellen Beschaffenheit der Diphtheriebazillen vorhanden waren oder nicht. Mit der Differenzirung der gefundenen Bazillen von nicht spezifischen Doppelgängern (Pseudodiphtheriebakterien) hat man sich aber nicht abgegeben,

wenn das klinische und anatomische Bild im grossen und ganzen zum Bakterienbefund stimmte. Das wäre aber selbst dann nötig, wenn man ohne weitere Definition des Spezifitätsbegriffs feststellen wollte, wie häufig bei der »echten« Diphtherie Diphtheriebazillen vorkommen. Ich habe bei früheren Fällen und besonders in neuerer Zeit hierauf geachtet und mich einerseits nach der Angabe von Spronck¹³ gerichtet, dass solche Bazillen, von denen trotz grösster morphologischer und kultureller Uebereinstimmung 2 cem Bouillonkultur Meerschweinchen nicht tötete, keine Diphtheriebazillen seien, teils nach der Neisser'schen Reaktion gerichtet. Während ich ohne Berücksichtigung dieser Kriterien unter 352 Fällen klinisch als Diphtherie imponirender Fälle 324 mal Diphtheriebazillen fand, also in 92% der Fälle, sank bei Berücksichtigung der oben angegebenen Kriterien die Zahl auf 312 oder 88,5%. Unter 10 Fällen mit positivem Diphtheriebazillenbefund, die ich auf die Neisser'sche Reaktion prüfte, hatte ich dreimal negative Resultate. — Man sieht also, wie man die Dinge auch betrachten mag, man kommt entweder zu dem Resultat, dass auch der zweite Koch'sche Satz nicht zu Recht besteht, oder dass wenigstens zu seinem Beweise erst die Grundlagen zu schaffen sind.

Wir sehen somit, dass der herrschende Standpunkt von der ätiologischen und spezifischen Bedeutung der Spaltpilze bei der Entstehung der Infektionskrankheiten dringend einer Revision bedarf, um so mehr, als wir uns auch der bereits von den verschiedensten Seiten gemachten Opposition nicht völlig anschliessen können. Die geistvollen Auseinandersetzungen O. Rosenbach's und Hüppe's kommen im wesentlichen auf den Satz hinaus, dass die Mikroorganismen nur den Anstoss zur Erkrankung, zur Auslösung einer veränderten Form innerer Arbeit geben. Hüppe insbesondere hat, indem er sich in erkenntniss-theoretischen Fragen eng an Lotze anschliesst, auseinandergesetzt, dass im Körper nur solche Vorgänge sich abspielen können, die bereits potentia in ihm existiren, und dass die Mikroorganismen nur die Bedeutung auslösender Reize haben könnten. Rosenbach, Liebreich, Hansemann, G. Jaeger gehen noch einen Schritt weiter, indem sie geradezu sagen, die Ursache der Erkrankung ist der »geschwächte« oder kranke Körper, das was Jaeger mit Dys- und Liebreich-Hansemann mit Nosoparasitismus bezeichnet haben. Auch gegen diese Formulierungen sind Bedenken nicht zu unterdrücken. Die Ausführungen Hüppe's kommen im wesentlichen auf den seit Virchow's durchgreifender Reform der medizinischen Anschauungen fast selbstverständlich erscheinenden Satz heraus, dass sich die Spaltpilze aus den Körperzellen keine neuen Eigenschaften hervorlocken können und eine gewisse Präformation aller Lebens-

eigenschaften besteht. Sicherlich ist es richtig, dass die Tuberkelbazillen keine typischen Tuberkel hervorrufen könnten, wenn nicht die Körperzellen die Eigenschaft besäßen, sich zu Knötchen zu formiren, Epithelioid- und Riesenzellen zu bilden. Aber es wäre doch zu untersuchen, ob nicht für die besondere Anordnung der einzelnen Elemente des Tuberkels und seine weiteren Lebensschicksale doch die Tuberkelbazillen verantwortlich zu machen sind. Wenn ferner Rosenbach, Jaeger, Liebreich und Hansemann als Ursache der Erkrankung den »kranken« Körper bezeichnen, so ist diese Formulirung zum mindesten geeignet, erheblichen Missverständnissen Thür und Thor zu öffnen. Einerseits ist es doch noch keineswegs bewiesen, dass die Vorbedingung für die Vegetation von Mikroorganismen in einem »geschwächten« oder gar kranken Zustand besteht; selbst dann nicht, wenn man die geringste Abweichung von dem normalen Verhalten eines Organs bereits als »Krankheit« bezeichnen wollte. Manche Erfahrungen sprechen sogar direkt dagegen. Noch weniger aber kann man gar den prädisponirenden Zustand als die Ursache der speziellen Krankheit bezeichnen und insofern können manche Sätze Hansemann's, wie der, dass, wenn man auch Tuberkel- und Diphtheriepilze im Körper zu töten vermöchte, doch die »Krankheit« noch fortbestände, direkt zu grossen Missverständnissen führen. Denn man kann doch nur zugeben, dass nach Entfernung der bei der Krankheit beteiligten Mikroben keine völlige Heilung, keine *restitutio ad integrum* einzutreten braucht und ein nicht normaler Zustand (z. B. bei Lungentuberkulose eine Induration) zurückbleibt; auch kann der Zustand, der den betr. Mikroben überhaupt erst die Vegetation ermöglichte, noch fortbestehen; die Krankheit *sui generis*, z. B. die Lungentuberkulose, besteht aber nicht mehr, bildet sich zurück, sobald keine auslösenden Reize mehr vorhanden sind. — Wenn somit nicht zugegeben werden kann, dass die Krankheitsanlage oder gar ein krankhafter Zustand für die Entstehung von Infektionskrankheiten das Wichtigste ist, so haben wir, wie schon oben angedeutet, noch weiter zu untersuchen, ob den Mikroben thatsächlich nur die Bedeutung von auslösenden Reizen zukommt, in dem Sinne, dass durch ihre Vermehrung lediglich Hemmungen fortfallen, die den gesetzmässigen Ablauf bestimmter Lebensvorgänge verhinderten. Rosenbach hat selbst den Vergleich mit den Fallgesetzen gebraucht und bemerkt: »Die Ursache des Fallens eines Körpers ist die Schwere, nicht der zufällige Anstoss (der Auslösungsvorgang), der einen Körper zum Fallen veranlasst.« Dieser Vergleich ist besonders geeignet, uns die Rolle der Mikroorganismen klar zu machen und zu zeigen, dass die Mikroben doch noch mehr als auslösende Reize darstellen. Wenn man einen Körper an einem Faden aufgehängt hat und ihn zum Fallen bringen will, so ist es für den Ablauf der Vorgänge völlig gleichgültig, ob der

Faden durchschnitten, durchrissen oder durchgebrannt wird; wodurch auch die Hemmung beseitigt wird, immer tritt der im wesentlichen von der Schwere des Körpers abhängige Vorgang ein. Bei der Wirkung der Mikroben ist es aber vielfach nicht gleichgültig, welche Mikroben die Hemmungen beseitigen; und es ist entschieden zwar formell richtig, aber sachlich nicht zutreffend ausgedrückt, wenn Hüppe sagt: »Knötchenbildungen werden hervorgerufen durch die Erreger von Syphilis, Aussatz, Rotz, Tuberkulose.« Denn für gewöhnlich ist die feinere Struktur und das weitere Schicksal dieser Knötchen sehr wesentlich davon abhängig, ob Rotz-, Lepra-, Tuberkel- oder Syphilisorganismen den pathologischen Lebensvorgang veranlassten. Der durch Spaltpilze veranlasste Lebensvorgang läuft aber nicht unabhängig von den Spaltpilzen ab; eine Muskelkontraktion kann, wie wir wissen, ausgelöst werden durch mechanische, chemische, thermische und elektrische Reize; qualitativ ist die Kontraktion unabhängig von der Art des Reizes und nur quantitativ abhängig von der Reizstärke. Die Art der Krankheit, der anatomische Charakter der Veränderungen und der ganze Krankheitsverlauf ist aber auch qualitativ oft genug abhängig von der Art der eingedrungenen Mikroben. Und daran ändert auch die Thatsache nichts, dass ein und derselbe Mikroorganismus verschiedene Veränderungen hervorrufen kann, denn daran ist ja immer festzuhalten, dass die Eigenschaften der Mikroorganismen abhängig sind von den äusseren Bedingungen. Und damit kommen wir auf den für uns wichtigsten Punkt. Hüppe hat sehr richtig ausgeführt, dass die einzelnen, zu einer Wirkung gehörigen Faktoren, innere Ursachen, äussere Bedingungen und äussere Anstösse stets ungleichwertige Glieder einer geschlossenen Kette bilden. Gerade deswegen ist es nicht gut möglich, allgemein festzustellen, welche Bedeutung den Spaltpilzen zukommt, weil im einzelnen Fall die Bedeutung wechseln kann. Ueberhaupt sollte man darauf verzichten, in der ätiologischen Forschung mehr festzustellen, als die Bedingungen, unter denen ein Vorgang sich abspielen kann. Denn thatsächlich vermögen wir in der Erscheinungen Flucht nur festzulegen die Bedingungen, die zu dem Eintreten einer Wirkung gehören; wenn Naturerkennen Naturbeschreiben bedeutet, so müssen wir uns mit der objektiven Feststellung dieser Bedingungen begnügen und die Wertschätzung der verschiedenen Bedingungen, als zu subjektiv, in den Hintergrund stellen. Dieser Gedankengang ist schon früher von H. Lotze¹⁴ und neuerdings wieder von J. Reinke¹⁵ entwickelt worden. Stellen wir uns auf diesen Standpunkt, so können wir leicht zeigen, dass auch die Nomenclatur Hüppe's nicht für alle Fälle passt und die Mikroorganismen nicht schlechthin als auslösende Reize bezeichnet werden können. Nehmen wir

den nicht seltenen Fall, dass in der Mundhöhle eines gesunden Individuums Diphtheriebazillen vorhanden sind; rekurriren wir z. B. auf meine Beobachtung, dass während mehrerer Wochen D. B. in infektionstüchtigem Zustand in meiner Mundhöhle vorhanden waren, ohne dass ich erkrankte und ohne dass irgend jemand aus meiner Umgebung (auch mein kleiner Sohn nicht) Diphtheritis bekam. Wäre nun ein Epitheldefekt eingetreten oder hätten sich aus andern Gründen die Existenzbedingungen für die Diphtheriebazillen geändert, so hätte die Rachenerkrankung ausbrechen können. Die äusseren Umstände wären dann der »auslösende Reiz« für die Entfaltung der schlummernden deletären Eigenschaften der D. B. gewesen. — Wenn es richtig ist, dass Sommerdiarrhöen der Kinder und manche Fälle von Cholera nostras, durch *Bacterium coli*, dem konstanten Bewohner unseres Darmes verursacht werden, so liegen doch die Verhältnisse folgendermassen. Körperzellen und *Bacterium coli*-Zellen sind zwar räumlich in Berührung, aber äussere Bedingungen hemmen die Entfaltung aller ihrer Lebenseigenschaften; jetzt tritt eine Indigestion ein, welche den Colibakterien die Produktion giftiger Stoffe ermöglicht; die Indigestion ist der auslösende Reiz für die Produktion giftiger Stoffwechselprodukte; die giftigen Produkte bilden wieder den auslösenden Reiz für eine bestimmte Reaktion der Körperzellen. Wenn die Koch'sche Schule in einer gewiss verzeihlichen Einseitigkeit die Körperzellen ignorirte, so begeht die Opposition den umgekehrten Fehler, zu vergessen, dass auch die Spaltpilze und andere Mikroorganismen Lebewesen mit mehr oder weniger fest präformirten Anlagen sind, aus denen durch äussere Reize doch nur eine beschränkte Anzahl von Eigenschaften ausgelöst werden können. Ebenso wie aus dem befruchteten Insektenei auch beim grössten Wechsel der äusseren Bedingungen immer nur ein Insekt mit bestimmten Anlagen werden kann, ebenso können auch die äusseren Bedingungen aus einem Tuberkelpilz nicht alles beliebige machen und nicht alle möglichen Lebenserscheinungen in ihm hervorrufen. Wenn es auch richtig ist, dass der Tuberkelbazillus mitunter Eiterungen oder gar einfache Entzündungen hervorzurufen scheint, so ist es doch noch keineswegs sicher, dass diese Wirkung auf die Lebensthätigkeit der Tuberkelmikroben zurückzuführen ist. Hüppe nennt Tuberkelbazillen als die Erreger von Eiterung, von Hirnhaut- und Herzklappenentzündung; abgesehen davon, dass es noch keineswegs bewiesen ist, dass einfache Entzündungen durch T. B. verursacht werden können, bleibt noch zu überlegen, ob nicht einfache Eiterung nur dann von Tuberkelbazillen hervorgerufen werden kann, wenn die äusseren Bedingungen zum Zugrundegehen der T. B. führen. Die Eiterung ist also keine durch eine Lebensthätigkeit der T. B. hervorgerufene Erscheinung. Nicht zu bestreiten bleibt doch die Thatsache, dass verschiedene

Mikroorganismen für gewöhnlich verschiedene Stoffe produzieren, und dass die Spezifität der Mikroben im wesentlichen hierauf beruht. Auch darin bekundet sich eine gewisse Spezifität, dass selbst nah verwandte Mikroben unter gleichen Bedingungen verschiedene Formen aufweisen. So zeigen z. B. die Bacillen der Vögeltuberkulose die von Babes¹⁶ und Friedrich¹⁷ beschriebenen Strahlenpilzformen, die bei Impfung von Säugetiertuberkelbacillen nach 15—30 Tagen eintrete, unter den gleichen Bedingungen nicht. Wenn trotzdem die Wirkung verschiedener Mikroben eine sehr ähnliche sein kann, so beruht das darauf, dass der Zellinhalt der Spaltpilze vom Standpunkt rein physiologischer Wirkung ein gleichartiger ist. Nun findet bei der Vermehrung der Spaltpilze im Tierkörper genau wie bei dem Wachstum auf künstlichen Nährböden auch gleichzeitig stets ein Zugrundegehen von Bakterien statt; ihre Wirkung ist also unter allen Umständen eine kombinierte, abhängig einmal von den spezifischen Stoffwechselprodukten, andererseits von den nicht-spezifischen Bakterienproteinen. So entsteht eine ungeheure Mannigfaltigkeit der anatomischen und klinischen Bilder, die freilich nicht bei allen Krankheiten gleich augenfällig in die Erscheinung tritt. Die exudativen Entzündungen und Eiterungen scheinen keine allzu grosse Mannigfaltigkeit darzubieten, während bei der Tuberkulose, wo es sich um die Entstehung komplizierter Gebilde handelt, schon im anatomischen Bilde die grösstmögliche Mannigfaltigkeit besteht, indem fast alle Uebergänge von entzündlichen zu fast reinen Wucherungsprodukten vorhanden sind. Aber diese thatsächliche Multiplizität der Erscheinungen kann uns nicht hindern, gewisse Typen festzulegen, weil es nur so überhaupt möglich ist, mehr wie Einzelercheinungen in der Welt zu sehen. Alle unsere Krankheitsbegriffe und -bilder beruhen bis zum gewissen Grade auf Schematisierungen, denn thatsächlich besteht eine Kongruenz der Krankheitsfälle ebensowenig, wie eine Identität zweier Individuen und nur dadurch, dass wir das Uebereinstimmende betonen und das Trennende ignorieren, gelangen wir zur Aufstellung gewisser Krankheitstypen; ganz ebenso, wie wir auch zur Klassifikation der Spaltpilze nur dann kommen können, wenn wir nicht jede kleine Abweichung zur Artcharakterisierung benutzen. Denn thatsächlich sind die in den verschiedensten Fällen von Infektionskrankheiten gezüchteten Spaltpilze ebenso verschieden von einander, wie die einzelnen Krankheitsfälle und wir stehen somit vor der Frage, ob wir ebenso viele Krankheiten, wie Krankheitsfälle und ebenso viel Pilze wie Krankheiten annehmen oder ob wir, wie überall in der Wissenschaft, bis zu einem gewissen Grade schematisieren wollen. Unter dieser Voraussetzung können wir auch zu einer einigermaßen befriedigenden Lösung der Spezifitätsfrage kommen. Als typisch und spezifisch bezeichnen wir eine Krankheit dann, wenn der klinische

Verlauf und eventuelle anatomische Befund der Norm entspricht (d. h. denjenigen Befunden, die in einer grossen Anzahl von Fällen übereinstimmend erhoben werden). Und für eine nicht geringe Anzahl von Krankheiten werden wir dann weiter zu dem Resultat kommen, dass dem Krankheitstypus ein bestimmter Typus von Spaltpilzen entspricht. Das gilt doch sicher für die tuberkulösen Erkrankungen, für Aktinomykose, Rotz und Lepra, auch für Typhus und Lungenentzündung, vielleicht auch für Influenza. Denn daran ist doch nicht zu zweifeln, dass sowohl die Histologie, wie die klinischen Symptome, wie endlich der bakteriologische Befund bei der Mehrzahl der Erkrankungen ein annähernd übereinstimmendes Resultat ergibt. Daneben bestehen atypische Fälle, die auch meist ein atypisches oder vollkommen abweichendes bakteriologisches Ergebniss zeitigen. Insofern können wir auch von spezifischen Spaltpilzen sprechen, als wir Gruppen unterscheiden können, die unter annähernd gleichen Bedingungen in der Norm bestimmte pathologische Veränderungen hervorrufen, so Eiterungen (Staphylo- und Streptokokken), Erreger pseudomembranöser Entzündung (Streptokokken, Diphtheriebazillen, Colibakterien), Erreger akuter Granulationsgeschwülste (Tuberkel-, Lepra-, Rotz- und Aktinomycespilze etc.). — Aber wir dürfen nicht weiter gehen, als eben skizzirt, und vor allem nicht etwa behaupten, dass die Spezifizität der Erkrankung ausschliesslich bedingt würde durch die Spezifizität der Bakterienart. Denn 1. stimmt dies für eine ganze Anzahl von Fällen schon deswegen nicht, weil der Typus der Erkrankung durch verschiedene Faktoren bedingt ist, 2. es sich im Ganzen bei den Infektionskrankheiten um eine Wechselwirkung zwischen Körperzellen und Spaltpilzen handelt und der Typus der Spaltpilze ebenso von den im Körper vorhandenen Bedingungen abhängt, wie der Typus der Krankheit von den Spaltpilzen. Wie sehr gerade auch das zutrifft, dass der Typus der Spaltpilze von den im Körper vorhandenen Bedingungen abhängt, zeigen die neueren Erfahrungen über die Strahlenpilzformen der Tuberkelpilze von Babes, Friedrich und meines Schülers O. Schulze. Auch die Erfahrungen über atypische Tuberkulose beim Menschen und über die histologisch von tuberkulösen Erkrankungen nicht zu unterscheidenden Neubildungen bei Syphilis des Auges (vergl. z. B. Peppmüller^{17a)}) sind hierfür lehrreiche Beispiele. Ich selbst habe in meinem Aufsatz: »Die Streptokokkengruppe und die durch sie hervorgerufenen Krankheiten«¹⁾ nachzuweisen versucht, dass es sich bei den zahlreichen Varietäten der Streptokokken nicht um verschiedene Arten,

¹⁾ Ergebnisse d. allg. Pathol., Jahrg. III, S. 154 ff.

sondern um passagere Varietäten handelt, hervorgebracht durch die verschiedenen Zustände, die sich der gleichen Spaltpilzart in verschiedenen Körpern darbieten. — Man wird also, wie unten noch näher ausgeführt werden soll, höchstens so weit gehen dürfen, anzuerkennen, dass gewisse konstante Krankheitserscheinungen und anatomische Veränderungen bei Infektionskrankheiten abhängig sind von der Art der eingedrungenen Mikroorganismen, sofern letztere in dem befallenen Individuum normale Ernährungsbedingungen vorfinden.

Die ganze Frage von der Bedeutung der Mikroben bei den Infektionskrankheiten zerfällt zum mindesten in 3 Unterfragen, die wir etwas eingehender besprechen wollen. 1. Welche Momente bedingen den Ausbruch einer Infektionskrankheit? 2. Welche Momente bedingen den Verlauf einer Infektionskrankheit? 3. Welche Momente bedingen die epidemische Verbreitung einer Infektionskrankheit?

ad 1. Im Anfang des bakteriologischen Zeitalters war man geneigt, diese Frage kurz dahin zu beantworten: »Das Eindringen der spezifischen Mikroorganismen in den Körper,« und demgemäss wurden alle Infektionen als exogene angesehen. Zahlreiche Erfahrungen der Neuzeit haben uns gezeigt, dass diese Antwort nicht richtig ist und im günstigsten Fall nur für die Wundinfektionen und daran anschliessende Allgemeinerkrankungen (Septicämie, Pyämie) Geltung hat. Bei den schweren Wundinfektionen, wie sie in der vorantiseptischen Zeit an der Tagesordnung waren, liegen ja die Verhältnisse thatsächlich fast ebenso, wie bei unseren experimentellen Injektionskrankheiten. Es werden eine erhebliche Anzahl von Mikroben mit ihren Giften direkt in eine Wunde eingeführt und deswegen die pathologische Affektion mit einer gewissen Sicherheit ausgelöst. Das gilt für die meisten Infektionen, die durch Impfung herbeigeführt werden, die Eiterungen, den Milzbrand, Impfrotz und die seltene Impftuberkulose, vorausgesetzt, dass die Anzahl der infizirenden Mikroorganismen eine erhebliche ist und zugleich auch schädliche Stoffwechselprodukte (Angriffsstoffe, Lysine Kruse's) mit eingeführt werden oder bei Nichterfüllung dieser Bedingungen abnorme Widerstandsunfähigkeit des befallenen Organismus besteht.

Das gilt aber, wie gesagt, nur vor solchen Fällen, in denen ähnlich, wie in unseren Experimenten, grössere Mengen von inficirenden Mikroben mit ihren Toxinen auf einmal oder wiederholt eingeführt werden. Handelt es sich um kleine Mengen und ist geringe Continuitätstrennung der bedeckenden Körperoberfläche vorhanden, so müssen noch andere, uns z. T. unbekannte Bedingungen erfüllt sein, denen genau die gleiche, unter Um-

ständen grössere Wichtigkeit zukommt als den Mikroorganismen. Fast stets sind auf unserer Haut Staphylokokken vorhanden, die auch oft genug unter erheblichem Druck in die Epidermis eingerieben werden; und doch ist das Vorkommen von Furunkeln bei den Einzelindividuen nicht gerade häufig; sie bilden sich mit Vorliebe dort, wo ein grösserer Defekt gebildet ist oder ein Reiz dauernd einwirkt (dort wo Manschette und Kragen scheuern) und wo eine gewisse anatomische Disposition vorhanden ist; so bei stark behaarten Individuen sehr viel häufiger, als bei wenig behaarten. Ferner ist es Thatsache, dass Furunkel bei sogenannten vollblütigen Menschen auch an anderen, wie den Praedilectionsstellen, häufiger auftreten und dass manche pathologische Zustände (hochgradige Anaemie, Diabetes) ihre Entstehung erheblich begünstigen. Obauch noch andere Faktoren, eventuell klimatischer Art, vonBedeutung sind, ist noch nicht genug untersucht. Beim Zustandekommen der Wundrose scheint solchen Faktoren grössere Wichtigkeit zuzukommen. Jedenfalls genügt bei dieser Krankheit die Formel: Streptokokken und Oberflächenlaesion keineswegs, nicht nur weil die Laesion oft genug nicht nachweisbar ist, sondern weil sich an manchen Orten und zu manchen Jahreszeiten die Fälle von Erysipel häufen, ohne dass man berechtigt wäre dafür die An- oder Abwesenheit von Streptokokken verantwortlich zu machen.

Noch vielmehr tritt die Bedeutung anderweitiger Momente in den Vordergrund bei solchen Krankheiten, die wir als endogene Infektionskrankheiten bezeichnen müssen, weil die betr. Mikroorganismen mehr oder weniger konstante Bewohner unserer Körperhöhlen sind. Streptokokken in allen möglichen Varietäten sind bekanntlich ständige Bewohner unserer Mundhöhle, wie ich oben bereits näher angegeben, und doch, wie selten sind verhältnismässig die Entzündungen der Mundhöhle, obgleich es kaum einen Ort giebt, an dem kleine Defekte so häufig vorkommen, wie hier (durchBeissen, Fragmente der Nahrung, Zahnbürsten etc.). Auch bezüglich der Pneumonien, bei denen in allen ihren Formen vorwiegend Streptokokken eine Rolle spielen, sind andere Momente als die blosse Anwesenheit der Mikroben in der Nähe des Respirationstraktus von grösserer Wichtigkeit. In manchen Fällen, den typischen Schluck- und Fremdkörperpneumonien, handelt es sich wohl um eine Impfkrankheit; in den meisten dagegen müssen andere Bedingungen erfüllt sein. Dies zeigen 1. die Wichtigkeit der klimatischen Verhältnisse; die Häufigkeit der genuinen Pneumonien in bestimmten und ihre Seltenheit in anderen Jahreszeiten¹⁾. 2. die Häufigkeit der Streptokokken als sekundär inficirende Mikroben bei anderen Lungenaffektionen. 3. Die Thatsache, dass lokale und Allgemeinstörungen auch ohne dass eine eigentliche Impfung vorliegt, zu Pneumonien führen können,

¹⁾ Vgl. Liebermeister, Dissert. 1898, Tübingen.

wie z. B. die Erfahrungen über die Lungenentzündung, bei grossen Operationen unter Schleich'scher Anästhesie zeigen. — Äussert bedeutungsvoll sind auch die Erfahrungen über die Genese der Diphtheritis. Es ist möglich, wenn auch noch keineswegs bewiesen, dass die Diphtherie eine Impfkrankheit sein kann; wahrscheinlich genügt aber auch eine Impfung der in Betracht kommenden Mikroben keineswegs zum Zustandekommen der Infektion. Fiebigers¹⁸ hat bei Untersuchung von 786 gesunden Soldaten 151 mal, d. h. über 19,21% der Fälle virulente Diphtheriebacillen, unter 134 gesunden Gymnasiasten 22 mal D.-B. gefunden, d. h. über 16,4%. Ich habe unter 156 gesunden Individuen aus den verschiedensten Gesellschaftsklassen 11 mal D.-B. (darunter 7 mal im virulenten Zustand) gefunden d. h. in 7% der Fälle. Sowohl in meinen, wie in Fiebigers Fällen, waren die Diphtheriebacillen wochen- und monatelang nachweisbar und ganz besonders interessant ist es, dass auch intercurrente Affektionen der Mundhöhle nicht zum Ausbruch der Diphtherieinfektion führten. Fiebiger berichtet über Fälle, wo die Diphtheriebacillen beim gesunden Individuum lange Zeit vorhanden waren, aber nach Scharlach, Angina, Nasenrachenkatarrhen verschwanden. Bei meiner oben erwähnten an mir selbst gemachten Beobachtung verschwanden die Diphtheriebacillen ganz rasch, nachdem ich mir eine sehr starke Osmiumconjunctivitis und Pharyngitis zugezogen hatte. Alle diese Fälle zeigen in eklatantester Weise, dass selbst die Eröffnung einer Eingangspforte, ja direkte krankhafte Prozesse keineswegs unter allen Umständen genügen, bei Vorhandensein aller sonstigen Bedingungen eine Infektionskrankheit hervorzurufen. Bei mir selbst vermag ich ferner auch zu beurteilen, dass auch nicht die antitoxischen Eigenschaften des Blutes, oder früher überstandene Diphtherie die Immunität hervorbrachten. Ich bin nie an Diphtherie erkrankt gewesen und mein Blutserum, das ich in der Zeit, wo ich die Diphtheriebacillen konstant in meiner Mundhöhle fand, mehrfach darauf geprüft habe, hatte weder baktericide noch nennenswerte antitoxische Eigenschaften den D.-B. gegenüber. Es ist dieser Fall somit ein ausgezeichnetes Beispiel dafür, dass die Existenz bestimmter Mikroben im Körper keineswegs zum Zustandekommen der typischen Erkrankung genügt. Und insofern müssen die Momente, die in Fiebigers Fällen und in meinem eignen, das Zustandekommen der Infektion verhinderten, als die wichtigsten angesehen werden. Gerade das, was die Infektion auslösen konnte, fehlte. — Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der asiatischen Cholera, den schweren Darmkatarrhen, dem Typhus und der Tuberkulose. — Nicht nur die bekannten negativen Infektionsversuche mit Reinkulturen am Menschen, sondern vor allem auch die klinische Beobachtung der Choleraepidemien zeigen, dass die Anwesenheit „virulenter“

Choleravibrionen im Darm keineswegs zur Entstehung der Krankheit genügt. Wenn bei ganz gesunden Individuen, wie das öfter der Fall gewesen, Choleravibrionen in grossen Mengen in den Entleerungen gefunden werden, so kann kein Zweifel sein, dass die Schutzeinrichtungen, die die Magensäure bietet, nicht funktionirten, ja wahrscheinlich sogar im Darm eine Vermehrung der Vibrionen eintrat, und doch kam es überhaupt zu keiner Erkrankung. Somit erscheinen allerdings die Choleravibrionen als echte Dys- oder Nosoparasiten. Bei den schweren, besonders in den heissen Jahreszeiten auftretenden Fällen von Cholera nostras und ähnlichen Darmaffektionen wird von den Bakteriologen das Bakterium coli als Erreger angeschuldigt. Der Kliniker weiss, dass, so gut wie regelmässig schwere gastrische Excesse den Erkrankungen voraufzugehen pflegen. Wenn nun unter diesen Umständen das stets im Darm vegetirende Bakterium coli schwere Lokal- und Allgemeinstörungen hervorzurufen vermag, so ist die Einführung der schwer verdaulichen Speisen in den Darmtractus eine mindestens ebenso wichtige, wenn nicht wichtigere Bedingung für den Ausbruch der Krankheit, als das Vorhandensein der Colibakterien. Es bildet das „Verderben des Magens“ oder ähnliche Momente geradezu den eigentlichen Anstoss zur Entstehung der Krankheit. — Bezüglich des Abdominaltyphus liegen die Verhältnisse vielleicht ähnlich. Jedenfalls hat sich die bakteriologische Theorie bisher als völlig unzureichend erwiesen, so sehr, dass gar nicht wenige strikte Anhänger der Spezifitätslehre im Innersten ihres Herzens an der Spezifität des Typhusbacillus zweifeln, wenn sie die Zweifel auch nicht öffentlich aussprechen. Die bakteriologische Formel lautet hier: Abdominaltyphus bricht aus, wenn Typhusbacillen mit dem Wasser, anderen Getränken und Speisen in den Verdauungstractus eingeführt werden. Es ist nun geradezu verblüffend, dass noch nicht in einem einzigen Falle mit Sicherheit der Nachweis geführt ist, dass in den als Träger des Virus angeschuldigten Getränken und Speisen wirklich Typhusbacillen vorhanden waren; ein Urteil, dass auch von eifrigen Anhängern der Kochschen Schule (Dunbar¹⁹, Lösenner²⁰) gefällt wird. Nun kann freilich diese Thatsache damit erklärt werden, dass wir vorläufig ausser Stande sind, Typhusbacillen ausserhalb des menschlichen Körpers nachzuweisen, ebenso wie uns ja auch die Erreger der Malaria und des Rekurrenzfiebers nur in ihrer parasitären Lebensform bekannt sind. Aber es gehört ein gewisser guter Wille dazu, um angesichts der völligen Misserfolge der bakteriologischen Dogmen, diesen Standpunkt einzunehmen. Es ist vielmehr, bei der immer grösseren Verwandtschaft, die sich zwischen den Coli- und Typhusbakterien auch im saprophytischen Zustand herausgestellt hat, mindestens ebenso berechtigt, die Frage aufzuwerfen, ob nicht der Typhus eine reine endogene Krankheit ist, bewirkt

durch eine Umwandlung der Colibacillen in Typhusbakterien. Diese Ansicht ist im Princip schon 1878 von Wernich aufgestellt und s. Z. von den Bakteriologen arg verspottet worden. Heute sind namentlich französische Autoren, wie Rodet und Roux²¹, Arloing²², Vallet²³ und Malvoz²⁴ zu ähnlichen Anschauungen gelangt. Nun ist es freilich noch nicht gelungen, einen zur Coligruppe gehörigen Mikroben in echte Typhusbakterien ausserhalb des Tierkörpers umzuzüchten. Aber das beweist natürlich nichts. Dagegen findet man in der grossen Gruppe der Colibakterien alle Uebergang von den gewöhnlichen, leicht von Thyphusbacillen zu unterscheidenden Formen bis zu solchen, die überhaupt keine Unterschiede mehr darbieten, wie die im Darm gesunder Schweine gefundenen Bacillen, die sogar die »spezifische« Immunreaction geben. Die Annahme, dass ein Abdominaltyphus dadurch entsteht, dass in Folge äusserer, uns im einzelnen allerdings noch nicht bekannter Umstände Bakterien aus der Coligruppe neue Eigenschaften gewinnen, die sie befähigen Typhus zu erregen, ist zwar keineswegs bewiesen, sie ist aber ebenso berechtigt, wie die entgegengesetzte Hypothese der Bakteriologen. Sie erklärt uns ungezwungen, warum die mühevollste, peinliche und exacte Arbeit zahlreicher Bakteriologen, Typhusbacillen ausserhalb des Körpers nachzuweisen, scheitern musste; sie erklärt vor allem aber auch die zahlreichen Fälle vom sporadischem Typhus, wo auch die sinnreichsten Untersucher trotz grossen Spürsinns, keine Infektionsquelle auffinden können; sie erklärt auch das Auftreten des Typhus an bestimmten Orten und zu bestimmten Jahreszeiten und sie ist auch keineswegs ausser Stande, den plötzlichem Ausbruch kleinerer und grösserer Epidemien zu erklären. Wenn z. B. Schäfer²⁵ den Ausbruch von Typhusepidemien durch Genuss des Drainwassers Berliner Rieselfelder, Pfuhl²⁶ die Entstehung einer Kasernenepidemie auf Genuss inficirter Milch zurückführen will, so würde man im Sinne unserer Hypothese diese Thatfachen dahin zu deuten haben, dass Wasser und Milch zwar nicht Typhusbakterien, wohl aber Stoffe enthielten, die befähigt waren, die im Körper bereits vorhandenen Colibakterien in Typhusmikroben umzuwandeln. — Auch betr. der Tuberkulose zeigen die ganzen Erfahrungen über latente Tuberkulose, dass das Eindringen der specifischen Mikroben nicht genügt, um die Krankheit zu erzeugen. Einmal ist die Zahl der inficirenden Mikroben nicht gleichgiltig, eine nicht unerhebliche Anzahl kann von manchen Tieren und wahrscheinlich auch Menschen ohne weiteres unschädlich gemacht werden, ohne dass es überhaupt zu den typischen anatomischen Veränderungen kommt. Ferner führt in vielen Fällen das Eindringen von Tuberkelbacillen — mag man nun annehmen, dass dies im foetalen oder erst im extrauterinen Leben geschieht — nicht zu einer sich durch irgend welche deutlichen Erscheinungen kundgebenden Krankheit, sondern nur zu einer lokalen anatomischen Veränderung. Wenn dann nach Jahre oder

gar Jahrzehnte langer Latenz im Anschluss an irgend ein besonderes Ereigniss (Pubertätsentwicklung, Gravidität und Puerperium, Traumen etc.) plötzlich eine rapide Tuberkulose sich entwickelt, so geschieht das, weil neue unentbehrliche Bedingungen für die Entstehung der Krankheit erfüllt wurden und somit der bis dahin fehlende Anstoss zur Erkrankung gegeben wurde. Das gilt sowohl von der sich mehr als Allgemein-krankheit manifestierenden Lungentuberkulose, als von der lokalisierten Tuberkulose. Wenn z. B. im Anschluss an ein Trauma oder eine Gonorrhoe bei einem bis dahin gesunden Individuum Nebenhoden- und Hodentuberkulose ausbricht, so ist in der Mehrzahl der Fälle die Infektion eine endogene d. h. die Mikroben waren schon längst vorher im Körper und vielleicht sogar an Ort und Stelle vorhanden, eine *vita minima* führend, bis das Trauma oder die Entzündungshyperaemie ihnen die Möglichkeit gab, die typische Krankheit zu erzeugen. —

Wir kommen nach allen diesen Auseinandersetzungen zu folgender Beantwortung unserer ersten Frage. 1. Eine grosse Anzahl von Infektionskrankheiten ist endogener Entstehung, d. h. die inficirenden Mikroorganismen sind bereits lange vor dem Ausbruch der Krankheit im Körper vorhanden. 2. Für den Ausbruch der Erkrankung ist von Wichtigkeit: a) der Allgemeinzustand des Körpers und die lokale Beschaffenheit der Gewebe; b) Zahl und Zustand der Mikroorganismen; c) Mannigfache, wechselnde und oft dem Zufall anheimgegebene Ereignisse, die den Zustand des Körpers und der Mikroben zu beeinflussen geeignet sind. 3. Bei den eigentlichen exogenen Impfkrankheiten ist von besonderer Bedeutung der unmittelbar vorhergehende Aufenthaltsort der Mikroben — in dem Sinne, dass Mikroben, die unmittelbar aus einem Krankheitsheerd auf gesunde Menschen übergehen eher Infektionen hervorzurufen geeignet sind, weil bei ihrer Uebertragung von vornherein grössere Mengen von Lysinen eingimpft werden. —

Man wird vielleicht sagen, dass alle diese Auseinandersetzungen eigentlich nur selbstverständliche Dinge enthalten und dass im wesentlichen damit nicht mehr gesagt wird, als mit dem alten Begriff der Prädisposition. Allein so selbstverständlich sind diese Überlegungen doch leider nicht, weil sonst alle die Übertreibungen der bakteriologischen Schule, die in der Praxis zu den Auswüchsen der modernsten A- und Antisepsis geführt haben, unmöglich gewesen wären. Nur wer der Überzeugung ist, dass zum Zustandekommen einer Infektion weiter nichts gehört als die Anwesenheit bestimmter Mikroben und eine Eingangspforte, konnte auf die abenteuerliche Idee kommen, »den menschlichen Verkehr pilzdicht« zu gestalten; eine Donquichoterie, die zu den bedenklichsten Konsequenzen

geführt hat. Aber auch mit der alten Prädispositionslehre decken sich unsere Ausführungen nicht völlig, da wir uns gerade bemüht haben, zu zeigen, dass die näher angeführten Momente ebenso wichtige und wesentliche Bedingungen sein können, wie die Anwesenheit der Mikroben.

ad II. Die Frage nach den Bedingungen, welche den gesamten Typus und Verlauf einer Infektionskrankheit bewirken, ist am einfachsten zu beantworten für die mehr lokal verlaufenden Affektionen. Als Beispiel wollen wir hier zunächst die Konjunctivitiden nehmen, die gerade in neuerer Zeit besonders eifrig und sorgfältig bakteriologisch erforscht worden sind und von denen Morax und Beach²⁷ die Hoffnung ausgesprochen hatten, dass es gelingen würde, die anatomische Einteilung vollkommen durch die bakteriologische zu verdrängen. Axenfeld²⁸ hat bereits sehr richtig hierzu bemerkt, dass dieses Ziel nicht erreichbar ist, weil das gesamte Bild der Erkrankung je nach der Virulenz der Erreger, der Empfänglichkeit des Individuums etc. wechselnd ist. Wenn er aber trotzdem bestimmte Bilder entwirft, die der Pneumokokken-, Streptokokken- etc. Konjunctivitis entsprechen, so kann er das nur in dem Sinne thun, wie wir überhaupt Krankheitstypen durch gewisse Schematisierung gewinnen. Es fragt sich aber, wodurch der abweichende Verlauf, die »atypischen« Fälle zu erklären sind. Die bakteriologische Schule hat zur Beantwortung meist 3 Formeln bei der Hand. 1. Verschiedene Virulenz der Mikroorganismen. 2. Mischinfection (Sekundär- oder Mehrinfektion). 3. Relative oder vollständige Immunität des befallenen Organs oder Individuums, in dem Sinne, dass »spezifische« baktericide oder antitoxische Eigenschaften des Blutserums vorhanden sind. Schon unsere vorhergehenden Auseinandersetzungen zeigen, dass diese 3 Formeln nicht genügen. Auch bei den Bindehautentzündungen finden wir abweichende Fälle, ohne dass die Virulenz der Mikroben eine »atypische« ist, und wenn dies selbst der Fall ist, kann man nach unseren obigen Ausführungen gar nicht mit Sicherheit sagen, dass der abweichende Verlauf die Folge der Virulenzänderung ist oder die Dinge nicht vielmehr umgekehrt liegen. Es ist sehr wohl möglich, dass in jedem Falle atypischen Verlaufs die Ursache in anderen Momenten liegt und anstatt allgemeine Formeln aufzustellen wird es besser sein, für jeden Einzelfall den besonderen Bedingungen nachzuforschen, die die Abweichung vom Typus bewirkten. — Weit komplizierter liegen nun die Dinge bei denjenigen Infektionen, welche ausgeprägte Allgemeinstörungen verursachen. Der Typus der Krankheit setzt sich in solchen Fällen zusammen aus: 1. Den anatomischen Organveränderungen. 2. Den Funktionsstörungen des befallenen Organs. 3. Den Allgemeinerscheinungen, wie Fieber, Nervenstörungen etc. — Werden alle diese Störungen durch

die Mikroorganismen bedingt? Eine Analyse der einzelnen Erscheinungen bei einer Anzahl von Infektionskrankheiten zeigt auch hier wieder, dass wir mit einer einfachen Bejahung der Frage nicht weiter kommen. Bei der Diphtherie sehen wir als Typus der anatomischen Veränderungen im Rachen an: diphtheroide, zum Fortschreiten neigende Entzündung. Als Allgemeinsymptome notiren wir meist Fieber mässigen Grades und im Nachstadium der Krankheit die Neigung zu Lähmungen. Die Bakteriologen sind geneigt die anatomischen Veränderungen auf die lokale Vermehrung der Diphtheriebacillen, die allgemeinen und besonders die nervösen Symptome auf die Diphtherietoxine zu beziehen. Für die anatomisch und klinisch abweichenden Fälle werden wieder die obigen 3 Formeln, insbesondere die Mischinfektion, meist mit Streptokokken, herangezogen. Allein auch hier fehlt ein strikter Beweis. Was zunächst die Mischinfektionsfrage anbetrifft, so giebt es, wie schon Baumgarten bemerkt, und wie ich in allen von mir untersuchten 352 Fällen feststellen konnte, überhaupt keinen Fall, wo die Streptokokken fehlen — auch bei den allertypischsten findet man sie bei richtiger Untersuchungsmethode. Ferner habe ich Fälle mit fast reinem Diphtheriebacillenbefund zur Untersuchung bekommen, wo in jeder Beziehung abweichendes Verhalten vorlag. Geringer Belag, kein Fortschreiten der Entzündung, fast völlig fieberloser Verlauf, selbst Halsschmerzen fehlten so gut wie ganz; keine Allgemeinsymptome. Namentlich in einem Falle, wo eine überängstliche Mutter ohne, dass bei ihrem Töchterchen besondere Krankheitssymptome vorhanden waren, den Rachen untersuchen liess und thatsächlich ein kleiner Belag gefunden wurde, war das Kind subjektiv überhaupt nicht krank zu nennen, obgleich reichlich höchst virulente Diphtheriebacillen vorhanden waren und die Mutter selbst kurz darauf an einer ausgeprägten, wenn auch nicht schweren Diphtherie erkrankte. Auch hier hatte das Blutserum des Kindes keine erheblichen antitoxischen Eigenschaften; die Unempfänglichkeit beruhte überhaupt sicherlich nicht auf konstanten allgemeinen Eigenschaften, weil dasselbe Kind 3 Wochen später, obgleich es, nebenbei bemerkt, 2 Einspritzungen von Behringschen Serum erhalten, an einer mittelschweren Diphtherie erkrankte, die in ihrem Verlauf durch Heilserum nicht beeinflusst wurde. In diesem Falle wurden mehr Streptokokken gefunden, als das erste Mal; immer aber noch überwiegend Diphtheriebacillen. — Da wir nun wissen, dass Streptokokken allein pseudomembranöse Entzündungen, Fieber und Nervenstörungen hervorbringen können, von den Diphtheriebacillen gleiches aber nicht mit derselben Sicherheit auszusagen vermögen, ist die Frage berechtigt: welche Rolle spielen die Diphtheriebacillen bei der Diphtherie? Sind sie nur für die Allgemeinerscheinungen verantwortlich zu machen oder sind sie es, die der Erkrankung den eigent-

lichen infektiösen Charakter geben? Eine befriedigende Antwort können wir auch auf diese Fragen noch nicht geben. Selbst, wenn wir die typische Krankheit, wie Baumgarten früher wollte, als Mischinfektion von Streptokokken und Diphtheriebacillen ansehen wollen, bleiben noch manche Fragen ungelöst. Immer müssen wir auf die Zustände, die der lebende Körper den Mikroorganismen darbietet, recurriren; ja wir gehen sicher nicht zu weit, wenn wir sagen, dass gerade der Typus (d. h. das vielen Fällen Gemeinsame der Krankheitserscheinungen) auf der gleichartigen Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Individuen beruht. — Auch bei der asiatischen Cholera vermögen wir noch nicht zu sagen, für welche Erscheinungen eigentlich der *Cholera vibrio* verantwortlich zu machen ist. Denn alle Symptome der Cholera können bei Abwesenheit des *Cholera vibrio* bestehen, während andererseits bei Anwesenheit zahlreicher *Cholera vibrio*en sämtliche Symptome fehlen können. Handelt es sich also auch hier etwa um Mischinfektion, wie z. B. Metschnikoff²⁹ meinte? Wäre es der Fall, so müssten wir daraus wieder die Lehre ziehen, dass gerade der Typus der Erkrankung nicht von einem spezifischen Mikroorganismus abhängig ist. Bei allen infektiösen Erkrankungen, die sich im Magendarmcanal abspielen, kommt aber noch die Frage der Autointoxication hinzu d. h. in wie weit die Anhäufung normaler und die Resorption pathologischer Producte des Körperstoffwechsels die Krankheitssymptome beeinflussen — eine Frage die noch keineswegs genügend geklärt ist, wie die entgegengesetzten Anschauungen von v. Jaksch³³ und Albu³⁴ beweisen. — Klarer können wir bei der Tuberkulose, speziell bei der Lungenphthise die Verhältnisse übersehen. Die anatomischen Veränderungen, die Tuberkelbildung ist in gewissem Grade direkt abhängig von den Tuberkelbacillen. Dass aber auch hier der Zustand der Gewebe nicht gleichgiltig ist, zeigen die Erfahrungen über das Vorkommen von Tuberkelbacillen ohne ausgesprochene Tuberkelbildung (eitrige Meningitis, [A. Fraenkel³⁰], Lymphosarkomatose [Ricker³¹ u. a.], Keratitis parenchymatosa [v. Hippel³²]). Für den weiteren Verlauf, den eigentlichen Typus der Krankheit können wir aber keineswegs die Tuberkelbacillen allein verantwortlich machen. Wir wissen vielmehr, dass das hektische Fieber, die Cavernenbildung, die Ausbreitung der Tuberkulose bewirkt wird, einmal durch sekundär inficirende Mikroben (Streptokokken), andererseits durch allerlei mehr oder weniger dem Zufall anheimgegebene Momente. Gerade der Typus der Krankheit ist also auch hier nicht die ausschliessliche Folge der Vegetation einer bestimmten Bacillenart, sondern zahlreiche verschiedene Bedingungen müssen sich vereinigen, um ihn hervorzubringen. Daher ist es auch nicht wunderbar, dass von vielen Krankheiten die ganz typischen Fälle, die Schulfälle, wie sie als Paradigmata in den Lehrbüchern aufgestellt werden,

relativ selten sind. — Mehr noch als für den Typus der Krankheit gilt dies für den Ausgang. Hier wird ziemlich allgemein anerkannt, welche Bedeutung der Resistenzfähigkeit des Organismus zukommt, wie sehr aber auch zufällige, sekundäre Momente eine Bedeutung haben können (z. B. Art der Ernährung im Rekonvaleszenzstadium des Typhus). — Fassen wir auch hier wieder unsere Ansichten kurz zusammen, so stellen wir fest, dass Typus und Verlauf von Infektionskrankheiten abhängig ist 1. von Art, Zahl und Zustand der inficirenden Mikroben. 2. Von dem Allgemeinzustand des Körpers und den lokalen Verhältnissen der Gewebe. 3. Von zahlreichen besonderen, die Parasiten und Körperzellen beeinflussenden äusseren Bedingungen. 4. In besondern Fällen von der Anwesenheit nicht spezifischer, oft sekundär inficirender Mikroben.

ad III. Die Bedeutung der Mikroorganismen für die epidemische und endemische Verbreitung von Infektionskrankheiten ist gerade in neuerer Zeit meist dahin festgestellt worden, dass sie allein es wären, die die Epidemien hervorrufen. Die ganze moderne Hygiene beruht auf dieser Ansicht und vor allem die Koch'sche Schule sieht ihre Hauptaufgabe darin, die Spaltpilze zu vernichten und die Träger der infektiösen Stoffe nach Möglichkeit zu isoliren. Rosenbach hat sich bereits zu der Frage dahin ausgesprochen, dass »die wechselnde Disposition des Einzelindividuums und ganzer Gemeinschaften, grosser politischer Verbände, ja der Bewohner ganzer Erdtheile, bei den epidemischen Erkrankungen eine Hauptrolle spielt«. Ich muss mich im wesentlichen den Ausführungen Rosenbach's anschliessen. Alle Erfahrungen über die neueren Epidemien zeigen, dass auch hier die einseitige bakteriologische Richtung nicht recht hat. Dafür sprechen vor allem die Erfahrungen über die Cholera- und Diphtherie-epidemien. Warum blieb die grosse Choleraepidemie 1892 ausschliesslich auf Hamburg beschränkt? Die Koch'sche Schule sagt, weil frühzeitig die ausgezeichnetsten Vorsichtsmassregeln getroffen wurden. Allein es ist kein Zweifel, dass recht erhebliche Zeit, bevor die Massregeln getroffen waren, ein grosser Teil von Hamburgern über ganz Deutschland verstreut war und mit ihnen zahlreiche Choleravibrionen. Das geht ja aus den vielfachen sporadischen Choleraerkrankungen an allen möglichen Orten Deutschlands hervor. Nirgends kam es zu wirklichen Epidemien; in der Stadt Boizenburg a. E. in Mecklenburg, wo von ca. 3500 Einwohnern 35 Einwohner erkrankten, handelte es sich auch nur um kleine Einzelherde, nicht um eine epidemische Verbreitung, obgleich hier keineswegs sofort alle Kranken isolirt wurden. Koch selbst hat ja übrigens wenigstens den explosiven Ausbruch der Hamburger Cholera durch eine starke Ver-

unreinigung des Leitungswassers erklären wollen, d. h. dadurch, dass eine sehr grosse Anzahl von Einwohnern den gleichen Infektionsbedingungen unterworfen waren. — Auch bei der Diphtherie sehen wir, dass keineswegs immer durch den Verkehr mit Diphtheriekranken oder gesunden Trägern von Diphtheriebacillen eine Ansteckung bewirkt wird. Fiebig hat freilich bei seinen oben erwähnten Beobachtungen angenommen, dass das Ausbleiben von Diphtherieerkrankungen auf seine rigoros durchgeführten Absperrungsmassregeln zurückzuführen gewesen sei. Dem gegenüber führe ich meine eigenen Beobachtungen an, in denen die 11 gesunden Individuen mit Diphtheriebacillen nicht isolirt wurden und doch keine einzige Person die Quelle einer Diphtherieerkrankung wurde. Ich selbst habe in den vielen Wochen, in denen ich Träger von virulenten Diphtheriebacillen war, in meiner Familie weiter keine Vorsichtsmassregeln, als die der gewöhnlichen Sauberkeit angewendet, und trotzdem erkrankte niemand aus meiner Umgebung, — auch mein damals $1\frac{3}{4}$ Jahre altes Söhnchen nicht. Es zeigen diese Beobachtungen auch, wie übertrieben die Forderungen C. Fränkel's³⁵ sind, alle Träger von Diphtheriebacillen zu isoliren. Bei rigoroser Durchführung dieser Postulate würde vermuthlich der fünfte bis sechste Theil aller Menschen während längerer Zeit auf das Empfindlichste in Ausübung ihres bürgerlichen Berufes geschädigt werden — zu Gunsten einer bisher noch völlig unbewiesenen Theorie! Man kann deswegen nach meiner Meinung auch gar nicht zugeben, dass man, wie Kruse meint, mit der Annahme einer contagiösen Übertragung der Diphtherie in der ungeheuren Mehrzahl der Fälle auskommt. Trotz grösster Gelegenheit zur Contagion werden eben oft genug die infektiösen Mikroben nicht übertragen¹⁾ und, wenn sie auch übertragen werden, kommt es oft genug nicht zum Ausbruch der Erkrankung, weil die notwendigen Krankheitsbedingungen nicht völlig erfüllt sind. — Auch die Thatsache, dass namentlich bei chronischen Infektionskrankheiten Epidemien — auch in kleinerem Massstabe — nicht oder nur ganz ausnahmsweise stattfinden, wie das besonders die Geschichte der Tuberkulose und Lepra zeigt, spricht gegen die ausschliessliche Bedeutung der Mikroben. Vor allem aber bedeutungsvoll ist der Gang und die Beschränkung vieler Epidemien, wie es namentlich die Geschichte der Pest zeigt. Kein Mensch wird glauben, dass bei dem Riesenverkehr zwischen Ostasien und Europa nicht wirklich virulente Pestbacillen weiter verbreitet worden sind und trotzdem

¹⁾ Von den mit mir in häufigem persönlichem Verkehr stehenden Personen habe ich während der Zeit, in der ich Diphtheriebacillen in der Mundhöhle beherbergte, nur bei einer eine Übertragung nachweisen können. Bei derselben verschwanden aber die Diphtheriebacillen schon nach wenigen Tagen.

ist die Pest so gut wie ausschliesslich auf den Orient beschränkt geblieben.¹⁾ — Wir werden demnach die dritte Frage dahin beantworten müssen, dass auch bei Anwesenheit von infektiösen Mikroorganismen, Gelegenheit zur Übertragung und Vorhandensein von Eingangspforten Epidemien im wesentlichen nur dann zu Stande kommen, wenn eine grössere Anzahl von Individuen gleichen sonstigen, die Infektion begünstigenden Lebensbedingungen unterworfen sind.

Alle diese Auffassungen sind von Bedeutung für die praktische Hygiene, die Behandlung der Krankheiten und vor allem auch für die Immunitätsfrage. Es wäre sehr ungerecht und kurzsichtig, wenn man die günstige Wirkung der Übertreibungen der bakteriologischen Schule für das öffentliche Gesundheitswesen unterschätzen wollte. Gerade durch die Bakterienfurcht sind erst Regierungen und Gemeinden zu Massnahmen veranlasst worden, die für die öffentliche Hygiene unentbehrlich sind und auch für den Einzelnen ist die Furcht vor Ansteckung ein wirksamer Anreiz zur Reinlichkeit.

Soweit also das Bestreben, die Mikroorganismen zu vernichten, dazu führt, einen der wirksamsten Faktoren für die Entstehung von Epidemien, Schmutz und Unrath, zu beseitigen, werden auch diejenigen das Vorgehen der bakteriologischen Schule billigen und unterstützen müssen, die mit den theoretischen Voraussetzungen nicht einverstanden sind. Nur darf man nicht denken, dass das thatsächlich unerreichbare Ziel, die Pilze aus dem menschlichen Verkehr auszuschalten, die einzige Aufgabe einer verständigen Hygiene bilde und muss immer wieder betonen, dass der Wunsch, Infektionskrankheiten zu verhüten, auch erreichbar ist ohne Vernichtung der Mikroben durch Hebung des socialen und moralischen Wohlstandes der Menge. Wo aber die einseitige bakteriologische Lehre in der Jagd nach den Spaltpilzen zu Konsequenzen führt, die geeignet sind, tief in das Leben der Familie und Gemeinde einzugreifen, werden wir um so mehr ihr gegenüber treten müssen, als gerade die Bakterienfurcht einen prädisponirenden Faktor für die Entstehung und Verbreitung von Infektionskrankheiten abgeben kann. Nach unserer Meinung sind die infektiösen Mikroben, wenn wir das berühmte Gleichnis Pettenkofer's gebrauchen wollen, nicht einmal einem in den Wald geworfenen brennenden Streichholz zu vergleichen, sondern in vielen Fällen nur einem Streichholz, das sich erst unter bestimmten Umständen entzünden kann und dann wieder erst unter bestimmten Umständen einen Waldbrand verursachen wird. Ich

¹⁾ Dabei sind die Pestbakterien keineswegs so hinfällig, wie anfangs angenommen wurde; sie halten sich so lange, dass sie sehr wohl im infectionstüchtigen Zustand zu uns gelangen könnten.

kann daher auch dem Ausspruch Sticker's³⁶ nicht beistimmen, dass dort, wo ein Seuchenkeim von aussen droht, vor allem das Contagium bekämpft, abgehalten und vernichtet werden muss. Sicher ist es gut, so weit wie möglich zu verhindern, dass überhaupt Streichhölzer in den Wald geworfen werden. Da das aber trotz energischer Polizeimassregeln nicht erreichbar ist, ist es mindestens ebenso wichtig, dafür zu sorgen, dass ein fortgeworfenes Zündhölzchen möglichst wenig Schaden stiften kann. — Damit ergibt sich auch unsere Stellung zur spezifischen Therapie. Sicher ist ein Weg zur Heilung von Infektionskrankheiten darin vorgezeichnet, dass man die krankmachenden Mikroben zu vernichten versucht; aber eben so sicher ist es, dass wir von der Anbahnung dieses Weges noch sehr weit entfernt sind, und dass dieser Weg auch nicht völlig zum Ziele führen würde. Da viele Krankheiten Autoinfektionen sind, so würde bei der kolossalen Verbreitung der betreffenden Mikroben die Tötung einer bestimmten Anzahl von Mikroben nicht genügen, um für eine Reihe von Individuen die Gefahr zu beseitigen, wenn bei ihnen alle übrigen Infektionsbedingungen erfüllt sind. Da ferner alle bisherigen Versuche, Mikroben im lebenden Körper zu töten, ohne auch diesen auf das Erheblichste zu schädigen, vollkommen gescheitert sind, so ergibt sich von selbst, dass der zweite a priori zu gehende Weg, nämlich den Mikroben die Existenzbedingungen im lebenden Gewebe zu verschlechtern, der aussichtsvollere ist. D. h. wir werden bei der Verhütung und Behandlung von Infektionskrankheiten alle Mittel, die geeignet sind, die allgemeinen und lokalen Widerstände des Körpers zu stärken, selbst dann nicht vernachlässigen dürfen, wenn eine spezifische Therapie mehr Aussicht auf Erfolg haben sollte, als die derzeitigen derartigen Bestrebungen. Vor allem können diejenigen Mittel, die eventuell im Stande sind, die Vegetation von Mikroben nur zum Stillstand zu bringen (wie das vom Tuberkulin fälschlich behauptet wurde) eine völlige Heilung nie erzielen, weil im Körper ein latentes Dasein führende Mikroben jederzeit wieder deletär werden können, wenn die Existenzbedingungen für sie wieder günstiger werden. So werden wohl immer in der Behandlung der Tuberkulose die roborirenden Mittel grössere Erfolge erzielen, als die sogenannten spezifischen. Auch der Antitoxintherapie, deren Erfolge bei der Diphtherie eclatant zu sein scheinen, sich in Wirklichkeit aber erst nach Jahren beurteilen lassen werden, wird nur ein begrenztes Feld zukommen, da keineswegs alle Krankheitserscheinungen bei irgend einer Infektion Toxinwirkungen sind und, wie oben ausgeführt, mannigfache Momente für Symptome und Verlauf der Krankheit verantwortlich zu machen sind. Nur bei der Malaria scheint dem Versuch, die Mikroben direkt im Körper zu töten, gewisser Erfolg nicht versagt zu sein; dass aber z. B. Jodkali

und Quecksilber wirklich spezifische Mittel gegen Syphilis sind, in dem Sinne, dass sie die Erreger vernichten, ist noch keineswegs bewiesen.

Wenn wir uns endlich im Anschluss an die obigen Ausführungen zu einer Besprechung des Immunitätsproblems anschicken, so ist wohl ohne Weiteres klar, von welcher Wichtigkeit für die Immunitätsfrage gerade der oben skizzierte Standpunkt ist. Zu welchen unmöglichen Konsequenzen der einseitig experimentell-pathologische Standpunkt führen muss, hat sich nirgends klarer gezeigt, als im Verlauf der Erforschung des Immunitätsproblems. Als man sich daran machte, den Mechanismus und die Ursachen der Immunität zu erforschen, ging man von der klinischen Erfahrung aus, dass das Überstehen, besonders der akuten exenthematischen Infektionskrankheiten, und die Pockenschutzimpfung, wie es scheint, in der Regel eine viele Jahre dauernde Immunität hinterlässt. Jetzt ist man dahin gekommen, die Immunitätserscheinungen zu studiren bei Krankheiten, die keine Immunität hinterlassen und an Tieren, die überhaupt keine natürliche Empfänglichkeit für die betreffende Krankheit besitzen! Dass man auf diesem Wege zu manchen wichtigen und interessanten Entdeckungen gekommen ist, soll gewiss nicht geleugnet werden; aber es steht damit — wenn man kleine mit grossen Dingen vergleichen darf — ähnlich, wie mit der Entdeckung Amerika's. Columbus zog aus, den nächsten Weg nach Ostindien zu finden, und entdeckte Amerika; so fand auch Behring auf der Suche nach den Ursachen der Immunität die Serumtherapie. Den Weg zur Erklärung der Immunität entdeckte er ebensowenig, wie Columbus den Seeweg nach Ostindien. — Es ist geradezu erstaunlich, dass man den Versuch zu einer allgemeinen Theorie der Immunität bereits machen konnte, bevor man überhaupt genauer untersucht hatte, bei welcher Art von Krankheiten überhaupt Immunität zurückbleibt. Es ist daher ein nicht zu unterschätzendes Verdienst von A. Gottstein³⁷, neuerdings die Frage zur Diskussion gestellt zu haben ob überhaupt in allen den Fällen, wo scheinbar erworbene Immunität vorliegt, von wirklicher Immunität die Rede sein kann. Gottstein ist dabei zu dem Resultat gekommen, dass eigentlich nur für Pocken und Masern das Vorhandensein einer erworbenen Immunität wahrscheinlich gemacht ist und er betont noch, dass auch in diesen Fällen die Annahme, dass die spezifische Erkrankung und die von ihr gesetzten Veränderungen die Immunität bewirke, des Beweises noch völlig entbehre. Wenn ich auch Gottstein hierin nicht ganz folgen kann, so halte ich doch Folgendes für sicher: 1. Bedarf es noch weiterer genauer klinischer und statistischer Studien, um festzustellen, welche Erkrankungen des Menschen überhaupt Immunität zurücklassen. 2. Sprechen sicher die jetzt vorliegenden That-sachen dafür, dass alle diejenigen Erkrankungen, bei denen es nur zu

beschränkter lokaler Wucherung der Mikroben kommt, keine Immunität hinterlassen (Diphtherie, Cholera, Tetanus, Pneumonie). 3. Ist es a priori klar, dass eine erworbene Immunität nicht auf einer spezifischen Veränderung zu beruhen braucht, sondern zufälliger Natur sein kann, indem bei einer zweiten Infektion irgend eine der zum Zustandekommen der Infektion nöthigen Bedingungen gerade augenblicklich nicht vorhanden ist. Gerade in der Konstatirung der Thatsache, dass Ausbruch und Verlauf einer Infectiouskrankheit von mannigfachen Bedingungen abhängig ist, sehe ich auch den grossen Fortschritt für die Immunitätslehre. Die Erkenntnis von der Bedeutung der wechselnden Zustände des Organismus für die Entstehung der Infektionen beraubt die Immunitätserscheinungen zum Theil ihres mystischen Zaubers. Wir werden uns, wenn wir sehen, dass trotz Infektionsgelegenheit aus einer grösseren Anzahl von Individuen nur eine beschränkte Zahl erkrankt oder ein Individuum, das eine bestimmte Krankheit glücklich überstanden, bei erneuter Infektionsmöglichkeit nicht wieder erkrankt, oft genug damit begnügen müssen, festzustellen, dass eben nicht alle Infektionsbedingungen erfüllt waren, ohne jedoch im Stande zu sein, in jedem Falle anzugeben, welche Infektionsbedingung fehlte; ebenso, wie wir auch nicht angeben können, warum dieser in der Schlacht von der tödtlichen Kugel verschont blieb, jener aber nicht. Einseitig aber wäre es — und dazu verführte vor allem das Ergebnis der Thierexperimente — anzunehmen, dass das Ausbleiben der Infektion unter allen Umständen in bestimmten Eigentümlichkeiten des der Infektion ausgesetzten Individuums liegen müsse. Ich betone somit auf's Neue, wie ich das schon vor 8 Jahren gethan, dass das Streben, die angeborene und erworbene Immunität einheitlich zu erklären, ein verfehltes ist; vielmehr liegen hier die allerverschiedensten Möglichkeiten vor und alle die sinnreich ausgedachten Theorien, mögen sie nun humoral- oder cellular-pathologisch sein, können dem Vorwurf der Einseitigkeit nicht entgehen.

Nun könnte man freilich einwenden, dass uns vor Allem die nach Schutzimpfung eintretende Immunität interessirt und hier doch an dem causalen Zusammenhang nicht zu zweifeln, für diese Art der Immunität somit auch eine einheitliche Erklärungsweise möglich sei. Dieser Standpunkt wird ja namentlich von Buchner³⁸ vertreten, der zwischen der natürlichen Resistenzfähigkeit und der specifischen Immunität unterscheidet. Erstere soll im Wesentlichen durch die baktericiden, letztere mehr durch die antitoxischen Eigenschaften des Blutserums ihre Erklärung finden. Dieser Auffassung hat sich auch Ziegler³⁹, der im Übrigen in der neuesten Auflage seines Lehrbuches mehr als bisher die Mannigfaltigkeit der Ursachen der Immunität betont, angeschlossen, indem er als die Hauptschutzkräfte des normalen Organismus nur die baktericiden Stoffe des

Blutes bezeichnet, die erworbene Immunität aber auf die Anwesenheit bestimmter chemischer Substanzen zurückführt, welche entweder für die betreffende Bakterienart giftig sind oder die Wirksamkeit der von ihnen gebildeten Produkte aufheben. Wer überhaupt die bacteriologische Litteratur, so weit sie sich irgend auf das Immunitätsproblem verlässt, näher durchsieht, wird leicht erkennen, dass gerade die baktericiden und antitoxischen Eigenschaften des Blutserums dazu herhalten müssen, ausschliesslich die Widerstandsfähigkeit und Immunität zu erklären, und dass mit ihnen fast allgemein als einem Dogma gerechnet wird. Daran hat auch weder der Widerspruch von Metschnikoff⁴⁰ und mir^{40a}, noch der von Baumgarten und selbst von Behring⁴¹ irgend etwas geändert; es wird vielmehr von den baktericiden und antitoxischen Eigenschaften des Serums, als einer sehr bequemen Formel, ausgiebigster Gebrauch gemacht, als ob man es mit einer der gesichertsten Thatsachen der Medicin zu thun hätte. Thatsächlich sind jedoch die Grundlagen der Lehre von den baktericiden Eigenschaften des Blutserums ausserordentlich schwache und das zwingt mich, trotzdem ich es eigentlich schon seit längerer Zeit aufgegeben habe, in diesem Punkte der einflussreichen Majorität Opposition zu machen, nochmals auf die ganze Frage zurückzukommen. — Bei den Anhängern der Lehre von der Bedeutung der bakterientötenden Eigenschaften des Blutserums für die Immunität trifft man vielfach die irrige Auffassung, als ob die Thatsache, dass der lebende Tierkörper oft genug erhebliche Mengen pathogener Spaltpilze zu vernichten vermag, für die Frage beweiskräftig sei. Dass thatsächlich in den Geweben, dem Blute und Säften selbst empfänglicher Tiere zahlreiche Spaltpilze unschädlich gemacht werden, ist gerade von mir oft genug hervorgehoben und experimentell bewiesen worden; das gilt selbst von solchen Tieren, die man für sehr empfänglich für Milzbrand und Tuberkulose hält, wie Kaninchen, denen man ganz ungeheure Mengen von Milzbrand- und Tuberkelbacillen in die Blutbahn injiciren kann, ohne dass die »spezifische« Krankheit zum Ausbruch kommt. Es ist aber hierbei weder bewiesen, dass die Mikroben überhaupt vernichtet werden, noch dass diese angebliche Abtötung von dem »zellfreien« Blutserum geleistet wird; denn es giebt bekanntlich in dem lebenden Tierkörper kein zellfreies Blutserum, wie es überhaupt willkürlich ist, das lebende Blut in seine einzelnen Componenten zerlegen zu wollen. Deswegen dürfte die Lehre von den baktericiden Eigenschaften des Blutserums nur dann angenommen werden, wenn es gelänge, eine Übereinstimmung zwischen der Widerstandsfähigkeit eines Tieres und der Höhe der extravasculären Fähigkeit des Blutes, Bakterien zu vernichten, nachzuweisen. Das ist bekanntlich bisher keineswegs gelungen und die Einwendungen, die vor allem von Buchner⁴², Bonaduce⁴³ und Kruse⁴⁴

gegen meine bisherigen Ausführungen gemacht sind, sind, wie ich gleich zeigen werde, keineswegs geeignet, meine Opposition zu erschüttern. Die Gründe, welche zuerst von mir, später von vielen anderen gegen die Bedeutung der baktericiden Eigenschaften des Blutserums für die Resistenzfähigkeit angeführt sind, sind kurz folgende: 1. Sehr resistente Tiere besitzen oft keine, wenig widerstandsfähige dagegen erhebliche bakterientötende Eigenschaften. 2. Die bakterientötende Eigenschaft des extravasculären Blutserums ist erheblich grösser, als die des cursirenden Blutes beim gleichen Tiere.

Beide Punkte hat vor allem Buchner zu widerlegen versucht. Ad 1 hat er neuerdings angeführt — und es wird ihm von zahlreichen Autoren gläubig nachgedruckt —, dass die Versuche von Denys und Kaisin⁴⁵ das bedeutsame Ergebnis gehabt hätten, dass bei solchen widerstandsfähigen Tieren (Hunden, Kaninchen), deren Blutserum an und für sich keine oder wenige baktericide Eigenschaften besitzt, bakterientötendes Vermögen auftritt, sobald das Tier mit pathogenen Bakterien geimpft wird. Weder Buchner, noch andere Autoren, die Denys und Kaisin citiren, scheinen die Versuche nachgeprüft zu haben; ja es ist mir sogar zweifelhaft, ob den meisten deutschen Autoren die Arbeit von Denys und Kaisin anders als im Referat bekannt geworden — sonst wäre es wohl kaum verständlich, wie dieser Arbeit eine so hervorragende Bedeutung beigemessen werden kann. Als ich — veranlasst durch Buchner's Citat — den erwähnten Aufsatz in der »Cellule« durchlas, war ich im höchsten Grade überrascht darüber, dass die zum Vergleich herangezogenen Zahlen sich niemals auf ein und dasselbe, sondern auf ganz verschiedene Tiere beziehen. — Auch die Ungenauigkeit der Angaben ist auffallend, so wird z. B. meistens nicht genau angegeben, wie viel Stunden nach der Milzbrandinfektion den Tieren Blut entzogen wurde, sondern nur mehrfach angegeben »les lapins, se trouvaient au début de l'invasion; les bacilles étaient très rares dans le sang«. Sehr interessant ist es auch, dass Denys und Kaisin, obgleich ihre Versuche scheinbar das entgegengesetzte Ergebnis hatten, wie meine eigenen, sich in voller Übereinstimmung mit mir wähnen und ausdrücklich erklären, dass sie die Resultate meiner Versuche bestätigen könnten. — Ich nehme an, dass den geehrten belgischen Autoren meine diesbezüglichen Arbeiten nur aus mangelhaften Referaten bekannt geworden sind. — Denys und Kaisin gingen derartig vor, dass sie Kaninchen mit Milzbrand impften und dann einige Zeit später, es scheint, dass das meistens 24—48 Stunden später war, das Blut auf bakterientötende Eigenschaften gegenüber Milzbrandbacillen untersuchten und darauf die gefundenen Zahlen mit denen von irgend einem normalen (nicht geimpften) Kaninchen verglichen! Die Resultate, die

sie dabei erhielten, waren nicht einmal glänzende. In Versuch 24 finden wir z. B. folgende Angaben.

Bei dem Kontrol- (normalen) Kaninchen sinkt die Anzahl der Milzbrandbacillen innerhalb 6 Stunden von 3690 auf 1176, bei dem geimpften Tiere von 3234 auf 30, nach 24 Stunden heisst es beim normalen Kaninchen »culture serré«, und beim geimpften »culture moins serré«; eine höchst ungenaue Angabe. In Versuch 26 sinkt beim Kontrolltier die Zahl der Bacillen innerhalb 6 Stunden von 1920 auf 6, beim geimpften Tiere von 1600 auf 15 d. h., man könnte eigentlich beim Kontrolltier von stärkeren bakterientötenden Eigenschaften sprechen; nur in Versuch 26 sprechen die Zahlen einigermassen zu Gunsten der These, indem hier bei dem geimpften Tiere die Zahl der Bacillen von 36100, bzw. 12000 rasch auf 0 sinkt, beim Kontrolltier dagegen nur eine Verminderung von 18300 auf 6400 eintritt; endlich fehlt es aber selbst bei Denys und Kaisin nicht an Angaben gegentheiliger Befunde; so dass sie selbst schreiben: »nous devons pourtant convenir, que cet accroissement nous a fait défaut trois fois.« — Es liegt auf der Hand und bedarf kaum näherer Begründung, dass die sämtlichen Versuche von Denys und Kaisin nichts beweisen, weil die ganze Versuchsanordnung eine unzweckmässige war. Seitdem die ausserordentlich zahlreichen Versuche vieler Autoren gezeigt haben, dass gerade bei Kaninchen die Höhe der bakterientötenden Eigenschaften individuell äusserst verschieden ist, ist es unmöglich, Vergleichswerte anders als an den gleichen Individuen zu gewinnen. Das, was Denys und Kaisin beweisen wollten, konnte nur in der Weise gemacht werden, dass sie bei einem und demselben Kaninchen die Höhe der bakterientötenden Eigenschaften zunächst vor und dann nach der Impfung feststellten; den beiden Autoren würde dieser Versuchsmodus wohl auch kaum entgangen sein, wenn sie meine Versuche über die betr. Frage im Original eingesehen hätten. Meine Versuche, die ausschliesslich an den gleichen Individuen vorgenommen waren, hatten nämlich das Resultat gehabt, dass die bakterientötenden Eigenschaften bei Kaninchen im Laufe der Infektion keineswegs stärker werden, sondern im Gegenteil allmählich ganz erlöschen. Weitere allerdings mit häufigen Unterbrechungen durch 7 Jahre fortgesetzte Untersuchungen haben nun freilich meine früheren Resultate z. T. etwas modifiziert, niemals haben sie dagegen ein Resultat im Sinne der Denys-Kaisinschen-Buchnerschen Behauptungen gezeigt. Ich will hier nur eine Anzahl von Versuchen näher mitteilen. Die Versuchsanordnung war wie früher derartig, dass bei Kaninchen zunächst vor der Milzbrandimpfung und dann verschiedene Zeit nach der Impfung bei den gleichen Individuen die baktericide Fähigkeit des Serums festgestellt wurde.

Versuche aus dem Jahre 1892.

	sofort	nach 1½ Std.	nach 2¾ Std.	nach 4 Std.	nach 6 Std.	nach 24 Std.
Kan. 3, vor der Impfung mit Milzbrand	2486	1830	1540	1109	680	3588
8 Std. n. d. Impf. m. Milzbr.	2690	1730	1520	1040	750	3460
20 " " " " "	2210	1804	1610	1120	800	5620
36 " " " " "	2566	1920	1710	1340	1120	4800

Tod des Tieres 47 Std. nach der Impfung.

	sofort	nach 1 Std.	nach 2¼ Std.	nach 4 Std.	nach 5 Std.	nach 24 Std.
Kan. 5, unmittelb. v. d. Milzbrandimpfung	1260	610	340	150	22	806
10 Std. nach d. "	1450	780	410	180	40	1250
24 " " " "	1380	940	530	220	250	3480
36 " " " "	1510	1040	690	308	490	4888

Tod des Tieres 52 Std. nach der Impfung.

Versuche aus den Jahren 1894 und 1895.

	sofort	nach 1½ Std.	nach 3 Std.	nach 4 Std.	nach 6½ Std.	nach 24 Std.
Kan. 2, unmittelb. v. d. Milzbrandimpfung	4860	860	210	40	0	0
9 Std. nach d. "	5300	920	280	20	0	0
21 " " " "	4268	1820	910	820	630	2892
38 " " " "	4980	3450	2986	0	2886	6480

Tod des Tieres 68 Std. nach der Impfung.

	sofort	nach 1¼ Std.	nach 2½ Std.	nach 4¼ Std.	nach 6 Std.	nach 26 Std.
Kan. 6, unmittelb. v. d. Milzbrandimpfung	6596	1860	480	68	2	0
7 Std. nach d. "	5860	1544	0	90	0	0
22 " " " "	6230	2420	820	140	12	20
40 " " " "	6440	2210	750	0	4	0

Tod ca. 72 Std. nach der Impfung.

	sofort	nach 1 Std.	nach 2 $\frac{1}{4}$ Std.	nach 3 $\frac{3}{4}$ Std.	nach 5 $\frac{1}{2}$ Std.	nach 24 Std.
Kan. 10, unmittelb. v. d. Milzbrandimpfung	1640	1240	860	640	1080	4460
8 Std. nach „	1580	1420	1640	1520	1380	4932
20 „ „ „	1622	1680	2140	2680	3450	8940
36 „ „ „	1564	1820	2864	4320	4400	10450

Tod ca. 64 Std. nach der Impfung.

	sofort	nach 3 $\frac{1}{4}$ Std.	nach 2 Std.	nach 3 $\frac{1}{2}$ Std.	nach 5 $\frac{1}{2}$ Std.	nach 26 Std.
Kan. 11, unmittelb. v. d. Milzbrandimpfung	1450	1080	865	680	820	4860
12 Std. nach „	1620	1680	1820	1840	2064	6420
24 „ „ „	1540	1720	1864	2084	2866	10820
32 „ „ „	1488	1644	1852	2368	4463	20466

Tod ca. 48 Std. nach der Impfung.

Versuche aus den Jahren 1896—1898.

	sofort	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 3 Std.	nach 5 Std.	nach 24 Std.
Kan. 1, unmittelbar vor der Impfung .	3845	2468	1280	684	140	850
20 Std. nach der Impfung . .	4024	2280	1430	840	360	2140
38 „ „ „ „ . .	3790	2580	1360	750	220	1486

Tod nach ca. 80 Stunden.

	sofort	nach 1 Std.	nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	nach 4 Std.	nach 6 Std.	nach 24 Std.
Kan. 4, unmittelbar vor der Impfung mit Milzbrand	8694	5380	2864	1268	840	4560
8 Std. nach der Impfung . .	8434	6864	3124	1536	748	3680
24 „ „ „ „ . .	8932	6932	3244	1683	802	3840
35 „ „ „ „ . .	8980	6484	3028	1542	728	3792

Tod 68 Stunden nach der Impfung.

In den übrigen Versuchen, die ich nicht näher anführe, war das Resultat ein ähnliches; nur gelang es nicht jedesmal eine annähernd gleiche Zahl von Milzbrandbacillen zur Aussaat zu bringen, so dass ich diese Versuche als weniger beweisend betrachte. Aus den anderen geht aber mit Sicherheit folgendes hervor: 1. Meine frühere Angabe, dass bei Kaninchen im Verlaufe der Milzbrandinfektion die bakterientötenden Eigenschaften vollständigerlöschen, hat sich nicht völlig bestätigt; es scheint vielmehr dieser Satz nur für solche Tiere zu gelten, bei denen das bakterientötende Vermögen des Serums kein sehr grosses ist (vergl. Kan. 5 [1892], 10 u. 11 [1894/95]). 2. In keinem Falle wurde während der Infektion eine Zunahme der bakterientötenden Eigenschaften festgestellt; vielmehr ergab sich auch hier eine auffällige Konstanz des baktericiden Vermögens. — Sehr eklatant sind in diesen Beziehungen vor allem die Versuche Kan. 2 und 6, auch 1 und 4. Wenn bei Kan. 4 (1897) eine geringe Zunahme der baktericiden Eigenschaften vorhanden zu sein scheint — im Anfang beträgt das baktericide Vermögen 7851 Herde in 6 Stunden, 35 Stunden nach der Infektion in der gleichen Zeit 8252 Bacillen — so liegen bekanntlich derartige geringe Schwankungen innerhalb der durch die ganze Untersuchungsmethode bedingten Fehlerquellen. — Fast noch eklatanter als bei Kaninchen sind die Versuchsergebnisse bei Hunden. Die Versuchsanordnung war dieselbe; die Blutentziehung geschah, wie bei den Kaninchen, aus den Carotiden und beiden Femorales.

Versuch vom 20. November 1893.

	sofort	nach 11½ Std.	nach 3 Std.	nach 4 Std.	nach 6 Std.	nach 28 Std.
Hund 1, unmittelbar vor der Impfung mit Milzbrandsporen	2860	2402	2208	2940	3880	unzählig
8 Std. nach der Impfung . .	2684	2534	2604	2886	4563	„
26 „ „ „ „ . .	3042	3220	3104	4120	6983	„

In der Zeit waren die Milzbrandsporen an der Impfstelle zu schönen Bacillen ausgewachsen; schon nach 8 Stunden erhebliche Leukocytenauswanderung und Phagocytose, die im Verlaufe der ersten 3 Tage zunimmt. Das Tier bietet ausser den Veränderungen an der Impfstelle keine Krankheitssymptome dar; keine Temperatursteigerung, Fresslust unverändert. Das Tier bleibt am Leben.

Versuch vom 24. November 1893.

	sofort	nach 1 Std.	nach 2 $\frac{1}{4}$ Std.	nach 3 $\frac{1}{2}$ Std.	nach 5 Std.	nach 24 Std.
Hund 2, kurz vor der Impfung mit Milzbrandsporen	1684	1240	1086	1482	2864	42386
10 Std. nach der Impfung .	1746	1520	1396	1820	3412	38984
28 " " " " .	1624	1336	1102	1524	2983	41532
51 " " " " .	1712	1382	1146	1708	2924	40886

Die Sporen wachsen rasch zu Bacillen aus, ausgeprägte Leuko- und Phagocytose. Nach ca. 98 Stunden stirbt das Tier an Milzbrand.

Versuche aus den Jahren 1896—1898.

	sofort	nach 1 $\frac{1}{2}$ Std.	nach 3 Std.	nach 5 Std.	nach 6 Std.	nach 28 Std.
Hund 4, kurz vor der Impfung mit (Jan. 1896) Milzbrandsporen	2028	2004	2686	3864	5680	unzählig
9 Std. nach der Impfung .	1984	1872	2736	3944	5248	"
34 " " " " .	2102	2124	3084	4644	6384	"
59 " " " " .	1924	1968	2864	3972	5438	"

Die Sporen wachsen nicht zu Bacillen aus; geringe Leukocytose und Phagocytose; das Tier bleibt völlig gesund, erweist sich auch bei späteren Impfungen als völlig resistent gegen Milzbrand.

	sofort	nach 1 Std.	nach 2 $\frac{1}{2}$ Std.	nach 4 Std.	nach 5 $\frac{1}{2}$ Std.	nach 26 Std.
Hund 6, kurz vor der Impfung mit (Mai 1896) Milzbrandsporen	1248	1046	984	1368	1856	12468
8 Std. nach der Impfung .	1356	1242	1198	1402	1886	14986
32 " " " " .	1196	1084	1236	1394	1866	13927

Die Sporen wachsen schon nach 4 Stunden zu Bacillen aus; mäfsige Leuko- und Phagocytose; noch nach 8 Tagen an der Impfstelle virulente Bacillen nachweisbar; Tier nicht krank, bleibt am Leben.

	sofort	nach 1 Std.	nach 2 Std.	nach 4 Std.	nach 6 Std.	nach 24 Std.
Hund 8, unmittelbar vor der Impfung (Juni 1897) mit Milzbrandsporen . .	2644	2582	2602	3892	5684	unzählg
10 Std. nach der Impfung	2582	1964	2142	2948	4683	,
24 „ „ „ „	2654	2342	2268	3212	5438	,
48 „ „ „ „	2742	2651	2863	4052	5783	,

Die Sporen wuchsen rasch zu Bacillen aus und diese vermehrten sich üppig; die entzündlichen Veränderungen an der Impfstelle geringer, wie bei den anderen Tieren; ziemlich starkes Oedem. Das Tier erscheint vom zweiten Tage an krank; ist niedergeschlagen, Fresslust vermindert; starker Durst; etwas Fieber (bis 40,5 °). Vom vierten Tage erholt sich das Tier; bleibt am Leben.

Diese Versuche zeigen von neuem, dass das Blutserum von Hunden irgendwelche nennenswerte baktericide Eigenschaften nicht zu besitzen braucht, gleichviel, ob die Einzelindividuen für Milzbrand empfänglich, relativ oder absolut immun sind. Ganz besonders interessant ist in dieser Beziehung der Vergleich zwischen dem Versuch 2 und 4; im Serum vom Hund 2 verminderten sich die Bacillen innerhalb 2½ Stunden um ca. 600, in dem vom Hund 4 war dagegen von einer Verminderung der Bacillenzahl überhaupt kaum etwas nachweisbar; man hätte demnach annehmen müssen, dass Hund 2 widerstandsfähiger wäre, wie Hund 4; ganz im Gegenteil erwies sich aber Hund 2 als empfänglich für Milzbrand — er starb nach 4 Tagen an der Krankheit; Hund 4 war dagegen so immun, dass die Sporen nicht einmal zu Bacillen auswuchsen.

Obgleich also unsere verschiedenen Versuche die verschiedensten Grade der Empfänglichkeit für Milzbrand aufweisen, sind doch die Unterschiede in dem baktericiden Vermögen ungemein geringe. Von einer Vermehrung der baktericiden Eigenschaften des Serums während der Infektion mit Milzbrandbacillen ist nie etwas zu merken; am ehesten könnte man etwas derartiges noch in Versuch 8 finden, wo vor der Impfung die Zahl der Bacillen nur um 62, 10 Stunden nach der Impfung jedoch um 628 abnimmt; aber derartige Unterschiede sind zu gering und können auf Zufälligkeiten beruhen, wie das genaue Studium unserer Tabellen zeigt. Als sicheres Ergebnis unserer Versuche an Kaninchen und Hunden finden wir vielmehr, dass die bakterientötenden Eigenschaften des Serums eine auffallende Constanz und Gleichmässigkeit bewahren und auch durch »spezifische«

Einflüsse nur in geringem Grade modifizierbar sind. Es steht das völlig in Übereinstimmung mit den Befunden, die Dr. Rosatzien in dem zweiten Aufsatz dieses Buches mitgeteilt hat, die um so wichtiger sind, als sie sich auf mannigfaltig variierte Versuchsreihen stützen. — Ich hoffe, dass man nach Mitteilung dieser Versuchsergebnisse aufhören wird, die wegen ihrer Versuchsanordnung völlig unbeweisenden Experimente von Denys und Kaisin gegen mich auszuspielen.

ad 2. Ich wende mich nun zu der zweiten Gruppe von Einwendungen, die von Bonaduce, Kruse, Buchner u. a. gegen mich gemacht worden sind. Diese Einwendungen richten sich gegen meine Behauptung, dass in vielen Fällen im lebenden Körper des Kaninchens viel weniger Milzbrandbacillen getötet werden, als das extracelluläre Blutserum anzeigt. Bonaduce hat einerseits meine Berechnungsart bemängelt, andererseits hervorgehoben, dass die baktericiden Eigenschaften temporären Schwankungen unterworfen seien und daher der Widerspruch zwischen intra- und extravasculärer Abtötung resultieren könne. Was den letzten Punkt anbetrifft, so brauche ich nur auf meine obigen Tabellen und die Versuche Rosatzien's hinzuweisen, die im Grossen und Ganzen eine überraschende Konstanz der baktericiden Eigenschaften ergaben. Was den Berechnungsmodus anbetrifft, so meint Bonaduce, wenn von einer Einsaat von 5936 Bacillen in's Serum nach 3 Stunden nur noch 942 Bacillen übrig wären, so beweise das nicht, dass das Serum über 5000 Bacillen unter allen Umständen abtöte, sondern das gelte nur bei einer Einsaat von ca. 6000 Bacillen; bei einer Einsaat von 5000 würde auch noch ein Rest zurückbleiben. Das kann wohl zugegeben werden, beweist aber für die von mir gelieferten Beispiele relativ wenig. Auch die eigenen Beispiele von Bonaduce beweisen nicht eine völlige Übereinstimmung zwischen dem intravasculären und extravasculären Vermögen des Serums, und zwar vor allem deswegen, weil wir nicht diejenigen Zahlen von Milzbrandbacillen kennen lernen, denen die Tiere erlegen wären, sondern meistens nur die, welche sie noch ertrugen. Wenn also z. B. Tier XXI in einem Platinoeseninhalt 4452 Milzbrandbacillen vernichtete, d. h. in 1 ccm ca. $\frac{1}{4}$ Million Bacillen¹⁾, so ist es nicht auffällig, wenn das Tier eine intravenöse Injektion von 190,000 Bacillen vertrug, d. h. nur ca. 2500 Bacillen in 1 Cubikcentimeter Serum vernichtete. Umgekehrt giebt aber Versuch XXV und XXVI eine Bestätigung meiner Angaben. 1 ccm des extravasculären Serums vernichtete ca. 300,000 Bacillen; 1 ccm des intravasculären Serums vermochte aber nicht 35,000 Bacillen zu vernichten; in Versuch XXVI

¹⁾ Ein Platinoeseninhalt ist ungefähr der fünfzigste Theil eines Cubikcentimeters $50 \times 4452 = 222,600$.

ist der Unterschied fast noch grösser. Hier wurden von 1 ccm extravasculären Serums 66,000 Bacillen getödtet, von 1 ccm intravasculären aber nicht einmal 200 Bacillen. — Weitere Versuche von mir haben im Wesentlichen meine alten Angaben bestätigt, nur bei einigen sehr resistenten Tieren war eine gewisse Übereinstimmung zwischen extra- und intravasculärem Abtödtungsvermögen vorhanden. Am eclatantesten waren die Resultate bei solchen Versuchen, in denen die Gesamtmenge der in's Serum eingebrachten Bacillen vernichtet wurde.

Ich führe daher nur diese Versuche an.

Einsaat der Bacillen n. 2 Std. n. 3 Std. n. 24 Std.

Kan. 6.	584	56	0	0	Erliegt 2 Tage später einer intravenösen Impfung mit 620 Bacillen, das heisst nach Bonaduce's Rechnung 18 Bacillen auf 1 ccm Serum.
in 1 ccm Serum wurden 29,200 Bacillen getödet.					

	Einsaat der Milzbrandbacillen	nach 2 Std.	nach 6 Std.	nach 24 Std.	
Kan. 7.	448	0	0	0	Tier erliegt 3 Tage später einer intravenösen Injection von 982 Bacillen; vernichtet also nicht 22 Bacillen im ccm Serum.
in 1 ccm Serum 22400 Milzbrandbacillen vernichtet					
Kan. 9.	832	98	0	0	Tier erträgt 3 Tage später eine intravenöse Injektion von 1040 Bacillen; (25 Bacillen im ccm.), erliegt 14 Tage später einer Injektion von 3642 Bacillen, d. h. 1 ccm intravasculäres Serum vernichtet nicht 70 Bac.
1 ccm extravasculäres Serum vernichtet 41600 Bacillen.					

Diese 3 Beispiele zeigen den Gegensatz zwischen intra- und extravasculärer Vernichtungsfähigkeit in exquisitester Weise, da sie selbst gegenüber den Einwendungen von Bonaduce als stichhaltig angesehen werden müssen. — Gegenüber den Thatsachen ist auch von Buchner und Kruse auf andere Einwendungen grösseres Gewicht gelegt worden. Buchner (und vorher schon R. Stern) hat nämlich gemeint, dass bei intravenöser Injektion die Bacillen nicht völlig gleichmässig verteilt würden und es deshalb vorkommen könne, dass an einer Stelle ein grösserer Complex von Bacillen liegen bliebe, der nicht mit genügenden Serummengen in Berührung käme. Ich brauche bezüglich dieses Punktes nur auf die Ausführungen Rosatziens auf Seite 100—101 zu verweisen, und will hier nur noch folgende Versuche anführen. Einem Kaninchen (10), dessen extravasculäres Serum 31 200 Milzbrandbacillen in 1 ccm vernichtet hatte, werden nach 2 Tagen 1246 Milzbrandbacillen in die Vena jugularis injicirt und dem Tiere vier Stunden später ungefähr die Hälfte der Milz extirpirt. Das Tier starb nach 3½ Tagen an Milzbrand. Die mikroskopische Untersuchung der extirpirten Milzhälfte ergab nun, dass nirgends Milzbrandheerde in den Capillaren vorhanden waren, sondern überall nur ganz vereinzelt Milzbrandbacillen lagen,

so dass ihre Auffindung grosse Schwierigkeiten verursachte. Also auch dieser Einwand von Buchner, dem sich Kruse angeschlossen, scheint mir, soweit wie möglich, widerlegt. Denn freilich kann ja durch die Untersuchung der exstirpirten Milzhälfte nicht ausgeschlossen werden, dass nicht etwa in der restirenden Hälfte oder dem Knochenmark kleine Heerde von Bacillen liegen blieben. Aber dagegen spricht eben doch im allgemeinen unsere Kenntniss von der Verteilung corpusculärer Elemente im Gefässsystem. — Was bleibt nun noch übrig zum Beweise der Annahme, dass die baktericiden Stoffe des Serums die natürliche Widerstandsfähigkeit zu erklären im Stande seien? Höchstens noch die Angaben von M. Hahn⁴⁶, Jacob u. a., dass bei Hunden durch Hyperleukocystose die baktericiden Eigenschaften des Blutserums erhöht und vielfach auch durch den gleichen Vorgang die Widerstandsfähigkeit der Tiere erhöht würde. Diese Thatsache könnte aber nur dann einigermaßen beweiskräftig sein, wenn der Nachweis gebracht würde, dass die Erhöhung der baktericiden Eigenschaften ungefähr parallel wäre der Erhöhung der Widerstandsfähigkeit. Dieser Nachweis steht, so viel ich die Litteratur kennen gelernt habe, bis jetzt vollständig aus. Somit scheinen mir die Dinge heute so zu liegen, dass für die Bedeutung der baktericiden Eigenschaften des Serums für die Widerstandsfähigkeit von Tieren irgendwelche beweiskräftige Thatsachen überhaupt noch nicht vorliegen, dagegen aber mannigfache werthvolle Thatsachen sprechen. Ich will hier nicht die zahlreichen älteren Erfahrungen rekapituliren, sondern nur noch einige, mir neuerdings aufgefallene hinzufügen.

Impft man Frösche mit grossen Mengen von Tuberkelbacillen unter die Haut, tötet sie nach 11—14 Tagen und bringt fein zerschnittene Teile zahlreicher Organe des Tieres (Lunge, Milz, Leber, Nieren, Herz etc.) einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle, so ergiebt sich, wenn man 6—8 Wochen später das Meerschweinchen tödtet, dass die Tuberkelbacillen ihre Virulenz oder Lebensfähigkeit eingebüsst haben müssen; mikroskopisch finden sich in den Froschorganen erhebliche Mengen von Tuberkelbacillen. Vermischt man nun aber einen Tropfen Lymphe desselben Thieres in der feuchten Kammer mit einer Spur Tuberkelbacillenkultur, so erweist sich bei vorsichtiger Aufbewahrung selbst nach 14 Tagen bis 3 Wochen die Tuberkelbacillenkultur noch als lebensfähig und virulent. — Injicirt man grossen Kaninchen ungeheure Mengen von Tuberkelbacillen (bis 1 ccm Kulturschwemmung) direkt in die Carotis, so ist man oft erstaunt, wenn man nach 14 Tagen bis 3 Wochen das Tier tötet oder ihm eine Niere exstirpirt, zu sehen, dass es nirgends zu Tuberkeleruptionen gekommen ist, auch Tuberkelbacillen nirgends mehr oder nur vereinzelt in den Organen nachweisbar sind. Wir müssen daraus schliessen, dass im lebenden Blute von Kaninchen

wahrhaft kolossale Mengen von Tuberkelbacillen vernichtet werden können. Impft man dagegen in das extravasculäre Blutserum desselben Tieres Tuberkelbacillen, so ist ein Zugrundegehen der Bacillen in keiner Weise, geschweige denn in gleichem Masse, wie im Thierkörper bemerkbar. — Ich bezweifle trotzdem nicht, dass es mal Fälle geben kann, in denen Höhe der baktericiden Eigenschaften des Serums und Widerstandsfähigkeit gegen eine bestimmte Bakterienkrankheit besser in Uebereinstimmung stehen, als bis jetzt bekannt. Aber selbst für diesen Fall, ja selbst für die unwahrscheinliche Möglichkeit, dass die grosse Anzahl unsrer Gegengründe sich als völlig unstichhaltig erwiesen, würde eine vollständige Analyse der Dinge ergeben, dass der causale Zusammenhang zwischen baktericiden bzw. antitoxischen Eigenschaften des Serums und der Resistenz des betreffenden Tieres nicht erwiesen ist. Und zwar aus dem einfachen Grunde, weil bei dem natürlichen Infektionsmodus in den meisten Fällen das Blutserum gar nicht dazu kommen würde in Action zu treten. Wir wissen, dass z. B. bei der Diphtherie, beim intestinalen Milzbrand, bei der Cholera und der Pneumonie die Vermehrung der Mikroben an der äusseren oder inneren Oberfläche der Organe stattfindet, d. h. dort, wo selbst von Gewebsflüssigkeit nur minimale Mengen hingelangen, die baktericiden Eigenschaften des Serums also so gut wie gar nicht in Action treten können. Nun liegen, soweit wir wissen, bei immunen Tieren die Verhältnisse so, dass eine Vermehrung der an der Organoberfläche befindlichen Mikroben überhaupt nicht eintritt oder nach kurzer Zeit sistirt. Bringt man z. B. Meerschweinchen und weissen Mäusen Milzbrandsporen in den Darmtractus, so wachsen zwar an der Darmoberfläche die Sporen zu Bacillen aus, irgend eine Erkrankung, geschweige denn allgemeiner Milzbrand tritt aber nicht ein; ähnliches gilt für die pulmonale Infektion. Alles Fälle, wo in eklatantester Weise andere Faktoren als die baktericiden Eigenschaften des Serums in Action treten müssen. Fast noch auffallender liegt es mit den antitoxischen und agglutinirenden Eigenschaften; im Antidiphtherieserum (Heilserum) können sich die Diphtheriebacillen recht gut vermehren; da nun im immunen und immunisirten Tiere überhaupt keine Vermehrung von Diphtheriebacillen stattfindet, so kann dieser Umstand nicht durch die Antitoxine hervorgebracht sein. Typhusbacillen werden im Serum auch solcher Menschen in erheblicher Weise agglutinirt, die noch schwer krank am Typhus darniederliegen und vielleicht sogar daran zu Grunde gehen. So könnte man die Beispiele leicht häufen, die zeigen, dass die Immunität sich vielfach an Orten entscheidet, wo das baktericide oder antitoxische Serum gar nicht einwirken kann und es scheint, selbst für den Fall, dass die Reagensglasversuche mit Serum ohne weiteres auf das cursirende Blut übertragbar wären, einseitig, die Widerstandsfähigkeit eines Tieres ausschliesslich durch einen Faktor erklären zu wollen.

Immer von neuem muss betont werden, dass die angeborene Widerstandsfähigkeit gegen Bakterienkrankheiten, die übrigens in den wenigsten Fällen eine absolute ist, auf den verschiedensten Umständen beruht, und dass, ebenso wie für das Entstehen einer Infektionskrankheit mannigfache Bedingungen erfüllt sein müssen, auch die Unempfänglichkeit auf verschiedenen, wechselnden Ursachen beruhen kann. Ich möchte an dieser Stelle davon absehen, nochmals darauf hinzuweisen, dass vielfach Zellthätigkeiten hierbei von Wichtigkeit sind, nachdem die rein humoralen Immunitätstheorien allgemein fallen gelassen worden sind.

Wie steht es nun aber mit der erworbenen Immunität? Hier müssen wir unterscheiden die natürlich (nach Ueberstehen von Infektionskrankheiten) und die künstlich (durch irgendwelche Schutzimpfungsmethoden) erworbene Immunität. Ueber die letztere Art besitzen wir ein ausserordentlich umfangreiches experimentelles Material, über die erstere sind unsere Kenntnisse ausserordentlich gering. Nicht einmal darüber, welche Krankheiten eigentlich eine Immunität hinterlassen, besitzen wir völlig zuverlässige Kenntnisse und der Versuch von A. Gottstein, bei zahlreichen Krankheiten das Zustandekommen einer Immunität zu bezweifeln, ist durchaus berechtigt. Auch bei den Krankheiten, bei denen sicher Immunität zurückbleibt, wie bei Scharlach und Pocken, sind wir über die Hauptfragen wenig orientirt. Ob die Immunität eine allgemeine ist — d. h. ob die Parasiten nirgends im Körper günstige Ansiedelungsbedingungen finden können — wissen wir ebensowenig, wie wir ganz zuverlässiges über die Dauer der Immunität aussagen können. Auch das steht nicht fest, ob die Immunität um so sicherer eintritt, je schwerer die überstandene Krankheit war. In den mir bekannt gewordenen Fällen, in denen ziemlich bald ($1\frac{1}{2}$ bis 3 Monate) nach dem ersten Überstehen des Scharlachs eine neue Scharlachinfektion stattfand, war die erste Erkrankung recht leicht verlaufen, so dass man daraus schliessen könnte, dass leichte Infektionen unvollkommen oder gar nicht immunisiren. Bei Malaria, wo freilich die erworbene Immunität nicht über jeden Zweifel erhaben ist, scheinen umgekehrt die schwersten Fälle die Disposition zu erhöhen, während wiederholte ganz leichte Infektionen wenigstens bei Negern dauernde Immunität zu verleihen scheinen. — Wie nun aber das Verhalten der bei der bestimmten Krankheit beteiligten Mikroorganismen im natürlich immunisirten Körper ist, darüber besitzen wir schon deswegen keine Kenntnis, weil die Erreger der akuten exanthematischen Krankheiten vorläufig unbekannt sind. Man würde also über etwaige antitoxische Eigenschaften des Serums der durch Überstehen exanthematischer Infektionskrankheiten immunisirten Menschen vorläufig nur auf dem Wege etwas erfahren können, dass man solche Menschen, die keinen Scharlach, Masern etc. durchgemacht, durch

das Blutserum von Individuen, die die betreffende Krankheit überstanden haben, zu immunisiren versuchte. Ein Weg, der zu wirklich einwandsfreien Resultaten kaum jemals, im günstigsten Fall aber nur bei wahrhaft kolossalen Versuchsreihen führen könnte. Was bis jetzt auf diesem Wege erreicht ist, ist von mehr als zweifelhaftem Wert. — Wir sind demnach vorläufig beim Studium der erworbenen Immunität ausschliesslich auf experimentelle Untersuchungen resp. der künstlich entstandenen Unempfänglichkeit angewiesen. Hier kommt nun sehr viel darauf an, in welcher Weise die Immunität erzeugt wurde, was ja bekanntlich auf sehr verschiedenen Wegen möglich ist. Wenn man, wie bei Diphtherie, Tetanus etc. die Immunität durch das Blutserum langsam immunisirter Tiere (durch antitoxisches Serum) erzeugen kann, so scheint es auf der Hand zu liegen, dass die Antitoxine die Immunität hervorbringen. Dass freilich auch das nicht einmal in direkter Weise geschieht, zeigt der Umstand, dass auch bei diesem Modus oft erst eine gewisse Zeit verstreichen muss, bis die Immunität vollständig ist, d. h. es müssen durch das übertragene Serum erst gewisse Schutzeinrichtungen des Körpers ausgelöst werden oder es müssen Verbindungen zwischen den Antitoxinen (oder Toxinen) und Zellsubstanzen eintreten, die erst die immunisirenden Eigenschaften bewirken. — Aber selbst, wenn es eine direkte Antitoxinimmunität gäbe, dürften solche Erfahrungen nicht verallgemeinert werden. Denn nichts ist klarer, als dass die durch Antitoxine gegen Cholera, Diphtherie, Tetanus etc. bewirkte Immunität, nicht vergleichbar ist derjenigen, die wir nach der Schutzpockenimpfung oder bei Milzbrand durch Impfung mit Pasteur'schen Vaccins eintreten sehen. Die erstere ist von im allgemeinen sehr kurzer Dauer (14 Tage bis 6 Wochen dauernd), nimmt allmählich ab und tritt mit Sicherheit nur ein bei Verwendung relativ grosser Dosen, die am besten direkt in die Blutbahn injicirt werden. Bei der Schutzpocken- und Milzbrandimmunität dagegen brauchen nur minimale Quantitäten des Impfstoffs verwendet zu werden, die nicht direkt in die Blutbahn, sondern in die Haut oder das Unterhautgewebe eingebracht werden. Die dadurch hervorgebrachte Immunität ist von auffallend langer Dauer — jedenfalls mehrere Jahre dauernd — und im ganzen Körper gleichmässig verbreitet; sie entspricht, soweit wir das bis jetzt zu beurteilen vermögen, am meisten der natürlich erworbenen Immunität; für den Milzbrand sind wir auch über das Verhalten der Bacillen bei erneuter Infektion unterrichtet; wir wissen, dass im immunisirten Organismus die Milzbrandbacillen entweder gar nicht oder nur äusserst spärlich sich vermehren können. Schon wegen dieses total verschiedenen Verhaltens zwischen Antitoxinimmunität und Milzbrand- bzw. Pockenimmunität ist es unwahrscheinlich, dass man die bei Tetanus, Diphtherie und Cholera erhaltenen Befunde auch auf sie übertragen darf; zumal gerade bei den

gegen Pocken und Milzbrand immunisirten Tieren weder antitoxische noch baktericide Stoffe im Blute nachgewiesen sind. Diese Thatsache haben selbst Ehrlich⁴⁷ und Behring⁴⁸ anerkannt, indem sie zwischen passiver und aktiver Immunität unterschieden; eine Unterscheidung, die man annehmen kann, wenn man dabei nicht vergisst, dass die sogen. passive Immunität eine natürlicher Weise nicht vorkommende Erscheinung ist, deren Existenz bis jetzt nur bei einer Reihe von Laboratoriumskrankheiten nachgewiesen ist. Schon deswegen ist es meiner Meinung nach verkehrt, die bei der passiven Immunität gewonnenen Erfahrungen zur Erklärung der aktiven Immunität heranzuziehen; denn gerade die Schwierigkeiten, die die aktive (natürlich vorkommende) Immunität bietet, sind bei der passiven Immunität nicht vorhanden; sie verhält sich vielmehr so, wie ich es schon vor ihrem Bekanntwerden, postuliert hatte, wenn die Retentionstheorie auch nur beschränkte Geltung haben sollte, d. h. die Immunität ist zeitlich eng begrenzt und nimmt an Intensität allmählich ab, da die immunisirenden, künstlich eingeführten Stoffe, wegen ihrer Löslichkeit in den Körpersäften mehr oder weniger rasch ausgeschieden werden. Bei der sogen. aktiven Immunität liegt die Schwierigkeit darin, zu erklären, wie einerseits der Impfschutz ein allgemeiner, andererseits aber auch ein lang dauernder sein kann. Hier versagt die Retentionstheorie vollkommen und auch durch Kruses Antilysintheorie scheint mir eine vollständige Lösung des Problems nicht gegeben zu sein. Kruse⁴⁹ nimmt nämlich an, dass die Schutzkraft des Serums immunisirter Tiere auf seinen Antylisingehalt beruhe, d. h. auf seiner Fähigkeit, die Angriffsstoffe der virulenten Bakterien, die Lysine, im Momente ihrer Entstehung zu neutralisiren. Dieser Annahme könnte man nur beistimmen, wenn in allen Fällen von natürlich oder künstlich erworbener Immunität, eine Modifikation des Blutserums nachgewiesen wäre. Das ist aber gerade bei der Immunität gegen Milzbrand und Pocken gar nicht oder in äusserst unvollkommener Weise geschehen und deswegen halte ich den Satz Kruses, dass die Thatsache von der Schutzkraft des Blutserums immunisirter Tiere allgemeine Geltung besitze, nicht für richtig; auch muss immer wieder betont werden, dass sich die Höhe der Veränderung des Blutserums nicht mit der Höhe der Resistenz deckt. So ist z. B. nach Issaeff⁵⁰ die Resistenz des durch eine einmalige intraperitoneale Injektion von Cholerakultur immunisirten Meer-schweinchens am höchsten 24 Stunden nach der Impfung, zu einer Zeit, wo das Serum noch gar keine spezifischen Eigenschaften aufweist; andererseits ist noch Immunität vorhanden zu einer Zeit, wo die Schutzkraft des Serums bereits völlig erloschen ist. Das beweist doch immer wieder, dass die Immunität nicht an das Vorhandensein von Schutzstoffen im Blutserum gebunden ist. Ja eine einfache aprioristische Überlegung zeigt, wie ich

bereits vor 8 Jahren ausgeführt habe, dass die schützenden Stoffe nicht gelöst im Blutserum vorhanden sein können, weil sonst die Immunität allmählich und ziemlich rasch abnehmen müsste, da im Serum lösliche Stoffe aus dem Körper ausgeschieden oder verbraucht werden. Kruses Antilysintheorie hat daher nur den Vorteil, dass sie nicht mit Antitoxinen rechnet, die thatsächlich nicht immer nachgewiesen sind und vor allem auch nicht die Macht besitzen würden, die Vermehrung von Bakterien von vornherein zu verhindern. Kruses Hypothese trägt aber auch der Thatsache keine Rechnung, dass eine Immunität auch dann besteht, wenn gar keine oder minimale Lysine vorhanden sind. Spritzt man z. B. gegen Milzbrand immunisirten Hämmeln sorgfältig in destillirtem Wasser abgespülte Milzbrandsporen ein, so wachsen die Sporen überhaupt nicht aus; es ist also kaum denkbar, dass Lysine eingeführt werden und doch besteht Immunität höchsten Grades. Nimmt man aber an, wie Kruse das selbst an anderer Stelle für zulässig hielt, dass die spezifischen Schutzstoffe nicht im Serum gelöst vorgebildet sind, sondern erst aus den Leukocyten in dasselbe übergehen, so wird eben zugegeben, dass die Immunität nicht an das Serum, sondern an die Zellen gebunden ist. Kruse selbst nimmt für die dauerhafte Gewebsimmunität an, dass die Gewebszellen Antilysine aufgespeichert enthalten. Da die Existenz der Antilysine als besonderer Stoffe aber keineswegs nachgewiesen ist, so kommt eigentlich die ganze Antilysinhypothese darauf hinaus, dass die Immunität auf der Fähigkeit der Zellen beruht, bakterienschädliche Stoffe produziren; was im wesentlichen mit der Auffassung übereinstimmt, die ich im Jahre 1890 mit den Worten ausführte: »Die erworbene Immunität wird durch die chemischen Stoffwechselprodukte der Bakterien in Gemeinschaft mit Zellprodukten erzeugt«. Aber hierin liegt doch noch keine Erklärung des Immunitätsvorganges. Die Schwierigkeit des Problems ist ja wesentlich darin gegeben, dass wir einsehen wollen, wie es möglich ist, dass nach beschränkter, lokaler Vegetation von Bakterien oder nach Einführung bestimmter chemischer Stoffe eine so totale Umwandlung des Körpers eintritt, dass ein zugleich lang dauernder und allgemeiner Impfschutz besteht. Das wird auch durch keine Antilysintheorie erklärt und wenn diese Theorie dadurch modificirt wird, dass eine Aufspeicherung von Antilysinen in den Zellen angenommen wird, so kann auch dadurch die Dauer der Immunität nicht erklärt werden, weil viele Zellen hinfällig sind und eine recht begrenzte Lebensdauer haben, auch bei dem regen Stoffwechsel der Zellen eine Aufspeicherung von Stoffen nicht leicht denkbar ist. Ich habe deswegen bereits 1892 die Hypothese aufgestellt, dass die Schutzstoffe in besonderer Affinität zu dem Baumaterial der Zellkerne stehen und dass sie deswegen leicht von ihnen assimilirt und zu einem festen Bestandteil derselben werden könnten. Ich habe an dem-

selben Orte näher ausgeführt, wie auf diese Weise alle die zahlreichen Einzelerscheinungen und Verschiedenheiten im Immunitätsvorgang erklärt werden könnten. Aber die Grundlage der Hypothese ist noch unbewiesen und es könnte für sie höchstens angeführt werden, dass nach den Untersuchungen Vaughans und H. Kossels den Nucleinen und Nucleinsäuren baktericide Eigenschaften zukommen. — Aber es scheint mir im ganzen verfrüht, speziellere Hypothesen über den Mechanismus der Immunität zu machen und schon deswegen sind die Hypothesen von der Bedeutung der Antitoxine, Alexine und Antilysine — ganz abgesehen davon, dass sie für viele Fälle direkt widerlegt sind — zu verwerfen, weil sie den Anschein speziellerer Kenntnisse erwecken, wo für das Verständnis erst noch die Grundlagen geschaffen werden müssen. — Auch heute noch können wir trotz der ungeheuren Anzahl von neuen Arbeiten und trotz der Bereicherung unsrer Einzelkenntnisse über die Ursachen der Immunität nicht mehr aussagen, als dass 1. die angeborene, natürliche Immunität auf sehr verschiedenen Faktoren beruhen kann, die nur z. T. bereits bekannt sind; 2. dass die natürlich oder künstlich erworbene Immunität an die Thätigkeit von Zellen geknüpft ist und in vielen Fällen als ein reaktiver Vorgang aufgefasst werden muss, der sich auch in bestimmten Veränderungen des Blutserums dokumentirt. — Es ist durchaus einseitig, die Erfahrungen über antitoxische und baktericide Eigenschaften des Serums zu verallgemeinern, ebenso einseitig aber auch, in dem Vorgang der Phagocytose die Lösung des Rätsels zu erblicken. — Noch auf 2 Punkte möchte ich am Schlusse dieses Aufsatzes kurz eingehen. 1. Inwieweit können wir von einer spezifischen Immunität reden? 2. Wie ist das Verhältnis zwischen Immunität und Heilung?

Kruse hat die erworbene Immunität schlechthin als spezifische Immunität bezeichnet; zahlreiche Erfahrungen haben aber gezeigt, dass die erworbene Immunität eine spezifische Immunität in dem Sinne, wie man sie sich früher dachte, nicht zu sein braucht. Früher glaubte man — und das war eine Voraussetzung, die ich selber lange als unantastbar angesehen — dass das Überstehen einer Infektionskrankheit stets nur gegen die bestimmte Krankheit Schutz verleihe und dass es spezifische, entweder von den Bakterien allein oder von Bakterien und Körperzellen zusammen gebildete Stoffe seien, welche die Immunität erzeugten. Jetzt wissen wir, dass 1. durch Schutzimpfung gegen eine Bakterienart auch Resistenz gegen eine andere verliehen werden kann; 2. dass die Schutzimpfung auch durch Stoffe bewirkt werden kann, die nicht spezifischer Natur sind und mit den Krankheitserregern nichts zu thun haben. Klemperer⁵¹ unterscheidet deswegen z. B. bei der Cholera asiatica eine Protein- und spezifische Immunität. Die klinische Erfahrung über die natürlich erworbene

Immunität zeigte freilich nur Beispiele spezifischer Immunität; denn wir wissen nichts davon, dass z. B. das Überstehen von Scharlach gegen Masern schütze oder umgekehrt. Deswegen wird man die Erfahrungen über die erworbene, nicht spezifische Immunität bei der Erörterung der Ursachen der natürlich erworbenen Immunität ausser Acht lassen können. Und auch das ist ein Grund, der gegen die Bedeutung der antitoxischen Eigenschaften des Serums für die Immunität spricht; denn die antitoxischen Eigenschaften sind keineswegs stets spezifischer Natur, da sie sich schon im Blute von Neugeborenen (Fischl und v. Wunschheim⁵²) oder solcher Individuen, die niemals die spezifische Krankheit überstanden hatten, vorfinden können.

ad 2. Was das Verhältnis von Immunität und Heilung anbetrifft, so sind die meisten Autoren der zuerst wohl von Sahli⁵³ ausgesprochenen Meinung, dass die Heilung einer Infektionskrankheit im wesentlichen durch eine Immunisirung zu Stande komme, eine Ansicht, die vor allem von Hanau⁵⁴ und mir bekämpft worden ist. Die Erfahrungen, dass im Blute diphtherie-, tetanus-, cholera- und typhuskranker Menschen im Verlaufe der Krankheit Schutzstoffe im Blute auftreten, hat der Sahlischen Auffassung, wie es scheint, eine solide Grundlage gegeben. Allein von unserm Standpunkt aus wird gerade dadurch der Gegensatz zwischen dem Heilungs- und Immunisierungsvorgang ein grosser. Die Schutzstoffe treten auch bei solchen Menschen auf, die gar nicht von der Krankheit geheilt werden, sondern ihr erliegen; sie treten auch zu einer Zeit auf, wo von einer Tendenz zur Heilung oft keine Rede sein kann und endlich sind wir ausser Stande in dem Auftreten antitoxischer und baktericider Stoffe im Blutserum das Wesen des Immunisierungsvorganges zu sehen. Auch darin liegt ein Unterschied, dass eine Heilung niemals ohne starke Reaktion des Körpers vor sich geht, während es zweifelhaft ist, ob in allen Fällen von Immunität eine spezifische Reaktion des Organismus vorliegt (passive Immunität). — Wohl ist zuzugeben, dass sich Immunisierungs- und Heilungsvorgang in vielen Fällen berühren werden; einseitig würde es aber sein, wenn man annehmen wollte, dass die Heilung stets durch Immunisirung zustande käme. Es wäre das auch geradezu ein Umweg, weil dem Körper die Mittel zu Gebote stehen, die eingedrungenen Parasiten teils direkt aus dem Körper zu entfernen, teils abzuschwächen und zu töten, ohne Zuhilfenahme immunisierender Substanzen.

Wenn ich im Vorstehenden vielfach zu Anschauungen gelangt bin, die von den Lehren der herrschenden bakteriologischen Schule abweichen, so möchte ich mich dagegen verwahren, als ob ich die unsterblichen Verdienste R. Kochs und die grossen Verdienste seiner Schule herabsetzen wollte. Wenn wir über die theoretischen Anschauungen Kochs hinaus-

gelangten und hinausgelangen mussten, so verdanken wir das zum grossen Teil der von ihm geschaffenen, leicht anwendbaren Methodik, die zahlreiche Arbeiter anlockte und somit Thatsachen zu Tage förderte, die eine Modifizierung der Koch'schen Anschauungen in fast allen Punkten erheischten. Zur Zeit, als es galt, der bakteriologischen Anschauung zum Siege zu verhelfen, war Einseitigkeit direkt notwendig. Jetzt, wo niemand mehr bezweifelt, dass pflanzliche und tierische Parasiten bei der Entstehung von Infektionskrankheiten eine grosse Rolle spielen, gilt es, diejenigen Momente wieder in den Vordergrund zu rücken, welche neben den Parasiten mehr oder weniger notwendige Bedingungen für die Krankheitserregung sind. Krankheitserreger und Krankheitsanlagen dürfen nicht mehr in einem scharfen Gegensatz zu einander gestellt werden, beide sind vielmehr als wertvollste Krankheitsbedingungen anzusehen, von denen bald diese, bald jene an Bedeutung überwiegt.

Litteratur.

1. G. Jäger. Sonderabdruck.
2. Liebreich. Über Lupusbehandlung durch Cantheridin etc. Berl. Klin. Wochenschr. 1895, Nr. 14.
3. Hansemann. Pathol. Anatomie und Bakteriologie. Berl. Klin. Wochenschr. 1895.
4. O. Rosenbach. Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie. Wien bei Urban und Schwarzenberg 1891.
5. Hueppe. Naturwissenschaftliche Einführung in die Bakteriologie. Wiesbaden, C. W. Kreidel's Verlag 1896.
6. R. Stern. Typhusserum und Colibacillen. Ctbl. f. Bakteriöl. Bd. 23, S. 673.
- 6a. Kruse. Krankheitserregung in Flügge's Mikroorganismen. Leipzig 1896.
7. v. Pettenkofer. Münch. med. Wochenschr. 1892, No. 46 und 1894, No. 12.
8. Hasterlik. Münch. med. Wochenschr. 1893, S. 206.
9. Gaertner. Über die Erblichkeit der Tuberkulose. Ztschr. f. Hygiene Bd. 13, S. 101, ff.
10. R. Koch. Die Ätiologie der Tuberkulose. Mitteil. aus d. Reichsgesundheitsamt Bd. II.
11. Baumgarten. Untersuchungen über die Pathogenese und Ätiologie der diphtherischen Membranen. Berl. Klin. Wochenschr. 1897, No. 31.
12. Hansemann. Über Heilung und Heilbarkeit. Dtsch. Medizinal-Zeitung 1897, No. 31.
13. Spronck. Le diagnostic bactériologique de la diphthérie etc. La semaine médicale, 1897, No. 29.
14. Lotze. Mikrokosmos. II. p. 270. 3. Auflage 1878.
15. J. Reinke. Die Assimilationsorgane der Asparageen. Jahrbuch für wissenschaftliche Botanik, Bd. 31, Heft 2.
16. V. Babes. Arch. de pathol. expérimentale 1897.
17. Friedrich. Über die Strahlenpilzformen des Tuberkelbacillus. Dtsch. med. Wochenschr. 1897.
- 17a. Peppmüller. Correspondenzbl. des allgem. Meklenburg. Ärztevereins 1898, No. 196.
18. Fiebiger. Über Bekämpfung von Diphtherie-Epidemien durch Isolation der Individuen mit Diphtheriebacillen im Schlunde. Berl. Klin. Wochenschr. 1897, No. 36—38.
19. Dunbar. Typhus in Lubarsch-Ostertags „Ergebnisse“, Jahrgang 3, S. 205.
20. Lösenner. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 11 und 12.
21. Rodet et Roux. Arch. de médecine expér. 1892, No. 3 und le bulletin médic. 1892, S. 865.
22. Arloing. Über die Ätiologie des Typhus und die Beziehungen des bacillus coli zum Eberth'sch Bacillus. VII. internation. Congress für Hygiene in London. Ctbl. für Bakteriöl. Bd. XI, S. 121.
23. Vallet. Le bacillus coli communis dans ses rapports avec le bacille d'Eberth et l'étiologie de la fièvre typhoïde, Paris 1892.
24. Malvoz. Recherches bactériol. sur la fièvre typhoïde mémoires de l'académ. de méd. de Bruxelles, Bd. XI.
25. Schäffer. Berl. Klin. Wochenschr. 1894, S. 287.
26. Pfuhl. Beitrag zur Lehre von der Übertragung des Typhus durch Milch. Festschrift 1895.
27. Morax und Beach. The bacteriology of the different varieties of acute Conjunctivitis in general and of acute Conjunctivitis in particular. Arch. of ophthalm., Bd. XV, S. 54.
28. Axenfeld. Pathologie des Auges, Lubarsch-Ostertags Ergebnisse, Jahrgang III, 2. Hälfte, S. 561.

29. Metschnikoff. Annales de l'Institut Pasteur, Bd. VII.
30. A. Fränkel. Dtsch. med. Wochenschr. 1887.
31. Ricker. Über die Beziehungen zw. Lymphosarkom und Tuberkulose. Arch. f. Klin. Chir., Bd. 50.
32. E. v. Hippel. Über Keratitis parenchymatosa. Arch. f. Ophthalmol., Bd. 42.
33. v. Jaksch. Die Vergiftungen. Wien 1893—1897.
34. Albu. Die Autointoxikationen des Intestinaltractus. Berlin 1895.
35. C. Fraenkel. Bekämpfung der Diphtherie. Dtsch. Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspfl. 1897, Bd. 29.
36. G. Sticker. Referat über Gottsteins „Allgemeine Epidemiologie“ in Zeitschr. für pract. Ärzte, Jahrg. VII, No. 12.
37. A. Gottstein. Die erworbene Immunität bei den Infectiouskrankheiten des Menschen. Berl. Klinik, Heft 111, 1897.
38. Buchner. Verhandl. der Gesellsch. deutsch. Naturf. und Ärzte in Frankfurt, Leipzig 1897, 2. Teil, 2. Hälfte, S. 509.
39. Ziegler. Allgem. Pathologie. 9. Aufl. 1898.
40. Metschnikoff. Immunität in Lubarsch-Ostertags Ergebnissen, Jahrg. I, Abteil. 1.
- 40a. Lubarsch. Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin, A. Hirschwald 1891.
41. Behring. Ctbl. für Bakteriologie. Bd. 12, S. 80.
42. Bonaduce. Ueber Beziehungen des Blutserums von Tieren zur natürlichen Immunität. Ziegl. Beitr. Bd. 12, S. 353.
43. Buchner. Münch. med. Wochenschr. 1891. No. 33.
44. Kruse. Krankheitserregung in Flügge's Mikroorganismen. 3. Aufl., Bd. I, S. 100.
45. Denys und Kaisin. La Cellule. Bd. XX.
46. M. Hahn. Berl. Klin. Wochenschr. 1896.
47. P. Ehrlich. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Dtsch. med. Wochenschr. 1891 und Zeitschr. für Hygiene, Bd. 12, 1892.
48. Behring. Gesammelte Abhandlungen. Leipzig, 1893.
49. Kruse. Bemerkungen über Infection, Immunität und Heilung. Ziegl. Beitr., Bd. 12.
50. Issaëff. Ztschr. für Hygiene. Bd. 16, S. 303.
51. Klemperer. Untersuchungen über Infection und Immunität bei der asiat. Cholera. Berlin bei Hirschwald 1894.
52. Fischl und v. Wunschheim. Prager med. Wochenschr. 1895. No. 45—51.
53. Sahli. Ueber den modernen Stand der Immunitätsfrage. Correspondenzbl. f. schweiz. Ärzte 1888, No. 6, „Volkmanns Vorträge, No. 319/20.
54. Hanau. Einige Bemerkungen über den heutigen Stand der Lehre von der Heilung und Immunität. Fortschr. der Mediz. 1888, S. 849.

Beiträge zur Geschwulstlehre

von

O. Lubarsch,

a. o. Professor der patholog. Anatomie an der Universität Rostock.

Botanische und geographische Reise

in Ostindien

von J. G. Rottb. und J. A. Schlegel

Einleitung.

Während sich der Grundsatz der Virchow'schen Cellularpathologie, dass sich die pathologischen Lebensvorgänge von den physiologischen nicht qualitativ unterscheiden und für jede Art krankhafter Processe physiologische Vorbilder vorhanden seien, mit der Zunahme unserer Kenntnisse immer mehr gefestigt hat und thatsächlich selbst für die complicirteren pathologischen Vorgänge physiologische Paradigmata gefunden sind, macht es doch immer noch erhebliche Schwierigkeiten, die Geschwulstlehre in dieses cellularpathologische Schema einzureihen. Zwar fehlt es auch in ihr nicht an physiologischen Analogieen für zahlreiche Erscheinungen; die Hyperplasien der Mamma und des Uterus während der Gravidität, die compensatorischen Wucherungen von Drüsen und Muskeln können durchaus mit den adenomatösen und myomatösen Neoplasmen verglichen werden; was aber beide Processe unterscheidet, die locale Beschränkung, die Selbständigkeit und Dauerhaftigkeit der Neoplasmen, könnte allenfalls noch als rein quantitativer Unterschied angesehen werden. Viel schwieriger ist es dagegen, die charakteristischen Eigenschaften der destruierenden und metastasirenden Gewächse mit physiologischen Vorgängen zu vergleichen; die Schrankenlosigkeit der Wucherung, die keine Grenzen respectirt, die Fähigkeit der durch Blut- und Lymphbahn verschleppten Zellen, am fremden Ort anzuwachsen und weiterzuwuchern, erscheint als etwas qualitativ verschiedenes, das selbst durch den Vergleich mit Vorgängen im Embryonalleben nicht völlig beseitigt wird. Denn, wenn auch die Wucherungskraft der embryonalen Gewebe eine grössere ist, wie die des fertigen Organismus, so ist sie doch keineswegs schrankenlos, kommt vielmehr stets nach bestimmter Zeit zum Stillstand. Wenn ferner auch die Erfahrungen der neuesten Zeit das Vorkommen physiologischer Zellmetastasirung ergeben haben [Knochenmarkzellen (Aschoff¹, Lubarsch²), Placentarzellen (Kassjanow³)], so zeigen doch alle Erfahrungen, dass derartige Zellen nach relativ kurzer Zeit zu Grunde gehen und gar keine oder nur sehr vorübergehende Wucherungserscheinungen (Lengemann⁴, Sgambati⁵) darbieten. Gerade hierin liegt eine qualitative Differenz, und

so spielt gerade in der Discussion über die bösartigen Gewächse die Frage, ob die Zellen neue Eigenschaften gewinnen können oder nicht, eine erhebliche Rolle. Auch die folgenden Ausführungen sollen einen Beitrag zu dieser Frage bilden, die vor allem durch Hansemanns⁶ und Ribberts⁷ theoretische Auseinandersetzungen zur Zeit im Vordergrund des Interesses stehen.

Kapitel I.

Begriffsbestimmung, Entstehung und Einteilung der Geschwülste.

Virchows Ausspruch, dass man wohl keinen »lebenden Menschen finden würde, der in der Lage wäre, sagen zu können«, was Geschwülste eigentlich seien, gilt auch noch heute. Denn gerade das eigentliche Wesen der Geschwülste ist, nach wie vor, in Dunkel gehüllt, und gerade darin ist, wie Hansemann⁸ bemerkt, die Anziehungskraft, die das Geschwulstproblem immer noch auf so viele Forscher ausübt, begründet. Da wir somit das eigentliche Wesen der Geschwülste nicht kennen, kann auch die Definition nur eine mehr oder weniger conventionelle sein. Seit Virchow haben wir uns daran gewöhnt, aus der grossen Gruppe von Schwellungen nur denjenigen den Namen »Geschwülste« beizulegen, die durch eine Gewebswucherung entstanden sind und denen daher besser noch der Name »Gewächse« beizulegen wäre. Je mehr sich aber gezeigt hat, dass auch bei einer grossen Anzahl nicht zu den eigentlichen Geschwulstbildungen gehörigen pathologischen Processen Gewebswucherungen vorkommen, um so mehr hat sich die Notwendigkeit herausgestellt, auch für die Proliferationsgeschwülste besondere Kriterien zu finden. So hat man denn zunächst diejenigen Neubildungen abgegrenzt, welche im Verlaufe von Entzündungen sich ausbilden und im wesentlichen durch Wucherung bindegewebiger Elemente entstehen; man bezeichnet sie als »entzündliche Neubildungen« und hat sie von den eigentlichen Gewächsen abgetrennt. Freilich ist diese Trennung in praxi nicht streng durchgeführt; so werden z. B. die bei Mittelohrentzündungen auftretenden polypösen Bildungen, auch wenn sie nur aus Gefässen und jungem Bindegewebe bestehen, vielfach als Angiofibrome bezeichnet, obgleich es sich thatsächlich um nichts anderes als Granulationsgewebe handelt. Auch muss man, wie ich schon früher auseinandergesetzt habe¹⁾, unterscheiden zwischen »entzündlicher Neubildung« und an Entzündung anschliessenden Neubildungen, von denen die meisten zu den echten Neoplasmen gerechnet werden. Erstere

1) Ergebnisse der allgem. Pathol., Jahrgang 1, Abteil. II. S. 290.

bestehen nur aus Gefässen und Bindegewebe (Granulationsgewebe), letztere dagegen oft genug auch aus Epithelien oder Drüsen, wie das vor allem die Schleimhautpolypen zeigen; aber zwischen diesen und den eigentlichen entzündlichen Neubildungen kommen wieder alle möglichen Uebergänge vor, so dass die Trennung nicht selten etwas willkürlich erscheint. An die »entzündlichen Neubildungen« hat man dann eine weitere Gruppe angereiht, die in ihrer histologischen Structur den Granulationen sehr nahe stehen, sich aber durch ihre Aetiologie von ihnen unterscheiden — die »infectiösen Granulationsgeschwülste«. So ist es denn gekommen, dass wir principiell alle diejenigen Neubildungen von den Geschwülsten abtrennten, die entzündlichen oder infectiösen Ursprungs sind. Freilich nur principiell; denn selbst diejenigen Autoren, die die Nicht-Infectiosität der eigentlichen Geschwülste in ihre Definition mitaufnehmen, wie Ziegler⁹, zählen noch die Warzen unter den Geschwülsten auf, obgleich durch J a d a s s o h n¹⁰ ihre Infectiosität sicher nachgewiesen; und die meisten Autoren rechnen das zweifellos contagiöse Epithelioma (Molluscum) contagiosum zu den echten Geschwülsten. Auch ist es sehr misslich, einen die Aetiologie betreffenden Punkt in die Definition mit aufzunehmen, da wir so wenig über die Aetiologie der Geschwülste wissen; würde z. B. nachgewiesen, dass auch bei der Entstehung von Krebsen und Sarkomen Mikroorganismen eine Rolle spielen, so würde sofort eines der wichtigsten und interessantesten Kapitel der Geschwulstlehre auszuschalten sein und das, was übrig bliebe, rechtfertigte kaum die Aufstellung eines besonderen Krankheitsvorganges; dabei würden dann wieder unter der Ueberschrift »infectiöse Neubildungen« Dinge miteinander vereinigt werden, die innerlich so wenig miteinander zu thun haben, wie Tuberkel und Carcinome. Wenn besonders Ziegler die Geschwülste als »nicht durch Infection verursachte Neubildungen, die etc.« bezeichnet, so liegt dieser Definition der ja sicher gerechtfertigte Gesichtspunkt zu Grunde, dass für die Schicksale einer infectiösen Granulationsgeschwulst die inficirenden Mikroorganismen verantwortlich zu machen sind, sie also in ihrem ganzen Leben abhängig sind von den Erregern, während die Geschwülste eine auffallende Selbständigkeit (Autonomie, Thoma) bewahren. Ein Tuberkel, mag er durch Verschmelzung vieler einzelner noch so gross und noch so geschwulstähnlich sein, verliert seine typische Structur, wenn die Tuberkelbacillen in ihm ganz zu Grunde gehen, und an seiner Stelle finden wir dann eine amorphe, verkalkte Masse, die höchstens noch die äussere Form des ursprünglichen Tuberkels bewahrt hat. Kommt aber nicht auch ähnliches bei »echten« Neoplasmen vor? Lipome, Myxome, vor allem die Leiomyome des Uterus machen in Folge von Veränderungen ihrer Blutgefässe oder anderer Störungen der Ernährung regressive Metamorphosen durch, die zur Umwandlung der ganzen Neubildung in

einen Stein führen können; auch hier wäre es denkbar, dass die Umwandlung der Neubildung durch den Wegfall der Erreger hervorgebracht wird. Aber wir wissen bisher nichts darüber, und so ist, wie ich schon öfter hervorgehoben habe, im wesentlichen unsere Unkenntnis, was uns zum Einteilungsprincip dient. Das ist ja an und für sich erlaubt, muss aber dann auch in der Definition zum Ausdruck gebracht werden. Deswegen muss ich trotz Zieglers Bemerkung in der Vorrede zur neunten Auflage seines Lehrbuchs doch an meiner Bemängelung seiner Definition festhalten. Das, was er mit der Betonung der Nicht-Infectiosität sagen will, kommt im wesentlichen auf die Hervorhebung der selbständigen Entstehungsweise der Geschwülste heraus. Das ist, wie ich glaube, von Niemand glücklicher ausgedrückt worden, als von Thoma¹⁾, der die echten Geschwülste als »autonome Neubildungen« bezeichnet. Autonom erscheinen sie uns nach jeder Richtung: in ihrer Entstehung, wie in ihrem weiteren Leben, so dass sie an den Schicksalen des Organismus nicht Teil zu nehmen scheinen, gleichsam ein parasitäres Dasein führen, wie das Virchow betont hat. Ein Lipom bleibt in ungeschwächtem Fettreichtum bestehen bei allgemeiner, schwerster Abmagerung; die Uterusmyome zeigen nicht selten noch erhebliche Wachstumszunahme, während der ganze Uterus einer fast totalen Atrophie anheimfällt, und ähnliches gilt von vielen anderen Neubildungen. Es erscheint mir daher besonders notwendig, in der Definition der Geschwülste diese eigenartige Selbständigkeit in den Vordergrund zu stellen. Ich möchte daher in Abänderung meiner an anderer Stelle¹⁾ gegebenen Definition folgende Begriffsbestimmung vorschlagen:

Unter Geschwülsten (autonomen Neubildungen) haben wir nach dem jetzigen Stand unseres Wissens zu verstehen scheinbar selbständig entstehende Gewebswucherungen, die zwar in ihrem histologischen Bau mit dem Mutterboden mehr oder weniger übereinstimmen, in der Form aber atypisch erscheinen und trotz organischer Verbindung mit dem Mutterboden ein selbständiges, scheinbar eigenen Gesetzen unterworfenenes Leben führen, das dem Gesamtorganismus nicht oder nur ganz ausnahmsweise zu gute kommt.

Ich glaube, dass in dieser Definition allerdings die Hauptcharacteristica der Geschwülste zusammengefasst sind. Denn wenn es auch richtig ist, dass wir bei manchen Geschwülsten gewisse veranlassende Momente (Traumen, Entzündungen etc.) angeben können, so steht doch die Ver-

¹⁾ Ergebnisse, Jahrg. 1, Abt. II, S. 305.

anlassung meist in einem derartigen Missverhältniss zu dem Effect, dass sie als eine Causa sufficiens nicht betrachtet werden kann und somit von scheinbar selbständiger Entstehung auch in den doch nicht allzu häufigen Fällen gesprochen werden darf, in denen ein gewisser Zusammenhang zwischen äusserer Schädlichkeit und Geschwulstbildung nicht von der Hand zu weisen ist. Selbstverständlich ist es dabei, dass die selbständige Entstehung nur scheinbar ist; denn ohne einen äusseren Anstoss ist für uns ein Geschehen überhaupt nicht denkbar. Was die Atypie der Form anbetrifft, so gilt sie nicht nur für die heerd förmig auftretenden Neubildungen, sondern auch für die diffusen, da in ihnen die Anordnung der einzelnen Gewebselemente von der Norm abweicht. Was endlich die auffallende Autonomie der Neoplasmen anlangt, so ist sie nach meiner Meinung von derartiger Wichtigkeit, dass ein grosser Teil des Geschwulstproblems gelöst wäre, wenn wir zu erklären vermöchten, wodurch die Autonomie des Geschwulstgewebes bedingt ist. Ribbert hat dies mit scharfem Blick erkannt und für seine Theorie der Geschwulstentstehung gerade diesen Punkt zum Ausgang des Erklärungsversuchs genommen.

Bei dem Dunkel, das über das Wesen der Geschwülste herrscht, sollte man erwarten, dass es zahlreiche Hypothesen über ihre Genese gäbe. Thatsächlich ist das kaum der Fall. Der Hauptsache nach haben wir nur zu rechnen mit der Cohnheimschen und der Irritationshypothese (unter welche ich auch die parasitäre Theorie einbeziehe). Auch ist kein Zweifel und wird wohl auch von Niemand mehr bestritten, dass Cohnheims Hypothese von der congenitalen Anlage der Geschwülste für nicht wenige Arten von Neubildungen zu recht besteht. Man ist sogar in der Anerkennung von Cohnheims Gedanken neuerdings so weit gegangen, dass man überall dort eine congenitale Entstehung anzunehmen geneigt ist, wo das Geschwulstgewebe heterolog zum Muttergewebe gebildet ist. Wenn in einer Geschwulst Gewebsbestandteile vorhanden sind, die normaler Weise in dem befallenen Organ nicht vorkommen, so nimmt man heutzutage, wo die Virchow'sche Anschauung von der heteroplastischen Entstehung von Neubildungen fast allgemein verlassen ist, ohne weiteres eine »Keimesverirrung« an; wenn im gewöhnlichen Bindegewebe Chondrome oder Osteome, innerhalb glatter Muskulatur Rhabdomyome, in mit Cylinderepithel ausgekleideten Organen Plattenepitheliome gefunden werden, sieht man hierin einen Beweis für die congenitale Anlage der Neubildung: denn es gilt das Gesetz von der Spezifität der Zellen und der »legitimen Succession« der einzelnen Gewebselemente (»omnis cellula e cellula ejusdem generis«, Bard¹²⁾). Man ist nach meiner Meinung hierin zu weit gegangen, indem man gegenüber der früheren Annahme schrankenloser Hetero- und Metaplasie wie gewöhnlich in das umgekehrte Extrem verfiel und es unterliess, nach

Feststellung der Unterschiede der Gewebsarten die Gewebsverwandtschaften näher zu untersuchen. Sicher ist es unberechtigt, jedes im Bindegewebe sitzende Osteom oder Chondrom auf eine embryonale oder postembryonale Gewebsverlagerung zurückzuführen; denn wir kennen auch ausser dem Periost bindegewebige Häute, die die Fähigkeit besitzen, auch im postembryonalen Leben unter bestimmten Umständen Knochen zu bilden, z. B. Choroidea und Sklera; und wenn wir die vergleichende Anatomie zu Rate ziehen, sehen wir bald, dass die Reihe bindegewebiger Membranen, die Knochen bilden können, noch vermehrt werden kann. Noch viel weniger geht es an, wie das z. B. Ernst¹³ gethan hat, einen Plattenepithelkrebs des Bronchus auf eine Keimesverirrung zurückführen zu wollen, weil normaler Weise in den Bronchien nur Cylinderepithel vorhanden ist und auch unter den meisten Bedingungen immer wieder hier nur Cylinderepithel gebildet wird. Von allen Metaplasieen, die wir kennen, ist die Metaplasie einer Epithelart in die andere (besonders des Cylinderepithels in verhornendes Plattenepithel) am gesichertsten und es ist unberechtigt, aus dem Vorkommen von verhornendem Plattenepithel in Organen, die normaler Weise anderes Epithel tragen, auf eine embryonale Verlagerung zu schliessen, auch wenn event. durch die entwicklungsgeschichtlichen Verhältnisse eine derartige Versprengung leicht zu erklären wäre. Das Dogma, dass aus einer Gewebsart immer nur gleichartiges Gewebe entstehen kann, ist in seiner allgemeinen Fassung sicherlich nicht richtig und mit den Thatsachen ebensowenig in Einklang zu bringen, wie das von der Constanz der Spaltpilzformen. Auch für die Gewebszellen können wir nur sagen, dass die einmal differenzirten Zellen stets gleichartige Abkömmlinge hervorbringen unter gleichen Bedingungen, aber nur dann. Inwieweit bei Variation der äusseren Bedingungen auch das Gesetz von der legitimen Succession der Zellen unterbrochen wird, darauf werde ich noch weiter unten eingehen.

Wenn nun auch diese Ausführungen geeignet sind, die Geltung der Cohnheim'schen Hypothese gegenüber der gerade neuerdings allgemeiner werdenden Zustimmung einzuschränken, so besteht doch kein Zweifel, dass es nicht wenig Neoplasmen giebt, die auf eine congenitale Anlage zurückzuführen sind (Rhabdomyome, Hypernephrome, manche Kystadenome, Adenomyome etc.) oder die, wie Ziegler es sehr gut ausdrückt, örtliche Gewebsmissbildungen sind. Solche örtliche Gewebsmissbildungen scheinen namentlich im Centralnervensystem nicht so selten zu sein; Fälle, wie sie Ernst¹⁴ und Saxer¹⁵ beschrieben, sind nach dieser Richtung sehr interessant; auch der grösste Teil der ganglionären Neurome scheint hierher zu gehören. Für diese Fälle kommen wir mit der Cohnheim'schen Hypothese völlig aus; es sind Neubildungen, die, wie es

scheint, bereits im intrauterinen Leben ihre völlige Ausbildung erreichen und im späteren Leben oft nur geringe oder gar keine Wachstumserscheinungen darbieten. Anders bei den Rhabdomyomen, Hypernephromen und Adenomyomen. Für die von Resten des Wolf'schen Körpers oder der Wolf'schen Gänge ausgehenden Adenomyome des Uterus hat von Recklinghausen¹⁶ überzeugend nachgewiesen, dass die Persistenz des embryonalen Keims nicht zur eigentlichen Geschwulstbildung führt; vielmehr können solche Keime, wie Cohnheim¹⁷ selbst annahm, lange Zeit ein latentes Leben führen, bis sie durch ein Irritament (eine äussere Einwirkung) zur Wucherung und eigentlichen Geschwulstbildung veranlasst werden. Hier sehen wir, wie die beiden oft im Gegensatz zu einander gestellten Hypothesen friedlich zusammenwirken. Aber es sei gleich hier hervorgehoben, dass beide Hypothesen in der Erklärung der Eigentümlichkeiten der Geschwülste nicht von gleichem Werte sind; die Irritationshypothese hat in unseren Beispielen nur die Bedeutung zu erklären, warum zu einer bestimmten Zeit die in den embryonalen Keimen latenten Kräfte in Aktion treten, während uns die congenitale Anlage die Selbständigkeit und starke Proliferationskraft der Neubildungen erklären soll. Für Cohnheim selbst war gerade der letzte Punkt der wichtigste und er glaubte die unbegrenzte Wachstumsfähigkeit der sarkomatösen, carcinomatösen und anderer bösartiger Neubildungen dadurch erklären zu können, dass er sie von Zellen ableitete, deren embryonale Vegetationsfähigkeit noch unverbraucht war. Allein, scharf genommen, kommen wir zur Erklärung dieser Erscheinung mit beiden Hypothesen nicht aus. Warum entsteht bei der Wucherung eines versprengten Nebennierenkeimes, eines verlagerten Pancreasabschnittes nicht einfach eine Nebenniere, ein Pancreas? Warum eine Bildung, die in vieler Beziehung äusserst atypisch ist? Warum kommt die Wucherung nicht zum Stillstand, nachdem sie eine gewisse Grösse erreicht hat? Im wesentlichen wohl deshalb, weil die verspätete Proliferation des embryonalen Keimes unter ganz anderen Bedingungen stattfindet, als bei der embryonalen Entwicklung. Es würden also in diesen Fällen drei Momente die Geschwulstbildung bedingen: 1. das Vorhandensein des embryonalen Keimes; 2. das die Wucherung anregende Irritament; 3. die veränderten Lebensbedingungen.

Wenn somit die Cohnheim'sche Hypothese nur für einen Teil der Neubildungen eine partielle Erklärung giebt, so gilt ähnliches für die Irritationshypothese. Zunächst sei hervorgehoben, dass nur bei einer beschränkten Zahl von Neubildungen entzündliche und ähnliche Schädlichkeiten eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen. Es sind das vor allem die rein hyperplastischen, meist in polypöser oder papillärer Form auftretenden Neubildungen der Schleimhäute und drüsigen Organe, bei denen die Autonomie

am wenigsten ausgeprägt ist. Polypen der Nase, des Magens und Darms pflegen ihre schönste Ausbildung zu erlangen zu einer Zeit, wo die Entzündung noch fort dauert oder wenigstens die durch die Entzündung gesetzten Störungen noch nicht ausgeglichen sind; und wenn selbst die eigentliche veranlassende Schädlichkeit nicht mehr einwirkt, so könnte die längere Persistenz der Bildungen durch das zwar im Wesen nicht aufgeklärte, aber doch bestehende Gesetz der Reiznachwirkung erklärt werden.

Im Übrigen giebt es zu viele Neubildungen — und gerade die interessantesten gehören dazu — bei denen wir eine entzündliche, infectiöse traumatische oder chemische Noxe überhaupt nicht nachweisen können. Endlich steht die Annahme, dass irgend ein äusserer Anstoss direct zu einer Gewebswucherung führen könne, im Widerspruch mit der weit verbreiteten Annahme, dass es formative Reize im Virchow'schen Sinne nicht giebt.

Wir werden auf diese wichtige Frage sogleich noch näher eingehen müssen.

Im Gegensatz zu vielen anderen Autoren und besonders zu Ziegler, der es ausdrücklich für unzweifelhaft erklärt, dass die Aetiologie und Genese der Geschwülste keine einheitliche sei, hat bekanntlich Ribbert⁷ in neuester Zeit versucht, die Entstehung der Geschwülste von einheitlichen Gesichtspunkten aus zu erklären. Die Verlagerung von Zellen, ihre Loslösung aus dem organischen Zusammenhang, mag sie nun im intra- oder extrauterinen Leben erfolgen, soll die innere Ursache der Gewebsneubildung sein. Der Vorzug dieser Hypothese liegt nicht nur in der Einheitlichkeit des Erklärungsversuchs, sondern vor allem darin, dass sie die Geschwulstlehre noch fester in den cellularpathologischen Rahmen einfügt, indem sie selbst die abnormsten Gewebswucherungen aus den normalen Wucherungsgesetzen zu erklären versucht. So beruht denn auch die Ribbert'sche Hypothese auf der Voraussetzung, dass es formative Reize nicht giebt und dass Gewebswucherungen nicht dadurch entstehen, dass etwas neues zu den Zellen hinzutritt, sondern dass etwas, was die stets vorhandene Wucherungsfähigkeit der Zellen verhinderte, fortfällt. Diese Lehre ist bekanntlich zuerst und am schärfsten formulirt von Weigert¹⁸ aufgestellt worden, der als Ursache der regenerativen Zellwucherung den Fortfall von Wachstumswiderständen anführte. Ribbert¹⁾ hat meiner Meinung nach nicht ganz recht, wenn er sagt, dass Weigert als nächste Veranlassung der Proliferation eine Gewebsschädigung angenommen habe. Freilich hat Weigert die Gewebsschädigung als haupt-

1) Zur Geschwulstfrage, Münch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 25.

sächlichstes Beispiel angeführt, aber ganz allgemein bereits ausgesprochen, dass nur der Fortfall der normalen Gewebsspannungen die Ursache der Gewebswucherung sei. Ribbert's Ausführungen bilden daher keine wesentliche Erweiterung von Weigert's These, wenn er auch in dankenswerter Weise die Zahl der Beispiele für die Richtigkeit der Weigert'schen Auffassung vermehrt hat. Weigert¹⁹ hat seine Lehre in neuester Zeit weiter ausgebaut und vor allem hervorgehoben, dass die Hypothese der formativen Reizung nicht nur unbewiesen und unwahrscheinlich, sondern auch ganz überflüssig sei, ja, er ist so weit gegangen, die formative Reizung (»directe äussere bioplastische Reizung«) als eine »Abart der Erzeugung« zu bezeichnen. Man kann das zugeben, wenn man im wesentlichen die regenerativen und compensatorischen Wucherungen im Auge hat und zugleich die Thatsache urgirt, dass wir noch durchaus nicht im Stande sind, alle feineren Zellschädigungen histologisch nachzuweisen. Es fragt sich aber, ob wir wirklich der Hypothese des formativen Reizes entbehren können, wenn wir uns auf einen allgemeinen Standpunkt stellen und z. B. auch die Pathologie der Pflanzen in Betracht ziehen. Hier sind es vor allem die Erscheinungen der Gallenbildungen und die Knöllchenkrankheit der Leguminosen, die am meisten Ähnlichkeit mit den Geschwulstbildungen bei Tieren und Menschen besitzen. Es handelt sich hierbei bekanntlich um durch tierische oder pflanzliche Parasiten hervorgebrachte Gewebswucherungen, und man könnte hier geneigt sein, einen directen formativen Reiz der Parasiten anzunehmen; wie auch die meisten Botaniker annehmen, dass die Parasiten auf die sie umgebenden Gewebspartien einen Reiz ausüben, der eine abnorme Zufuhr von Nährstoffen und dadurch eine vermehrte Zellteilung herborbringe. Aber es macht keine erhebliche Schwierigkeit, auch die Gallenbildung mit den Weigert-Ribbert'schen Anschauungen in Einklang zu bringen; denn durch das Eindringen der meist erheblich grossen Parasiten wird der normale Zusammenhang der Zellen mechanisch gestört und somit ein wachstumhemmendes Moment fortgenommen. Es sind diese Gallenbildungen am meisten zu vergleichen mit den papillären Wucherungen der Gallengänge bei der Coccidienkrankheit der Kaninchen. Hier wird die Gewebswucherung wahrscheinlich dadurch bedingt, dass die in den Gallengängen und den Gallengangsepithelien sich ansammelnden Coccidien eine Dehnung des Gewebes hervorbringen, die zunächst zu einer Bindegewebs- und dann zur Epithelwucherung führt. Dass nicht ein directer formativer Reiz eine Rolle spielt, scheint mir auch schon daraus hervorzugehen, dass im Darne, wo sich die Coccidien oft ausserordentlich reichlich in den Epithelien vorfinden, eine Gewebswucherung nicht eintritt; der Darm ist eben an ganz andere Dehnungen gewöhnt, wie die in das viel weniger elastische Leber-

gewebe eingebetteten Gallengänge. In einer Beziehung freilich unterscheiden sich die Gallenbildungen von den durch Coccidien hervorgebrachten Neubildungen, dass sie nämlich grössere Selbständigkeit zu besitzen scheinen. Die Coccidienkrankheit der Kaninchen endet, wenn sie nicht zum Tode führt, so gut wie regelmässig mit einer Rückbildung der papillomatösen und cystischen Wucherungen, nachdem die Coccidien abgestorben und verkalkt sind, wie ich häufig beobachtet habe. Man findet dann schliesslich an Stelle der Neubildung eine Narbe mit Riesenzellen. Die Gallenbildungen besitzen dagegen eine so grosse Selbständigkeit, dass Sachs sie geradezu als einen »Organismus sui generis« bezeichnet. So scheinen also die Gallen den autonomen Neubildungen näher, als den Infektionsgeschwülsten zu stehen, sie unterscheiden sich aber doch prinzipiell dadurch, dass sie allmählich eintrocknen und verschwinden, sobald der gallenbildende Parasit die Galle verlassen hat. Ihre Existenz hängt somit von der Anwesenheit der Parasiten ab.

In ähnlicher Weise mögen die z. B. in die Wurzeln von Kohllarten eindringenden Larven des *Ceuthorrhynchus sulcicollis* eine Dehnung der Pflanzenzellen und damit die Gewebswucherung bedingen. Freilich würde gegen diese rein mechanische Deutung einzuwenden sein, dass jeder gallenbildende Parasit eine besondere Art von Galle hervorruft.

Etwas grössere Schwierigkeit macht die Erklärung der durch Bakterioiden erzeugten Wurzelknöllchen der Leguminosen. Die eindringenden Lebewesen sind mikroskopisch klein und finden sich im Anfang, wie ich selbst bei Untersuchung der verschiedensten Stadien gefunden habe, keineswegs in so grossen Massen, dass eine irgendwie nennenswerte Verschiebung der Zellen zu Stande käme. Eine Alteration der Zellen habe ich mit keiner Methode nachweisen können, Kerne und Protoplasma verhalten sich wesentlich normal. Nun ist das ja freilich kein Beweis dafür, dass die Zellen nicht doch durch Parasiten geschädigt werden; — die Angabe B. Franks²⁰, dass bei Lupinen und Erbsen, wenn kein Humus vorhanden ist, die Knöllchenpilze den Pflanzen nützlich sind, würde aber freilich sehr gegen die Annahme einer Zellschädigung sprechen. Nun ist die bei der Knöllchenkrankheit auftretende Wucherung eine rein hyperplastische, die Zellvermehrung eine recht bedeutende. Handelt es sich nicht also doch um einen formativen Reiz der Leguminosenpilze? Nun könnte man freilich so weit gehen und sagen, wenn auch nicht der eigentliche Zellzusammenhang gelockert ist, so kann doch durch Umlagerungen innerhalb der Zellen selbst ein ähnlicher Effect erzielt werden. Ribbert hat das betont und man könnte, falls man den Anschauungen M. Heidenhains²¹ über die Mechanik des Kern- und Zellteilungsprocesses beipflichtet, in der That einige Wahrscheinlichkeitsgründe hierfür anführen. Aber das Bei-

spiel dieser Knöllchenbildung zeigt doch, dass es keineswegs immer so ganz leicht ist, Wucherungsvorgänge im Sinne der Weigert'schen Ausführungen zu erklären. Und, wenn ich auch durchaus zugebe, dass es ein sehr grosses Verdienst von Weigert ist, für viele Wucherungen eine einfache Erklärung gegeben zu haben, die die Annahme eines formativen Reizes überflüssig macht, so ist es doch fraglich, ob man in der Verwerfung einer formativen Reizung nicht etwas zu weit gegangen ist. Aber ich gebe gern zu, dass man namentlich dann suchen muss, ohne die Hypothese einer formativen Reizung auszukommen, wenn sie uns etwas Unverständliches zumutet.

Aber ist das wirklich der Fall? Liegt in der Annahme formativer Reizung ein Zngeständnis an die Lehre von der Urzeugung? Auch die formative Reizung kann doch nur in dem Sinne verstanden sein, dass der Reiz die potentielle Wucherungskraft der Zellen in kinetische umsetzt. Das Spermatozoon ist auch nur deswegen ein formativer Reiz für die Eizelle, weil diese die Fähigkeit der Teilung besitzt und es ist doch wohl kaum anzunehmen, dass die Eizelle nur deswegen sich fortgesetzt teilt, weil durch die Spermatozoen Wachstumswiderstände fortgeräumt werden. Es wäre also doch nicht so ganz undenkbar, dass auch durch Verschmelzung anderer als der Ei- und Spermazelle direct eine Wucherung ausgelöst werden könnte. Das ist namentlich dann keineswegs so unverständlich, wenn man nicht mit Weismann, Weigert, Roux u. a. eine völlige Differenzirung der Zellen durch von Anfang an inaequale Teilung annimmt, sondern mit Hertwig²² allen Zellen das gleiche Anlagekapital zukommen lässt, das nur unter besonderen Umständen verschieden verwertet wird. Ich erwähne das nur, um zu zeigen, dass die Abweisung formativer Reize auf die strittigsten Fragen der Entwicklungslehre führt und der Weigert-Ribbert'sche Standpunkt im wesentlichen die Richtigkeit der Roux'schen Entwicklungstheorien zur Voraussetzung hat. Nur wer der Ueberzeugung ist, dass lediglich durch »spezifische Nachbarschaftswirkungen« die Wucherung der embryonalen Zellen zum Stillstand kommt, wird die Hypothese der formativen Reizung völlig abweisen müssen¹⁾. Es ist deswegen auch nicht überraschend, dass die meisten Botaniker von direkten formativen Reizen sprechen und auch Hertwig in seinem neuesten Buche von direkten formativen Reizen ausgiebigen Gebrauch macht.

¹⁾ Ob Roux selbst das thut, ist mir übrigens fraglich; er nimmt freilich an, dass die Regenerationsmechanismen durch „das Fehlen normaler, specifischer Nachbarschaftswirkungen“ ausgelöst werden; fügt aber hinzu „oder mindestens durch Einwirkung abnormer Reize infolge der neuen Nachbarschaft“. Das wären doch schliesslich directe Reize.

Man kann daher, meiner Meinung nach, nur zugeben, dass wir für viele Fälle der Annahme formativer Reizung entbehren können und in der Weigert'schen Erklärung eine einfachere, »bessere Erklärung« besitzen. Es bleiben aber Fälle übrig, in denen die Weigert'sche Annahme nur mit Schwierigkeiten plausibel zu machen ist oder völlig im Stich lässt. Weigert selbst scheint nicht anzunehmen, dass er die Erscheinungen der Geschwulstbildung im Sinne seiner Theorie erklären könne, denn er hat in seinem letzten Aufsätze nichts davon bemerkt. Für diese Fälle ist die Annahme eines formativen Reizes zum mindesten nicht auszuschliessen, wenn auch zugegeben werden darf, dass mit dieser Hypothese vorläufig wenigstens noch wenig erklärt wäre.

Ribbert freilich ist der Meinung, dass auch die Geschwulstgenese auf Grund der normalen Wucherungsgesetze zu erklären ist (besser gesagt auf Grund unserer Hypothesen über das normale Wachstum) und wir werden sehen, dass er seine Anschauung nicht nur mit vielem Geschick zu verteidigen, sondern auch bis zu einem gewissen Grade zu beweisen verstanden hat.

Das Beweismaterial, das er anführt, erstreckt sich einmal auf menschliche Geschwülste, andererseits auf experimentelle Untersuchungen. Was den ersten Teil der Beweisführung anbetrifft, so haftet ihm naturgemäss viel mehr Subjectivität an, wie dem zweiten Teil. Ob eine Geschwulst auf Verlagerung zurückzuführen ist, kann an einer fertigen Neubildung fast nie exact bewiesen, sondern nur durch gewisse Ueberlegungen wahrscheinlich gemacht werden. Am besten zeigt dies der Streit um diejenigen Nierengeschwülste, die von verlagerten Nebennierenteilen abgeleitet werden, für die aber ganz sichere Kriterien immer noch nicht gefunden sind. Auch die von Ribbert neuerdings gegebene Übersicht über alle die Tumorarten, die einer Gewebsverlagerung ihr Dasein verdanken sollen, kann keinen Anspruch auf volle Beweiskraft machen, weil im günstigsten Falle in vielen Fällen die Verlagerungshypothese als ein plausibler Erklärungsversuch, aber nicht mehr, anzusehen ist. Auch sind von allen Fällen diejenigen am beweisendsten, in denen es sich um embryonale Keimverlagerungen handelt, — Fälle, die also zwar für die Cohnheim'sche, nicht aber für die Ribbert'sche Hypothese sprechen. Im einzelnen könnte man aber doch manche Bedenken erheben; warum z. B. die Adenome und Fibrome der Niere durch Verlagerung entstanden sein sollen, ist zwar für denjenigen klar, der der Verlagerungshypothese an und für sich sympathisch gegenübersteht; aus dem Bau der Neubildungen an sich ist aber kaum ein Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, zumal sowohl die Adenome in normalen, wie in Schrumpfnieren mikroskopisch keineswegs stets scharf abgegrenzt sind.

Ob ferner bei den in Magen- und Duodenalwand vorkommenden accessorischen Pancreasteilen wirklich eine Verlagerung von in Entwicklung begriffenem Pancreas vorliegt oder nicht, vielmehr abnormer Weise Magendarmepithel Pancreasgewebe bildet, dürfte erst zu untersuchen sein; die Thatsache, dass die accessorischen Pancreasteile stets Ausführungsgänge besitzen, spricht einigermaßen gegen die Annahme einer Verlagerung.

Von um so grösserer Wichtigkeit ist dagegen der experimentelle Teil. Ribbert²³ transplantierte ganz kleine Stückchen der verschiedensten Organe und Gewebe in Lymphdrüsen oder in die Bauchhöhle und fand dabei, dass die Zellen meist nicht zu Grunde gingen, vielmehr eine eigentümliche Rückbildung auf eine frühere Entwicklungsstufe (Entdifferenzierung) durchmachten und dann sehr lange (Monate bis über ein Jahr lang) erhalten blieben. Diese Resultate sind jedenfalls von grosser Wichtigkeit, denn sie zeigen: 1. dass Zellen, wenn sie unter andere Existenzbedingungen versetzt werden, nicht zu Grunde zu gehen brauchen, sondern noch lange Zeit weiter leben können; 2. dass die verlagerten Zellen histologische Umwandlungen eingehen, die ihnen eine gewisse Atypie verleihen. Durch diese Thatsachen wird der Verlagerungshypothese eine gewisse Stütze verliehen; denn sie machen es verständlich, warum die Zellen der Geschwülste doch vielfach atypische Structur aufweisen und ein sozusagen gesondertes, vom übrigen Körper unabhängiges Leben führen. Freilich kann man aus den Ergebnissen von Ribbert's Versuchen auch Gegengründe gegen seine Hypothese entnehmen; denn in vielen Fällen ist von einer Wucherung der verlagerten Gewebsteile keine Rede; die transplantierten Teile werden vielmehr kleiner und nach mehr oder weniger langer Zeit völlig resorbiert; manche Zellen (Nieren- und Leberzellen) zeigen von vornherein geringe Neigung, sich am fremden Ort zu erhalten; zu einer richtigen Tumorbildung kommt es nirgends. Somit geben auch diese Versuche nur einen beschränkten Beweis für die Ribbert'schen Ansichten: sie weisen auf eine grössere Selbständigkeit des Zellebens hin, als vielfach angenommen, und beweisen die Hertwig'sche Auffassung, dass die histologische Structur einer Zelle abhängig ist, nicht nur von der verliehenen Erbsubstanz, sondern auch von äusseren Bedingungen.

Bevor ich nun weiter auf die Bedeutung dieser Versuche für die Geschwulstfrage eingehe, möchte ich über meine eigenen Versuche berichten, zumal ihre Ergebnisse nicht in allen Punkten mit denen Ribbert's übereinstimmen. Ich ging bei meinen Versuchen, die zum Teil schon vor Ribbert im Anschluss an meine Studien über die Parenchymzellenembolie angestellt wurden, so vor, dass ich nicht zu kleine Organstückchen verlagerte, in der Voraussetzung, dass das Absterben centraler Partien gerade den peripheren, günstigen Ernährungsbedingungen unterworfenen Zellen

Gelegenheit zur Wucherung geben würde. Erst nach Bekanntgabe der Ribbert'schen Versuche habe ich auch nach seinem Vorgang ganz kleine Gewebspartikel zur Transplantation benutzt. Zur Implantation benutzte ich hauptsächlich: Submaxillare Speicheldrüse, Schilddrüse, Hoden und Nebenhoden, Knorpel, Leber, Niere, Ureter. Als Versuchstiere wurden ausschliesslich Kaninchen verwendet, Die Implantation geschah meist nicht in Lymphdrüsen, sondern mit Vorliebe in die Niere, hier und da auch in Leber oder Bauchhöhle.

Um den zeitlichen Verlauf der Veränderungen mit möglicher Genauigkeit bei einem und demselben Tiere verfolgen zu können, wurden vielfach in jede Niere 2—3 gleich grosse Gewebstücke an verschiedenen Stellen implantirt und diese nach verschiedener Zeit wieder herausgeschnitten, so dass ein Tier zu 4—6 Versuchen diene.

Vergleiche ich die Versuche mit Gewebsimplantationen in Lymphdrüsen und Niere, so stellte sich bald folgender Unterschied heraus: während bei Implantation etwa stecknadelkopfgrosser Gewebstücke in Lymphdrüsen meist der von Ribbert geschilderte Vorgang der Entdifferenzirung eintrat, wurde bei Verlagerung grösserer Organteile in die Niere oder Leber ein principiell abweichendes Verhalten beobachtet. In allen Fällen nämlich, in denen nicht das ganze implantirte Gewebstück bald zu Grunde ging, entstand von den restirenden Zellen aus eine starke, atypische Gewebswucherung, die allmählich zu einer Verdünnung und Schwinden des abgestorbenen, transplantierten Theiles führte. Das war nicht bei allen Gewebsarten gleich und ich will hier vor allem das Verhalten der in die Niere transplantierten Submaxillaris beschreiben, weil es am genauesten untersucht wurde.

24 Stunden nach der Implantation eines erbsgrossen Stückes Submaxillaris in die Niere sind bemerkenswerte Veränderungen kaum zu notiren; stellenweise erscheinen die Kerne der Drüsenzellen etwas chromatinreicher, die Ausführungsgangsepithelien völlig unverändert; ganz ausnahmsweise wurden auch schon nach 24 Stunden vereinzelt Mitosen in Drüsenepithelien beobachtet, an den Ausführungsepithelien tritt die Zusammensetzung aus feinen Stäbchen sehr deutlich hervor (siehe Figur 3).

Nach 48 Stunden fallen bereits stärkere Veränderungen auf; sowohl in der Peripherie, wie im Centrum sind Drüsenzellen gequollen, ihr Protoplasma verwischt, das Chromatin der Kerne im Schwinden begriffen; an den Kernen der Ausführungsgangsepithelien treten Zerbröcklungen auf.

Nach 72 Stunden hat der Zerfallsprocess erheblich zugenommen; ist aber in den peripheren Teilen viel weniger vorgeschritten, als im Centrum, wo vorwiegend in den Drüsenzellen, aber auch in den Ausführungsgangsepithelien, alle Stadien des Zellzerfalls und dem entsprechend

reactive Leukocytenwanderung auffallen. In der äussersten Peripherie treten vereinzelt in der Nähe von zu Grunde gehenden Zellen solche mit dunklerem Protoplasma und intensiv gefärbten Kernen auf. In einem Falle, wo 73 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Implantation untersucht wurde, fanden sich bereits ausgeprägt die gleich noch zu beschreibenden Neubildungsvorgänge vor; auch wurden hier bereits vereinzelt Mitosen in den neuen Zellen gefunden.

Nach 90—96 Stunden ist bereits der grössere Teil des implantirten Stückes der Nekrose anheimgefallen; auch jetzt fällt es auf, dass in der Peripherie noch mehr normales Gewebe vorhanden ist, wie im Centrum; doch ist das Bild insofern eigentümlich, als das erhaltene Gewebe inselförmig verteilt ist, so dass mitten unter grösseren nekrotischen Partien auch vereinzelt erhaltene Teile zu sehen sind, wie das in Fig. 17, Taf. VI abgebildet ist. Hier entspricht nur der mit a bezeichnete, sich teilende Strang einem Ausführungsgange, während die anderen, durch die dunklere Färbung von Protoplasma und Kernen auffallenden Stränge Drüsenläppchen entsprechen, die im Begriffe sind, eine weiter unten zu besprechende Umwandlung durchzumachen. Auch Fig. 12 zeigt das mehr inselförmige Zugrundegehen der verlagerten Gewebsteile. Dass übrigens auch scheinbar gut erhaltene Partien nicht völlig normal mehr sind, wird bei stärkerer Vergrösserung klar. Fig. 18 zeigt, wie im Lumen von gut erhaltenen Ausführungsgängen und zwischen teilweise zu Grunde gehenden Speichelläppchen zahlreiche Chromatinkörnchen liegen, die von zu Grunde gehenden Kernen stammen und zum Theil erst von anderen Stellen her dorthin geschwemmt wurden.

Am interessantesten sind aber die Verhältnisse in den peripheren Partien des implantirten Stückchens. Dort finden sich nämlich meist solide Zellstränge, welche durch ihr ganzes Aussehen schon bei schwächeren Vergrösserungen auffallen. Die Zellen gleichen platten Epithelien, besitzen sehr chromatinreiche grosse Kerne und dunkles Protoplasma, wodurch sie bereits als neugebildete Zellen imponiren. Noch mehr spricht dafür die Anordnung in kleinen, soliden Strängen und ihre Neigung sich um zu Grunde gegangene Speichelläppchen und Ausführungsgänge herumzulegen, wobei Bilder entstehen, die nur durch eine Wanderung der chromatinreichen Zellen zu erklären sind.

Nach 5 Tagen sind die eben geschilderten Verhältnisse besonders deutlich ausgeprägt. Es finden sich in der Peripherie zahlreiche solide Epithelzapfen vor, die meist bereits längere Formen und verzweigte Gestalt angenommen haben; die Kerne der Epithelzellen übertreffen die normalen Speichelläppchen und Ausführungsgänge um das doppelte oder eher noch mehr. (Man vergl. Fig. 3 u. 3a mit Fig. 2.) Zwischen diesen

Epithelien liegen häufig kleine, unregelmässig gestaltete Chromatinbröckelchen oder auch Protoplastklumpen, die der Form nach als abgestorbene Speicheldrüsenepithelien zu erkennen sind. Wenn die chromatinreichen Epithelien sich um eine Gruppe fast vollkommen abgestorbener Drüsenepithelien legen (Fig. 1), erhält man zunächst den Eindruck, als ob man es nicht mit soliden Epithelzapfen, sondern bereits mit Schläuchen zu thun hätte, in deren Lumen colloide Klumpen liegen. An einzelnen

Fig. 3.

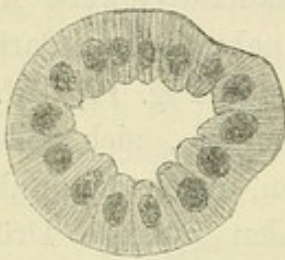


Fig. 3 a.

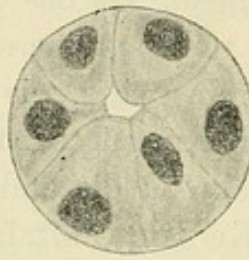
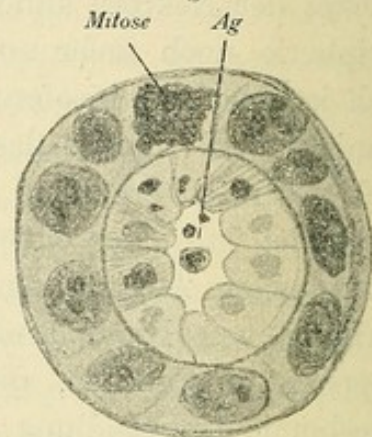


Fig. 2.



Ag = Ausführungsgang.

Stellen sind die chromatinreichen Zellen, dort, wo sie sich um Drüsenläppchen oder Ausführungsgänge legen, so niedrig und in die Länge gezogen, dass man fast geneigt sein könnte, sie für Bindegewebszellen zu halten (Fig. 1a); gerade solche Stellen zeigen aber, dass es sich um

Fig. 1.

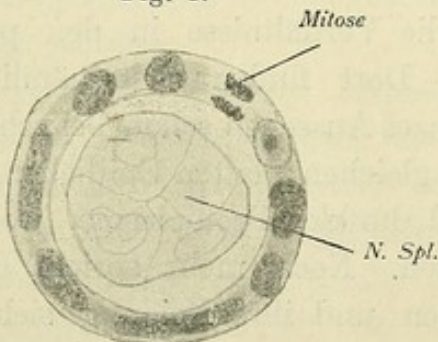


Fig. 1a.



N. Spl. = nekrotische Speicheldrüsenepithelis.

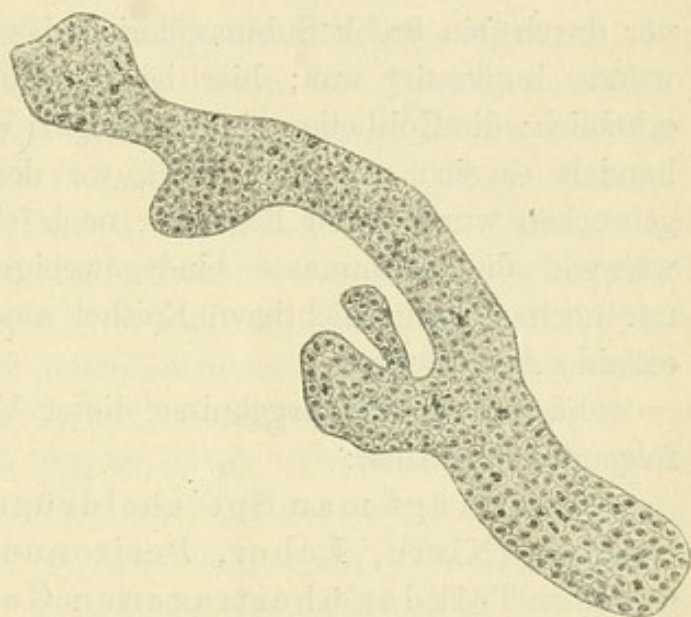
wachsende Zellen handelt, welche überall dorthin sich anlegen, wo der geringste Widerstand vorhanden ist. Am eigenartigsten sind wohl die Bilder, wo kleine Ausführungsgänge mit noch leidlich erhaltenen Epithelien von den chromatinreichen neuen Zellen umrahmt werden (Fig. 2). In diesen Zellen sind nicht selten Mitosen zu finden, die überhaupt zu dieser Zeit bereits reichlicher vorhanden sind, wie in den vorhergehenden Stadien.

Nach 6 Tagen ist das Bild im wesentlichen das gleiche, nur ist die Wucherung erheblich weiter nach dem Centrum zu vorgedrungen, so dass vielfach keine scharfe Abgrenzung mehr zwischen Wucherungs- und nekrotischer Zone vorhanden ist, sondern ein wirres Durcheinander von degenerirenden Drüsen und neugebildeten Epithelien vorliegt, wie es in Fig. 12 Tafel VI abgebildet ist. Auch der Reichtum an Kernteilungsfiguren nimmt zu, so dass in den meisten Epithelsträngen Mitosen vorhanden sind (vgl. Fig. 12a).

In der Zeit vom Ende des 7. bis 9. Tage erreicht die von der Peripherie ausgehende Wucherung ihren Höhepunkt; die Hauptmasse wird

nun von den wuchernden Epithelsträngen gebildet, die vielfach in die Länge gestreckt erscheinen und mannigfache Verzweigungen und Verästelungen untereinander aufweisen (vgl. Fig. 4); in vielen Schnitten kommen, namentlich in den Präparaten vom 10. Tage, degenerirende Drüsen überhaupt nicht mehr oder nur ganz vereinzelt zum Vorschein und oft stösst man erst nach vielen Serienschnitten auf den centralen Rest des implantierten Stückes; in den einzelnen Epithelzapfen sind sehr

Fig. 4.



reichlich Kernteilungen vorhanden, so dass man fast in jedem Gesichtsfelde 5—6 davon antrifft (vgl. Fig. 13); zwischen den Epithelien finden sich auch noch Chromatinbröckel und hier und da eingewanderte Leukocyten. Das zwischen den Epithelzapfen liegende Bindegewebe ist im ganzen schmal, die Fasern vielfach gequollen und Schleimreaktion gebend; die Zellen sind nur zum Theil als alte Bindegewebszellen anzusehen, der grössere Teil erweist sich schon durch den starken Chromatingehalt als neugebildet. Auch im Bindegewebe befinden sich Leukocyten, sowie blutpigmenthaltige Zellen vor.

Vom 11.—13. Tage kommt die Wucherung allmählich zum Stillstand; die Mitosen werden seltner; die nekrotischen Parteen sind nach Ablauf des 13. Tages völlig entfernt. Zugleich beginnt jetzt in den soliden Strängen eine Lumenbildung durch Zerfall der centralen Zellen, die aufquellen und abgestossen werden und allmählich zu colloiden Schollen zusammensintern, in denen noch Kerne oder Kernreste sichtbar sind. Zu gleicher Zeit nimmt auch das Bindegewebe zu, so dass die Epithelzapfen und Schläuche etwas auseinandergedrängt werden.

Es würde zu weit führen und auch überflüssig sein, wenn ich noch weiter einzelne Stadien schildern wollte; ich verfüge bis zum 22. Tage über alle Zwischenstadien. Es handelt sich in der späteren Zeit im wesentlichen darum, dass 1. die soliden Zapfen ganz allgemein durch Zerfall der centralen Zellen in Schläuche umgewandelt werden, 2. das Bindegewebe immer mehr auf Kosten der epithelialen Teile zunimmt, 3. die Epithelien allmählich immer niedriger und kleiner werden. Deutlicher noch als alle Beschreibungen werden diese Verhältnisse durch die Figuren 14, 15 und 16 illustriert. In Fig. 15 handelt es sich um ein Stück Submaxillaris, das vor $4\frac{1}{2}$ Wochen in die Leber implantirt war; hier liegen die Schläuche noch ziemlich dicht aneinander; in Fig. 14 liegt ein Schnitt vor durch ein Stück Submaxillaris, das vor 8 Wochen in eine Nierenwunde implantirt war; hier ist die Zunahme des Bindegewebes bereits erheblich; die Epithelien sind niedriger, weniger chromatinreich; in Fig. 16 handelt es sich um einen Fall, wo der Versuch erst nach $\frac{1}{4}$ Jahr abgebrochen wurde; hier liegt nur noch ein Rest von Drüsensubstanz vor, während die Hauptmasse bindegewebige Narbe bildet; die Tubuli sind nur noch mit einschichtigem Epithel ausgekleidet, im Lumen finden sich colloide Ausfüllungen.

Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuche zusammen, so lässt sich folgendes feststellen:

Überträgt man Speicheldrüsenstückchen in ein anderes Organ, (Niere, Leber, Peritoneum), so geht zunächst ein grosser Teil des übertragenen Gewebes zu Grunde, während hauptsächlich in der Peripherie ein Teil der Zellen erhalten bleibt und von ihnen aus eine Neubildung epithelialen Gewebes eintritt, die etwa um den 10. Tag den Höhepunkt erreicht. Nach dieser Zeit tritt eine allmähliche, aber sehr langsam fortschreitende Atrophie des erhaltenen neugebildeten Gewebes ein, die schliesslich zu einem völligen Schwund der epithelialen Gänge und Schläuche führt. Doch sind selbst noch nach $\frac{1}{4}$ Jahr und länger drüsige Bestandteile in der bindegewebigen Narbe erhalten. Die Neubildung drüsiger Substanz entspricht aber niemals einer echten Regeneration, insofern weder der Form noch der Anordnung nach mit Speicheldrüsen-gewebe übereinstimmende Substanz gebildet wird. Wohl ist noch während eines bestimmten Stadiums (8—14 Tage) eine Neigung zur Läppchenbildung vorhanden, niemals findet aber eine Scheidung der drüsigen Bildungen im Speichelläppchen und Ausführungsgänge statt, zu keiner Zeit entsprechen die Epithelien Speicheldrüsen- oder Ausführungsgangsepithelien.

Bevor wir auf die Bedeutung dieser Befunde in allgemein-biologischer Hinsicht und in specieller Beziehung auf die Geschwulstfrage eingehen,

wollen wir noch kurz über die Versuche mit Implantation anderer Gewebsarten berichten.

Die Implantationen von Schilddrüsentteilen wurden fast ausschliesslich in die Niere vorgenommen und auch hier vielfach die verschiedenen Stadien von einem und demselben Tier gewonnen. Die implantierten Schilddrüsenstückchen verhalten sich in vieler Beziehung ähnlich, wie es bei Transplantation der ganzen Schilddrüse von Enderlen²⁴ und Sultan²⁵ neuerdings geschildert worden ist. Nur mit dem Unterschiede, dass die Neubildung von Schilddrüsen Gewebe keine so vollständige ist, wie es bei den in die Bauchhöhle transplantierten ganzen Schilddrüsen beobachtet wurde; auch habe ich niemals so reichlich Mitosen angetroffen, wie es von Sultan und Enderlen geschildert wird. Im übrigen stimmen aber meine Befunde bis in Einzelheiten mit denen der genannten Autoren überein, so dass ich einfach auf sie verweisen kann. Nur ein nicht unwichtiger Unterschied sei noch hervorgehoben. Während Enderlen angiebt, dass die transplantierten Drüsen Colloid produciren, aber meist nicht in genügender Menge, habe ich in gewisser Beziehung das Gegenteil beobachtet; während nämlich die implantierten Schilddrüsenstücke von Kaninchen nur sehr wenig Colloid innerhalb der Follikel enthielten, fanden sich in den regenerierten Teilen grössere Mengen von Colloid, etwa so wie es bei Enderlen in Fig. 2 u. 5 abgebildet ist. Es ist mir freilich wahrscheinlich, dass es sich hierbei weniger um eine vermehrte Colloidbildung, als um eine verminderte Abfuhr des Colloids handelt. Eine vollkommene Regeneration liegt übrigens auch bei diesen Versuchen nicht vor, da die neugebildeten Follikel zwar in Anordnung und Form den alten gleichen, die Epithelien aber nicht völlig miteinander übereinstimmen, da diejenigen der neugebildeten Follikel zunächst höher zu sein pflegen und während keines Stadiums ganz das Aussehen der alten annehmen.

In allen anderen Fällen waren die regenerativen Wucherungen an den implantierten Gewebsstückchen sehr viel weniger ausgeprägt. Ich erwähne zunächst Implantationen von Hodensubstanz in die Niere. Hier erhalten wir zunächst dasselbe Bild, wie in den anderen Fällen, dass ein grosser Teil des implantierten Gewebes zu Grunde geht. Aber schon am 3. Tage kann man 3 verschiedene Abschnitte unterscheiden: 1. eine Zone, wo die Hodenkanälchen im Zustande völliger Coagulationsnekrose sind und nur noch Reste von Spermatozoen im Lumen liegen, 2. eine mehr peripher gelegene Zone mit teilweise erhaltenen Zellen, deren Kerne stark färbbar, aber geschrumpft sind und deren in Mitose befindliche Zellen Degenerationen der Kernfäden aufweisen, 3. eine Zone von Kanälchen, in denen neben Zellen mit degenerierten Mitosen zahlreiche grosse Zellen mit hellem Protoplasma und ziemlich chromatinarmen grossen rundlichen Kernen vor-

handen sind. Nach 6 Tagen sind in der Zone der Coagulationsnekrose bereits viele Kalkablagerungen vorhanden; die 2. Zone hat an Umfang ab-, die 3. dagegen zugenommen; in diesen Kanälchen sind zu Grunde gehende Zellen fast gar nicht mehr zu erkennen, auch Spermatozoën fehlen; die Kanälchen sind vielmehr völlig ausgefüllt von den grossen, hellprotoplasmatischen Zellen, die jetzt vereinzelt frische, chromatinreiche Mitosen aufweisen. Nach 12, ausgedehnter noch nach 15 Tagen ist die nekrotische Zone auf ein Minimum reducirt, während die Kanälchen mit den hellprotoplasmatischen Zellen reichlicher vorhanden sind; in ihnen erscheinen stellenweise — im Ganzen niemals sehr reichlich — Gruppen und Ringe von cylindrischen Zellen mit dunklerem Protoplasma und chromatinreicheren Kernen, die mitunter in mitotischer Teilung begriffen sind. Doch nehmen auch diese Zellen im weiteren Verlauf nicht erheblich zu, niemals treten Spermatogonien oder Spermatozoën auf; nach 4 Wochen hat des Bindegewebe zugenommen, die soliden Epithelzapfen sind durch Zerfall der centralen Zellen zu Schläuchen geworden; nach etwa 5 Wochen ist das Epithel niedriger geworden, doch haben die Zellen im ganzen noch ihren hellprotoplasmatischen Charakter bewahrt. Ausnahmsweise sieht man auch noch zu dieser Zeit vereinzelte Mitosen in den Epithelien.

Weitere Stadien wurden bis jetzt noch nicht untersucht.

Etwas abweichend vom Hoden verhalten sich in die Niere implantirte Stückchen des Nebenhodens. Hier wird nämlich eine Nekrose der implantirten Partien so gut wie völlig vermisst; die Stücke heilten vielmehr rasch ein und boten fast nur regressive Veränderungen dar, die darin bestehen, dass die Epithelien den Flimmerbesatz verlieren, niedriger werden, kurz die bekannten Veränderungen durchmachen, die wir bei der Atrophie des Nebenhodens zu finden pflegen. Allmählich findet eine Erweiterung der Kanälchen statt, in deren Lumen sich zahlreiche abgestossene rundliche Zellen angehäuft finden, wie man das in Cysten des Nebenhodens oder auch bei chronischen Entzündungen sieht. Zuweilen treten noch an den Nebenhodenepithelien Mitosen auf, — selbst noch nach circa 3 Wochen trifft man solche an —, doch nimmt diese Zellneubildung niemals erhebliche Dimensionen an, so dass etwa ganze Kanälchen neu gebildet würden. Schliesslich schwinden ihre epithelialen Anteile immer mehr auf Kosten des Bindegewebes.

Aehnlich verhalten sich in die Niere implantirte Stücke von Ureter und Nierenbecken, nur dass hier wenigstens teilweise zunächst ein Absterben von Epithelien eintritt, an das dann eine meist geringfügige Epithelneubildung anschliesst, so dass auch kleine Cysten entstehen, wie es Ribbert bei Transplantation von Haut- und Schleimhautstückchen beschrieben hat. Doch trat das Resultat nur ein, wenn recht kleine Stück-

chen implantirt wurden. Bei grösseren wurden zwar auch Mitosen im Epithel entdeckt, niemals aber wurde die ganze Wundfläche mit neugebildetem Epithel überzogen.

Völlig passiv, aber ohne zunächst regressive Metamorphosen darzubieten, verhielt sich Knorpel, der in Niere oder Leber implantirt wurde. Er heilte rasch ein und machte morphologische Veränderungen zunächst nicht durch. Schliesslich starb aber auch er ab, was an der Ablagerung von Kalksalzen kenntlich wurde.

Implantationen von Nierenstückchen in Leber oder Leberstückchen in Niere führten zum raschen Zerfall der implantirten Partien. Nur an den Gallengängen, die sich naturgemäss viel länger intakt hielten, als die Leberzellenbalken, kam es in der Niere zu kleinen Wucherungen, Sprossenbildungen und Abschnürungen, die aber auch keine erhebliche Ausdehnung erreichten. An den in die Leber implantirten Nierenstückchen war die Nekrose der gewundenen Harnkanälchen schon nach wenigen Tagen vollständig, während die Epithelien der geraden Harnkanälchen sich sehr viel länger hielten, bald niedriger wurden oder auch etwas aufquollen, nach 14 Tagen aber auch der Nekrose mit nachfolgender Verkalkung anheimfielen.

Betreffs dieser Versuche bemerke ich noch, dass ich bis jetzt nur wenig Experimente angestellt habe, so dass es nicht ausgeschlossen ist, dass auch hier noch bessere Erfolge zu erzielen wären.

Besondere Sorgfalt verwendete ich nun noch auf Versuche, in einem und demselben Organ Gewebsverlagerungen vorzunehmen. Schon Lengenmann hat über solche Versuche kurz berichtet (S. 3 u. 4). Ich habe noch zahlreiche Versuche in ähnlicher Weise, wie er angegeben, mit bohrenden Instrumenten an der Leber gemacht, aber nicht viel mehr Glück gehabt, wie er. Dann bin ich öfter so vorgegangen, dass ich ganz flache Schnitte mit einer Scheere in die Leber an der Oberfläche machte und in diese Wunde, nachdem die erste Blutung sistirt, kleine von einer anderen Stelle der Leber entnommene Stückchen implantirte. Man muss dann noch einige Geduld haben, weil es immer noch passiren kann, dass das implantierte Stückchen wieder herausgeschwemmt wird; ist aber einmal die Blutung zum Stillstand gekommen, so dass an der Oberfläche ein Blutcoagulum ist, so ist keine Gefahr mehr vorhanden, dass das implantirte Stück noch wieder aus der Wunde entfernt wird. Bei diesen Experimenten hatte ich 2 Mal ein bemerkenswertes Resultat. 3 bzw. 4 Wochen nach der Operation fanden sich nämlich an den Operationsstellen grauweisse, ziemlich breite Streifen in die Lebersubstanz eingelagert, die bei der Operation noch nicht vorhanden gewesen und die an der Oberfläche zum Teil mit dem Peritoneum verwachsen waren. Mikroskopisch bestanden

diese weissen Streifen aus zellreichem, faserigen Bindegewebe mit zahlreichen verästelten, vielfach hier und da erweiterten Gallengängen, in deren Epithelien in dem nach 3 Wochen untersuchten Fall noch vereinzelte Mitosen vorhanden waren; innerhalb des Bindegewebes fand sich auch Blutpigment frei und in Zellen. Histologisch und makroskopisch entsprachen diese Bildungen durchaus Fibroadenomen, die als spontane Bildungen namentlich an den Rändern von Kaninchenlebern nicht selten vorkommen. Auch mit Gallengangsadenomen, wie sie beim Menschen in Schnürlebern häufiger vorkommen, stimmten sie in vieler Beziehung überein.

Wenn ich nun auch nicht behaupten will, dass es sich in diesen Fällen um experimentelle Erzeugung einer echten autonomen Neubildung gehandelt hat — vermutlich würde diese Neubildung nach einiger Zeit auch wieder einer reinen bindegewebigen Narbe Platz gemacht haben —, so geht doch aus diesem Befund hervor, dass nach Verlagerung von Leberpartikelchen in der Leber excessive Wucherungen von Gallengängen- und Bindegewebe auftreten können, die wenigstens zu einer bestimmten Zeit einen geschwulstähnlichen Charakter besitzen.

Bei Verlagerung von Nierengewebe in der Niere — die Versuche wurden ebenso angestellt, wie die zuletzt geschilderten Leberversuche — war das Resultat dagegen im wesentlichen ein negatives. Ob Rindensubstanz oder Marksubstanz zur Verlagerung benutzt wurde, immer ging der grösste Teil des verlagerten Gewebes zu Grunde, wenn auch rasche Verklebung mit den Wundrändern eintrat. Am längsten blieben immer die Epithelien der geraden Harnkanälchen erhalten, sie boten auch hier und da nach einer Woche Mitosen dar, aber zu stärkeren Wucherungen kam es niemals.

Wenn wir nach Schilderung dieser Versuche uns die Frage vorlegen, welche Schlüsse aus diesen und Ribbert's Versuchen für die Geschwulsttheorien zu ziehen sind, so könnte man zunächst geneigt sein, folgendes anzunehmen: 1. Die Gewebsverlagerung führt in vielen Fällen zu einer mehr oder weniger erheblichen Wucherung der verlagerten Gewebselemente. 2. Die Gewebsverlagerung bedingt eine Umprägung des histologischen Charakters der verlagerten Zellen (Reduktion, Entdifferenzierung, Ribberts). Wären diese Schlüsse thatsächlich berechtigt, so müsste man in unseren Experimenten eine Stütze für die Ribbert'sche Geschwulsttheorie erblicken. Eine genauere Analyse der Verhältnisse zeigt aber doch, dass die oben formulirten Schlüsse nicht berechtigt sind.

Zunächst sehen wir, dass die verschiedenen verlagerten Gewebe sich sehr verschieden verhalten, und dass für die Schicksale der verlagerten Gewebstücke die Natur des Gewebes von grösserer Bedeutung ist, als der neue

Nährboden, auf den die Zellen verpflanzt werden. Es macht keinen grossen Unterschied, ob die Gewebstücke in eine Lymphdrüse, in Leber, in Niere, unter die Haut oder ins Peritoneum implantirt werden, vorausgesetzt, dass man dort möglichst gute Ernährungsbedingungen schafft.¹⁾ Deswegen sind auch die Verlagerungsversuche im gleichen Organ nicht von besseren Erfolgen begleitet gewesen, weil die benutzten Organe — Leber und Niere — sehr empfindliche Gewebe sind, bei denen die Unterbrechung der Ernährung relativ rasch irreparable Störungen hervorruft. Der Ausgang der Verlagerungsversuche ist vielmehr abhängig 1. von der Widerstandsfähigkeit der verlagerten Gewebsteile; 2. von der Regenerationsfähigkeit der verlagerten Gewebe; 3. von ihrer Grösse und 4. von der für ihre Funktion normaler Weise nötigen Bedingungen.

ad 1: Überall sehen wir, dass diejenigen Zellen, die hoch differenziert und deswegen allen Schädigungen gegenüber wenig widerstandsfähig sind, rasch zu Grunde gehen (Leberzellen, Nierenepithelien, Hodenzellen etc.), während die weniger differenzierten Zellen, die wir bei allen pathologischen Schädigungen länger erhalten finden, erhalten bleiben können (Epithelien der Ausführungsgänge, Knorpelzellen etc.). ad 2: Die Regenerationsfähigkeit der Gewebe kommt für das Schicksal der verlagerten Gewebsteile insofern in Betracht, als wir nur bei denjenigen Geweben stärkere Wucherungserscheinungen auftreten sehen, denen auch normaler Weise eine erhebliche Regenerationskraft zukommt (Speicheldrüse, Schilddrüse, Schleimepithelien etc.), während Knorpel, der in seinem Nahrungsbedürfnis anspruchslos ist und deshalb nicht zu Grunde geht, völlig passiv sich verhält, da er bekanntermaassen nur geringe Regenerationskraft besitzt. ad 3: Die Grösse der implantirten Gewebsteile ist von erheblicher Wichtigkeit. Je grösser nämlich die implantirten Stücke sind, um so leichter gehen sie ganz oder teilweise zu Grunde, während ganz kleine Stückchen, weil sie rasch genügende Ernährungsbedingungen finden, zunächst ganz oder fast ganz erhalten bleiben können. Für das gesamte Schicksal der implantirten Teile ist es aber von ausschlaggebender Bedeutung, ob sämtliche Bestandteile von vornherein erhalten bleiben oder einzelne Teile zu Grunde gehen. Das geht schon aus Ribbert's, mehr aber noch aus meinen Versuchen hervor. Aus Ribbert's Angaben können wir schon entnehmen, dass es nur dann zu bedeutender Wucherung epithelialer Gewebe kam, wenn irgendwo Teile des epithelialen Gewebsanteiles zu Grunde gegangen waren. In unseren Versuchen sehen wir die grossartigsten Wucherungen bei

¹⁾ Freilich scheint das nicht für alle Gewebe gleichmässig zuzutreffen; so macht es nach meinen Erfahrungen doch einen erheblichen Unterschied, ob Hodensubstanz in Niere oder in Lymphknoten implantirt wird; doch kann ich an diesem Orte auf die Verschiedenheiten nicht näher eingehen.

Implantation von Speicheldrüsentheilen eintreten, wo stets der grösste Teil des implantirten Gewebes zu Grunde geht, während nach Verlagerung von Ureteren- oder Nierenbeckenschleimhaut, von Nebenhoden und Knorpel so gut wie keine Neubildung epithelialer Anteile beobachtet wird, weil hier vom implantirten Gewebe nichts zu Grunde geht. Schon daraus ist der Schluss gerechtfertigt, dass die Ursache der Gewebsneubildung gar nicht in der Gewebsverlagerung, sondern in der Gewebsnekrose liegt. ad 4: Es ist bekanntlich viel darüber gestritten worden, ob die Funktion einer Zelle die Ursache ihrer Struktur oder umgekehrt die Struktur die Ursache der Funktion sei. Wenn wir sehen, dass die verlagerten Speicheldrüsentheile ihre Struktur verlieren und auch die neugebildeten Zellen niemals wieder die spezifische Struktur erlangen, so könnte man geneigt sein, in diesen Thatsachen einen Beweis für die Abhängigkeit der Struktur von der Zellfunktion zu sehen. Allein Hertwig hat neuerdings mit Recht darauf hingewiesen, dass man das Verhältnis zwischen Struktur und Funktion der Zelle »ebenso wie Kraft und Stoff, Seele und Leib als zwei zusammengehörige und sich ergänzende Begriffe« auffassen muss.

Jedenfalls nehmen in unseren Versuchen die neugebildeten, von Speicheldrüsenepithelien abstammenden Zellen nicht die spezifische Struktur an, weil sie auch keine Gelegenheit haben, Speichel zu produciren, da vor allem die nervösen Impulse dazu fehlen. Die implantirten Schilddrüsentheile dagegen weisen eine fast völlige Regeneration auf; auch histologisch unterscheiden sich die neugebildeten Epithelien kaum von den alten; sie produciren auch Colloid, wie eine Schilddrüse am normalen Ort, weil auch die normale Schilddrüse zu ihrer Funktion weniger nervöser Anstösse bedarf.

Wir sind bei dieser Auseinandersetzung schon auf den 2. Punkt gekommen, dem Ribbert besondere Bedeutung beimaass; dass nämlich verlagerte, hoch differenzierte Zellen durch die Verlagerung ihre spezifische Struktur verlieren, wie Ribbert es ausdrückt, einer Entdifferenzierung, einer Rückbildung anheimfallen. Nun ist dieser Punkt gerade deswegen von grosser Wichtigkeit, weil einerseits Ribbert in dieser Reduktion etwas besonderes, von den bisher bekannten regressiven Veränderungen verschiedenes zu sehen scheint, andererseits gerade dem Begriffe der Entdifferenzierung die Auffassung anhaftet, als würden die Zellen durch die Aufhebung der Differenzierung in eine Art von Urzustand zurückgeführt, so dass aus ihnen wieder dasselbe oder wenigstens ähnliches entstehen könnte, wie aus der befruchteten Eizelle. Deswegen muss man zunächst sich die Frage vorlegen, ob denn wirklich die von Ribbert und von mir besprochenen Veränderungen der verlagerten Zellen als eine

Entdifferenzierung anzusehen sind. Ich glaube, dass eine genaue Betrachtung aller vorliegenden Schilderungen keinen Anhaltspunkt dafür giebt, die gefundenen Zellveränderungen von den einfachen atropischen Processen zu trennen. Am eclatantesten ist das sicher an dem verlagerten Nebenhoden, wo während keines Stadiums die Veränderungen von dem abweichen, was man sogar bei der einfachen Altersatrophie im Nebenhoden zu sehen bekommt. Auch die von Ribbert bei Verlagerung von Nierengewebe in Lymphknoten beschriebenen Veränderungen finden sich genau ebenso in entzündlich oder einfach atrophischen Nierenpartieen; ebenso gehören die Veränderungen des verlagerten Trachealschleimhautepithels durchaus in das Gebiet der atrophischen Prozesse. Wenn im einzelnen kleine Abweichungen vorhanden sind, so liegt das zum Teil daran, dass wir es vielfach eben nicht mit einfachen Rückbildungsvorgängen, sondern daneben mit Wucherungsvorgängen zu thun haben. Bei der Verlagerung von Speicheldrüsentheilen, wo nach unseren Erfahrungen die auffallendsten atypischen Bildungen vorkommen, gehören in der That die abweichenden Epithelformen, die wir beobachten, keineswegs nur in das Gebiet der atrophischen Prozesse; namentlich zu der Zeit, wo wir aus platten Epithelien bestehende Stränge sehen, handelt es sich eben um Neubildungen nach dem Typus der embryonalen Entwicklung, wie man es auch, wenn auch vielleicht nicht ganz so ausgeprägt, bei der Regeneration der Speicheldrüse zu sehen bekommt. Abnorm ist nur, dass diese platten Zellformen nicht in differenzierte, sondern in niedrig cylindrische und kubische Formen übergehen. Das liegt aber, wie bereits oben bemerkt, daran, dass sich das neugebildete Gewebe am fremden Ort den neuen Existenzbedingungen anpasst. Nun scheint freilich aus Ribbert's Angaben hervorzugehen, dass die gleichen Veränderungen auch dann eintreten, wenn Wucherungsvorgänge nicht vorausgegangen sind, sondern das implantirte Stück ohne weiteres einheilt. Es sollen dann die Speichelalveolen ein Epithel bekommen, das dem der ersten Ausführungswege entspricht, während das der grösseren Ausführungsgänge den Charakter des geschichteten Plattenepithels annehmen soll, von dem es sich herleitet. Da Ribbert nicht angegeben hat, ob er auch die ersten Stadien untersucht hat, sondern nur über die Befunde nach Wochen und Monaten berichtet, so möchte ich bezweifeln, ob die geschilderten Veränderungen ohne partielle Nekrose und Wucherung zu Stande kommen können. In den Versuchen, in denen ich stechnadelkopfgrosse oder kleinere Speicheldrüsenläppchen in Lymphknoten implantirte, und in denen ich auch die verschiedensten Anfangsstadien (18, 24 Stunden, 43, 48, 72, 96 Stunden und 5 Tage) untersuchte, waren meine Befunde nicht ganz übereinstimmend mit denen von Ribbert. In den Fällen, in denen eine Einheilung ohne Nekrose stattfand, war lediglich

ein Niedrigerwerden, eine einfache Atrophie der Zellen mit Zunahme des Chromatingehalts der Kerne festzustellen; in den Fällen dagegen, in denen sich Schläuche mit grossen chromatinreichen, platten Epithelien fanden, wie das oben beschrieben, war auch regelmässig partielle Nekrose und Regeneration nachzuweisen, ja es fand die Wucherung der Epithelien hier schon frühzeitiger in ausgedehnter Weise statt, wie bei den Implantationen in die Niere (nach 43 Std. bereits zahlreiche Mitosen). Somit erscheint mir der Nachweis, dass lediglich durch Verlagerung von Zellen eine Rückbildung auf eine frühere Entwicklungsstufe einträte, wie Ribbert meint, nicht in genügender Weise erbracht; vielmehr fallen die von Ribbert und mir beschriebenen Zellveränderungen im wesentlichen in das Gebiet der funktionellen Atrophie und histologischen Akkommodation.

Aber nehmen wir einmal an, es wäre dieser Nachweis wirklich erbracht, so scheint es mir bedenklich, dafür die Bezeichnung »Entdifferenzierung« oder Rückbildung auf frühere Entwicklungsstufen auch im physiologischen Sinne zu gebrauchen. Benutzen wir die Bezeichnung »Entdifferenzierung« rein in dem morphologischen Sinne, dass die Zellen diejenigen morphologischen Eigenschaften verloren haben, die sie von anderen unterscheiden, so gehören gewiss viele atrophische Prozesse in das Gebiet der »Entdifferenzierung« —; die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen sind bei atrophischen Vorgängen gewiss insofern entdifferenziert, als sie oft gar nicht mehr von denen der geraden Kanälchen zu unterscheiden sind; atrophische Fettzellen können gewöhnlichen Bindegewebs- oder Sternzellen, atrophische Hodenepithelien Neben Hodenepithelien völlig gleichen oder doch sehr ähnlich sehen. Somit wäre vom morphologischen Standpunkt aus die Bezeichnung »Entdifferenzierung« gewiss unbedenklich. Ganz anders wird aber die Sache, wenn der Ausdruck »Entdifferenzierung« im biologischen Sinne gebraucht wird. Da hat der Begriff »Entdifferenzierung« stets die Bedeutung, dass durch den Fortfall der spezifischen Eigenschaften der Zelle bis dahin latente Eigenschaften derselben in die Erscheinung treten, mag man das nun im Sinne Hansemanns im Anschluss an Weismann-Roux dahin verstehen, dass die Hauptplasmen zu Gunsten der Nebenplasmen zurücktreten, oder mit Hertwig mehr daran denken, dass die Zelle nach Verlust ihrer sekundären, spezifischen Charaktere als Trägerin der gesamten Erbmasse unter neuen Bedingungen neue Eigenschaften hervorkehren könne. Ein derartiger Gebrauch des Begriffs »Entdifferenzierung« liegt um so näher, wenn man ihn in Verbindung mit dem Geschwulstproblem gebraucht, weil es so scheinen könnte, als ob durch die Zellentdifferenzierung die Selbständigkeit und sogar die schrankenlose Wuchertätigkeit der Geschwülste erklärt werden könnte. Allein dafür, dass die Gewebsverlagerung eine derartige biologische Entdifferenzierung zur

Folge hätte, liegen nicht die geringsten Beweise vor; vielmehr sprechen gerade die Befunde von Ribbert und mir dagegen. Niemals führt die morphologische »Entdifferenzierung« zur Bildung neuer Elemente, von vornherein trägt sie den Charakter eines regressiven Vorgangs, der doch wohl ausnahmslos mit dem völligen Schwund der betreffenden Gewebe endigt. Es ist auch mit dieser morphologischen Aenderung keineswegs eine grössere Anpassungsfähigkeit an veränderte Bedingungen verbunden. Gerade wegen der Schlüsse, die Ribbert aus seinen Befunden für seine Geschwulsttheorie zu ziehen suchte, habe ich mir die Frage vorgelegt, ob die in Niere oder Leber zu secundärer Ansiedlung veranlassten Gewebsteile sich bei ihrer Injection in die Blutbahn etwas anders verhielten, wie die gleichartigen Gewebe des normalen Standorts. Ich habe deswegen die implantierten Speicheldrüsenstückchen nach verschiedenen Zeiten wieder herausgeschnitten (nach 5 Tagen, 8 Tagen, 12, 14 Tagen, 3 und 4 Wochen) und denselben Tieren in die Jugularvene injicirt, darauf die Tiere nach verschiedenen Zeiten (4, 8, 14 und 20 Tagen) getödtet und die in den Lungenarterien befindlichen Pfröpfe untersucht. In keinem Falle verhielten sich die injicirten Partikel anders als gewöhnliche Speicheldrüsenstückchen, d. h. der grösste Teil des embolisirten Gewebes ging rasch zu Grunde, und nur in den früheren Stadien kam es in der Peripherie zur Neubildung kleiner, epithelialer Gänge, wie das aber auch in gleicher Weise der Fall ist, wenn man Stückchen der Submaxillaris direkt in die Blutbahn injicirt. Somit zeigten die »entdifferenzierten« Zellen in diesem sehr wesentlichen Punkte keine Abweichung von dem Verhalten normaler Zellen.

Uebrigens halte ich es auch für nicht richtig, wenn man glaubt, die Eigenschaften der autonomen Gewächse durch eine biologische Entdifferenzierung der Zellen erklären zu können. Zunächst muss man sich doch darüber klar sein, dass wir uns doch bei allen diesen Erörterungen auf sehr hypothetischer Grundlage bewegen und bisher weder von Wachstums- noch von Vererbungs- »Gesetzen« reden können, wie das Ribbert stets thut. Stellt man sich auf Hertwig's Standpunkt, der sicherlich viel für sich hat, so könnte man von einer Entdifferenzierung einer Zelle höchstens erwarten, dass sie neue secundäre Charaktere annimmt; dass also z. B. unter neuen Bedingungen eine entdifferenzierte Epithelzelle ihr Anlagekapital anders verwendet und zu einer Bindegewebszelle sich differenziert oder umgekehrt; dass sie aber in Folge ihrer Entdifferenzierung schrankenlos wuchere, bliebe unverständlich und wäre auf Grund der normalen Wucherungs- »Gesetze« nicht zu erklären. Aber auch vom Standpunkt der Weismann-Roux'schen Theorien und der Hypothesen Hansemann's ist es kaum möglich, die Steigerung der Proliferations-

kraft auf eine Entdifferenzierung zurückzuführen; würden selbst durch unregelmässige Teilung der Zellen ursprüngliche Nebenplasmen in bestimmten Zellen zu Hauptplasmen, so könnte damit wohl eine Umänderung ihrer speciellen Charaktere, nicht aber eine Zunahme ihrer Proliferationsfähigkeit erklärt werden. Denn es ist eine willkürliche Annahme, dass die Abnahme der Wachstumsenergie der Zellen lediglich durch ihre funktionelle Differenzierung zu Stande käme. Und es wäre selbst für den Fall, dass diese Annahme bewiesen wäre, ein gewagter Schluss, auch das Umgekehrte für sicher zu halten, dass nämlich die Folge einer funktionellen Entdifferenzierung stets eine Zunahme der Wucherungsenergie nach sich ziehen müsse. Das beweisen ja aufs deutlichste die funktionellen Atrophien ganzer Organe (Schilddrüse, Pancreas), wo die physiologische und morphologische Entdifferenzierung der Zellen keineswegs von Wucherungserscheinungen begleitet wird. Es ist ferner auch durch keine Thatsache wahrscheinlich zu machen, dass eine Zelle in der Weise entdifferenziert werden könne, dass ihr Protoplasma nun ungeformtes Material würde, aus dem alles mögliche sich wieder formen lasse, etwa wie aus einem eingeschmolzenen goldnen Ringe alles mögliche durch den Goldschmied fabriziert werden kann, soweit das Material reicht. Das ist ebenso wenig möglich, wie etwa ein Mensch, der sein Lebenlang in einseitiger Berufsthätigkeit gewirkt hat, nach Aufgabe dieses Berufes noch die Fähigkeit besitzt, jede andere beliebige Funktion auszuüben. Dazu ist er dann nicht mehr »bildungsfähig« genug. Aehnlich steht es mit den Zellen, die in der Zellgemeinschaft eine bestimmte Arbeit stetig ausgeübt hatten. Sie stehen, wie Hertwig sehr richtig ausführt, auch unter Nachwirkung vorausgegangener Zustände und es ist bisher noch kein Beispiel bekannt geworden, dass eine differenzierte Zelle jemals wieder in völlig undifferenzierte Substanz umgewandelt werden könne.

Der ganze Begriff »Entdifferenzierung« bringt bei seiner Anwendung die gleichen Gefahren mit sich, wie der von französischen Autoren so viel missbrauchte der »embryonalen Zelle«. Gebraucht man beide Ausdrücke mehr im bildlichen, vergleichenden Sinne, in der Absicht auszudrücken, dass eine Zelle gewisse spezifische Charaktere nicht mehr besitzt und einer noch undifferenzierten (»embryonalen«) Zelle somit ähnlich geworden ist, kann man sie sich gefallen lassen; sie verführen aber dazu, viel weitergehende, oft genug unklare Begriffe damit zu verbinden, so dass es besser ist, sie ganz zu vermeiden.

Endlich kann nicht oft genug betont werden, dass selbst in den bösartigsten und am schrankenlosesten wuchernden Neubildungen gar keine »Entdifferenzierung« der Zellen — weder im morphologischen, noch im biologischen Sinne — vorhanden zu sein braucht. Ich habe verschiedent-

lich¹⁾ darauf hingewiesen, dass es Carcinome giebt, die in jeder Beziehung die Charaktere ihrer Mutterzellen bewahrt haben, die Faser- und Granularstruktur in unveränderter Weise in primären und metastatischen Heerden aufweisen etc., die Glykogen und andere spezifische Stoffe produciren. Genügend Fälle sind bekannt, in denen Leberkrebs Galle auch in den Metastasen bereiten, Schilddrüsenkrebs die Funktion der Schilddrüse ausüben; von M. B. Schmidt²⁶ sind neuerdings beweisende Fälle zusammengestellt worden. Die Fälle, in denen wenigstens Teile eines Carcinomes in morphologischer und biologischer Hinsicht — soweit wir das bis jetzt beurteilen können — von den Mutterzellen qualitativ nicht unterschieden sind, bilden sogar nach meiner Meinung die Mehrzahl aller Fälle, so dass ich Hansemann²⁷ nicht beipflichten kann, wenn er meint, dass seine Hypothese für die Mehrzahl aller Fälle zuträfe. Sicher bilden die asymmetrischen und hypochromatischen Mitosen, welche das eigentliche Characteristicum der anaplastischen Zellumwandlung ausmachen sollen, in der überwiegenden Anzahl aller Krebse und Sarkome die verschwindende Minderheit, so dass es mir völlig unverständlich bleibt, wie Hansemann schreiben kann, »dass die veränderte Form der Mitosen die Ursache der Veränderung des Gewebes ist«.

Alle diese Ueberlegungen und Erwägungen sprechen somit gegen die Versuche, die auffallendsten Erscheinungen der autonomen Neubildungen auf Grund der normalen Wucherungsgesetze erklären zu wollen. Wir sahen zunächst, dass die Zellverlagerung an sich weder eine Gewebswucherung noch eine »Entdifferenzierung« der Zelle zur Folge hat, sondern, dass die verlagerten Zellen — sei es direkt oder nach vorübergehender Proliferation — atrophieren und schliesslich völlig schwinden. Nun wird freilich Ribbert einwenden können, wie er das ja bereits gethan hat, dass es auf die Vollständigkeit der Zellverlagerung ankommt. Bilden die verlagerten Zellkomplexe noch eine organische Einheit, so soll es ja nach ihm nur zu einfachen, kleinen und nicht stark wachsenden Geschwülsten kommen; erst wenn die verlagerten Zellen fast völlig isolirt sind, sind die Bedingungen gegeben, dass es zur Bildung schrankenlos wuchernder Neubildungen kommen kann. Allein auch dagegen sprechen unsere Versuche; betrachtet man Präparate der in Niere implantirten Speicheldrüsenstückchen etwa vom 4.—5. Tage, so sieht man verschiedentlich Gruppen von 2—3 neugebildeten Epithelien oder auch vereinzelte neue Epithelien im Bindegewebe liegen, wie sie auf der Wanderung begriffen sich um kleine Alveolen oder Ausführungsgänge zu gruppiren beginnen. Noch stärker ist die Isolierung lebenskräftiger und

¹⁾ Virch. Archiv, Bd. 135 und Ergebnisse, Jahrg. 1, Abteil. II, S. 423.

wuchernder Zellen bei Implantation kleiner Stücke in die Lymphknoten. Trotzdem werden aus ihnen nie Carcinome, trotzdem bilden sie nach einiger Zeit wieder Zellstränge und Schläuche, deren Wucherung bald sistirt. Wie häufig sieht man nicht bei der Lebercirrhose oder auch bei acuter Leberatrophie, wie aller kleinste Abschnitte der Leberinseln durch wucherndes Bindegewebe abgeschnürt werden; ja man findet hier und da auch Mitosen, in solchen isolirten Leberzellengruppen —, wie selten kommt es aber bei diesen Processen auch nur zur Bildung von Leberzellenadenomen, geschweige denn Carcinomen, während wirkliche regenerativ hyperplastische Vorgänge hierbei gar nicht so selten sind (vergl. vor allem Kretz²⁸). Es giebt ferner ein Organ, in dem bei einfachen entzündlich-hyperplastischen Vorgängen nahezu regelmässig ausgedehnte Epithelverlagerungen vorkommen. Das ist die Rachentonsille; in ihr findet man, wie ich bei Untersuchung von fast 200 pathologisch-veränderten Objekten gesehen habe, recht häufig durch Wanderzellen abgeschnürte z. T. verhornende Epithelinseln, die mitunter sogar verkalken oder kleine Cysten bilden. Trotzdem gehören epitheliale Tumoren oder gar Carcinome dieses Organs zu den allergrössten Seltenheiten.¹⁾ In ähnlicher Weise betont auch Borst,^{28a} dass z. B. in Dickdarmpolypen durch Bindegewebswucherung abgeschnürte Schleimhautbezirke nicht gesteigerte Proliferation eingehen, sondern eine Metamorphose im rückläufigen Sinne durchmachen, indem es zur schleimigen Erweichung und Cystenbildung kommt.

Somit kommen wir zu dem Schluss, dass das Hauptcharacteristicum vieler Neoplasmen, vor allem der destruierenden, gerade die Emancipation von den normalen Wucherungsgesetzen, ja von allen Lebensgesetzen ist, dass somit der Versuch, ihr Wesen aus den physiologischen Wachstumsgesetzen zu erklären, notwendiger Weise scheitern muss, falls man nicht sämtliche Factoren, welche die normalen Wachstumsvorgänge beeinflussen, genau kennt, was wohl niemand behaupten wird. Ich stehe nicht an, zu behaupten, dass wir für die hervorstechenden Eigenschaften vieler autonomer Neubildungen kein physiologisches Paradigma haben und somit für diese Neubildungen in dem cellularpathologischen Schema kein Platz ist. Deswegen muss sowohl die Cohnheim'sche, wie die Ribbert'sche Hypothese uns für die destruierenden Neubildungen völlig im Stich lassen. Wenn embryonale Keime nach langer Latenz in Wucherung geraten, so müssten sie, wenn sie sich nicht eben von den normalen

¹⁾ Das genauere hierüber siehe in der Dissertation meines Schülers, F. Wex, „Beiträge zur normalen und patholog. Histologie der Rachentonsille“, die demnächst in der Zeitschrift für Ohrenheilkunde erscheinen wird.

Wucherungsgesetzen emancipirt hätten, zu einem typischen Organ auswachsen; ein verlagertes Nebennierenkeim müsste eine ganze Nebenniere, nicht aber ein nicht zur Ruhe kommendes, atypisches Gewebe bilden; postembryonal verlagerte Leberzellen könnten wohl mehrere Leberläppchen bilden, mehr aber nicht, denn so bald sie anfangen zu wuchern, bilden sich ja die specifischen Nachbarschaftsbeziehungen wieder aus und so muss, wenn wir alles auf Grund der Roux'schen Entwicklungshypothesen erklären wollten, das verlagerte Gewebe nach relativ kurzem Wachstum einen typischen Abschluss erreichen.

Ich betone ausdrücklich, dass ich diese Emancipation von den normalen Wachstumsgesetzen, aber nicht als Characteristicum sämtlicher Gewebsneubildungen betrachte, die wir unter dem Namen der Geschwülste zusammenzufassen pflegen. Auch Klebs²⁹ und Schleich³⁰, die den Vorgang der Geschwulstbildung mit dem nach der Befruchtung der Eizelle eintretenden gewaltigen Wucherungsvorgängen vergleichen, haben hierbei mehr an die destruirenden Neubildungen gedacht. Und auch für mich beginnt die Emancipation, die Lossagung von den im Zellstaat herrschenden Gesetzen, erst in dem Moment, in dem eine Neubildung destruirend, bösartig wird. Benecke³¹, der in einem mir während der Correctur zu Gesicht kommenden Vortrag ähnliche Gedanken entwickelt hat, will nun allerdings das Characteristicum der anarchistischen Gewebswucherung, wie er sich ausdrückt, auf alle Neubildungen, soweit sie nicht rein regenerativer Natur sind, ausdehnen, zumal, wie er ganz richtig bemerkt, sich alle Uebergänge zwischen gutartigen und bösartigen Neubildungen finden. Bei den auf einen kleinen Raum beschränkten Neoplasmen soll es sich so zu sagen nur um Aufruhr eines abgegrenzten Districts handeln, der aber eventuell jederzeit auch auf andere Districte des Staates übergehen kann. Nun kann ich in diesem Punkte Benecke nicht ganz folgen. Eine Neubildung, die auf einen abgegrenzten Bezirk beschränkt bleibt und mehr oder weniger frühzeitig ihr Wachstum vollständig einstellt, gehorcht wenigstens zum Teil noch den normalen Lebensgesetzen; in ihr herrscht wohl Autonomie, aber noch keine völlige Anarchie. Nun ist es ja freilich ganz richtig, dass nicht nur Sarkome und Carcinome destruieren und metastasieren können, sondern das auch gelegentlich von Myomen, Chondromen etc. beobachtet wird; aber nach meiner Meinung beginnt die Emancipation von den normalen Wucherungsgesetzen, die völlige Gesetzlosigkeit, erst in dem Moment, wo der Tumor zu destruieren anfängt und gerade mit der Erforschung derjenigen Faktoren, welche diese Emancipation bewirken, würde das Problem der destruirenden Geschwulstbildung gelöst sein.

Dass für einen Teil der einfachen, hyperplastischen, autonomen Neubildungen dagegen die Verlagerungstheorie das Richtige trifft, möchte ich

ausdrücklich hervorheben. Die kleinen Fibrome und Fibroadenome der Niere, Adenome der Niere und Leber — namentlich Gallengangsadenome —, kleine Chondrome, Myome und Lipome, manche papilläre Neubildungen und Cysten können sicherlich durch die Verlagerungstheorie erklärt werden. Sie erreichen fast niemals erhebliche Grösse, sie zeigen zu der Zeit, wo wir sie beobachten, keine progressiven, sondern nur noch regressive Vorgänge, sie sind häufig abgekapselt und besitzen in der That grosse Aehnlichkeit mit dem, was wir bei unseren Gewebsimplantationen zu sehen bekommen. Ganz besonders gilt das von Gallengangsfibroadenomen, die man ziemlich häufig in menschlichen Schnürlebern antrifft; hier kann man solche Formen unterscheiden, in denen die gewucherten Gallengänge hohe Epithelien besitzen und zwischen den einzelnen Gängen nur schmale Lagen zellreichen Bindegewebes liegen, und solche, in denen breitere Züge sklerotischen und hyalinen Bindegewebes schmale Gallengänge mit ganz niedrigen, atrophischen Epithelien umschliessen. Auch bei den Fibromen der Marksubstanz der Niere findet man mitunter in ein und derselben Niere Tumoren, von denen der eine aus zellreichem Bindegewebe mit erweiterten Harnkanälchen besteht, während der andere aus zellärmerem, hyalinem Bindegewebe besteht, in dem kaum noch Reste äusserst atrophischer Harnkanälchen nachweisbar sind. Es ist sehr wahrscheinlich — wenn wir es auch freilich nicht direkt nachweisen können —, dass man es in diesen Fällen nur mit verschiedenen Alterszuständen einer Tumorart zu thun hat; in der allmählich die epithelialen Anteile atrophiren und auf Kosten des Bindegewebes schwinden. Es ist auch gar nicht ausgeschlossen, dass diese kleinen Neubildungen sich allmählich vollständig zurückbilden. Ihr Verhalten stimmt somit in so vielen Punkten mit dem überein, was uns die experimentellen Ergebnisse lehren, dass man es zum mindesten für in hohem Maasse wahrscheinlich erklären muss, dass diese klinisch bedeutungslosen Tumoren einer Gewebsverlagerung ihr Dasein verdanken. Ob aus ihnen auch destruierende Neubildungen entstehen können, wissen wir nicht mit Sicherheit. Geschieht es, so ist nach unserer Auffassung eben das Unbekannte, was die Gewebe zur Emancipation von den normalen Wucherungsgesetzen veranlasst, dazugekommen und hat auf die verlagerten Gewebe ebenso eingewirkt, wie sonst auf normales.

Ob auch die grösseren, hyperplastischen Neubildungen, Myome des Uterus, Mammafibrome etc. lediglich durch eine Gewebsverlagerung entstehen können, ist sehr zweifelhaft; die Art des Wachstums der Myome, dass ihr Wachstum sich oft auf lange Zeit erstreckt, und dass während einzelne Partien schon verkalken, andere noch wieder proliferiren, nähert sie entschieden den destruierenden Gewebswucherungen, so dass man sie mit mehr Recht schon den anarchistischen Neubildungen zurechnen dürfte.

Wenn wir uns nach diesen Auseinandersetzungen zur Einteilung der Geschwülste wenden, so wollen wir gleich hervorheben, dass wir hierbei mit einem Einteilungsprincip nicht auskommen. Das histologische und histogenetische Einteilungsprincip erleichtert uns die Uebersicht über die verschiedenen Formen der Geschwülste wesentlich; aber es erschöpft das Wesen der Sache ebensowenig, wie es die Histologie überhaupt für das Wesen der normalen Zellen thut. Ziegler hat deswegen der gewöhnlichen histologischen Einteilung eine Gruppierung der Geschwülste nach anderen Gesichtspunkten vorausgeschickt, wobei er allerdings den aetiologischen Gesichtspunkt in den Vordergrund gestellt hat. Es ist das deswegen misslich, weil wir so wenig von den Hauptursachen der Geschwulstbildung bisher kennen. Nach unseren obigen Ausführungen möchte ich drei Gruppen von Neubildungen unterscheiden:

1. Geschwülste, die in der Anordnung ihrer Elemente von dem Mutterboden abweichen, meist aber kein oder nur vorübergehendes Wachstum erkennen lassen. Dahin gehören zahlreiche teratoide Neubildungen, die verlagerten Gewebskeime, soweit sie zu den Geschwülsten gerechnet werden; die angeborenen Naevi, viele Adenome, Myome, Fibrome, Lipome, Chondrome und Osteome. Es sind das Neubildungen, die klinisch wenig Interesse haben, weil sie keine Beschwerden machen, und vielfach nur als zufällige Sektionsbefunde lediglich das Interesse der pathologischen Anatomen erregen. Von einer ganzen Reihe dieser Geschwülste ist es überhaupt zweifelhaft, ob sie mit Recht den Gewebswucherungen zugerechnet werden; mit Wahrscheinlichkeit handelt es sich hier um lokale Gewebstranspositionen, in denen wir nach unseren experimentellen Erfahrungen zwar auch Wucherungsvorgänge anzunehmen haben, die aber nur vorübergehend sind, und auf welche nicht die ganze Masse des Tumorgewebes zurückzuführen ist.

2. Geschwülste, welche in ihrem Bau und Wachstum eine gewisse Autonomie und Unabhängigkeit erkennen lassen, sich aber doch noch im Grossen und Ganzen den normalen Lebensgesetzen fügen, indem sie stets die physiologischen Gewebsgrenzen respektieren. Hierher gehören die grösseren Myome, Adenome, Angiome, Lipome etc., deren Wachstum sich oft auf längere Zeit ausdehnt, und auch nach längeren Ruhepausen von neuem beginnen kann, bei denen aber doch mit Regelmässigkeit die Wucherung zum Stillstand kommt und damit die Rückbildung der Neubildung eingeleitet wird. Gerade hierin liegt ein wesentlicher Unterschied gegenüber der dritten Gruppe. Myome des Uterus, Lipome und ähnliche Neubildungen können durch Verkalkung und Nekrose spontan entfernt werden und somit heilen; so ist auch bei ihnen durch Mittel, welche das Zugrundegehen der neugebildeten Gewebe befördern, Heilung möglich. Bei Carcinomen und Sarkomen sehen wir regressive Metamorphosen früh-

zeitiger und regelmässiger auftreten, als in irgend welchen anderen Geschwülsten, ohne dass dadurch die Heilung der Geschwulst eingeleitet oder befördert würde. Im Gegenteil pflegen diejenigen Krebse und Sarkome, welche die grossartigsten regressiven Veränderungen — mögen es Verfettungen, Verkäsungen oder Verkalkungen sein — aufweisen, die bösartigsten zu sein, indem die erhaltenen Zellen immer überstürzt sich vermehren und mit wachsender Bösartigkeit alle ihnen entgegenstehende Schranken durchbrechen. Deswegen ist auch durch Mittel, welche die lokale Zerstörung und Erweichung der Krebszellen herbeizuführen suchen, (Erysipelcoccen, Erysipelttoxine und Eryspelserum, Alkoholinjection) nicht selten eine Verschlimmerung, niemals aber eine Heilung der Neubildung herbeigeführt worden.

3. Geschwülste, die sich von den physiologischen Lebensgesetzen völlig emancipirt haben und in denen vollkommene Gesetzlosigkeit herrscht. Hierhin gehören alle destruierenden Neubildungen, in erster Linie die Carcinome und Sarkome.

Eine genaue Betrachtung zeigt nun, dass diese drei Gruppen nicht scharf von einander getrennt sind, sondern dass sie nur drei verschiedene Stadien anzeigen, die vielleicht alle Geschwulstarten durchmachen können. Freilich ist das dritte Stadium — das anarchistische Wachstum — durchaus noch nicht bei allen Geschwülsten bekannt, ebenso wie wir nicht wissen, ob das erste Stadium überhaupt bei Sarkomen und Carcinomen vorkommt. Bei anderen Neubildungen — Adenomen, Hypernephromen, Strumen — sind dagegen alle drei Stadien bekannt; und selbst bei Carcinomen kommen derartige langdauernde Ruhestadien vor, dass es immerhin möglich wäre, dass auch bei ihnen zu einer Zeit, wo sie freilich für uns noch nicht als Carcinome diagnosticirbar sind, das erste und zweite Stadium vorhanden ist. Jedenfalls zeigen die oben angeführten Beispiele, dass es Geschwülste giebt, welche alle drei Stadien durchmachen können. Auch gebe ich gerne zu, dass es in gewisser Beziehung willkürlich ist, nur drei verschiedene Gruppen zu unterscheiden, da doch unmerkliche Uebergänge zwischen diesen drei Gruppen vorhanden sind. Allein ich glaube, dass die angegebenen Characteristica besonders in die Augen springend sind, während bei Aufstellung von weiteren Gruppen eine grössere Verschwommenheit eintreten würde. Ein Hauptvorteil dieser Gruppierung scheint mir aber darin zu liegen, dass sie uns unabhängig macht von der wechselnden Aetiologie der Tumoren. Auch wenn es z. B. gelingen sollte nachzuweisen, dass die wesentliche Ursache des destruierenden Wachstums in einer Infektion liegt, würden wir keineswegs die Gruppe der »anarchistischen« Gewebswucherungen aufzugeben haben. Man würde dann nicht daran denken können, Tuberkel, Syphilome etc. mit Carcinomen und Sarkomen zu einer Gruppe der infektiösen Neubildungen zu vereinigen, weil sich beide Gruppen in ihrem ganzen Wachstumsmodus principiell auf's

Schärfste unterscheiden. Somit scheint mir die angegebene Gruppierung auch deswegen empfehlenswert, weil sie selbst bei überraschenden aetiologischen Entdeckungen nicht aufgegeben zu werden brauchte.

Was nun die Einteilung der Geschwülste nach ihrer histologischen Struktur anbetrifft, so hat in den letzten Jahrzehnten das histogenetische Einteilungsprincip das rein morphologische immer mehr verdrängt; wobei auch in der pathologischen Histologie das Dogma von der Specificität der Zellen eine immer grössere Bedeutung gewonnen hat. Ich möchte mich hier nicht darauf einlassen, zu untersuchen, inwiefern die Lehre von der Specificität der Zellen überhaupt gerechtfertigt ist. Ein Forscher von der Bedeutung eines Hertwig ist ihr bekanntlich neuerdings entschieden gegenübergetreten und es scheint mir kaum zu leugnen, dass die Resultate meiner oben geschilderten Experimente, für Hertwigs Auffassung sprechen, dass die sogenannten specifischen Eigenschaften der Zellen bis zu einem gewissen Grade unbeständige, von den äusseren Umständen abhängige Charaktere sind. Aber, wie man auch darüber denken mag, sicher scheint es mir, dass von vielen Autoren die Bedeutung der Specificität der Zellen in der pathologischen Histologie übertrieben worden ist. Dass Zellen, die miteinander keine Verwandtschaft haben, nicht ineinander übergeben können, darüber herrscht ja allerdings kein Zweifel und ist auch vom Hertwigschen Standpunkt aus wohl zu erklären. Dass aber Umwandlungen verwandter Zellen ineinander vorkommen, ist doch nicht zu bezweifeln und es ist verkehrt, immer gleich an embryonale Keimverlagerungen zu denken, wenn man in einem Organ, in dem eine bestimmte Zellart normaler Weise nicht vorkommt, Neubildungen findet, die die betreffende Zellart enthalten. Wenn wir also z. B. in den sogenannten verkalkenden Epidermoiden der Haut nicht selten echtes Knochengewebe im bindegewebigen Stroma finden, wenn in der Luftröhre, den Bronchien, dem Uterus, der Prostata und selbst dem Pancreas echte verhornende Plattenepithelkrebse vorkommen, so darf man in diesen Beobachtungen, nicht wie es vielfach geschieht, einen Beweis für das Entstehen aus embryonalen Keimen sehen, sondern man muss eine Metaplasie oder, wie Hansemann es lieber nennen will, eine Variation des normalen Gewebes in eine verwandte Gewebsart annehmen. Dass das Bindegewebe der Sklera und Choroidea, die harten und weichen Häute des Centralnervensystems echte Knochen produciren können, wird kaum geleugnet werden können, weil diese Umwandlung namentlich bei chronisch entzündlichen Processen mit einer gewissen Regelmässigkeit eintritt. Wenn man denselben Vorgang sehr viel seltener im interstitiellen Bindegewebe der willkürlichen Muskeln (*Myositis ossificans*), im subcutanen Bindegewebe und in der Arterienintima eintreten sieht, so scheint es mir richtiger, zu schliessen, dass diese Bindegewebsarten schwieriger und unter seltener zu Stande kommenden Bedingungen die Umwandlung durchmachen können,

als gleich eine embryonale Keimesversprengung oder postembryonale Gewebsverlagerung anzunehmen. Dass die Epithelien der Harnwege, der Nasen- und Luftröhrenschleimhaut, sowie der Cervix uteri und der Gallenblase sich leicht in verhornende Plattenepithelien umwandeln, wird allgemein zugegeben, weil wir diese Metaplasie, sozusagen, unter unseren Augen entstehen sehen; und deswegen trägt man auch kein Bedenken Plattenepithel enthaltende Carcinome dieser Organe von den metaplastisch veränderten Epithelien der betr. Gewebe abzuleiten. Wenn wir nun sehr viel seltner auch im Fundus uteri, im Pancreas und in der Mamma verhornende Plattenepithelien innerhalb primärer Carcinome dieser Organe finden, so ist es doch viel wahrscheinlicher, dass auch hier eine Metaplasie vorliegt, anstatt gleich zu der Hypothese der versprengten Keime die Zuflucht zu nehmen. Was mir besonders dagegen spricht, sind solche Fälle, wie ich zwei in der Mamma und einen im Fundus uteri beobachtet habe, in denen nicht der ganze Tumor die Characteristica des Plattenepithelkrebses trägt, sondern nur vereinzelte Plattenepithel- und verhornende Zellnester gefunden werden. Ist der ganze Tumor eine Plattenepithelgeschwulst, während daneben die nicht carcinomatöse Schleimhaut normales Epithel aufweist, so entbehrt die Hypothese, dass die Neubildung von einem embryonal oder sonstwie dorthin verlagerten Plattenepithelkeim ausgegangen sei, nicht der Wahrscheinlichkeit. Wenn man aber, wie ich es in den oben erwähnten Fällen von Mamma- und Uteruskrebsen gesehen habe, mitten unter der Hauptmasse von Cylinderepithel enthaltenden Krebsnestern einzelne Hornnester oder Plattenepithelnester antrifft, so ist es unmöglich, die ganze Neubildung von solchen versprengten Plattenepithelsträngen abzuleiten, falls man nicht schon annehmen will, dass diese Plattenepithelien wieder Cylinderepithel produciren können. Will man unter solchen Umständen die aus Plattenepithel bestehenden Teile für embryonale Keimesverlagerungen ansprechen, so bleibt nichts anderes übrig, als zuzugeben, dass sie in keiner Beziehung zur Krebsbildung stehen, sondern sich im Krebsgewebe noch fast unverändert erhalten haben. Das ist wenig wahrscheinlich; viel plausibler ist es anzunehmen, dass ein Teil der cylindrischen Krebs epithelien stellenweise die Bedingungen zur metaplastischen Umwandlung in verhornendes Plattenepithel fand.¹⁾ Wir würden darin nur ein weiteres Merkmal für

¹⁾ J. Riederer hat in einer unter Ribbert gearbeiteten Dissertation (Anatom. histol. Untersuchungen über einen Fall von Uterussarkom. Zürich 1894) das Vorkommen von verhornenden Plattenepithelnestern in einem Sarkom des Fundus uteri beschrieben und diesen Befund dahin erklären wollen, dass diese Plattenepithelien durch Hineinwuchern des Plattenepithels der Vagina und Verdrängung des Uterusepithels entstanden. Es ist unwahrscheinlich, dass ein solcher Vorgang, den Riederer fälschlich als Metaplasie bezeichnet, ohne weiteres stattfinden kann. Viel wahrscheinlicher dünkt es mich, dass normale Epithelien durch das Sarkom abgeschnürt wurden, in Wucherung gerieten und unter den veränderten Bedingungen veränderte Formen annahmen.

die Emancipation der Carcinomzellen von den normalen Lebensgesetzen finden, die auf keiner anderen Stufe steht, wie die Verfettung und hyaline Degeneration der Plattenepithelien in Hautkrebsen. Freilich muss man auch in jedem derartigen seltenen Fall den Nachweis führen, dass es sich um echte Plattenepithelien und echte Verhornung handelt, nicht etwa nur um abgeplattete Epithelien, die in ihrer feineren Structur keineswegs mit den Plattenepithelien übereinstimmen. Dass eine derartige Bildung von Pseudoplattepithelien und Pseudoverhornung auch vorkommt, davon habe ich mich in einem weiter unten noch näher zu erwähnenden Fall von Leberkrebs überzeugt. Unter den zahlreichen Metastasen, die dieses Carcinom auf dem Bauchfell und der Darmserosa gemacht hatte, fanden sich einige, die auf den ersten Blick durchaus den Eindruck von Plattenepithelkrebsen mit Hornnestern machten — mein Freund Dr. Hanau in St. Gallen, dem ich einige Präparate davon übersandte, hat sich davon überzeugt, aber gleich den Verdacht ausgesprochen, es möge sich doch nicht um echte Verhornung handeln. Die weitere genauere Untersuchung, namentlich die Färbung auf Epithelfibrillen, auf Keratohyalin und Horn, fiel aber so negativ aus, dass auch ich es für wahrscheinlich halte, dass man es mit einer Degeneration der Zellen zu thun hatte, die nur mit Verhornung Aehnlichkeit hatte, aber nicht identisch mit ihr war. Schon hier sieht man die Bedeutung, welche die Berücksichtigung der feineren Morphologie der Zellen bei der Beurteilung von Tumoren haben kann. — Wenn somit zugegeben werden muss, dass das Bardsche Gesetz von der legitimen Succession der Zellen (*omnis cellula e cellula ejusdem generis*) nur in gewissen Grenzen giltig ist und die Abkömmlinge der einzelnen Zellen erhebliche Unterschiede von ihren Mutterzellen aufweisen können, so ergeben sich schon hieraus die Schwierigkeiten, welche bei rigoröser Durchführung des histogenetischen Einteilungsprinzips für die praktische Geschwulst-diagnostik entstehen müssen. Dazu kommt noch, dass wir überhaupt in sehr vielen Fällen die Histogenese einer fertigen Geschwulst gar nicht mit Sicherheit erkennen können. Deswegen habe ich mich schon früher (Virch. Arch. Bd. 135) sehr entschieden gegen das histogenetische oder gar auf die Entwicklungsgeschichte begründete Einteilungsprincip ausgesprochen, und Hansemann ist sehr im Irrtum, wenn er glaubt, ich gehöre zu den Verteidigern des histogenetischen Einteilungsprincipes oder wolle gar »die Schreckhaftigkeit der Praktiker als Einteilungsprincip der Geschwülste« einführen. Ich stimme vielmehr völlig mit ihm darin überein, dass nur das morphologische Einteilungsprincip — unter Berücksichtigung der Anordnung, Form und feineren Struktur der einzelnen Elemente — durchführbar ist, wenn ich ihm freilich auch in seinem Vorschlag, die Endotheliome einfach unter die Carcinome zu rubriciren nicht beistimmen kann, worauf ich noch weiter unten zurückkomme.

Wenn wir nun freilich unter Berücksichtigung der histologischen Struktur der Geschwülste zu einer systematischen Einteilung derselben gekommen sind, so ist es doch auffallend, dass immer wieder von Zeit zu Zeit eine Neigung besteht, dieses System zu durchbrechen oder zu ergänzen. Kein Geringerer, wie Weigert hat auf der Frankfurter Naturforscherversammlung in der Diskussion über Hansemanns Vortrag »über Endotheliome«, das fast paradox erscheinende Wort ausgesprochen, dass wir nicht zu viel, sondern viel zu wenig Geschwulstbezeichnungen besitzen. Und dass es in der That Geschwülste giebt, die wir nur schwer in das gewöhnliche System einreihen können, zeigen die Bezeichnungen »Hypernephrome« (Birch-Hirschfeld³²), »Deciduome« (Sänger³³) und Chorio-Epithelioma, eine Bezeichnung, die Marchand³⁴ unter ausdrücklicher Betonung der Unzulänglichkeit unseres gewöhnlichen Eintheilungsschemas vorschlägt. Birch-Hirschfeld hat auch geradezu versucht, für jede besondere Gewebsart eine Klasse typischer und eine atypischer Geschwülste aufzustellen, er bezeichnet dann aber auch als »Gewebe«, was allgemein als organoide Bildung oder Organ angesehen wird, so spricht er von »Blutgefässgewebe«, »Nebennierengewebe«, »Placentargewebe« und er sieht sich durch sein Einteilungsschema gezwungen »Nebennierengewebe« und »Placentargewebe« schlechthin zu den Bindesubstanzen zu rechnen, weil die zu ihnen gehörigen atypischen Geschwülste nach seiner Meinung Sarkomcharakter besitzen. Auch Hansemann will wenigstens bei den Carcinomen noch zahlreiche Unterabteilungen einführen; er will geradezu soviel Carcinomgruppen aufstellen, als es Gewebe giebt, aus denen sich Carcinome entwickeln. Denn die Carcinome jeder Epithelart sollen Geschwülste sui generis sein, die eine generelle Behandlung nicht vertragen. Diese Auffassung ist die consequente Folge der auf die Spitze getriebenen Lehre von der Specificität der Zellen. Hansemanns Vorschlag erscheint mir aber weder vom theoretischen noch vom didaktischen Standpunkt aus annehmbar, ja er scheint mir mit manchen seiner eignen Anschauungen kaum vereinbar. Zunächst ist es gar nicht einzusehen, warum die Bezeichnung des Organes oder des Gewebsteiles, von dem eine Neubildung ausgeht, mit in die generelle Einteilung der Neubildungen aufgenommen zu werden braucht; die von ihm vorgeschlagene Einteilung gehört nicht in die allgemeine Pathologie, sondern in die specielle pathologische Anatomie. Man kann gewiss bis zu einem gewissen Grade unterscheiden Magencarcinome, die von den Labdrüsen und solche die von den Schleimdrüsen, vielleicht auch solche, die von den Vorräumen ausgehen; bei den Mammakrebsen solche, die von den Ausführungsgängen und die von den Milchläppchen sich entwickeln; aber das gehört eben in die specielle Anatomie des betreffenden Organes hinein. Ebenso wenig wie man bei einer Einteilung der Placentaltiere

sämmtliche Arten, Unterarten und Familien der Affen aufzählen wird, kann man bei einer Einteilung der Geschwülste sämmtliche Unterarten und Rassen der einzelnen Geschwülste anführen; sondern man muss sich begnügen, die allgemeinen Charaktere hervorzuheben, gerade die Punkte, in denen die Geschwülste der verschiedensten Organe miteinander übereinstimmen. Weiter aber widerspricht sich Hansemann insofern selbst, als er ja bei den Carcinomen die höchsten Grade der Anaplasie annimmt, in denen sich die Carcinomzellen in allen Eigentümlichkeiten auf das weiteste von ihren Mutterzellen entfernen. Thatsächlich dürfte es auch für den geübtesten Pathologen ein Wagestück sein, einen Cylinderepithelkrebs des Magens, Darms und Pancreas, ein Plattenepithelkrebs der Haut oder der Lunge lediglich histologisch unterscheiden zu wollen, und ich glaube nicht, dass Hansemann selbst eine Prüfung nach dieser Richtung — wenn man ihm die Tumoren, von ihren Organen isolirt, zur grob anatomischen und mikroskopischen Untersuchung vorlegte — erfolgreich bestehen würde. — Wenn man nun in einzelnen Fällen sich gezwungen gefühlt hat, ausserhalb des gewöhnlichen Geschwulstschemas liegende Bezeichnungen anzuwenden, so hat das seine besonderen Gründe. Man spricht von Hypernephromen, weil die Stellung der Nebenniere weder in entwicklungsgeschichtlicher, noch in histologischer und physiologischer Beziehung scharf gekennzeichnet ist. Hätte man sich allgemein dazu entschlossen, sie als »Drüse« anzusehen, so läge kein Grund vor, nicht von Adenomen der Nebenniere (accessorischer Nebennieren etc.) zu sprechen, wie es ja es manche Autoren schon jetzt thun. Kein Mensch hat bisher das Bedürfnis empfunden, von »Hepatomen« zu reden, weil die Bezeichnung »Leberzellenadenom« völlig genügt und sofort ein klares Bild von dem Bau der betreffenden Neubildung hervorruft. Auch bei den Deciduomen und Chorionepitheliomen liegen besondere Verhältnisse vor, weil es sich hierbei nicht um Wucherungen der betreffenden Gewebe in den Eihäuten, sondern im Uterus handelt. — Dass im übrigen einzelne unserer alten Bezeichnungen nicht mehr sehr sachgemäss sind und besser durch bezeichnendere ersetzt würden, ist ohne weiteres zuzugeben; ich komme noch im dritten Kapitel, soweit es sich um die Carcinome handelt, darauf zu sprechen. Aber, wenn wir schon jetzt darunter leiden, dass unter dem Ausdruck »Carcinom« Neubildungen verschiedener Dignität zusammengefasst werden, so ist es um so weniger rätlich, noch die Endotheliome nach Hansemanns³⁵ Vorschlag der Carcinomgruppe zuzuweisen, zumal damit für die praktische Differenzierung der in Frage kommenden Neubildungen, die ja auch Hansemann noch in adjectivistischer Form zulassen will, garnichts gewonnen würde. Wenn Hansemann schon bei den Carcinomen der verschiedenen Körperregionen nur von einem »scheinbar

gleichartigem Aussehen« spricht, so sollte er das noch mehr von den Endotheliomen thun. Es ist keine Frage, dass es nicht wenige derartige Tumoren giebt, die in ihrem Bau und in der Form ihrer Parenchymzellen grosse Aehnlichkeit mit Carcinomen besitzen; trotzdem ist es möglich, sie bei Berücksichtigung der Anordnung ihrer Gewebselemente, der feineren Struktur der Zellen, ihres Wachstums und ihrer Zellprodukte zu unterscheiden. Einige Beispiele dafür will ich im nächsten Kapitel, wo ich gerade in Anschluss der Differentialdiagnose zwischen Endotheliomen und Epitheliomen auf die Frage der Mischgeschwülste näher eingehen will, kurz anführen. Sicher werden auch bei Berücksichtigung der oben angeführten Kriterien Fälle übrig bleiben, wo wir ausser Stande sind, ein sicheres Urtheil zu fällen und in denen eine Uebereinstimmung verschiedener Untersucher kaum zu erzielen sein dürfte. Das ist aber nicht zu vermeiden und wird auch so lange unvermeidlich bleiben, als wir über das eigentliche Wesen der Geschwülste nicht mehr wissen, wie jetzt. Die histologische Methode ist eben nur eine Methode der Untersuchung, die nicht in allen Fällen zum Ziele führen kann. Morphologische Aehnlichkeiten sind trügerisch — man denke nur an die vielen verschiedenen Bildungen, die Aehnlichkeit mit Nebennierengewebe haben, (corpus luteum, Nieren- und Knochengeschwülste) ja selbst der Bau der Schilddrüse, der doch ziemlich charakteristisch ist, kann von Gewebsneubildungen nachgeahmt werden, die mit Schilddrüsen nichts zu thun haben; Hansemann³⁶ hat selbst erst vor kurzem einen derartigen Fall untersucht und ich kenne einen Fall von Beckentumor, in dem von drei namhaften pathologischen Anatomen die Diagnose auf metastasirenden Schilddrüsentumor gestellt wurde, während zwei andere, ebenfalls namhafte Pathologen die Diagnose Endotheliom nicht für ausgeschlossen hielten. — Irrtümer werden gewiss nie zu vermeiden sein. Für die Einteilung der Geschwülste aber und auch für die Beurteilung im Einzelnen scheint der histogenetisch-morphologische Standpunkt derjenige, der allein vorläufig zu einer klaren Systematik führt. Bei der praktischen Diagnostik werden wir freilich noch andere Momente zu Hilfe ziehen müssen und namentlich die biologischen Faktoren niemals vernachlässigen dürfen. —

Kapitel II.

Zur Lehre von den Mischgeschwülsten.

Wenn man sich die neuere Litteratur über Geschwülste ansieht, und mit der älteren, namentlich mit Virchow's grossem Geschwulstwerk vergleicht, so wird es einem bald auffallen, dass in der neueren Litteratur die Mischgeschwülste im Gegensatz zu der älteren eine ganz untergeordnete Rolle spielen. In Hansemann's Diagnostik der bösartigen Geschwülste ist von Mischgeschwülsten kaum die Rede und auch in der neuesten Auflage von Ziegler's Lehrbuch ist der Mischgeschwülste nirgends besonders gedacht, wenn auch gelegentlich Bezeichnungen gebraucht werden, die auf die Annahme von Mischgeschwülsten hindeuten (Fibrolipome, Osteosarkome etc.). Doch ist die Bezeichnung überhaupt keine einheitlich durchgeführte, indem die Zusammenstellungen verschiedener Gewebsbezeichnungen in der Geschwulstbenennung (Neurofibrom, Osteo-Chondro-Sarkom, Myxofibrom, Lipofibrom etc.) von manchen Autoren durchaus nicht in dem Sinne der Mischgeschwülste gebraucht wird. So gebraucht v. Recklinghausen³⁷ den Ausdruck Neurofibrom im Sinne von Fibroma nervorum, Hansemann⁸ die Namen Osteosarkom, Chondrosarkom, Myxosarkom etc. im Sinne von Sarkom des Knochen, Knorpels- und Schleimgewebes, andere sprechen von Adeno-Carcinom, wenn sie ein Carcinom mit erhaltenem Drüsentypus (Carc.-adenomatosum) bezeichnen wollen. Und Birch-Hirschfeld,³² der im übrigen das Kapitel der Mischgeschwülste einer ausführlicheren Untersuchung und Besprechung unterwirft, hat dadurch, dass er für jeden Typus von Binde-Substanzen eine besondere atypische Geschwulstart anführt, Mischbezeichnungen im gleichen Sinne, wie Hansemann gebraucht. — Unter diesen Umständen ist es dringend notwendig, die Frage aufzuwerfen, was wir denn eigentlich unter Mischgeschwülsten verstehen. Wenn man die Combination mehrerer verschiedenartiger Gewebsarten in einer Geschwulst als Mischgeschwulst bezeichnen will, so muss man allerdings Klebs²⁹ beipflichten, der die meisten Geschwülste als Combinationsgeschwülste ansieht. Denn er hat ganz recht, dass in jeder autonomen Neubildung zum mindesten das Gefässsystem eine eigenartige Weiterentwicklung durchmacht. Klebs nimmt daher an, dass bei jeder Geschwulstbildung zunächst sämtliche Elemente in einen hyperplastischen Zustand gerathen, so dass die relativ einfachen Gewebgeschwülste nicht das Anfangs- sondern das Endstadium des ganzen Processes darstellen. Alle sogenannten organoiden Geschwülste, zu denen wir nicht nur Papillome, Adenome und Carcinome, sondern auch Sarkome rechnen müssen, würden somit als Mischgeschwülste aufzufassen

sein. Daraus ergibt sich schon, dass wir nicht jede Geschwulst, in der sich Wucherungen verschiedener Gewebsarten combiniren, als Mischgeschwulst bezeichnen dürfen. Bei Carcinomen des Magens sehen wir z. B., dass in der Schleimhaut das Stroma aus neugebildetem Bindegewebe, in der Muskulatur dagegen aus gewuchertem Muskelgewebe bestehen kann; wollte man hier von einer Mischgeschwulst reden, so müsste man sie in der Schleimhaut als Fibroepitheliom, in der Muskulatur als Myoepitheliom bezeichnen, was ja widersinnig wäre. Somit dürfen wir als Mischgeschwülste nur solche Neubildungen bezeichnen, in denen sich zwei Geschwulstarten miteinander combiniren, in denen also die verschiedenen Gewebswucherungen eine selbständige Bedeutung besitzen. Es ist nur im einzelnen Fall nicht leicht zu entscheiden, in wie weit eine Gewebswucherung selbständig ist oder nicht. Bei metastasirenden Neubildungen kann man dann mit Sicherheit die Selbstständigkeit der verschiedenen Geschwulstteile erkennen, wenn die einzelnen Teile getrennt metastasiren. Das kann auch dann der Fall sein, wenn die verschiedenen Gewebsteile in der primären Neubildung nicht den Eindruck voller Selbstständigkeit machen. Hansemann und andere haben mit Recht betont, dass die verschiedenen Zellformen, die wir in Osteo- und Chondrosarkomen etc. finden, nur verschiedene Ausbildungsstufen einer Zellart darstellen; diejenigen Zellen, die den Sarkomen des Knochengewebes, den eigentlich sarkomatösen Charakter verleihen, sind nur »anaplastisches« Knochengewebe, sie sind unausgebildete Knochenzellen, die niemals die höchste Entwicklungsstufe erreichen; dazwischen bleiben andere Zellen auf einer mittleren Entwicklungsstufe stehen und wir bekommen dann in den Osteoid-Chondro-Sarkomen Neubildungen zu sehen, in denen Knochen-, osteoides Knorpel- und Sarkomgewebe bunt gemischt durcheinander vorkommen. Trotzdem wir somit alle diese verschiedenen Gewebsarten von einem und demselben Gewebe ableiten können, halte ich es für richtig, diese Neubildungen den Mischgeschwülsten zuzurechnen und ich habe bereits früher¹⁾ mich dahin ausgesprochen, dass es Mischgeschwülste giebt, die durch verschiedene Entwicklungsstadien einer und derselben Gewebsart entstehen. Thatsächlich kommt auch den verschiedenen Entwicklungsstufen eine erhebliche Selbstständigkeit zu, in dem z. B. grosse Teile der Neubildung hauptsächlich aus Knorpel, andere Teile aus sarkomatösem Bindegewebe bestehen können; vor allem die differenten Gewebsarten, nicht wie in den oben angeführten Beispielen vom Carcinom theils dem Geschwulststroma, theils dem Geschwulstparenchym angehören, sondern stets das Geschwulstparenchym ausmachen. Dass in der That diesen verschiedenen Entwicklungsstufen einer Gewebsart erhebliche Selbst-

¹⁾ Ergebnisse der allgem. Pathologie. Jahrg. 1. Abteil. II., S. 383.

ständigkeit zukommt, davon konnte ich mich in einem Fall von Osteochondrosarkom des Beckens überzeugen, den ich im August ds. Jahres im städtischen Krankenhause am Urban in Berlin secirte.

Es handelte sich um eine ca. 40 Jahre alte Frau, bei deren Section folgender Befund erhoben wurde:

Frau Sch. Ziemlich grosse Leiche einer 39jährigen Frau von gutem Ernährungszustand. In der Beckengegend ist die Bauchhaut vorgewölbt und hier fühlt man eine feste tumorartige Masse durch.

Unterhautzellgewebe fettreich. Herz ziemlich gross, Epicard fettreich, lässt einige kleine, ausserhalb der Blutgefässe gelegene rote Streifen und Punkte erkennen. Muskulatur dünn, bräunlich; Klappenapparat ohne Besonderheiten. Etwas oberhalb der Tricuspidalis ziemlich in der Mitte eine über linsengrosse, gelblich weisse Verdickung des Endocards. Linker Ventrikel ebenfalls nicht erweitert. Papillarmuskel dick und kurz, von dunkelbrauner Farbe. Beide Lungen voluminös. Pleura im ganzen glatt und durchsichtig; in den unteren Partien der linken Lunge stark gerötet; auch finden sich hier zahlreiche, kleine, zum Teil confluierende Blutungen. Beim Betasten fallen an der Oberfläche verschiedene, knochenharte Gebilde auf, die von Linsen- bis 10 Pfennigstückgrösse variiren. Einzelne davon gehen etwas tiefer in die Lungensubstanz hinein. Auf dem Durchschnitt erscheinen diese Knoten theils weisslich, theils rötlich von deutlich höckriger Beschaffenheit. Rechte Lunge von ähnlicher Beschaffenheit, zeigt aber auch viel grössere Knoten bis zu Marktstückgrösse, von denen einzelne graurötlich und von weicher Consistenz, andere stark höckrig, weiss und knorpel- bis knochenhart sind, die sich als Ausfüllungen kleinerer Lungenarterien theils durch die Form, theils dadurch erweisen, dass sie in direktem Zusammenhang mit offenen Arterienästen stehen. In einzelnen Lungenarterieenzweigen finden sich auch weichere, graurötliche, der Wandung leicht anhaftende Pfröpfe. —

Beide Nieren stark vergrössert, Kapsel leicht abziehbar, doch stellenweise mit der Oberfläche verklebt. Oberfläche nirgends mehr glatt, indem hier zahlreiche theils rundliche, theils streifenförmige gelbe, vielfach von roten Höfen umgebene Gebilde hervorragen, welche so gut wie überall zu Gruppen konfluirt sind. Rinde etwas verbreitert. Marksubstanz stark gerötet. Consistenz schlaff. Die erwähnten schon äusserlich sichtbaren Heerde fallen noch mehr auf dem Durchschnitt auf. Ihre Lokalisation ist hier vielfach auf die Marksubstanz beschränkt. Nierenbecken erweitert, mit schmutzig gelber Flüssigkeit angefüllt. Ureteren ebenfalls erweitert, zeigen aber namentlich rechterseits Verengerungen durch den zu beschreibenden Tumor.

Blase stark ausgedehnt, enthält mit gelblichen Eitermassen untermischten Urin. Schleimhaut stark gerötet und in grosser Ausdehnung von gelblichen, schwer abziehbaren Schorfen bedeckt. Vagina weit, columna rugarum sehr stark ausgeprägt. In der Schleimhaut mehrfach zahlreiche, stecknadelkopfgrosse, graurötliche und dunkle Hervorragungen. Sonst keine Abnormität der Geschlechtsorgane.

In der rechten Beckenschaufel findet sich ein sehr stark mit dem Periost verwachsener 18 cm langer, 10 cm breiter und ca. 5 cm dicker Tumor, welcher unschwer von dem etwas rauen Knochen abzulösen ist, so dass der Tumor beim Loslösen völlig intact bleibt. Auf dem Durchschnitt ist dieser Tumor von ausgesprochen lappigem Bau; die einzelnen Läppchen von weisslicher Farbe, fest weicher Consistenz, lassen vielfach in der Mitte kleine Höhlen erkennen, welche theils mit klarer, theils mit blutroter Flüssigkeit gefüllt sind.

In den peripheren Partien der Mitte eine ca. taubeneigrosse mit gelatinösen und blutigen Massen gefüllte mehrfächerige Höhle. An der dem Beckenboden zugekehrten Fläche

des Tumors findet sich ein mit der Vena iliaca verwachsener Geschwulstknoten, welcher deutlich in das Lumen der Vene durchgebrochen ist und dasselbe jetzt zum grössten Teil einnimmt. Der in der Vene befindliche Pfropf ist von fest weicher Beschaffenheit und ohne kalkige Einlagerung, während in den unteren und mittleren Partien der Hauptgeschwulst sich zahlreiche Verkalkungen nachweisen lassen, die zum Theil als weisse Streifen imponiren.

Leber im ganzen gross, Kapsel stellenweise verdickt, mehrere cavernöse Angiome und zwei sehr oberflächliche festere rundlich weisse Erhebungen.

Anatomische Diagnose: verkalktes Chondro-Sarkom des Beckens mit Einbruch in die benachbarten Venen. Geschwulstembolien der Lungenarterien und Metastasen der Lungenoberfläche. Oberflächliche Metastasen der Leber. Compression des rechten Ureters, chron. diphtherische Cystitis und eitrige Pyelonephritis. Follic. Colpitis. Cavernöse Angiome der Leber. Braune Atrophie des Herzens.

Die mikroskopische Untersuchung des Beckentumors ergab nun kurz folgende Verhältnisse. An den weicheren Partien bietet der Tumor ausschliesslich das Bild eines gemischtzelligen, ziemlich gefässreichen Sarkoms dar; Zellen von spindliger oder rundlicher, eckiger und platter Gestalt mit einem oder mehreren Kernen lagern sich dicht aneinander, hier und da sind auch Riesenzellen vorhanden. In den weisslichen und festeren Partien besteht dagegen das Tumorgewebe zum grössten Teil aus Knorpelzellen mit deutlichen Kapseln, in deren Nähe sich auch osteoides Gewebe und Knochenbälkchen finden; an einzelnen Stellen ist ein wirres Durcheinander von Knorpel-Osteoiden- und Sarkomgewebe vorhanden; auf die zahlreichen regressiven Metamorphosen, die sich in dem Tumor fanden, soll hier, weil für unsere Zwecke ohne Bedeutung nicht näher eingegangen werden. Es handelte sich also um ein richtiges Osteo-Chondrosarkom. Von grösstem Interesse waren nun aber die Geschwulstthromben und Embolien, sowie die Lungenmetastasen. Schon in den Pfröpfen der vena iliaca waren einzelne Partien vorhanden, die ausschliesslich sarkomatöses Gepräge aufwiesen, während andere vorwiegend aus Knorpelgewebe bestanden. Die Embolien kleiner Lungenarterien waren ausschliesslich — einzelne wurden in Serienschnitte zerlegt — aus Knorpelzellen zusammengesetzt und sahen etwa so aus, wie künstliche Knorpelembolien beim Hunde. Unter den Lungenmetastasen konnte man im wesentlichen drei Arten unterscheiden: 1. und das war die Mehrzahl, solche die alle Bestandteile des Primärtumors in sich vereinigten; auch Knochen und verkalkte, knorpelige Partien enthielten. 2. solche, die ausschliesslich aus Knorpelsubstanz bestanden; es waren das vor allem die kleinen Tumoren, die direkt an die Arterienembolien sich anschlossen. 3. solche, die schon makroskopisch sich durch ihr mehr grau-rötliches Aussehen unterschieden, und ausschliesslich oder fast vollständig aus undifferenzierten, vielgestaltigen Sarkomzellen bestanden.

Man konnte also thatsächlich in diesem Falle sagen, dass die ver-

schiedenen Teile der Mischgeschwulst eine derartige Selbstständigkeit besaßen, dass sie sogar getrennt metastasierten. Und ähnliches konnte für einen anderen von mir untersuchten Fall eines Myoliposarkoms der Niere gelten, indem die Lungenmetastasen ausschliesslich aus Sarkomgewebe bestanden und weder Muskel- noch Fettgewebe enthielten. Allein man wird auch hier die Sache richtiger deuten, wenn man das Verhältniss so auffasst, dass eben nur verschiedene Entwicklungsstadien einer Zellart vorliegen und aus im Ganzen unbekannten Gründen an einer Stelle nur das eine, an einer anderen nur das andere Stadium zur Entwicklung gelangt. Das ist doch aber bereits eine Erklärung und diese kann uns nicht hindern, derartige Neubildungen in der That als Mischgeschwülste zu bezeichnen. Ich habe in meinem oben erwähnten Aufsatz über Mischgeschwülste folgende fünf Arten ihrer Entstehungsweisen angegeben. Entstehung 1. durch erhebliche histologische Differenz von Geschwulstparenchym und Geschwulstroma. 2. durch verschiedene Entwicklungszustände ein und derselben Gewebsart. 3. durch Umwandlung gutartiger Binde substanzgeschwülste in sarkomatöse. 4. durch eine Art von primärer allgemeiner hyperplastischer Wucherung. 5. durch embryonale Gewebs transpositionen.

Während ich nach meinen obigen Ausführungen den 1. und zum Teil auch den 4. Entstehungsmodus nicht mehr aufrecht erhalten kann, da ich solche Neubildungen gar nicht mehr recht zu den eigentlichen Mischgeschwülsten rechne, muss ich den 2. und 3. Punkt zu einem zusammenziehen. Denn, wenn ein Fibrom sich in ein Sarkom umwandelt, wofür es in der That beweisende Fälle giebt¹⁾, so sind die sarkomatösen Zellen doch im wesentlichen auch nur andere Entwicklungsstadien der Bindegewebszellen des Fibroms. Schwieriger liegt die Sache schon bei Myomen, die sarkomatös entarten; denn hier ist es sehr schwer, die Möglichkeit

¹⁾ Einen sehr beweisenden derartigen Fall, der von Professor Madelung während seiner Thätigkeit in Rostock genau beobachtet ist, will ich hier kurz mitteilen. Wilhelmine Ganschow war schon mit ihrem dritten Lebensjahre wegen Elephantiasis faciei in der Rostocker chirurgischen Klinik (damals unter Hueter) in Behandlung gewesen; auch später unter Trendelenburg wurde sie ihres Leidens wegen behandelt und war dann mehrfach bei Professor Madelung in Behandlung. Am 30. 1. 90 war die linke Gesichtshälfte von der Stirn bis zum Unterkiefer fast ganz in ein elephantistisch verdicktes Gewebe umgewandelt; das linke Auge durch die starke Verdickung der Lider völlig zugeschwollen; der linke Mundwinkel nach unten verzogen; an der Oberfläche der Haut zahlreiche von Excisionen herrührende Narben. Die in dieser Zeit wieder excidirten Stücke der Haut und Unterhaut zeigten, wie die spätere mikroskopische Untersuchung von mir ergab, ausschliesslich ausgesprochene elephantastische Veränderungen, ganz so wie sie auch Klebs für sein diffuses Fibrom angiebt. Als die Patientin sich 2 Jahre später, etwa im Mai 92 wieder zeigte, war die Geschwulst der linken Gesichtshälfte erheblich grösser geworden und es liess sich jetzt

auszuschliessen, dass die sarkomatösen Partien sich nicht aus dem Muskelgewebe, sondern dem die Muskulatur begleitenden Bindegewebe entwickeln. Immerhin sprechen manche Beobachtungen, namentlich bei Myosarkomen des Magens und Darms dafür, dass, wie Hansemann^s annimmt, die sarkomatösen Partien derartiger Myome auch nur undifferenzierte Muskelzellen darstellen. Danach würde unser dritter Punkt sich mit dem Zweiten decken oder wenigstens seine Geltung auf eine sehr geringe Anzahl von Fällen zu beschränken sein.

Während somit an dem Vorkommen von Mischgeschwülsten aus der Gruppe der Binde substanzgeschwülste nicht zu zweifeln ist, finden wir, dass die Annahme, es gäbe auch Mischgeschwülste zwischen epithelialen und Bindegewebstumoren, nur noch in sehr engen Grenzen vertreten wird. Während wir früher häufiger von Sarko-Carcinomen reden hören und Virchow betonte, dass namentlich am Uterus Mischformen zwischen Sarkom und Carcinom häufig vorkommen,¹⁾ werden heutzutage Mischformen zwischen bindegewebigen und epithelialen Tumoren eigentlich nur noch bei teratoiden Formen anerkannt. Selbst Birch-Hirschfeld, der noch am eingehendsten die Mischgeschwülste bespricht, erwartet die Mischungen zwischen epithelialen und bindegewebigen Neubildungen nur unter den Teratomen und bezeichnet sie als »aus versprengten Teilen der Keimanlage entstandene Mischgeschwülste«. Dahin rechnet er auch das Carcinoma sarkomatosum. Es ist kein Zweifel, dass wir berechtigt sind, einen grossen Teil der hierher gehörigen Geschwülste als aus embryonalen Anlagen entstanden anzusehen; das gilt besonders für die Neubildungen des Hodens, Ovariums und der Parotis, die deswegen alle

1) „Ich bin ganz sicher, dass im Laufe des Wachstums eines Sarkoms wirkliche Degenerationen zu Krebs in ihnen erfolgen können, und ich glaube, dass das auch für Sarkomformen des inneren Uterus zutrifft.“

ein grösserer Knoten abgrenzen. Bei der Exstirpation zeigte sich dann, dass die elephantastisch verdickte Haut allmählich in einen noch ziemlich festen, z. T. oedematösen, etwa faustgrossen Tumor überging, an dem 2 durch eine Furche getrennte Teile unterschieden werden konnten, von denen der mehr nach der Schädelhöhe gelegene Teil erheblich weicher war. Mikroskopisch war der hintere Tumor in seinen der Haut zunächst gelegenen Teilen nach als zellreiches Fibrom anzusprechen, nahm dann immer mehr die Charaktere des Fibrosarkoms und in den weiteren Partien das Aussehen eines zellreichen, grosszelligen Spindelzellensarkoms an. Als nach einigen Monaten wieder Tumormassen entfernt wurde, bestand nur noch das Bild des rasch wachsenden, gemischtzelligen Sarkoms und in den letzten Lebensmonaten und Tagen — die Patientin kam am 5. Juni 1893 zur Section — wuchs das Sarkom unter den Augen des Beobachters rapide. Bei dem von der Section stammenden Tumoren war eine geradezu ungeheuerliche Anzahl von Mitosen zu constatiren. — Jedenfalls ein sicheres Beispiel vom Uebergang eines diffusen Fibroms in Sarkom.

auch schon angeboren oder in sehr frühem Alter beobachtet werden. Aber es ist doch fraglich, ob man nicht auch wieder mit der Verwerfung einer anderen Entstehungsweise etwas zu weit gegangen ist. Einige Beobachtungen, die ich im Folgenden etwas ausführlicher besprechen will, veranlassen mich von neuem die Frage aufzuwerfen, ob es nicht echte Carcino-Sarkome, ja Carcino-Endotheliome giebt. Die Frage ist besonders schwer zu entscheiden, wenn man die Mischgeschwülste, wie oben geschehen, dahin definirt, dass man nur solche Geschwülste als Mischgeschwülste betrachtet werden, bei denen das Geschwulstparenchym aus verschiedenen Gewebsarten besteht. Dass in Carcinomen ausser den epithelialen und bindegewebigen Bestandteilen auch noch andere Gewebe in Wucherung geraten können, hat besonders v. Recklinghausen vielfach betont. Er sieht aber diese Wucherung als eine secundäre, durch den Reiz des Carcinoms bewirkte an; deshalb spricht er auch, wenn glatte Muskulatur oder Knochengewebe in einem von Carcinom befallenen Organ zu wuchern beginnt, nicht von Myo- oder Osteocarcinomen, sondern von myo- und osteoplastischem Carcinom. Der Nachweis, dass in einem Carcinom Geschwulstparenchym aus Epithel und Bindegewebszellen besteht, dürfte nun in der That ausserordentlich schwer zu erbringen sein und er wäre wohl nur über jeden Zweifel erhaben zu demonstrieren, wenn man das getrennte Metastasieren derartiger Mischgeschwülste nachweisen könnte. Obgleich ich über solche Fälle nicht verfüge, so will ich doch die nachfolgenden Beobachtungen mittheilen, da sie mir in vieler Beziehung lehrreich zu sein scheinen.

I.

Adeno-Carcino-Sarkom oder desmoplastisches Adeno-Carcinom der Leber?

Der Fall ist bereits in der Dissertation meines Schülers Dr. M. Walter³⁹ aus anderen Gründen kurz angeführt worden.

Es handelte sich um einen 76 jr. Mann, der im Augustahospital in Köln secirt wurde und von dessen Organen dem pathologischen Institut die Leber, Theile von Netz und Därmen, sowie die Nieren zur Untersuchung übersandt waren. (G. B. 458. 95). —

Breite der Leber 25 Ctm., Länge 17, Breite des linken Lappens 13 Ctm. Die Leber ist an der Oberfläche, besonders des rechten Lappens deutlich und ungleichmässig granulirt, die Höcker theils von gelblicher, theils von grauer und braungrünlicher Farbe; der linke Lappen ist fast in ganzer Ausdehnung umgewandelt in eine gelblich weisse Tumormasse, welche durch höckeriges Lebergewebe gegen den rechten Lappen abgegrenzt ist. Der Tumor ist an der Oberfläche des Lebergewebes zum grössten Teil glatt, doch lassen sich auch hier einzelne ungleichmässige Höcker ab-

grenzen. Auch auf dem Durchschnitt bestehen die gleichen Verhältnisse. Die centraleren Partien des Tumors bieten eine mehr gleichmässige Schnittfläche dar, während in der Peripherie deutlich einzelne, kleine Linsen — bis erbsgrosse Höcker sich abgrenzen lassen. Der rechte Leberlappen lässt an der Oberfläche dicht neben dem Lig. suspensorium einen kleinwallnussgrossen Tumor erkennen, der auf dem Durchschnitt undeutlich lappig gebaut erscheint und von grau-grünlicher Farbe ist. Auf dem Durchschnitt zeigt dieser Teil der Leber im übrigen die Verhältnisse einer grob granulirten Cirrhose. Nur an einer Stelle des rechten Leberlappens, mehr nach dem unteren und äusseren Rand zu gelegen, findet sich ein rundlicher, scharf abgegrenzter Tumor von $4\frac{1}{2}$ Ctm. Durchmesser, von deutlich lappigem Bau und ausgesprochen gallengrüner Farbe, in dessen unmittelbarer Peripherie sich noch ungefähr 20 ähnliche, etwa erbsengrosse Knoten finden, die grössten Theils ebenfalls von grünlicher Farbe sind und teilweise kleine, centrale Höhlen enthalten. Nur ein Teil derselben zeigt mehr die graurothe Farbe des Lebergewebes, mit spärlichen, grünlichen Einsprenkelungen. Aehnliche Neubildungen sind noch an der unteren Fläche des rechten Leberlappens vorhanden von denen einer die Grösse einer Wallnuss erreicht. Ausserdem findet sich noch dicht an dem scharfen Rande, unterhalb einer tiefen, längs verlaufenden Furche, ein etwa Hühnereigrösser Tumor von grau-gelblicher Farbe, höckeriger Schnittfläche und weicher, zum Teil zerfliesslicher Consistenz. Auf dem Lig. suspensorium hepatis, sowie der Magenserosa und dem grossen und kleinen Netz finden sich ausserordentlich zahlreiche, knotenförmige Erhebungen, welche in ihrer Grösse zwischen Kirsch kern und Wallnussgrösse schwanken. Ein grosser Teil derselben ist von ziemlich fester Consistenz, graugelblicher Farbe; andere sind sehr blutreich und dadurch von mehr grauröthlicher Farbe. Bei einigen, wenigen, sehr kleinen, ist schon mit blossem Auge ein grünlicher Schimmer wahrnehmbar. Auch das Mesenterium und die Serosa, vor Allem der Dünndärme ist mit verschiedenen grossen und verschieden gefärbten Tumoren übersät, von denen die meisten deutlich hervorragen, während andere kaum als flache Erhebungen auffallen.

Die mikroskopische Untersuchung der Tumoren des linken Leberlappens ergab folgende Verhältnisse, die aus den centraleren Partien stammenden Stücke zeigen grösstenteils nekrotisches Gewebe, in denen nur noch bindegewebige Septen vorhanden sind, sowie Kerntrümmer und Leukocyten erkannt werden können. Je weiter man an die Peripherie kommt, um so mehr gelangt man zu vielen in verschiedenen Richtungen verlaufenden Gewebszügen, die aus dicht gedrängten, zum Teil hyperchromatischen und polymorphen Spindelzellen bestehen, zwischen denen dünnwandige Gefässe verlaufen; derartige Züge haben vielfach eine Ausdehnung von $1\frac{1}{2}$ Ctm. Breite und bieten somit vollkommen das Aussehen eines Spindelzellensarkoms dar; hieran schliessen aber wiederum mehr in Form von Läppchen angeordnete Zelleconglomerate, die

wenigstens z. T. aus polymorphen, zweifellos epithelialen Elementen bestehen; diese Zellen sind zum Teil polygonal gestaltet, mit grossen, stark tingirten Kernen versehen und deutlich granulirtem Protoplasma, so dass sie eine grosse Aehnlichkeit mit Leberzellen besitzen. An anderen Stellen, wo deutlichere scharf abgegrenzte Alveolen und Stränge vorhanden sind, ist der Charakter der Zellen aber ganz indifferent, bald mehr rundlich, bald cubisch; immer ist aber die Anordnung epitheal, indem keine Zwischensubstanz zwischen den Zellen vorhanden ist. Im wesentlichen gleiche Verhältnisse bieten die graugelben Tumoren des rechten Leberlappens dar, von denen der grösste, dem unteren Rande zu gelegene ausgedehnte Nekrosen aufweist. — Ganz andere Struktur zeigen dagegen die im rechten Leberlappen gelegenen, grünen und braunroten Tumoren. Sie bestehen aus Zellbalken, deren einzelne Elemente vollständig mit Leberzellen übereinstimmen und zwischen sich grüne Kugeln und Stränge erkennen lassen; vielfach sind auch die Zellen deutlich mit grossen Fetttropfen angefüllt. Die von Neubildung freien Teile der Leber bestehen aus unregelmässig gestalteten und verschieden grossen Resten von Leberläppchen, zwischen denen breitere und schmalere Züge zellreichen und stark infiltrirten Bindegewebes ziehen. — Was nun die Metastasen anbetrifft, so kann man drei verschiedene Arten unterscheiden. Die grössten, blutreichen Knoten enthalten so reichlich Blutgefässe und um sie gelagerte Züge von Bindegewebe, dass man zunächst auch hier ein Sarkom vor sich zu haben glaubt; bei genauerem Zusehen findet man aber auch hier Züge und Nester von epithelialen Zellen vor, die aber allerdings vielfach äusserst undeutlich sind und allenfalls auch für Zellen eines grosszelligen Sarkoms gehalten werden könnten. In der zweiten Art von Metastasen, wie sie in mittelgrossen und kleinen Knoten vorliegen, wiegen die Epithelzellnester vor, zwischen denen reichliche Leukocyten eingewandert sind, während nur in der Peripherie reichlicher Bindegewebe vorhanden ist; die epithelialen Zellen zeigen die mannigfachsten Degenerationsvorgänge, Zelleinschlüsse und dergl., worauf hier nicht näher eingegangen werden soll. An einer Stelle (in einem kleinen in der Darmserosa gelegenen Tumor) ähnelt das Gewebe durchaus einem Plattenepithelkrebs. Ausserdem wurde nun noch eine dritte Art von Metastasen gefunden, die nur den bereits makroskopisch leicht grünlich aussehenden Tumoren entsprachen. Diese glichen durchaus den Leberadenomen, und liessen ebenfalls grünliche Klumpen zwischen den Zellen erkennen.

Bei der Beurteilung dieses complicirten, hier nur so weit wie nötig geschilderten Falles, ist Folgendes zu überlegen: Haben wir drei verschiedene Neubildungen, Sarkom, Carcinom und Adenom vor uns, oder handelt es sich um ein Sarko-Carcinom und Leberadenome? Dass man der histologischen Struktur nach an ein Spindelzellensarkom denken musste, liegt nach der Beschreibung auf der Hand. Da aber nirgends ein ausschliesslich aus Sarkomgewebe bestehender Tumor zu finden war, und auch in den Metastasen neben Krebsgewebe sarkomähnliche Stellen nachweisbar waren, so ist die Annahme eines Sarko-Carcinom gerechtfertigter.

Wenn ich mich trotzdem s. Z. in der Dissertation von Dr. Walter mehr für ein desmoplastisches Carcinom ausgesprochen habe, so geschah das deswegen, weil in der That keine Tumoren gefunden wurden, die ausschliesslich sarkomatöse Struktur zeigten. Ja, man könnte sagen, dass die grosse Ausdehnung der bindegewebigen Wucherung, wie sie in primären und metastatischen Knoten bestand, nichts so ungewöhnliches wäre und bei den skirrhösen Krebsen unter Umständen in noch grösserer Ausdehnung

anzutreffen sei. Allein mit der Stromawucherung skirrhöser Krebse sind unsere obigen Befunde in keiner Weise zu vergleichen. 1. pflegt in skirrhösen Krebsen das Bindegewebe starr und zellarm mit spärlichen Gefässen zu sein, 2. fehlt in dem Stroma der skirrhösen Krebse eine so regelmässige Abwechslung von dünnwandigen Capillaren und grossen, dicht aneinander gelagerten Spindelzellen vollkommen. Vor allem habe ich aber eine so ausgesprochene Hyperchromatose, ja sogar Polymorphie der Spindelzellen, wie sie in vorliegendem Falle vorhanden war, weder jemals im Stroma skirrhöser Krebse, noch im Granulationsgewebe gesehen; ja ich betrachte sogar für gewöhnlich die Hyperchromatose und Polymorphie der Zellen für das wichtigste differentialdiagnostische Kriterium zwischen Sarkom und Granulationsgewebe. Ferner bestand auch noch eine kleine Metastase der Darmserosa so fast ausschliesslich aus sarkomatösem Gewebe, dass jeder Mikroskopiker, dem ich Präparate davon zeigte den Tumor ohne weiteres für ein Sarkom erklärte; es waren allerdings auch in ihm Zellen, die man allenfalls als epitheliale hätte deuten können; aber sie waren doch so wenig charakteristisch, dass man sie eben so gut auch für Endothel- oder Sarkomzellen hätte erklären können. Somit vermag ich für diesen Fall in der That die Annahme nicht von der Hand zu weisen, dass es sich um ein richtiges Sarko-Carcinom gehandelt hat. Freilich ist es nicht möglich, hier davon zu reden, dass das sarkomatöse Gewebe zugleich mit Carcinomzellen das Geschwulstparenchym ausmachte. Im Gegenteil ist überall, wo das Bindegewebe zu sarkomatöser Neubildung gelangt, das epitheliale Gewebe undeutlich und reducirt. Aber es ist doch auch möglich, dass ein Teil des ursprünglichen Stromas — sei es nun primär oder sekundär — eine richtige geschwulstartige Metamorphose durchmacht. Jedenfalls sprechen Ausdehnung, Anordnung und Atypie der bindegewebigen Wucherung sehr dafür, so dass ich thatsächlich der Annahme eines echten Sarko-Carcinoms vor der eines desmoplastischen Carcinoms den Vorzug geben möchte. Dieser Fall würde sich somit dem in mancher Beziehung ähnlichen Fall von Klein⁴⁰ anreihen, indem es sich um ein Carcino-Sarkom der Nasenhöhle handelte.

II.

3 Fälle von Carcino-Endotheliom (?).

A. Multiple Endotheliome, Epitheliome oder Epithelio-Endotheliome der Kopfhaut?

Der Fall ist bereits von mir kurz in den »Ergebnissen« (Jahrgang II, S. 596) erwähnt, ausführlich aber von D. Mulert⁴¹ in seiner unter A. Thierfelder gearbeiteten Dissertation beschrieben worden. Ich entnehme dieser Arbeit kurz folgende Angaben.

Es handelte sich um eine 58jährige Patientin, bei der vor ca. 17 Jahren im Anschluss an einen Typhus an der rechten Kopfseite ein pilzartiger Tumor entstanden war, der nach Verlauf von 14 Jahren den Durchmesser eines Fünfmärkstüekes erreicht hatte; in den letzten 4–5 Jahren waren noch einige ähnliche, in den letzten 2 Jahren besonders zahlreiche Tumoren entstanden. Jetzt bestehen über der ganzen behaarten Kopfhaut zerstreut ungefähr 60–70 erbsen- bis apfelgrosse Tumoren, die meist breitbasig aufsitzen und deren Oberfläche deutliche Gefässzeichnung darbietet. 7 der grössten Tumoren wurden im Juni 1896 durch Herrn Professor Garré operativ entfernt. Nach der Operation, bis April 1897, hatte die Zahl der Tumoren noch erheblich zugenommen, so dass jetzt 84 Tumoren gezählt wurden.

Was die histologische Struktur der Tumoren anbetrifft, so will ich hier nicht eine ähnliche ausführliche Beschreibung wie Mulert geben, sondern im wesentlichen auf sie verweisen. Die Tumoren waren ausgesprochen alveolär, stellenweise plexiform gebaut; teilweise sind die Alveolen sehr gross, teilweise nur klein. Das Stroma ist bald sehr zart, bald breiter und zellreicher, vielfach hyalin und kernlos. Die in den Alveolen liegenden Zellen sind teils von platter, teils von mehr cylindrischer Gestalt, dicht nach Art von Epithelien aneinander gefügt; die Kerne sind rundlich, elliptisch oder auch mehr länglich; zwischen den Parenchymzellen der Geschwülste treten nicht selten grosse, hyaline Kugeln auf. Diesen hyalinen Gebilden liegen mitunter etwas kleinere, intensiver gefärbte Zellen mit radiärer Stellung an, die Mulert als »Zellkränze« bezeichnet hat. In einzelnen Tumoren sehr reichlich, in anderen äusserst spärlich liegen innerhalb der Alveolen Gruppen von Zellen, die mehr oder weniger ausgesprochen den bekannten Krebsperlen gleichen und auf die noch unten näher eingegangen werden muss. Stellenweise gehen von den Alveolenwandungen feine Streifen zwischen die Zellen hinein.

Als ich die ersten Präparate eines dieser Tumoren durchmusterte, in dem nur wenig concentrisch geschichtete Zellperlen vorhanden waren, zweifelte ich kaum, dass man es mit einem Endothelioma hyalogenes zu thun habe, wenn auch die ausserordentliche Grösse der Alveolen, ferner auch wenigstens teilweise die Form und Anordnung einzelner Geschwulstzellen mich etwas stutzig machten. Im anderen Tumoren bestand aber ein fast unüberbrückbarer Gegensatz zwischen den zahlreichen Zellperlen und dem übrigen Geschwulstparenchym, so dass von vornherein das Zellparenchym in zwei verschiedenartige Teile auseinanderzufallen schien. Irgend welche »Uebergangsformen« zwischen den Zellen der Schichtungskugeln und den dicht daran anschliessenden Geschwulstzellen waren niemals aufzufinden, wie schon aus Fig. 2 von Mulert und meiner Fig. 8 (Taf. V) hervorgeht.

Mulert hat in der Besprechung dieser eigenartigen Tumoren lediglich die Frage erörtert, ob es sich um Endotheliome oder Carcinome handelt, und er hat sich für die erstere Alternative aus folgenden Gründen

entschieden: 1. Der lange Verlauf (17 Jahre), sowie die Gutartigkeit und Multiplicität der Neubildungen spricht gegen die Carcinomnatur. 2. Die Zellen zeigen nirgends die charakteristische Protoplasmafaserung der Epidermiszellen; auch ist kein Zusammenhang zwischen Epidermis und Tumorgewebe nachzuweisen. 3. Die Schichtungskugeln verhalten sich bei Färbung nach van Gieson abweichend von den Cancroidperlen, zeigen auch nach Ernst keine typische Verhornung. 4. Die enge Verbindung zwischen den Geschwulstzellen und den Alveolenwänden spricht gegen die Carcinomnatur. 5. Die ausgedehnte hyaline Degeneration des Stromas und der Befund von hyalin degenerierten Blutgefässen innerhalb der Alveolen wäre in Carcinomen »etwas sehr Ungewöhnliches« und »Auffallendes«.

Dazu möchte ich Folgendes bemerken: ad 1. Jeder, der grössere Erfahrungen auf dem Gebiete der Geschwülste hat, weiss, dass sowohl die Dauer, wie die Bösartigkeit der Carcinome innerhalb weiter Grenzen schwankt. Der klinische Begriff des Carcinoms deckt sich ebensowenig mit dem histologischen, wie das bei den Sarkomen der Fall ist. Hier wird allgemein anerkannt, dass es durchaus gutartige Formen giebt (z. B. die Riesenzellensarkome des Zahnfleisches, manche Sarkome der Parotis); ähnliches gilt auch für Carcinome: d. h. Tumoren, die die histologische Struktur von Krebsen zeigen, können sehr langsam wachsen, brauchen bei radicaler Entfernung nicht zu recidiviren, machen keine Metastasen und Kachexie. Damit wird es auch nicht so auffallend, wenn ein Krebs sehr lange Zeit besteht; Billroth hat Carcinomfälle von 18jähriger Dauer beschrieben, Williams berichtet sogar über einen Fall von Ulcus rodens, in dem sich die Erkrankung vom 14.—36. Jahre, also über 22 Jahre, hinzog.

Was die Multiplicität der Tumoren anbetrifft, so ist ja kein Zweifel, dass die Anzahl derselben in der That eine ungewöhnliche war. Allein, wenn man überhaupt das Vorkommen multipler, primärer Krebse zugiebt, was ja allgemein geschieht, so ist schliesslich kein principieller Unterschied mehr zwischen dem Vorkommen von 3, 84 oder 1000 Tumoren. Namentlich auf der Kopfhaut scheinen multiple Carcinome gar nicht selten zu sein; ich habe vor einigen Jahren einen Fall von Atheromcarcinom der Kopfhaut untersucht, in dem 3 krebsige Tumoren und 6 zum Teil bereits im Uebergang zum Krebs begriffene Atherome vorhanden waren, vor kurzem auch noch einen Fall von 3 krebsigen Tumoren des Kopfes. Ferner ist es aber auch gar nicht auszuschliessen, dass der zuerst entstandene Tumor der primäre und alle übrigen nur regionäre Metastasen desselben sind. Die von Mulert dagegen angeführten histologischen Gründe sind ja insofern ganz richtig, als sie dem entsprechen, was man dem Anfänger lehren muss, um ihm überhaupt Differentialdiagnose zu ermöglichen.

Der Erfahrenere weiss aber, dass auch diese Regeln manche Ausnahmen aufweisen.

ad 2. Dass die Zellen nirgends charakteristische Protoplasmafaserung zeigen, soll deshalb gegen die carcinomatöse Natur sprechen, weil Mulert in 6 von ihm daraufhin untersuchten Plattenepithelkrebsen charakteristische Faserung fand, in den »Endotheliomen« dagegen nicht. Nun weiss wohl jeder, der mehr wie 6 Cancroide auf Epithelfaserung untersucht hat, dass nichts variabler ist, als die Epithelfaserung in ihnen. Es giebt Cancroide, in denen fast jede Zelle die typische Faserung zeigt, solche, in denen nur vereinzelte Partien noch typische Faserung aufweisen, andere dagegen nur kleine und feine Fasern enthalten, endlich solche, in denen man nur ganz vereinzelt nach vielen Mühen einzelne Epithelien mit Faserung entdeckt. Dass es ferner Hautcarcinome giebt, in denen keine Spur von Epithelfaserung vorhanden ist, dürfte allgemein bekannt sein und ebenso bekannt, dass es mit Vorliebe die Carcinome sind, die ein plexiformes Aussehen annehmen. Fällt schon mit Rücksicht hierauf dieser Grund wenig ins Gewicht, so wird die Sache dadurch vollkommen geändert, dass Mulert's Behauptung, in den Tumorzellen hätte sich nirgends Protoplasmafaserung nachweisen lassen, unrichtig ist. Schon Mulert selbst spricht mehrfach von einer »concentrischen Streifung in den peripheren Teilen der Schichtungskugeln« und notirt auch, dass diese »Streifung« durch die Kromayer'sche Methode gefärbt wurde. Was das eigentlich für eine concentrische Streifung ist und wie vor allem Endothelzellen dazu kommen, eine concentrische, specifisch färbbare Streifung anzunehmen, darüber spricht er sich nicht aus. Ich selbst habe nun in allen von mir untersuchten Präparaten mehrerer Tumoren stets eine mehr oder weniger ausgesprochene, keineswegs immer auf die peripheren Zellen der Schichtungskugeln beschränkte Protoplasmafaserung gefunden, wie man sie auch in Cancroiden oft genug nicht besser findet. In Fig. 8 bei Epk sieht man deutlich, dass die Faserung in den centralen Zellen eher noch ausgeprägter ist, als in den peripheren, und dass von einer »concentrischen Streifung« keine Rede sein kann. So lange nicht der Beweis erbracht ist, dass auch Endothelzellen eine derartige Protoplasmafaserung annehmen können, sind wir gezwungen, in dem von mir geführten Nachweis den sicheren Beweis für die Abstammung der betreffenden Zellen von der Epidermis zu erblicken.

Darauf, dass ein Zusammenhang zwischen Tumor- und Epidermiszellen nicht von ihm aufgefunden wurde, legt Mulert keinen entscheidenden Wert; denn er bemerkt ganz richtig, dass der Zusammenhang vielleicht nur zufällig nicht im Schnitt getroffen wurde. Ich besitze

nun zwei Schnitte des grössten Tumors, in dem ein langer, sich nach unten immer mehr verschmälernder Epidermiszapfen unmittelbar in eine Tumoralveole übergang. Doch will auch ich auf diesen Befund keinen allzu grossen Wert legen, weil man ja mit Ribbert einwenden könnte, es handle sich um eine secundäre Vereinigung.

ad 3. Was das Verhalten der centralen Partien der sog. Schichtungskugeln anbetrifft, so muss man allerdings zugeben, dass sie keine so ausgeprägte Verhornung zeigen, wie man das häufig in Cancroiden sieht. Aber auf das Verhalten zur Gram'schen und v. Gieson'schen Färbung lege ich gar keinen Wert. Denn erstens tritt, wie Ernst⁴² selber hervorgehoben, das Erscheinen seiner nach Gram färbbaren Körner nur in einer bestimmten Phase der Verhornung auf, zweitens kann man Unterschiede in der Färbung nach v. Gieson, wie sie Mulert zwischen Cancroidperlen und seinen Schichtungskugeln gefunden, in ganz derselben Weise zwischen den verschiedenen Epithelperlen eines und desselben Krebses finden. Dass auch in den Zellperlen unserer Tumoren echte Verhornung vorkommt, geht einmal hervor aus dem mitunter deutlichen lamellosen Bau des Centrums der Kugeln, ferner aus den Befunden kleiner, sowohl durch Hämatoxylin, wie nach der Weigert'schen Methode intensiv färbbarer Körnchen, die kaum etwas anderes, wie Keratohyalin sein können (vergl. Fig. 8, Taf. V).

ad 4. Dass zwischen die Zellen des Geschwulstparenchyms Bindegewebsfasern hineingehen, dürfte selbst für einen Krebs nicht ganz unerklärlich sein. In welcher Ausdehnung es der Fall ist, dürfte schwer festzustellen sein. Mulert will auch die mitten in den Alveolen liegenden hyalinen Kugeln für Sprossen der Alveolwandung, also für hyalines Bindegewebe halten; das mag zum Teil stimmen, namentlich dort, wo Lumina und Blutkörperchen in den hyalinen Kugeln nachweisbar sind; im ganzen spricht dagegen, dass, so sehr man auch die Schnittrichtung änderte, diese Gebilde stets als Kugeln und nicht als Balken sich darstellten. Ein Einwachsen von Bindegewebe in die Krebsalveolen habe ich öfter beobachtet und u. a. schon vor 11 Jahren in meiner Arbeit »über den primären Krebs des Ileum« (Virch. Arch., Bd. 111) abgebildet.

ad 5. Bezüglich dieser Ausführungen verweise ich nur auf die Fälle von M. B. Schmidt,⁴³ der in 2 Krebsknochen der Ohrmuschel einer 76 jähr. Frau Bilder beschreibt und abbildet, die sich durchaus mit den Befunden in unserem Fall decken, ferner auf meine Befunde in 2 Krebsen des Ileum, in denen nicht nur hyaline Kugeln und Balken, sondern auch hyalin entartete Gefässe in den Krebsalveolen erschienen. Die Beispiele liessen sich noch vermehren.

Wenn ich somit zu dem Schluss komme, dass die von Mulert

gegen die carcinomatöse Natur der beschriebenen Tumoren angeführten Gründe, sowohl im Einzelnen, wie in ihrer Gesamtheit hinfällig sind, so will ich doch keineswegs deswegen behaupten, dass die Tumoren echte Carcinome waren. Darüber kann man um so mehr streiten, als, wie Marchand³⁴ sehr richtig bemerkt, unter dem veralteten Namen »Carcinom« Geschwülste sehr verschiedenartiger Natur zusammengefasst werden. Auch bin ich durchaus der Ueberzeugung — und komme darauf noch im dritten Kapitel zurück —, dass man unter den epidermoidalen Tumoren mit den bisher üblichen Bezeichnungen Atherom, Epidermoid und Carcinom nicht auskommt, sondern noch gewisse Zwischenformen aufstellen muss. Wie man die beschriebenen Tumoren schliesslich bezeichnen will, darauf kommt es wenig an. Was dagegen von principieller Bedeutung ist, ist die Frage, ob in dem Tumor epidermoidale Bestandteile vorhanden sind oder nicht. Dass nun thatsächlich die von Mulert als Schichtungskugeln bezeichneten Zellhaufen epidermoidaler Natur sind, daran dürfte nach meinen Ausführungen nicht zu zweifeln sein. Ich gehe zunächst nicht weiter und behaupte nur, dass in den Tumoren auch epidermoidale Bestandteile vorhanden waren.

Eine weitere Frage ist die, ob deswegen auch die übrigen Zellen des Geschwulstparenchyms für Abkömmlinge der Epidermis erklärt werden müssen. Morphologische Gründe, diese Frage zu verneinen, liegen nicht vor, wie schon aus meinen Ausführungen ad 2 (siehe S. 285) hervorgeht, wobei ich keinen besonderen Wert darauf lege, dass ich auch ganz vereinzelt ausserhalb der Krebsperlen in einigen der Alveolenwand direct anliegenden Zellen kleine Protoplasmafasern fand. Aber ebenso wenig ist man unbedingt gezwungen, die Frage zu bejahen. Ich halte es vielmehr für keineswegs ausgeschlossen, dass wir es mit einer Combination von endothelialen und epithelialen Wucherungen zu thun haben. Dafür könnte man u. a. die Ausbreitung des Tumors anführen, die in vieler Beziehung allerdings den Eindruck macht, als ob es sich um eine Anfüllung von Lymphgefässen und Spalten handelt, was ja Mulert eingehend auseinanderzusetzen hat. Dass allerdings die von Mulert in den jüngeren Stadien gefundenen Bilder, die einen Uebergang von Lymphcapillaren und Geschwulststrängen darzustellen scheinen, nicht beweisend sind, darin muss ich Ribbert⁴¹ unter Annahme seiner Gründe durchaus beipflichten. Dass aber bei dem Einwachsen von Tumoren in Lymphbahnen ihre Endothelzellen in nicht unerhebliche Wucherung geraten können, hat Borst⁴⁵ neuerdings durch exacte Untersuchungen bewiesen und ich habe mich von der Richtigkeit seiner Angaben mehrfach überzeugen können. Deswegen wäre es wohl möglich, dass auch einmal die Endothelzellen allmählich das Uebergewicht über die ursprünglich epitheliale Wucherung

erlangen und somit schliesslich eine endothelial-epitheliale Mischgeschwulst resultiert. Was im vorliegenden Falle dafür spräche, wäre der Umstand, dass gerade in dem grössten Tumor am wenigsten zweifellos epidermoidale Elemente gefunden wurden.

Ich habe diesen Fall in so ausführlicher Weise besprochen, einmal, um zu zeigen, von wie grosser Bedeutung für die Differenzialdiagnose zwischen endothelialen und epidermoidalen Tumoren die genaueste morphologische Untersuchung ist, andererseits, um darauf hinzuweisen, dass es in solchen schwierigen Fällen verfehlt ist, einfach die Alternative Endotheliom oder Carcinom zu stellen, und an die dritte Möglichkeit, dass es sich um eine Mischung von endothelialen und epithelialen Wucherungen handle, gar nicht zu denken. Gerade die Geschichte solcher Tumoren, die lange Zeit für endothelialer Natur gehalten wurden, obgleich auch in ihnen das Vorkommen geschichteter Zellkugeln auf epitheliale Abstammung hinwies, — ich erinnere nur an die Cholesteatome des Gehirns, deren epidermoidale Natur nach Boström's⁴⁶ Untersuchungen kaum mehr zu bezweifeln ist — muss uns skeptisch machen und vor einseitiger Betrachtungsweise warnen. Deswegen möchte ich zum Beispiel den von Wack⁴⁷ beschriebenen »seltenen Fall von Endotheliom der Lunge« ebenso wie den eben besprochenen Fall von Mulert für einen echten Plattenepithelkrebs oder ein Carcino-Endotheliom halten. Wenn Borst⁴⁷ trotz des Vorkommens typischer Schichtungskugeln und des Befundes von Keratohyalinkörnchen in den platten Zellen die Carcinomdiagnose ablehnt, weil die »ganze charakteristische Struktur, die so eindringlich auf die Beteiligung der Lymphgefässe hinwies, von vornherein ein echtes Carcinom ausschliesse« und die Ernst'sche Hornfärbung negativ ausfiel, so kann ich demgegenüber nur auf meine obigen Ausführungen verweisen. Histogenetische Bilder sind eben äusserst mehrdeutig, während der morphologische Nachweis einer bestimmten Zellstruktur mit einiger Objektivität geführt werden kann. So lange also nicht der sichere Nachweis geführt ist, dass Endothelien eine der Verhornung zum mindesten völlig gleichende Metamorphose durchmachen können, wird man in Fällen, wie den eben besprochenen, die Endotheliomdiagnose ablehnen müssen.

B. Carcinome oder Carcino-Endotheliome der Orbita?

Der Fall, von dem mir durch die Güte des Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Sattler, Direktor der Augenklinik in Leipzig, einige Schnitte zur Untersuchung überlassen wurden, stammt aus dessen anatomischer Geschwulstsammlung. Er soll von anderer Seite ausführlicher mitgeteilt werden. Herr Geh. Rat Sattler hatte aber die grosse Freundlichkeit, mir zu gestatten, ihn, soweit es für meine Zwecke notwendig, zu verwerten, wofür ich ihm hier meinen besten Dank ausspreche.

Ueber Sitz, mutmasslichen Ausgang des Tumors und den Verlauf des Falles, der aus der ersten Hälfte der siebziger Jahre stammt, liess sich nichts sicheres mehr eruieren, weswegen ich mich gleich zur Beschreibung der histologischen Verhältnisse wende.

Bei Betrachtung mit schwächeren Vergrösserungen macht der Tumor zunächst ganz den Eindruck eines plexiformen Cylindroms; ein sich deutlich abhebendes Stroma ist nirgends zu erkennen; man findet dagegen zahlreiche, sich nach den verschiedensten Richtungen hin verflechtende Zellzüge, zwischen denen reichlich grössere und kleinere hyaline Kugeln und Balken gelegen sind. Was die Form und Struktur der Geschwulstzellen anbetrifft, so lassen sich unterscheiden solche vom Typus niedriger Cylinderepithelien und abgeplattete bezw. in die Länge gezogene, fast spindlige Zellen. An einzelnen Stellen sind diese mehr spindligen Zellen um weite Blutgefässe mit hyaliner Wandung gelagert, ganz, wie man es bei Angiosarkomen zu sehen gewohnt ist; wiederum an anderen Stellen finden sich in nicht abgegrenzten Strassen Ansammlungen von roten Blutkörperchen, um die auch platte bezw. mehr spindlige Zellen herumgelagert sind, ebenfalls so wie man es bei Sarkomen häufig sieht, in denen ja bekanntlich das Blut nicht selten in wandungslosen Hohlräumen circulirt. Am meisten fallen aber grössere Hohlräume auf, die allseitig begrenzt sind von einem Kranze mehrfach geschichteten Epithels, deren innerste Zellen ganz platt und zum Teil in kernlose Lamellen umgewandelt sind, während die äussersten Zellen durchaus den Charakter von Cylinderepithelzellen der Haut tragen. Der Inhalt dieser Hohlräume besteht zu einem grossen Teil aus roten Blutkörperchen, platten, kernlosen Lamellen, grossen, mehr rundlichen Zellen mit kleinem Kern, und geschichteten, kernlosen Lamellen. Wieder an anderen Stellen sind es keine Hohlräume, welche von den epithelialen Zellen umgrenzt werden, sondern concentrisch geschichtete Kugeln, die sich Färbungen gegenüber teils wie Hornsubstanz, teils wie hyalines oder nekrotisches Material verhalten (Bei v. Gieson-Färbung erscheinen die Kugeln teils intensiv rot, teils rotgelb, teils reingelb; bei Weigert-Färbung bald intensiv blau, bald hellblau, bald ungefärbt.) Endlich finden sich noch in einer Reihe von Zellzapfen centrale Parteen, die teils aus Zellen mit hellerem Protoplasma, teils aus hyalinen Kugeln gebildet sind.

Aus der Beschreibung geht hervor, dass auch dieser Tumor an verschiedenen Stellen einen durchaus verschiedenen Eindruck macht. Während er partiell durchaus einem Angiosarkom ähnelt, macht er an anderen Stellen dagegen durchaus den Eindruck eines verhornenden Epithelioms, und an anderen Stellen gleicht er mehr den eigentümlichen Tumoren der Thränendrüse, die von manchen Autoren zu den Endotheliomen (Cylindromen), von anderen zu den Adenomen gerechnet werden.

Bei der Beurteilung wird man zunächst wieder zu fragen haben, ob es sich in den beschriebenen, wie verhornt aussehenden Kugeln auch wirklich um einen ächten Verhornungsprocess handelt. Von einem Histologen, der sich gerade sehr eingehend mit der Histologie der Haut beschäftigt hat, wurde die Hornnatur der geschichteten Kugeln bezweifelt, weil weder in den Kugeln, noch den ihnen dicht anliegenden Epithelien Keratohyalin nachweisbar war. Allein, wie es schon normaler Weise Verhornung ohne Keratohyalin giebt (in den Haaren), so kommt das noch vielmehr bei der pathologischen Verhornung vor. Die beschriebenen grossen Hohlräume mit geschichteten

Lamellen, kernlosen Platten etc., denen eine mehrfach geschichtete Epithellage anliegt, stimmen so vollkommen mit dem überein, was wir in Atheromen und Epidermoiden zu sehen bekommen, dass an der epidermoidalen Natur dieser Bildungen überhaupt nicht zu zweifeln ist. Wenn noch zum Ueberfluss auch an diesen Präparaten, obgleich der Tumor in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet war, mit der Gram'schen Färbung die Probe auf das Vorhandensein Ernst'scher Körner gemacht wurde, so geschah das eben nur der Vollständigkeit der Untersuchung wegen. Darauf, dass stellenweise auch diese Probe positiv ausfiel, lege ich keinen Wert; denn es ist das Auftreten solcher besonders färbbarer Körnchen in zerfallenden Geweben durchaus mehrdeutig. Auch das zum Teil massenhafte Vorkommen von roten Blutkörperchen in diesen Räumen ist nichts ungewöhnliches und wird ebenfalls auch in Atheromeysten beobachtet, in denen man sowohl rote Blutkörperchen, wie Eisenpigment finden kann; es kann eben bei derartigen Zerfallsvorgängen leicht zu Blutungen kommen. Demnach ist kein Zweifel vorhanden, dass ein erheblicher Teil der vorliegenden Neubildung epidermoidaler Natur ist.

Die Beurteilung der übrigen Bestandteile macht deswegen besondere Schwierigkeiten, weil man das Muttergewebe des Tumors nicht kennt; es ist eben nur bekannt, dass der Tumor in der Orbita sass, alle näheren Angaben, die einen Schluss auf den Ausgangspunkt gestatteten, fehlen. Das Verhalten der Oberfläche, das ganz einem Schleimhautüberzug gleicht, würde sehr für die Abkunft von der Conjunctiva sprechen und es wäre möglich, dass die an Tumoren der Thränendrüse erinnernden Stellen tatsächlich auch in Beziehungen zu dieser stehen. Genaueres lässt sich aber jetzt sicherlich nicht mehr feststellen.

Die wegen der Form und des Verhaltens der Tumorzellen zu den Blutgefäßen an Sarkomgewebe erinnernden Partien möchte ich doch nicht für bindegewebiger Abkunft halten, ebensowenig auf das Vorkommen von hyalinen Kugeln, Strängen und Gefäßen innerhalb der Alveolen und Stränge ein entscheidendes Gewicht legen. Die Gründe dafür habe ich ja bereits oben näher angeführt und will hier nur noch bemerken, dass das Vorkommen hyaliner Degeneration statt der Verhornung in epidermoidalen Tumoren viel häufiger vorkommt, als in den Lehrbüchern und schematischen Darstellungen angegeben wird. Hansemann⁸ fasst diese Veränderungen mit Recht als einen Ausdruck der biologischen Anaplasie auf.

Wenn ich somit subjectiv davon überzeugt bin, dass der vorliegende, eigenartige, zum Teil cystisch gestaltete Tumor durchaus epithelialer Natur ist, so würde ich doch nicht in der Lage sein, die Annahme, dass stellenweise auch endotheliale und bindegewebige Elemente

das Parenchym des Tumors bilden, mit zwingenden Gründen zu widerlegen. Sicher ist nur, dass ein grosser Teil des Tumors epidermoidaler Natur ist und, wer die Neigung hat, den ganzen Tumor einheitlich aufzufassen, wird keine erheblichen Schwierigkeiten haben, diese Auffassung wahrscheinlich zu machen und mit den histologischen Bildern in Einklang zu bringen. Verkehrt ist nur der Standpunkt, der bei Untersuchung dieses viel untersuchten Tumors auch eingenommen worden ist, dass man alle Teile für endothelialer Abkunft halten müsse, weil einzelne Teile einen an Endotheliome erinnernden Bau aufweisen. Das ist deswegen unter allen Umständen abzulehnen, weil, wie oben ausgeführt, zweifellos epitheliale Teile im Tumor vorhanden sind, die unter keinen Umständen von Endothelien abgeleitet werden könnten. — Insofern ist auch dieser Tumor, ebenso wie der zuerst besprochene, dafür lehrreich, wie sehr die Neigung, auf Grund bestimmter Anordnungen und Einlagerungen die Endotheliomdiagnose zu stellen, zu irrümlichen Auffassungen Anlass geben kann.

C. Carcinoma cylindromatosum, Endotheliom oder Carcinom- Endotheliom der Nase?

Der Tumor, der mir von Herrn Dr. Heermann-Essen zur Untersuchung übersandt wurde, stammte von einer 55jährigen Frau. Aus den klinischen Angaben Herrn Dr. Heermann's führe ich Folgendes an: Seit fünf Jahren soll auf dem Nasenrücken rechts, ein kleines Knötchen gesessen haben; seit über zwei Jahren ist die rechte Nase verstopft. Im April dieses Jahres wurden einige Tumorstücke operativ entfernt und mir zugeschickt. Jetzt ist der Befund folgender: rechte Hälfte des Nasenlochs vorgewölbt; Knochen papierdünn, lässt sich leicht eindrücken, haselnuss-grosse, harte Vorwölbung zwischen Nasenwurzel und Kopf der rechten Augenbraue, zum grössten Teil auf der unteren, zum kleineren Teil auf der vorderen Stirnhöhlenwand sitzend. In der Nase ist der untere Teil des mittleren Nasenganges frei; oben in der Nase sieht man einen graurötlichen Tumor; keine Ulcera, kein fötides Secret, der Tumor erstreckt sich in die Stirnhöhle und geht wohl von den vorderen Siebbeinzellen aus. In letzter Zeit scheint im Wachstum ein Stillstand eingetreten zu sein. Das Allgemeinbefinden der Frau ist ein gutes. Der Tumor wurde, da er stark sarkomverdächtig erschien, von Dr. Heermann partiell exstirpiert.

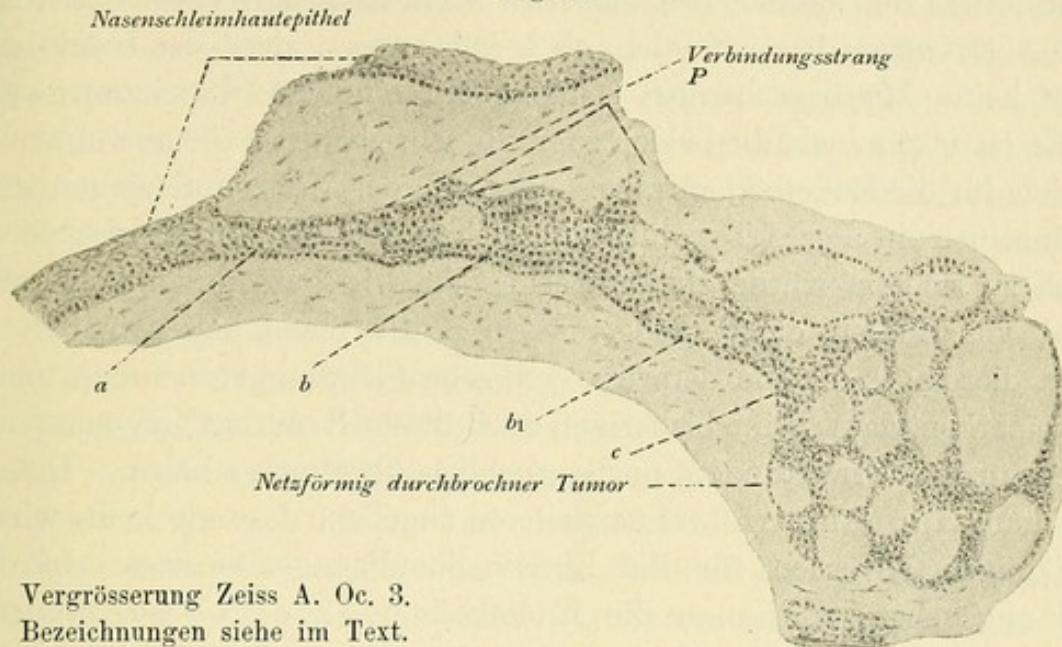
Die histologische Untersuchung ergab folgendes Resultat: Es handelt sich um einen zellreichen, fast in ganzer Ausdehnung plexiform gebauten Tumor, der aus zahlreichen, netzförmig durchbrochenen Zellsträngen gebildet wird und an seiner Oberfläche von dem geschichteten Plattenepithel

der Nase überzogen wird. Durch die netzförmige Anordnung des Tumors entstehen eigentümliche, an Cylindrome erinnernde Bilder, die noch dadurch verstärkt werden, dass die Hohlräume z. T. mit homogenen, oder fädigen, z. T. die Schleimreaktion gebenden Massen ausgefüllt werden. Was die Form der Zellen anbetrifft, so handelt es sich fast ausschliesslich um niedrige, kubische Epithelien, mit intensiv färbbarem, bläschenförmigem Kern. In den grossen netzförmig durchbrochenen Zellhaufen besteht eine Abwechslung zwischen länglichen dünnen Strängen und grossen rundlichen Alveolen. Zwischen diesen grösseren Tumورهاufen befindet sich teils infiltriertes Bindegewebe, teils glatte Muskulatur; in den tieferen Gewebsabschnitten sind auch längliche, etwas breitere Epithelzapfen vorhanden, die augenscheinlich in Lymphgefässen liegen, wie aus dem noch deutlich der Wand anhaftenden Endothel erkenntlich wird: In den Tumorzellen sind ziemlich reichlich Mitosen vorhanden.

Auch dieser Tumor besass in vieler Beziehung grosse Aehnlichkeit mit angiosarkomatösen Neubildungen und da bekanntlich gerade in der Nase solche Tumoren bald als Cylindrome, bald als Carcinome beschrieben sind, war es von Interesse durch möglichst genaue Untersuchung festzustellen, ob es sich um einen Tumor epithelialer oder endothelialer Abkunft handelte. Es wurden zu diesem Zwecke einmal zahlreiche Schnitte nach der Kromayer'schen und Altmann'schen Methode auf Protoplasmafaserung untersucht und ferner mehrere der Tumorstücke in fast lückenlose Serien zerlegt, um das Verhältnis zwischen der Nasenschleimhaut und dem Tumorgewebe festzustellen. Schon die Untersuchung auf Protoplasmafaserung hatte stellenweise ein positives Ergebnis, indem vereinzelt in Tumorzellen, die sonst auch kaum noch entfernte Aehnlichkeit mit Plattenepithelzellen besaßen, deutliche Protoplasmafasern aufgefunden wurden. Besonders interessant war aber das Ergebnis der Serienschnitt-Untersuchung. Hier wurden nämlich nur an einer einzigen Stelle Bilder gefunden, wie sie in Fig. 5 abgebildet sind. Man sieht dort nämlich, wie eine unmittelbare Verbindung zwischen dem Deckepithel und dem netzförmig durchbrochenen Tumor vorhanden ist. Dieses Verhältnis wurde in einer ganzen Anzahl von Serienschnitten festgestellt, woraus der Schluss gerechtfertigt erscheint, dass der Verbindungsstrang eine nicht unbeträchtliche Dicke besass. Es wurde durch Anwendung der von Gieson-Färbung, die bekanntlich die feinsten Bindegewebsfasern darstellt, auch Trugbilder, die mitunter vorkommen, ausgeschlossen (vergl. darüber Seite 308). In diesem Verbindungsstrang, der in der Zeichnung ungefähr von $a-b_1$ reicht, ist an den meisten Stellen der Unterschied zwischen der untersten cylindrischen und den oberen platten Epithelschichten aufgehoben oder verwischt, tritt nur noch bei b_1 wieder deutlich hervor; eigenartig ist in ihm eine gewisse

Neigung zu papillärer Erhebung der Epithelien (p), sowie auch in ihm bereits das Auftreten von Lücken. — Es ist also hier wieder der Nachweis geführt, dass es sich um einen epidermoidalen Tumor handelt, obgleich

Fig. 5.



Vergrößerung Zeiss A. Oc. 3.
Bezeichnungen siehe im Text.

die Anordnung der Tumormassen, sowie die Form der Geschwulstzellen und die in den Tumorräumen vorkommende schleimige Entartung zunächst eine derartige Entstehung wenig wahrscheinlich machte. Was nun das eigentümlich netzförmig durchbrochene Aussehen der Geschwulsthaufen anbelangt, so ist es z. T. auf den Zerfall der Tumorzellen und die schleimig-hyaline Entartung zurückzuführen, z. T. aber auch auf das Eindringen der Tumorzellen in die Lymphgefäße. Dass vielfach Ausfüllungen von Lymphgefäßen vorliegen, geht daraus auf's deutlichste hervor, dass es an einzelnen Strängen deutlich gelingt, neben den Geschwulstzellen die Lymphgefäßendothelien nachzuweisen, die z. T. gequollen, z. T. noch stärker abgeplattet als normal erscheinen, z. T. sich deutlich in Wucherung befinden. Namentlich in einer Krebsalveole war dies Verhältnis dadurch sehr deutlich, dass sich die Geschwulstzellen von der Wandung etwas abgehoben hatten; hier sah man nun der Wand anliegen 1. ganz platte, längliche Zellen, 2. mehr kubische Zellen mit dunklem Kern, die an einzelnen Stellen eine doppelte Zelllage bilden und von denen einzelne in Mitose begriffen sind. Es sind das Bilder, wie sie von manchen Autoren auch in Metastasen gefunden und für die Anschauung verwertet sind, dass sich die Endothelzellen an der Bildung metastatischer Krebsknoten beteiligen können. Diese Anschauung ist zwar meiner Meinung nach nicht haltbar, wohl aber muss zugegeben werden, dass vielfach die Abgrenzung zwischen wuchernden oder gequollenen Lymphgefäßendothelien und

Tumorzellen sehr schwer sein kann. Insofern hier in einer Alveole sowohl Epithelzellen, wie neugebildete Endothelzellen liegen, könnte man wohl von einem Carcino-Endotheliom sprechen, wenn nicht die nachweisbare Endothelwucherung im Verhältnis zur Epithelwucherung ganz zurückträte und als etwas Nebensächliches, vielleicht sogar Zufälliges betrachtet werden müsste. Deswegen bezweifle ich auch keineswegs, dass der beschriebene Tumor keine Mischgeschwulst, sondern ein einfaches Carcinom gewesen ist. Er ist ebenso wie die beiden zuerst beschriebenen Fälle aber besonders lehrreich für die Endotheliomfrage. Wer sich der Mühe unterziehen würde, die einzelnen in der Litteratur beschriebenen Fälle von Endotheliomen kritisch zu sichten, würde erstaunt sein, eine wie ausserordentlich geringe Anzahl von Fällen einer sachgemässen Kritik Stand halten würde. Ich will an diesem Ort keine derartige kritische Sichtung vornehmen, möchte aber bemerken, dass meine bisherigen nach dieser Richtung vorgenommenen Studien meine Erwartungen noch erheblich übertroffen haben. Das eine muss man Hansemann³⁵ ohne weiteres zugeben, dass wir keine wirklich zuverlässigen Kriterien für die Endotheliomdiagnose besitzen. Ich habe früher angegeben, dass man die Endotheliome (Ziegler's Lymphangiomas) von in Lymphspalten und -gefässe einwuchernden Carcinomen dadurch unterscheiden könne, dass bei letzterem die Endothelzellen der Lymphgefässe allenfalls noch erhalten, meist aber atrophisch und degeneriert, niemals aber gewuchert erscheinen. Die Untersuchungen von Borst,⁴⁵ ebenso wie spätere von mir, haben aber die Unrichtigkeit dieser Angabe ergeben, und uns dadurch eines wichtigen differenzialdiagnostischen Merkmals beraubt. Trotzdem glaube ich nicht, dass man die Schwierigkeit dadurch löst, dass man einfach die Endotheliome, die ja auch nach Hansemann's Ansicht wirklich vorkommen, zu den Epitheliomen (Carcinomen und Adenomen) rechnet. In solchen Fällen, wo z. B. wie in Lymphdrüsen, falls Metastasen ausgeschlossen sind, überhaupt keine epithelialen Elemente als Mutterzellen in Betracht kommen, ist ja doch die Diagnose eines Endothelioms sicher zu stellen; und auch in anderen Fällen wird man unter Berücksichtigung aller Irrtumsquellen, zu einwandfreien Resultaten kommen können. Meine Fälle sollen demonstrieren, von welcher Wichtigkeit in zweifelhaften Fällen die Berücksichtigung aller morphologischen Verhältnisse sind und sie sollen darauf hinweisen, dass die in vielen Kreisen verbreitete Neigung, die Endotheliomdiagnose wesentlich auf Grund der Anordnung der Zellschläuche, ihrer Ausbreitung und der Reichlichkeit hyaliner Abscheidungen zu stellen, zu vielen Irrtümern Anlass geben kann.

Wenn wir zum Schluss dieser Ausführungen nochmals auf die Frage der Mischgeschwülste zurückkommen, so wollen wir hervorheben, dass die

Frage nach dem Vorkommen epithelial-bindegewebiger Mischgeschwülste wesentlich von der Definition der Mischgeschwülste abhängt. Versteht man unter Mischgeschwülsten nur solche Neubildungen, in denen verschiedenartige Gewebe in wesentlicher Weise sich an der Gewebsneubildung beteiligen, oder, wie ich oben sagte, in der verschiedene Gewebe das Geschwulstparenchym ausmachen, so ist die Gruppe solcher epithelial-desmoidaler Geschwülste sicherlich eine sehr kleine. Anders liegen die Verhältnisse, wenn man unter Mischgeschwülsten solche verstehen will, die aus verschiedenen Gewebsarten zusammengesetzt sind. Dann würde, wie bereits oben betont, die Gruppe der epithelio-desmoidalen Neubildungen eine sehr grosse sein. Thatsächlich wird meistens der Ausdruck Mischgeschwulst in letzterem Sinne gebraucht. Gerade in den Teratomen und teratoiden Geschwülsten beteiligen sich keineswegs die Gewebe, die wir in der lokalen Missbildung finden, an der Gewebswucherung, sondern oft genug verhalten sich einzelne Teile mitten unter anderen wuchernden Elementen völlig passiv. So habe ich in Chondrosarkomen und Chondrocarcinomen des Hodens nicht selten an den knorpeligen Partien ausschliesslich regressive Veränderungen gefunden. In einem Carcinom des Hodens eines 2 $\frac{1}{2}$ j. Knaben, das mir aus der chirurg. Abteilung des städt. Krankenhauses in Wiesbaden (Dr. Landow) zur Untersuchung gesandt wurde, fand ich nur ganz vereinzelt in einigen Partien kleine Inseln hyalinen Knorpels, öfter aber eine myxomatöse, wahrscheinlich aus Knorpel regressiv entstandene Zwischensubstanz. Nach meiner obigen Definition würden wir auch solche Neubildungen nicht als Mischgeschwülste bezeichnen dürfen. Ich will aber nicht gegen die bisherige Bezeichnungsgewohnheit auftreten, sondern nur dafür eintreten, dass man wenigstens bei den nicht teratoiden Neubildungen, meine schärfere Definition annimmt und weiterhin darauf achtet, ob nicht auch bei dieser engeren Begrenzung das Vorkommen echter epithelial-desmoidaler Geschwülste anerkannt werden muss. Dass tatsächlich an ihrem Vorkommen nicht gut zu zweifeln ist, geht aus dem interessanten Fall von Klein⁴⁹ hervor, indem es sich übrigens auch um eine Neubildung der Nasenhöhle handelte, die auf Kiefer- und Stirnhöhlen, sowie den Nasenrachenraum übergegriffen hatte, und in ihrer histologischen Struktur sowohl grosszelliges Sarkomgewebe, als epidermoidale carcinomatöse Bestandteile aufwies.

Kapitel III.

Ueber Wesen. Histogenese und Aetiologie des Carcinoms.

Wenn nach dem im 1. Kapitel citirten Ausspruch Virchows es erhebliche Schwierigkeiten macht, das Wesen der als Geschwülste bezeichneten Bildungen zu bestimmen, so gilt ähnliches von den krebssigen Neubildungen, unter denen, wie schon öfter betont wurde, Neubildungen verschiedener Dignität zusammengefasst werden. Der Praktiker pflegt mit dem Begriff „Carcinom“ den der Bösartigkeit zu verbinden; der Anatom den eines epithelialen, destruierenden, d. h. die Grenzen zwischen Epithel und Bindegewebe nicht respectirenden Neoplasmas. Mit dieser Definition ist aber keineswegs das Wesen dieser Neubildung erschöpft, es würde sich vielmehr sofort die Frage erheben, ob destruierendes Wachsthum und Malignität sich decken. Nun kann das nur bis zu einem gewissen Punkte zugegeben werden, da wir erstens Tumoren kennen, die wir zwar histologisch, wegen des Durchbruchs der physiologischen Grenzen als Carcinome bezeichnen, die sich aber durchaus gutartig verhalten, zweitens die Bösartigkeit einer Neubildung von mannigfachen Faktoren (Sitz der Neubildung, Verhalten des Gesamtorganismus etc.) abhängig ist, die mit dem lokalen destruierenden Wachsthum nichts zu thun haben. Vor allem muss man hervorheben, dass ein Tumor, der lokal destruierend wächst, deswegen noch lange nicht die Fähigkeit zu haben braucht, zu metastasiren, zu recidiviren und Kachexie zu erzeugen, wie wir ja doch bei den Carcinomen — und zwar besonders denen der Haut — alle Uebergänge von völliger oder wenigstens relativer Gutartigkeit bis zur äussersten Malignität zu sehen bekommen. Nun ist es freilich unmöglich in der Definition diese verschiedene biologische Bedeutung des destruierenden Wachstums zum Ausdruck zu bringen, aber es wäre doch — gleichviel ob man den Namen Carcinom beibehalten will oder nicht — zu überlegen, ob man nicht wenigstens unterscheiden will: Epitheliome mit lokal destruierendem und mit allgemein destruierendem Wachsthum. — Zu den letzteren wären alle diejenigen Epitheliome zu rechnen, die in mehr oder weniger raschem Wachsthum alle Gewebsschranken durchbrechen und deswegen wenigstens regionäre Lymphknotenmetastasen so gut wie ausnahmslos hervorbringen.

Zur ersten Gruppe gehören solche Tumoren, bei denen zwar epitheliale Wucherungen in dem unter dem Epithel gelegenen Bindegewebe liegen, aber für gewöhnlich ein weiteres Tiefenwachsthum nicht stattfindet, sondern höchstens eine flächenhafte Ausbreitung zu sehen ist. Von dieser Gruppe möchte ich noch eine weitere unterscheiden, bei der das destrui-

rende Wachstum nur ein scheinbares ist, d. h. epitheliale Tumoren, bei denen zwar ebenfalls Epithel am ungehörigen Ort — also etwa mitten im Bindegewebe liegt, was aber davon kommt, dass die Neubildung von in das Bindegewebe verlagerten Epithelien und nicht dem Deckepithel ausgeht. In diese Gruppe gehören z. B. die verkalkenden Epitheliome der Haut, die zwar in ihrem Bau sehr grosse Aehnlichkeit mit Cancroiden besitzen, aber durchaus gutartig sind und z. T. sicher von verlagerten Epidermiszellen ihren Ursprung nehmen. Ich hatte mehrfach Gelegenheit derartige, noch kleine Tumoren zu untersuchen, wobei ich auch durch die Serienschnittmethode nie einen Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel nachweisen konnte, vielmehr häufig Bildungen fand, die durchaus mit Epidermoiden übereinstimmten. In einem Fall, der mir von Herrn Dr. Landow aus Wiesbaden übersandt wurde, konnte in der dicht neben dem grösseren Tumor gelegenen Haut noch ein kleines Epidermoid (Atherom) gefunden werden; in einem von Dr. Borck in Rostock operirten Fall von »Atheromcarcinom« der Kopfhaut bestanden neben dem wallnussgrossen Haupttumor, noch 3 erbs- bis kirschkerngrosse gleichartige Neubildungen und 6 Atherome; alle diese Tumoren unterscheiden sich aber von richtigen Carcinomen dadurch, dass sie scharf abgegrenzt, ja geradezu abgekapselt sind, so dass das Wachstum im wesentlichen nach der freien Oberfläche und nicht in die Tiefe stattfindet.

Wenn wir nun nach dieser etwas engeren Umgrenzung des Carcinombegriffes die weitere Frage stellen, worin das Wesen der Carcinome liegt, so würden wir die Frage noch nicht voll beantwortet haben, wenn wir das schrankenlose Wachstum (einschliesslich der Metastasenbildung) als das Characteristicum bezeichneten, sondern wir würden weiter zu untersuchen haben, ob diese Aenderung des Wachstums in einer lokalen biologischen Aenderung des Charakters der Epithelzelle, in allgemeinen Zuständen des Körpers, einer Dyskrasie oder lokaler Abnahme der Gewebswiderstände begründet ist. Die letztere Annahme würde ja im Wesentlichen mit dem zusammenfallen, was als Thiersch'sche Theorie bezeichnet wird. Sie verdient nach meiner Meinung hauptsächlich Beachtung für die Epitheliome mit lokal destruierender Wachstumstendenz. Ein lokales Tiefenwachstum ist in der That denkbar, wenn das subepitheliale Bindegewebe seine Widerstandskraft verliert und dem lebenskräftigem Epithel zum Weiterwuchern mechanisch Veranlassung giebt. Dann wird aber das Wachstum überall dort Halt machen, wo die Epithelzellen auf nicht gealtertes, widerstandsfähiges Gewebe (Muskulatur, Knochen etc.) prallen; auch wäre mit dieser Annahme die Metastasenbildung nicht verständlich zu machen. Hauser⁴⁸ hat gegen die Thiersch'sche Annahme mit Recht eingewendet, dass, wenn sie richtig wäre, gerade die Carcinome älterer Individuen besonders

bösartig sein müssten, während eher das Umgekehrte richtig ist. Die oben kurz besprochenen Neubildungen mit nur lokal destruierendem Wachstum sind nun gerade nach meinen Erfahrungen bei alten Personen besonders häufig, wie auch das stärkere Wachstum jahrelang bestehender Epidermoide auch meist erst im höheren Lebensalter eintritt. Für solche Fälle würde wohl die Thiersch'sche Hypothese allerdings eine befriedigende Erklärung geben.

Im Gegensatz zu der Thiersch'schen Ansicht wird die Ursache der schrankenlosen Wucherung von vielen Autoren, neuerdings besonders von Hauser, Hanau⁴⁹ und Hansemann,⁸ in einer primären und fundamentalen Aenderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzellen gesehen. Dass in den Carcinomen manche Eigenschaften der Zellen von Grund aus geändert sind, einzelne fehlen, andere hinzugekommen sind, darüber kann verständiger Weise kein Zweifel herrschen, denn es ist ja gerade das Characteristicum der als Carcinome bezeichneten Neubildungen, dass ihre Zellen sich von den normalen Lebensgesetzen emancipirt haben. Wird von einer primären Aenderung des Zellencharakters gesprochen, so soll das natürlich nicht heissen, dass die Aenderung ohne einen äusseren Anstoss vor sich geht, sondern dass die Aenderung des Zellencharakters die Ursache der schrankenlosen Wucherung ist und sich die Sache nicht etwa umgekehrt verhält. Nur darüber kann gestritten werden 1. ob wir die biologische Aenderung des Zellencharakters den einzelnen Zellen bereits ansehen können, d. h. ob sich die Aenderung in den Lebesenseigenschaften der Zellen auch stets morphologisch dokumentirt, 2. ob die Aenderung des Zellencharakters in der That eine primäre ist.

ad 1. Hauser⁵⁰ hat mir die Meinung zugeschrieben, dass ich die fundamentale Aenderung im Charakter der Epithelzellen nur für die Metastasen zugäbe, weil ich bei der Besprechung der Jenny'schen Untersuchungen über Hanau's Impfcarcinome bemerkt habe, die an diesem Material gemachten Beobachtungen, so interessant sie an sich seien, könnten für die Entstehung der primären Carcinome nicht beweiskräftig sein, weil sie sich auf Impfmetastasen bezögen. Hauser konnte zu dieser irrthümlichen Meinung nur deswegen kommen, weil er offenbar meine Ausführungen im ersten Jahrgang der »Ergebnisse« (Abteil. II, S. 519—526) nicht gelesen hat. Nun wird er mir zugeben, dass ich berechtigt bin, in dieser Fortsetzung eines Berichtes als bekannt vorauszusetzen, was im ersten Teil von mir ausgeführt worden ist; deswegen habe ich im 2. Jahrgang nicht wiederholt, was ich im ersten geschrieben, zumal das, was ich bezüglich der Jenny'schen Untersuchungen ausgeführt, nicht im Widerspruch damit steht. Ich habe im ersten Jahrgang, Seite 525 geschrieben: »Aus allen bisher mitgetheilten Auffassungen scheint mir das als ein sicherer Punkt

feststellbar, dass das Wesen des Carcinoms in der schrankenlosen Wucherung des Epithels liegt und somit eine Erkrankung des Epithels ist, für deren Eigenthümlichkeit wir eine morphologische Unterlage freilich noch nicht besitzen « — Damit habe ich durchaus zugegeben, dass das Wesen des Carcinoms in einer Aenderung der biologischen Eigenschaften des Epithels liegt, denn ich nehme ebenso wenig, wie jemand anders an, dass eine schrankenlose Wucherungsfähigkeit zum normalen Charakter des Epithels gehört. Nur darin unterscheide ich mich principiell von Hauser und Hansemann, dass ich nicht zugeben kann, dass wir diese Aenderung des Epithelcharakters der Zelle bereits ansehen könnten. Hansemann wollte bekanntlich in den asymmetrischen und hypochromatischen Mitosen den morphologischen Ausdruck der zur schrankenlosen Wucherung führenden Anaplasie (Entdifferenzirung) der Zellen sehen und Hauser glaubt auch, dass bestimmte Veränderungen der Zellen, wie Dunklerwerden des Protoplasmas und stärkerer Chromatingehalt der Kerne, gewissermassen charakteristisch für die biologische Aenderung der Zellen sei. Hansemann hat neuerdings seine Ansichten modifizirt oder wenigstens klarer präzisirt. Er sagt nämlich jetzt: »dass nun die vermehrte Proliferation, die wir in bösartigen Geschwülsten sehen, durch die anaplastischen Veränderungen bedingt sei oder überhaupt mit diesem in einem inneren Zusammenhang stehe,¹⁾ ist weder bewiesen, noch von mir jemals behauptet worden.« Das letztere ist nun freilich nicht richtig, denn Hansemann hat in seinen »Studien über Specificität der Zellen etc.« S. 86 ausdrücklich behauptet »dass die veränderte Form der Mitosen die Ursache der Veränderung des Gewebes ist.« Und auch auf der Naturforscherversammlung in Frankfurt erklärte er, dass eine Geschwulst nicht metastasiren könne, wenn sie nicht anaplastisch wäre, ebenso wie er auch jetzt wiederum betont, dass nur dann ein maligner Tumor entstehe, wenn »der Wucherungsreiz« eine anaplastische Zelle trifft. (S. 149) Ich glaube, Hansemann gebraucht den Begriff Aetiologie hier nur im Sinne von äusseren Krankheitsursachen, und giebt gerade dort, wo er entschieden bestreitet, dass seine Theorie eine ätiologische sein solle, unwillkürlich zu, dass er gerade in der Anaplasie die innere Ursache oder zum mindesten eine notwendige Bedingung für die Malignität der Neubildungen sieht. Aber insofern hat sich Hansemann meinem Standpunkt genähert, als er jetzt zugiebt, »dass man im einzelnen Falle die Anaplasie den Zellen nicht immer ohne weiteres ansehen kann.« — Die Gründe, die ich für meine Ansicht, dass die von Hansemann, Hauser u. a. angegebenen Zellveränderungen den morphologischen Ausdruck der biologischen

¹⁾ Im Original nicht gesperrt gedruckt.

Zellveränderung nicht darstellen, sind kurz folgende. 1. Erhebliche morphologische Veränderungen der Epithelzellen, die ganz mit den von Hauser beschriebenen übereinstimmen, finden sich auch in Neubildungen, die nicht carcinomatös sind. Nun meint freilich Hansemann, dass die anaplastischen Zellen ja nicht unter allen Umständen, sondern nur, wenn noch bestimmte andere Bedingungen erfüllt würden, Malignität erwürben und das lässt sich ja wohl hören. — Immerhin sind die Veränderungen der Zellen, wie sie von mir,⁵¹ ferner von Hauser⁵² in Darmpolypen beschrieben sind, deswegen recht bemerkenswerth, weil sie in typischen Carcinomen sowohl in gleicher Weise vorkommen, als auch fehlen können. Auch in nicht-carcinomatösen Neubildungen des Stimmbandes habe ich zweimal hochgradige Anaplasie (mit Aufhebung der Protoplasmastructur, Hyperchromatose und hypochromatischen Mitosen) gefunden. 2. Es giebt Carcinome, bei denen von vornherein die Zellen die Charaktere der Mutterzellen eingebüsst haben und auch nicht die gleiche Funktion mehr, wie jene besitzen, die aber doch keineswegs durch starke Malignität ausgezeichnet sind. Namentlich Hautcarcinome bei älteren Leuten, Magen- und Darmkrebsse können von vornherein starke Anaplasie aufweisen, ohne in ausgedehnter Weise oder überhaupt Metastasen zu machen. 3. Andererseits giebt es äusserst maligne Geschwülste, die nicht nur in den primären Tumoren, sondern auch in Metastasen eine geradezu verblüffende Uebereinstimmung mit dem Bau ihrer Mutterzellen erkennen lassen. Man denke an manche verhornende Hautkrebsse an Schilddrüsen-, Leber-, Magen- und Uteruscarcinome. Es sind das vor allem solche Tumoren, die vielfach wegen ihres typischen Baues und ihrer ausgesprochenen Malignität, als maligne Adenome bezeichnet werden. — Das sind ja alles bekannte Dinge, die auch von Hansemann und Hauser zugegeben werden. Hansemann meint aber, dass sie ihre biologische Veränderung durch ihr anderes Verhalten dokumentiren, durch ihr Fortwuchern in die Tiefe, Eindringen in Lymphbahnen etc. Das ist ja ganz richtig und ist gerade immer von mir behauptet worden, aber damit wird eben ein grosser Teil der ursprünglichen Behauptung zurückgezogen. Aber ich gehe noch einen Schritt weiter: in vielen Fällen — nicht in allen — sind die von Hansemann und Hauser als Anaplasie bezeichneten Zellveränderungen nicht die Ursache des schrankenlosen Wachstums, sondern sie sind die Folge der überstürzten Zellwucherung. — Dafür möchte ich im wesentlichen folgendes anführen. Bei denjenigen Carcinomen, die von vornherein gar keine Anaplasie darbieten, bildet sich nicht selten ausgesprochene Anaplasie bei dem weiteren Wachstum oder in einzelnen Metastasen aus, die meist am ausgeprägtesten ist in den Knoten, in denen sich einerseits zahlreiche regressive Veränderungen, andererseits massenhaft Mitosen finden, in denen somit sowohl

die Hinfälligkeit, als die erhöhte Proliferationskraft der Zellen am deutlichsten hervortritt. — In Mammakrebsen habe ich nicht selten Stellen gefunden, die noch die typische Granularstruktur der Mutterzellen aufwiesen¹⁾; daneben aber degenerierende, in denen die Altmann'schen Granula verschwunden oder zu grösseren Kugeln zusammengesintert waren. Das alles sind Beispiele, die zeigen, dass die Malignität schon längst da sein kann, bevor eine morphologisch nachweisbare Anaplasie zu finden ist. Da ist es doch thatsächlich wahrscheinlicher, dass die als anaplastisch gedeuteten Zellveränderungen die Folge des überstürzten Wachstums sind; eben weil die Zellen kaum jemals zur Ruhe kommen mit der Proliferation, oft genug schon bald nach ihrer Neubildung wieder zerfallen, finden sie keine Zeit, ihre spezifischen Eigenschaften auszubilden. Insofern stimme ich mit Ribbert⁴⁴ überein, dass ich wenigstens einen Teil der anaplastischen Zellveränderungen für sekundärer Natur halte, wenn ich ihm auch darin widerspreche, dass die Anaplasie durch die Zellverlagerung bedingt sei. — Welchen Vorteil bietet nun noch der von Hansemann eingeführte Begriff der Anaplasie? Nach Hansemann sollen wir durch ihn »einen tieferen Einblick in den Begriff der Malignität gewinnen«. »Es ist damit ein Ausdruck gegeben für die Art der Veränderung, die die Zellen eingehen müssen, um maligne Eigenschaften zu besitzen. (Also doch wieder ätiologische Bedeutung!) Sie müssen weniger differenziert sein und eine grössere, selbständige Existenzfähigkeit haben, als normale Zellen.« Ich sehe in allen diesen Ausführungen nichts als Umschreibungen für die biologische Eigentümlichkeit des schrankenlosen Wachstums der Krebszellen, aber keine Erklärung. Denn gerade der Punkt, warum entdifferenzierte Zellen schrankenlos wuchern können, ist wie bereits oben ausgeführt, auch auf Grund von Hansemann's theoretischen Auseinandersetzungen nicht zu verstehen. Seine Annahme grösserer selbständiger Existenzfähigkeit deckt sich zudem keineswegs mit schrankenloser Proliferationsfähigkeit. Nehmen wir an, dass eine entdifferenzierte Zelle wirklich durch den Verlust der spezifischen Eigenschaften an selbständiger Existenzfähigkeit gewinnt, so würde uns das erklären, warum eine in Lymph- und Blutbahn verschleppte Zelle nicht zu Grunde geht, nicht aber warum sie in schrankenloser Weise wuchert. Sehen wir aber andererseits, dass Zellen, die morphologisch noch gar nicht entdifferenziert sind, die gleiche Eigenschaft besitzen, so müssen wir doch schliessen, dass die Entdifferenzierung

¹⁾ Wenn Hansemann (l. c. S. 143) sagt, dass systematische Untersuchungen über das Verhalten der Altmann'schen Granula in bösartigen Geschwülsten seines Wissens nicht angestellt sind, so hat er wohl meine Arbeit „Zur Histogenese der von verlagerten Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste“ (Virch. Arch. Bd. 135) übersehen; oder er nennt diese Untersuchungen vielleicht nicht „systematisch“.

mit der schrankenlosen Proliferation nichts zu thun hat. — Zudem wird auch von den sonstigen Anhängern Hansemann's (Hauser, Hanau) durchaus zugegeben, dass den Krebszellen keine grössere selbständige Existenzfähigkeit, sondern vielmehr eine grössere Hinfälligkeit zukommt, Daran ist wohl überhaupt nicht zu zweifeln, dass die Hinfälligkeit der Zellen bösartiger Geschwülste fast ebenso gross ist, wie ihre Wucherungsfähigkeit und ich glaube nicht, dass diese Hinfälligkeit, wie Hansemann meint nur durch den Mangel gewisser Schutzeinrichtungen bedingt ist. Gerade an Stellen, wo die Zellen mechanischen und chemischen Insulten am wenigsten ausgesetzt sind (in Lymphknoten und Knochen) kann man oft die grossartigsten Zerfallserscheinungen der Zellen wahrnehmen. — Nach meiner Meinung hat uns somit die Einführung des Anaplasiebegriffs noch wenig genützt; er erklärt ebenso wenig, wie Benecke's⁵³ Formulierung, dass die Kraft der Wucherung auf Kosten der funktionellen zunimmt. Einmal ist das keineswegs völlig bewiesen, da wir, wie mehrfach betont, äusserst lebhaft wuchernde Krebse mit nahezu erhaltener Funktion und umgekehrtes kennen.¹⁾ Stimmt aber auch die Einzelbeobachtungen besser zu dieser Formulierung, so wäre damit doch nichts erklärt, da wir bisher keine Analogieen dafür haben, dass durch Aufhebung der Zellfunktion die Wucherungskraft zunimmt. Im allgemeinen sehen wir vielmehr, dass Zellen, die nicht mehr funktionieren, atrophieren, oft sogar auch dann, wenn andere Wucherungsreize auf sie einwirken. Fortfall der Funktion oder Aufhebung der spezifischen Struktur ist an sich kein Wucherungsreiz. — Somit komme ich immer wieder zu dem Ergebnis, dass wir die fundamentale Abänderung der biologischen Eigenschaften der Epithelzellen in den Carcinomen nur aus den Lebensäusserungen des Carcinoms erschliessen können.

Das zweite Problem, das ich vorhin aufstellte, ist das, ob in der That diese nicht zu bestreitende Aenderung der biologischen Zelleigenschaften ein primärer Vorgang, ob er auf lokale Einwirkungen zu beziehen ist oder ob nicht vielleicht gerade die so überraschende Fähigkeit, der Krebszellen Metastasen zu bilden, auf Faktoren allgemeiner Natur zurückzuführen sei. Diese Frage unterscheidet sich somit wesentlich, von der eben besprochenen, ob die in Carcinomen morphologisch nachweisbaren Zellveränderungen secundärer Natur sind oder nicht. Es ist vielmehr zu erörtern, ob die biologische Aenderung der Epithelzellen, die sich in dem schrankenlosen Wachstum und der Metastasenbildung dokumentirt, nur

¹⁾ Auch Hanau, der sonst ja vielfach mit Hauser und Hansemann übereinstimmt, hat sich in einem Referat (Fortschr. d. Medizin Bd. 11. S. 14) dahin ausgesprochen, dass die Hypothese von der Steigerung der Wucherungsfähigkeit auf Kosten der Funktion, in ihrer Allgemeinheit „unbewiesen und z. T. direkt unrichtig“ sei.

veranlasst wird durch Schädlichkeiten, welche die Epithelzellen selbst treffen, oder auch durch Einflüsse, welche auf den Gesamtorganismus, bzw. andere Gewebe einwirken. Wir haben mehrfach auseinandergesetzt, dass Ribbert's Ansicht, die gewaltige Aenderung des Charakters der Epithelzellen auf eine völlige Loslösung der Zellen aus ihren specifischen Verbänden zurückzuführen, unhaltbar ist; wir haben es ferner abgelehnt, die schrankenlose Wucherung der Carcinome durch eine Abnahme der lokalen Gewebswiderstände zu erklären; es bleibt aber noch zu erörtern, ob nicht die Fähigkeit der Zellen unzählige Generationen zu erzeugen und überall vorzudringen, weniger in einer Steigerung der Proliferationskraft, als in einem Fortfall derjenigen Einrichtungen begründet ist, welche die Gesetzmässigkeit in dem Verhalten der einzelnen Gewebe zu einander verbürgen. Nun kommt freilich für die erste Anlage eines primären Tumors eine Allgemeinstörung nicht in Betracht, anders liegt das aber mit den Metastasenbildungen. Denn wenn die Zellen auch durch ihre specifische Erkrankung eine schrankenlose Wucherungsfähigkeit erlangen, so ist damit eigentlich die Möglichkeit der Metastasenbildung noch nicht gegeben. Wenn wir sehen, dass normale Zellen, welche auf dem Blut- oder Lymphwege verschleppt werden, innerhalb dieser Bahnen mehr oder weniger rasch zerfallen, so liegt das nicht etwa daran, dass sie nicht genügende oder nicht adäquate Nahrung beziehen können, sondern an direkten schädigenden Einflüssen der sie umgebenden Flüssigkeiten; sie zerfallen nicht passiv, sondern sie werden aktiv zerstört. Dafür sprechen eigentlich zahlreiche experimentelle Erfahrungen; nehmen wir z. B. Nieren- oder Speicheldrüsenstückchen aus dem Organismus eines Warmblüters und übertragen sie in den Körper eines Kaltblüters (Frosch), wo sie nur in äusserst mangelhafter Weise ernährt werden, so erhält sich Struktur, ja selbst Lebensfähigkeit der Zellen Tage lang, d. h. viel länger als die gleichen Gewebe, wenn sie innerhalb des Körpers des gleichen Tieres aus der Ernährung ausgeschaltet oder in die Blutbahn embolisirt werden. Epidermis-lappen von Kaninchen gehen sowohl in der Blutbahn, als auch z. B. in der Niere zum grössten Teil sehr rasch zu Grunde, während sie aseptisch ausserhalb des Körpers aufbewahrt, viele Tage Lebensfähigkeit bewahren. Das Zugrundegehen embolisirter Zellen innerhalb der Blutbahn beruht also auf der Wirkung besonderer zerstörender Kräfte, die sich übrigens auch wuchernden Zellen gegenüber in gleicher Weise geltend machen, wie man namentlich bei Injektion von Hodenepithelien in die Blutbahn beobachten kann. — Dass nun Epithelien oder andere Zellen, die eine Zunahme ihrer Wachstumsenergie gewonnen haben, auch in Blut- und Lymphbahnen gedeihen können und nicht zerstört werden, ist nur verständlich, wenn man ihnen auch eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen die zer-

störenden Kräfte des Organismus zuschreibt. Selbst eine grössere Anspruchslosigkeit in Bezug auf das ihnen zugeführte Nährmaterial, die sie etwa durch ihre Entdifferenzierung gewonnen hätten, würde ihre Widerstandsfähigkeit nicht erklären, da das Zugrundegehen normaler Zellen ja nicht auf einfachem Mangel an Nährsubstanzen beruht. Die grössere Selbständigkeit und Widerstandsfähigkeit, die Hansemann in der That den Zellen bösartiger Neubildungen folgerichtig zuschreibt, besitzen sie aber nach unseren Ausführungen nicht, vielmehr erweisen sie sich als viel hinfälligere Gebilde, als normale Zellen oder Zellen gutartiger Neubildungen. Somit besteht ein gewisser Widerspruch zwischen der Thatsache der ausgedehnten Metastasirungsfähigkeit maligner Neubildungen und der Hinfälligkeit der Zellen. Diesen Widerspruch habe ich dadurch zu lösen gesucht, dass ich zwar ebenso wie Hauser, Hanau, Hansemann die Entstehung der primären, lokalen, destruierenden Neubildung auf eine Abänderung des Zellcharakters, die Fähigkeit der Metastasenbildung aber wenigstens zum Teil auf eine Störung der normalen Zerstörungs- und Resorptionsfähigkeit des Organismus zurückführe.¹⁾ Nun ist ja freilich die Ansicht, die ich wohl mit unter den ersten ausgesprochen habe, weit verbreitet, dass auch bei den bösartigen Neubildungen keineswegs alle verschleppten Zellen Metastasen machen, sondern auch von ihnen viele zu Grunde gehen. Nur kann man dafür nicht, wie Hansemann es thut (l. c. S. 144) die Thatsache anführen, dass auch in metastatischen Knoten ganze Teile der Geschwulst zu Grunde gehen, denn das hat keine andere Bedeutung, als die regressiven Metamorphosen in den primären Tumoren. Ich habe vielmehr die Ansicht, die freilich nur schwer zu beweisen ist, dass, wenigstens für gewöhnlich, bevor es in irgend einem Organ zur Ausbildung metastatischer Knoten kommen kann, wiederholt zahlreiche Zellen des Primärtumors verschleppt werden müssen, von denen ein grosser Teil zu Grunde geht. Was man hierfür anführen kann, sind folgende Thatsachen. 1. von Hippel⁵⁴ hat in einem Fall von multiplen Cystadenomen der Gallengänge in Blutgefässen Tumorbestandteile gefunden, ohne dass es irgendwo zu Metastasenbildungen gekommen wäre. 2. In Strumen der Nebenniere, sowie Hypernephromen der Niere, die als zufällige Sektionsbefunde zur Beobachtung kamen und keine nennenswerte Grösse erreichten, habe ich mehrfach in Venen Tumorelemente gefunden, die freilich z. T. in Zerfall begriffen waren, ebenfalls ohne irgendwo im Körper Metastasen aufzufinden. Aehnliche Beobachtungen hat Manasse sogar an normalen Nebennieren gemacht. 3. Haben L. Pick⁵⁵ und Schmorl die Verschleppung von Chorionzotten bei gutartiger Blasenmole beobachtet, ebenfalls ohne dass

¹⁾ Ergebnisse, Jahrg. I, Abteil. II, S. 507.

es zur Metastasenbildung gekommen wäre. 4. Können Enchodrome der Parotis und des Hodens, ja auch der Lunge (Ritter-Borst⁵⁶) in Lymphgefäße einwuchern, ohne, dass der Tumor im geringsten den Eindruck einer destruierenden Neubildung macht oder Metastasen daran anschliessen. 5. Endlich habe ich in axillaren Lymphknoten bei Mammacarcinomen, die ich in Serienschnitte zerlegt habe, Gruppen von zerfallenden Epithelzellen, zum Teil in Riesenzellen eingeschlossen gefunden, ohne dass metastatische Knoten sonst vorhanden waren. Wenn man gegen die übrigen Beobachtungen noch anführen könnte, dass es sich um Zellen handelt, die keine vermehrte Wucherungsfähigkeit besitzen, so ist das für die letzte Beobachtung nicht möglich. Sie weist vielmehr darauf hin, dass die Verschleppung von Zellen bösartiger Neubildungen allein noch nicht zum Zustandekommen von Metastasen genügt, sondern dass es darauf ankommt, welche Bedingungen die verschleppten Zellen an dem neuen Ort antreffen. Ich habe die Hypothese aufgestellt (l. c. S. 525), dass diese Bedingungen local dadurch geschaffen werden können, dass die zerfallenen Zellen der bösartigen Neubildungen zerstört und dabei frei werdende schädliche Stoffe im Lymphknoten oder andern Organen angehäuft werden und somit die normalen Resorptions- und Zerstörungsvorrichtungen schwächen. Man darf natürlich nicht annehmen, dass diese Abnahme der normalen physiologischen Widerstände überall gleichmässiger Natur ist, denn sonst würde man allerdings erwarten müssen, dass überall dort Metastasen entstehen, wo die Zellen hingelangen, was jedenfalls längst nicht in allen Fällen eintritt. Dass aber gerade das Verhalten des Gesamtorganismus von erheblicher Bedeutung für die locale und metastatische Ausbreitung von bösartigen Tumoren ist, geht aus den gar nicht seltenen Fällen hervor, wo im Anschluss an einen sehr kleinen, in Rückbildung begriffenen Tumor beinahe plötzlich eine massenhafte Metastasenbildung eintritt. Auch solche Fälle, wo die Metastase in Anschluss an eine Infektionskrankheit, an ein Trauma oder dergleichen entsteht, weist auf die Bedeutung secundärer Momente für Entstehung und Ausbreitung der Metastasen hin.¹⁾ Auch diejenigen Fälle, in denen ein dem Bau nach typischer Tumor (Enchondrom, Leiomyom) nach längerem Bestande plötzlich malign wird und zahlreiche Metastasen hervorbringt (Fälle von Krusche-Orth⁵⁷, Langerhans etc.) spricht dafür, dass die Metastasenbildung zum mindesten nicht allein abhängig ist von einer, doch zur Erklärung nicht mal ganz genügenden, biologischen Aenderung des Zellcharacters, sondern

¹⁾ Auch Marchand hat neuerdings ähnliche Anschauungen entwickelt, wenn er sich bemüht, dem Begriff der Malignität den mystischen Schein nach Möglichkeit abzustreifen und namentlich auf die verschiedene Factoren hinweist, welche zur Metastasenbildung führen. (Ueber das Malign Chorion-Epitheliom etc. S. 39—41.)

von dem Zusammenwirken mehrerer Factoren. Ich halte es daher für wahrscheinlich, dass zwar die erste Entstehung eines Primärtumors lediglich durch locale Factoren bestimmt wird, dass aber das weitere Schicksal, ganz besonders die Metastasenbildung, von dem Zustand anderer Organe, ja des ganzen Körpers, überhaupt dem Zusammenwirken oder Versagen aller Regulierungsapparate des Körpers abhängig ist. Dass endlich unter allen Umständen auch eine gewisse erworbene oder ererbte Disposition bei der Entstehung namentlich der bösartigen Neubildungen bedeutungsvoll ist, darauf soll unten noch kürzer eingegangen werden.

Was nun die Histogenese des Carcinoms anbetrifft, so möchte ich nicht ausführlich auf die ganze Frage hier eingehen. Denn im wesentlichen herrscht kein Streit darüber, dass die Krebse von Epithelzellen ihren Ausgang nehmen und Ribbert steht mit seiner Meinung, dass die Carcinombildung stets mit einer Bindegewebswucherung beginne, durch welche die Epithelien aus ihrem natürlichen Zusammenhang gelöst würden, wohl völlig isoliert da. Auch erwarte ich keineswegs, dass die folgenden Ausführungen Ribbert überzeugen werden. Dazu ist sein Standpunkt, wie schon Hansemann und Hauser auseinandergesetzt haben, ein zu subjectiver. Bekanntlich erkennt er alle solche Fälle, die gegen seine Theorie sprechen, nicht als beweisend an, da er sie entweder als im zu vorgerückten Stadium stehend bezeichnet, oder die Carcinomnatur einfach leugnet oder einfach ignoriert. Es ist wirklich nicht recht verständlich, warum Ribbert z. B. die gegen ihn verwerteten Fälle von v. Notthaft⁵⁸ und Hauser⁵⁹ nicht als Carcinome anerkennen will, während er doch selbst einen Fall als beginnendes Carcinom des oberen Augenlids beschreibt (⁴⁴ S. 70, 71), indem die ganze Wucherung eine noch viel geringfügigere war, als in den Fällen von Hauser und v. Notthaft. Warum z. B. das von v. Notthaft beschriebenen Dünndarmtumor kein Carcinom gewesen sein soll und was er eigentlich war, giebt Ribbert⁶⁰ nicht an, er sagt nur (⁶⁰ S. 89), dass es ihm »durchaus unwahrscheinlich« sei, dass es sich um ein Carcinom gehandelt habe. Wenn ferner Ribbert andere Fälle (von Schuchardt⁶¹, Ziegler⁶², v. Notthaft⁵⁸) als zu weit vorgeschritten bezeichnet, um gegen ihn verwendet werden zu können, obgleich er doch selbst seine Beobachtungen z. T. an viel grösseren Tumoren gemacht hat, so kann man auf die Idee kommen, dass nur solche Krebse von Ribbert anerkannt werden, deren histologische Structur eine Deutung im Sinne seiner Theorie gestattet. Dafür sprechen Ribbert's eigene Ausführungen, betr. des oben erwähnten beginnenden Krebses des oberen Augenlids. Hier schreibt nämlich Ribbert wörtlich folgendes: »Aber worin liegt denn nun, abgesehen von der klinischen Diagnose, (die nebenbei bemerkt für Ribbert in Hausers Fall ganz bedeutungslos ist) der Beweis, dass wir es wirklich

mit einem beginnenden Carcinom zu thun haben? Ich finde ihn darin, dass es an mehreren Stellen durch Hineindringen von Bindegewebszellen in die Epidermis zur Isolierung einzelner Epithelzellen und zu ihrer Verlagerung in die Tiefe gekommen ist.« Das heisst doch, das was zu beweisen ist, als bereits bewiesen voraussetzen und deswegen wird eben die Verständigung mit Ribbert so erschwert, weil er überzeugt ist, seine Theorie bereits bewiesen zu haben.

Trotz alledem halte ich, wie bereits öfter von mir betont, die durch Ribbert's Arbeiten gegebene Anregung für sehr verdienstvoll. Er hat einmal die Aufmerksamkeit mehr als bisher darauf gerichtet, dass auch secundäre Vereinigungen zwischen carcinomatösen und normalen Epithel vorkommen und er hat ferner mit grossem Recht betont, dass die Histogenese einer bösartigen Neubildung in der Peripherie eines grösseren Knotens kaum mehr mit Sicherheit zu studieren ist, weil die Tumoren aus sich heraus, und nicht durch appositionelles Wachstum sich vergrössern. Selbst, wenn man dieser Ansicht nicht völlig beipflichten kann, muss man zugeben, dass die Ribbert'sche Opposition dem gewohnheitsmässigen Schlendrian in der Beurteilung der Histogenese — namentlich bösartiger Tumoren — ein Ende gemacht hat. Wenn ich somit anerkenne, dass der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen normalem und Krebs-epithel noch nicht zur richtigen Beurteilung der Histogenese genügt, so hat Hauser⁵⁰ mich doch nicht ganz richtig verstanden, wenn er meint, ich hielte die Uebergangsbilder nur dann für beweisend (im Sinne eines primären Tiefenwachstums des Epithels), wenn der Uebergang zwischen beiden Epithelarten ein allmählicher sei. Auch hier beruht Hauser's Missverständniss darauf, dass er 1. meine Ausführungen im ersten Jahrgang der Ergebnisse nicht berücksichtigt, 2. das Wesen der kritischen Essays verkennt. Das, was ich betont habe, und auch jetzt noch aufrecht erhalte, ist, dass sich wenigstens in vielen Fällen ein primäres carcinomatöses Tiefenwachstum des Epithels von einer secundären Vereinigung histologisch unterscheiden lässt.¹⁾ Und ich habe ge-

¹⁾ Hauser ist übrigens auch darin im Irrtum, wenn er diese Ansicht auch Ribbert zuschreibt. Ribbert⁴⁴ schreibt zu dieser Frage, indem er mich mit „man“ bezeichnet, folgendes: „Nun hat man allerdings gesagt, das aus dem Bindegewebe nach oben wachsende Krebs-epithel würde sich wohl kaum so regelmässig, so organisch mit den normalen epithelialen Teilen vereinigen, dass man Bilder erhielte, wie sie bei directem Tiefenwachstum entstehen müssten. Wäre das richtig, so würde freilich eine Verwechslung ausgeschlossen oder kaum möglich sein. Aber wenn wir schon oben gesehen haben, dass bei unzweifelhafter secundärer Vereinigung Bilder entstehen können, die ganz so aussehen, als seien sie durch primäre, nach abwärts gerichtete Verlängerung von Epithelleisten entstanden, so lassen sich analoge und noch weit instructivere in den Fällen gewinnen etc.“ Auf den folgenden Seiten bemüht sich dann Ribbert, meine Behauptungen durch eigene Beobachtungen zu entkräften. Bei genauer Lectüre der Ribbert'schen Arbeit hätte eigentlich Hauser dieser Sachverhalt kaum entgehen dürfen.

mäss dem möglichst objectiven Standpunkt, den ich in kritischen Referaten einzunehmen wenigstens versuche, weiter behauptet, dass sich der Ribbert'sche Standpunkt nur durch solche eindeutige Bilder — und durch keine anderen — widerlegen lasse. Ich persönlich zweifle gar nicht, dass auch in solchen Fällen, in denen der Uebergang von normalem zum Krebs epithel kein allmählicher ist, ein primäres Tiefenwachstum vorliegen kann; aber dass diese Bilder objectiv beweisend sind, bestreite ich, falls nicht noch andere Momente, die ein Tiefenwachstum sicher demonstrieren, vorliegen. Das ist z. B. in Hauser's Beobachtung von beginnendem Krebs der Vulva der Fall, wo das Tiefenwachstum des Epithels allein schon dadurch demonstriert wurde, dass die Leisten des Rete an einer Stelle bis zu den Papillen der Haarwurzel herabreichten. Auch finde ich z. B. die Umwandlung des Epithels theils sehr regelmässig, theils doch nicht völlig ohne allmählichen Uebergang; so ist z. B. in Hauser's Figur 1. zwischen f und b¹ die Umwandlung des Epithels eine von den obersten nach den untersten Retezellen zunehmende. Vergleicht man z. B. die Abbildungen Hauser's mit der Fig. 11 von Ribbert (Tafel I), so ist der Unterschied eclatant. Bei Ribbert treten Epithelstränge, die nicht nur in der Struktur der Zellen, sondern auch in ihrer ganzen Anordnung völlig von normalem Hautepithel abweichen, mit dem Deckepithel in Verbindung, wobei höchstens einige der untersten Retezellen eine gewisse Aehnlichkeit mit den Krebszellen besitzen; im Ganzen ist aber die Grenze eine ganz scharfe, so dass ich eigentlich nicht recht einsehe, inwiefern dieses Präparat gegen mich verwertet werden kann.

Was nun die secundären Vereinigungen überhaupt anbetrifft, so halte ich es nicht für ausgeschlossen, dass ihre Häufigkeit doch etwas überschätzt wird. Ich habe nämlich nicht selten Bilder zu sehen bekommen, wo ich bei gewöhnlichen Färbungen sicher secundäre Vereinigung annahm, mich aber bei Anwendung der van Gieson-Färbung davon überzeugen musste, dass noch ganz feine Bindegewebsfibrillen zwischen dem normalen und dem krebsigen Epithel vorhanden waren. Nach meinen Erfahrungen ist sogar die Widerstandsfähigkeit des Bindegewebes und selbst der Membrana propria von Drüsen gegen die andrängenden Krebszapfen eine sehr bedeutende, wenn aber einmal der Widerstand des Bindegewebes gebrochen ist, so pflegt die Vereinigung zwischen normalen und Krebs epithel sehr rasch an mehreren Stellen einzutreten; ein Punkt, auf den ich grosses Gewicht lege. Das geht auch aus Ribbert's Abbildungen hervor, in denen die secundäre Vereinigung niemals auf eine kleine Stelle beschränkt ist. Trotzdem will ich nicht leugnen, dass auch einmal Fälle zur Beobachtung kommen, in denen eine secundäre Vereinigung nur auf eine kleine Stelle beschränkt ist. In Figur 9 und 10 (Tafel V) habe ich Schnitte durch einen Hautkrebs

und einen Magenkrebs abgebildet, in denen wohl solche Vereinigungen vorliegen. Der Hautkrebs stammt von dem oben erwähnten Fall von Atheromkrebsen und zwar vom kleinsten Tumor; dass hier die Neubildung von dem verlagerten Epithel der Epidermoidcyste ausgegangen war, war daraus zu ersehen, dass sich noch Atheromeysten mitten unter Krebsnestern fanden und in den grösseren Tumoren überhaupt kein Zusammenhang mit dem Deckepithel entdeckt wurde. In dem kleinsten Tumor war an einer Stelle eine sehr unvollkommene Verbindung mit dem Deckepithel vorhanden; bei der die sehr scharfe Grenze, wie die Figur zeigt, aber doch für eine secundäre Vereinigung spricht; ausserdem fand sich aber noch in denselben Schnitten eine ausgedehntere Verbindung zwischen Krebs- und Deckepithel, ebenfalls mit ganz scharfer Grenze. In dem Fall von Magenkrebs (kleiner, nicht ulcerirter Tumor bei einem 83jähr. Mann,) ist die Sache etwas schwieriger zu entscheiden. Hier fanden sich zunächst mehrere Stellen von ausgedehnter secundärer Verbindung zwischen Drüsen- und Krebsschläuchen; ausserdem wurde aber noch an einer Stelle der Befund erhoben, wie er bei Fig. 10 bei s. V. abgebildet ist. Hier sieht man, wie ein Krebszapfen an einen verlängerten, dicht an die Muscularis mucosae anstossenden Drüsenschlauch herantritt und mit ihm verschmilzt; der Uebergang ist kein ganz allmählicher, aber auch die Grenze keine ganz scharfe. Zuerst glaubte ich, dass es sich doch wohl um eine Pseudovereinigung handle und untersuchte mehrere Schnitte noch von Gieson; nie konnte aber Bindegewebe zwischen dem Drüsenschlauch und dem Krebszapfen nachgewiesen werden. Die Verlängerung des Drüsenganges konnte dafür sprechen, dass hier doch der primäre Ausgangspunkt des Krebses vorliege; allein gerade im Magen kann man auf derartige Verlängerungen von Drüsen nicht allzu viel geben; die Art und Weise der Verbindung, dass man nämlich auf der einen Seite (in der Abbildung links) noch deutlich Drüsenepithel sieht, während von rechts her das krebssige Epithel vordringt, spricht doch mehr für eine secundäre Vereinigung. Derselbe Fall zeigte noch an einer anderen Stelle, dass es ganz ausserordentlich schwierig sein kann, die Differentialdiagnose zwischen primärem Tiefenwachstum und secundärer Vereinigung zu stellen. Bekanntlich findet man, wie das besonders von Hauser ausführlich beschrieben und erörtert worden ist, an der Grenze von Schleimhautkrebsen besonders des Magendarmcanals vielfach eine Schlängelung und dichotomische Teilung der Drüsen, verbunden mit einer morphologischen Aenderung des Epithelcharakters (Dunkelwerden des Protoplasmas und der Kerne etc.) Diese fand sich auch im vorliegenden Tumor; zugleich gingen aber auch einige dieser geschlängelten Drüsen in Krebsschläuche über und zwar ohne jede scharfe Grenze, so dass gar nicht zu sagen war, wo das Epithel der Drüsen

aufhörte und das der Krebseschläuche anfang. Ich wage aber doch nicht mit Bestimmtheit zu behaupten, dass hier primäres Tiefenwachstum vorliegt, weil erstens an einigen Stellen zwischen Drüsen und Krebseschläuchen noch feine Bindegewebsfasern vorhanden waren, wodurch das secundäre Naheherantreten des Krebses an die Drüsen bewiesen wird, zweitens tatsächlich die gleichen Bilder entstehen müssen, wenn krebsiges Epithel mit den veränderten Schleimhautdrüsen in secundäre Verbindung tritt. Diese Veränderung der Schleimhautdrüsen, überhaupt die auffallende Aehnlichkeit, welche die Epithelien des noch nicht carcinomatösen Gewebes an den Grenzen zum Krebsgewebe annehmen, ist nun eine Thatsache, die unbedingt dafür spricht, dass auch die Krebse sich durch appositionelles Wachstum vergrössern. Benecke spricht direkt von einer Ansteckung, von der Eigentümlichkeit der Krebszellen, ihre specifische Erkrankung auf normale Nachbarelemente zu übertragen.

Wie Ribbert diese leicht nachweisbare Veränderung der Epithelien in der Nachbarschaft der Carcinome erklären will, ist mir nicht recht klar geworden. Bei den Carcinomen des Magendarmtractus könnte man ja vielleicht noch daran denken, dass diese Epithelveränderungen durch die Beeinträchtigung der chemischen Fähigkeit der Drüsen hervorgebracht wurde, wie man ja nach den Untersuchungen von Hammerschlag⁶³, P. Cohnheim⁶⁴ und mir⁶⁵ auch noch in entfernteren Schleimhautteilen des Magens Veränderungen der Drüsen zu sehen bekommt. Aber diese Veränderungen decken sich keineswegs mit denjenigen, die man nahe der Carcinomgrenze findet; vor allem fehlen Schlängelungen und diehantomische Teilungen, aber auch die morphologischen Veränderungen der einzelnen Epithelzellen sind nicht völlig die gleichen und vor allem in geringerer Ausdehnung vorhanden. In anderen Organen, namentlich der Haut- und Schleimhautdecke, wäre ein ähnlicher Grund für die Veränderung des Epithels aber nicht ersichtlich und somit kann auch ich nur zu einem, Hauser, Hansemann, Benecke, Ziegler u. a. zustimmenden Resultate kommen.

Hierin bestärken mich auch noch die Verhältnisse, wie ich sie in einem ganz kleinen Krebsknoten des Dünndarms auffand. Ich habe den Fall bereits in meinen »Ergebnissen« erörtert und in der Dissertation von Dr. Walter kurz beschreiben lassen. Es handelte sich um einen 50jähr. Mann, der an pernicioser Anaemie zu Grunde gegangen war und bei dem sich Carcinome des Ileum fanden.

Sections-Protokoll: Ziemlich grosse, im Ganzen kräftig gebaute, männliche Leiche, von sehr blasser Hautfarbe und im Ganzen schlechtem Ernährungszustand. Die Haut an den Händen dunkelbläulich gefärbt. Unterhautzellgewebe fettarm, Musculatur mitte kräftig, etwas schlaff, hellrot.

Magen-Darmtractus bietet ausser Blässe der Schleimhäute keine Besonderheiten. Nur im mittleren Ileum findet sich ein Kirsch kern-grosser, von der Schleimhaut überzogener, derber, weisslicher Kern und dicht über ihm eine knapp linsengrosse, gleichartige Erhebung. — Die Gesamt-Diagnose lautet: Perniciöse Anaemie, multiple Blutungen des Epi- und Endocards, der Pleura des Nierenbeckens, der Kehlkopf- und Oesophagus-Schleimhaut. Multiple Blutungen des Gehirns, Retina-Blutungen. Geringe fettige Degeneration der Nieren mit reichlicher Cystenbildung der linken Niere. Carcinome des Dünndarms.

Der mikroskopische Befund war folgender: Der grössere Knoten ist nur in der Peripherie noch von Schleimhautresten überzogen, deren Elemente aber im Einzelnen nur noch undeutlich hervortreten. Die Zellkerne der Lieberkühn'schen Drüsen sind meist nicht mehr färbbar, sondern die ganze Zone ist meist mehr diffus rot gefärbt (Jodhaematoxylin). An anderen Stellen, wo auch die Epithelien der Lieberkühn'schen Drüsen distincter gefärbt sind, treten kleinere und grössere Follikel hervor, dagegen sind die Zotten in diesem ganzen Bezirk nirgends vorhanden, vielmehr erscheint die Schleimhaut vollkommen abgeflacht, im Grossen und Ganzen reich an Bindegewebszellen, aber ohne deutliche leucocytaire Anhäufungen. Eine scharfe Grenze zwischen Tumor und Schleimhautoberfläche lässt sich nicht erkennen, sondern allmählich gehen die Reste von Lieberkühn'schen Drüsen in die Tumorelemente über. Die Zellen der letzteren sind an manchen Stellen von cylindrischer bis cubischer Form, vielfach aber auch mehr rundlich gestaltet, so dass bald solide Zellzapfen, bald auch unregelmässig mit einander verästelte Zellcomplexe vorhanden sind, an denen man spaltenförmige Oeffnungen und nur ausnahmsweise rundlich Lumina auffinden kann. Die Untersuchung auf Serienschnitten ergibt, dass die Krebsnester sowohl untereinander, als auch, wenigstens an der Peripherie, mit den Lieberkühn'schen Drüsen zusammenhängen. Das Stroma wird theils von dem bindegewebigen Teil der Schleimhaut, theils von den stark auseinander gedrängten Zellen der Muscularis mucosae gebildet; sowohl der grössere, wie der kleinere Tumor dringen deutlich in die Submucosa ein. Während aber der kleinere an der Muskelschicht des Darms abschneidet, dringen bei dem grösseren einzelne Zellzapfen in die Muscularis tief ein. An einzelnen Stellen kann man deutlich beobachten, wie die Carcinomzellen in Lymphgefässen liegen, resp. sich in solchen weiter entwickelt haben.

Der kleinere der Tumoren, welcher oberhalb des grösseren sass, also keine Metastase von ihm sein konnte, liess wenigstens noch stellenweise oberhalb der krebsigen Wucherung Zotten erkennen, sonst war aber auch über ihm die Schleimhaut abgeflacht, wie das unsere Fig. 11 zeigt. Hier sieht man auch, wie sich Lieberkühn'sche Drüsen vielfach überhaupt nicht mehr scharf gegen die Carcinomschläuche abgrenzen lassen und namentlich ihr Epithel von dem Krebs epithel nicht mehr zu unterscheiden ist. In der Abbildung rechts unten sieht man noch in normaler Weise zwischen zwei Zotten eine Lieberkühn'sche Drüse liegen, deren Epithel völlig krebsig entartet ist. Je weiter man sich von dieser Stelle nach der normalen Schleimhaut begibt, um so mehr nehmen die Lieberkühn'schen Krypten normales Aussehen an. Das zwischen den Schläuchen liegende Bindegewebe ist zwar etwas vermehrt, zeigt aber keineswegs die von Ribbert so hervorgehobene Infiltration, die ja bekanntermaassen keineswegs constant ist. Da auch dieser Tumor, der sehr viel kleiner ist,

wie die meisten von Ribbert beschriebenen Carcinome — der aber freilich ein sicheres Carcinom ist. — gegen seine Theorie spricht, so muss ich mich auch hier wieder gegen sie aussprechen. Noch in zwei anderen Tumoren habe ich Verhältnisse beobachtet, die durchaus gegen Ribberts Ansicht sprechen. In einem kleinen vernarbenden Krebs des S. Romanum fand ich 1. deutlich von einander zu unterscheidende secundäre Vereinigungen und primäres Tiefenwachstum Lieberkühn'scher Drüsen; 2. an der Grenze zum normalen Gewebe Veränderungen der Epithelien der Lieberkühn'schen Krypten, die durchaus mit den Veränderungen der Epithelien des Carcinoms übereinstimmten. In einem sehr kleinen, aber bereits ausgesprochenen Carcinom der Unterlippe, fand sich in der Grenze zwischen Krebs und normaler Epidermis ein nach unten sich verlängernder Epidermiszapfen, der, wie Serienschnitte zeigten, nirgends mit dem Krebs zusammenhing, aber die gleichen Epithelveränderungen erkennen liess, wie das Carcinom (stärkere Färbbarkeit von Kern und Protoplasma, Undeutlichkeit der Faserstruktur etc.).

Endlich sei noch auf das oben (Seite 293) abgebildete Nasencarcinom hingewiesen, in dem die Histogenese des Tumors, obgleich er bereits eine nicht unerhebliche Grösse angenommen, noch deutlich erkennbar war. Hier wurde ein Zusammenhang zwischen Schleimhaut- und Krebs epithel nur an einer einzigen kleinen Stelle gefunden; die Art des Uebergangs vom normalen zum Krebs epithel war äusserst charakteristisch; der Verbindungsstrang hat nämlich noch ungefähr die Dicke der Schleimhautdecke und besitzt eine gewisse Neigung zu papillärer Erhebung (p), nimmt noch nirgends die Formen der krebsigen Schläuche an; in dem mit a bezeichneten Epithelabschnitt ist noch deutlich Faserstruktur der Epithelien vorhanden, die bei b und b₁ immer undeutlicher wird, bei c nochmals ziemlich typisch hervortritt und sich dann schliesslich ganz verliert. Hier sind alle Momente vereinigt, die es uns gestatten, die Unterscheidung zwischen primärer Entartung und secundärer Vereinigung festzustellen.

Ich fasse meine Ansichten über die Histogenese des Carcinoms kurz dahin zusammen:

1. Zur Entstehung von Carcinomen ist die Loslösung des Epithels aus dem normalen Verbande unnötig. Sie können sowohl von normal gelagertem, wie verlagertem Epithel ihren Ursprung nehmen.
2. Secundäre Vereinigungen zwischen normalem und krebsigem Epithel und primäres Tiefenwachstum können in vielen Fällen von einander unterschieden werden:

- a) durch die scharfe Grenze zwischen normalem und krebsigem Epithel bei secundärer Vereinigung;
- b) dadurch, dass die secundären Vereinigungen meist an mehreren Stellen und in grösserer Ausdehnung stattfinden;
- c) durch das Vorkommen von Pseudovereinigungen in unmittelbarer Nähe von echten Vereinigungen;
- d) durch die unregelmässigen Formen und Ausdehnungen der mit einander in Verbindung tretenden Schläuche.

Unmöglich muss die Unterscheidung dann sein, wenn die secundäre Vereinigung an den Rändern des Krebses zwischen in krebsiger Umwandlung begriffenem Epithel und in die Höhe wachsenden Krebssträngen stattfindet.

3. Das von Ribbert beschriebene Eindringen von Wanderzellen und Bindegewebe zwischen die Epithelien, wie überhaupt die subepitheliale Bindegewebswucherung und zellige Infiltration kann in beginnenden Carcinomen völlig fehlen.

Wenn ich endlich noch einige Bemerkungen zur Aetiologie des Carcinoms anfüge, so geschieht das nicht, weil ich etwa im Stande wäre, die Frage nach den äusseren Ursachen der Carcinombildung zu lösen. Nur einige Ergänzungen zu früheren Ausführungen sollen hier Platz finden.

Diejenigen Autoren, welche wie Sanfelice⁶⁶, Roncali⁶⁷ u. a. Blastomyceten als Erreger der bösartigen Geschwülste ansprechen, haben bei ihren Gegnern bemängelt, dass sie weder über genügende Züchtungs-, noch über Tierexperimente verfügten. Nachdem ich bereits im 2. Jahrgang der »Ergebnisse« auseinandergesetzt habe, dass sich die angeblichen Sprosspilze auch in normalen Organen finden und nichts sind, als hyaline Zellproducte, habe ich mich auch noch bemüht, eine Reihe von Züchtungs- und Tierversuche vorzunehmen. Ich habe zunächst aus einer Anzahl nicht ulcerirter und möglichst früh zur Untersuchung gelieferter Carcinome Culturen angelegt, und zwar so, dass ich grössere Teile der Neubildung mit sterilem Messer zerschnitt, diese Stücke möglichst fein im Porzellanmörser zerrieb und dann Culturen anlegte; nur in 2 Fällen — einem Rectum- und einem Lippenkrebs — habe ich Sprosspilzculturen erhalten, von denen die eine Art mit denen von Sanfelice aus einem Lippenepitheliom gezüchteten Sprosspilzen ziemlich übereinstimmte. Tierversuche an Meer-schweinchen und Kaninchen hatten nur das Resultat, dass die Tiere bei intravenöser und intraperitonealer Injection oft schon nach 3—4 Tagen

eingingen, ohne dass es irgendwo zu Tumorbildungen kam. In den Krebsen selbst, aus denen die Sprosspilze gezüchtet waren, konnte ich aber irgend welche Formen, die man für Sprosspilze hätte halten können, nach keiner Methode nachweisen. Die Sprosspilze waren demnach wohl von aussen gekommene Verunreinigungen.

Ferner habe ich auch mit einer aus dem Kral'schen Laboratorium bezogenen Cultur des von Sanfelice aus Mammakrebs gezüchteten, für Meerschweinchen pathogenen *Blastomyces* ziemlich zahlreiche Versuche an Meerschweinchen gemacht, ohne recht erfreuliche Resultate zu erhalten. Erhebliche Knötchen- oder gar Knotenbildungen erhielt ich überhaupt nicht; hier und da bestanden kleine Granulationen im Peritoneum und in der Milz, die auch wirklich Sprosspilze enthielten; die Lymphknoten waren geschwollen und enthielten nur mitunter noch züchtbare Sprosspilze, öfters hyaline und verkalkte Kugeln, die ebenso gut aus dem Protoplasma der Lymphdrüsenzellen stammen konnten, wie dass sie Sprosspilze waren. Züchtbar waren sie jedenfalls nicht mehr.

Nach diesen Versuchsergebnissen und meinen und anderer Autoren Einwürfe gegen die *Blastomycetenaetiologie* der bösartigen Neubildungen halte ich weitere Auseinandersetzungen für überflüssig.

Ebenso möchte ich hier nicht das wiederholen, was von mir und vielen anderen ganz allgemein gegen die parasitäre Aetiologie der bösartigen Neubildungen eingewendet worden ist, um so mehr, als augenscheinlich die Neigung, eine parasitäre Aetiologie für die echten Geschwülste anzunehmen, in erheblicher Abnahme begriffen ist. Nur die Frage möchte ich noch aufwerfen: Welche Eigenschaften müssen Parasiten — gleichviel aus welcher Klasse des Tier- oder Pflanzenreichs sie auch stammen — besitzen, wenn es möglich sein soll, ihre aetiologische Bedeutung mit der uns bekannten Biologie der bösartigen Neubildungen in Einklang zu bringen? Ich glaube die Frage dahin beantworten zu müssen: 1. Die Parasiten dürfen die Zellen nicht schädigen, sondern müssen eine Art symbiotisches Verhältniss mit ihnen eingehen, dabei aber doch die einzelnen Zellteile derartig umordnen, dass ein Anstoss zur Zellteilung vorhanden ist. 2. Da die schrankenlose Wucherung der Zellen, ebenso wie die Fähigkeit der Metastasenbildung an die Anwesenheit der Parasiten in der Zelle gebunden sein muss, so müssen die Parasiten sich im Ganzen ebenso rasch vermehren, wie die Zellen, damit auch auf jede verschleppte Zelle ein Parasit kommt, der der Zelle die abnormen Eigenschaften erhält. 3. Dieses Verhältniss wäre vielleicht am besten denkbar, wenn Entwicklungscyclus des Parasiten mit der Vermehrungsgeschwindigkeit der Neubildungszellen zusammenfiel. — Ob es solche Parasiten giebt und wo sie zu finden sind,

wer weiss es? Vorläufig mag es gestattet sein, mehr auf diejenigen Factoren zu recurriren, die wir mit einiger Gewissheit nachweisen können.

Dass in dieser Beziehung — namentlich für die Entstehung der Carcinome — chemische Schädigungen in erster Linie stehen, ist nicht zu bezweifeln. Bilden doch gerade die Erfahrungen über die Theer- und Paraffinarbeiter-Krebse etc. mit das Positivste, was wir über die Aetiologie der Carcinome wissen. Aber auch hier ist die Thatsache unverkennbar, dass das aetiologische Problem nicht gelöst ist, wenn man die chemische Noxe, welche unter Umständen zur Carcinombildung führen kann, nachgewiesen hat. Sie ist eben auch nur eine der Bedingungen, unter denen die abnorme Lebenserscheinung eintritt, und noch dazu eine, die durch andere Factoren ersetzt werden kann. Auch bei den Paraffinarbeitern schliesst nur bei einem verhältnismässig geringen Procentsatz an die Paraffindermatitis ein Paraffinkrebs an; und wenn das auch sicher auf äusserlichen Momenten (verschiedene Reinlichkeit, verschiedene Zeitdauer der Einwirkung etc.) beruhen kann, so kommt doch gewiss ebenso sehr die individuelle Disposition in Betracht. Nur Birch-Hirschfeld³² und Benecke³¹ gedenken überhaupt dieser Disposition, die wir bei den Geschwülsten ebenso wenig vernachlässigen dürften, wie bei anderen Erkrankungen. Ob freilich, wie Benecke meint, eine Plethora vera, eine übermässige Gesamternährung des ganzen Körpers besonders zu Carcinom disponirt macht, das dürfte wohl noch näher zu untersuchen sein, wie wir wohl bisher wenigstens über die Natur der carcinomatösen Disposition noch völlig im Dunkeln sind. Sollte es gelingen, über das Wesen der Bösartigkeit der Neubildungen tieferen Aufschluss zu erlangen, so könnte auch der bisher dunkle Begriff der carcinomatösen Disposition etwas klarer werden. Aber auf diesem Gebiete fehlt es zunächst noch an mannigfachen Vorarbeiten: eine in nicht zu grossem Kreise vorgenommene Sammelforschung, die, unter einheitliche Leitung gestellt, unter Berücksichtigung der klinischen Erscheinungen und pathologisch-anatomischen Ergebnisse, zunächst die Beziehungen der Erbllichkeit, Ernährung und Lebensweise, der körperlichen Constitution und des Berufes auf die Häufigkeit der Carcinome festzustellen suchte, würde vielleicht eher unsere Kenntnisse über Wesen und Ursachen der Krebse fördern, als geistvoll erdachte biologische Hypothesen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel V.

- Fig. 8. Schnitt durch Carcinom der Kopfhaut (Fall A, Seite 283). Färbung Alauncarmin-Kromeyer. Vergrößerung Zeiss $\frac{1}{12}$ oc 3. Epk = Epithelkugeln. Hyk = hyaline Kugeln.
- Fig. 9. Schnitt durch Atheromcarcinom (vergl. Seite 308). Ep = Epidermis. Kr = Krebsalveolen. Vergr. Zeiss C. oc 4.
- Fig. 10. Schnitt durch einen Magenkrebs (83jähr. Mann, s. Seite 309). Färbung Haematoxylin-Säurebraun. s V = sekundäre Vereinigung. mm = muscularis mucosae. MDr = Magendrüsen. Ks = Krebsstränge. Vergr. Zeiss C. oc 3.
- Fig. 11. Schnitt durch kleines Carcinom des Ileum (Seite 311); a) natürliche Grösse des Schnittes. Z = Zotte. mm = muscularis mucosae. LDr = Lieberkühn'sche Drüsen. Krschl = Krebsschläuche. Vergr. Zeiss B. oc 4.

Tafel VI (siehe Seite 246—250).

- Fig. 12. Schnitt durch in Niere verlagertes Speicheldrüsengewebe (nach 6 Tagen). N = Niere. at W = atypische Wucherung. deg Dr = degenerierende Drüsen. Vergrößerung Zeiss A. oc 3.
- Fig. 12a. Aus demselben Präparat. Wuchernde Speicheldrüsensubstanz. M = Mitosen. Färbung Haematoxylin-Säurebraun. Vergr. Zeiss $\frac{1}{12}$ oc 2.
- Fig. 13. Schnitt durch in Niere verlagertes Submaxillargewebe vom Kaninchen (10. Tag). Vergr. Zeiss $\frac{1}{12}$ oc 4. M = Mitosen.
- Fig. 14. Schnitt durch in Niere verlagertes Submaxillargewebe (nach 8 Wochen). NS = Nierensubstanz. vkk = verkalkte Harnkanälchen. v spdr = verlagerte Speicheldrüsensubstanz. Vergr. Zeiss C. oc 3.
- Fig. 15. Schnitt durch ein in Leber implantirtes Submaxillarstückchen (nach $4\frac{1}{2}$ Wochen). Lzb = Leberzellenbalken. Spdr = Speicheldrüsensubstanz. Vergr. Zeiss B. oc 3.
- Fig. 16. Schnitt durch ein in die Niere implantirtes Submaxillarstückchen (nach $12\frac{1}{2}$ Wochen). Gl = Glomerulus. H-C = Harnkanälchen. C = Capillaren. Spdrg = Speicheldrüsengänge. Vergr. Zeiss C. oc 2.
- Fig. 17. Schnitt durch ein in Niere verlagertes Speicheldrüsenstückchen (4. Tag). a = beginnende Umwandlung und Wucherung der Epithelien. Vergr. Zeiss A. oc 4. Färbung Haematoxylin-Säurebraun.
- Fig. 18. Aus dem gleichen Fall bei stärkerer Vergrößerung Zeiss C. oc 4. Auftreten von Chromatinkörnchen.

Litteratur.

1. Aschoff, L. Ueber capilläre Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. Virch. Arch. Bd. 134.
2. Lubarsch. Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. Fortschr. d. Medizin Bd. XI.
3. Kassjanow. Zur Frage über die Lungenembolie mit Placentar-Riesenzellen. Dissertation. Petersburg 1896. (Russisch.)
4. Lengemann. Ueber die Schicksale verlagelter und embolisirter Gewebsteile im tierischen Körper.
5. Sgambati Ueber experimentelle Embolie von epithelialen Geweben in der Lunge. Kongress der ital. chirurg. Gesellsch. in Rom. October 1896.
6. Hansemann. Studien über die Spezifität, die Anaplasie und den Altruismus der Zellen. Berlin, A. Hirschwald 1893.
7. Ribbert Die Entstehung der Geschwülste. Dtsch. med. Wochenschr. 1895 No. 1—3.
8. Hansemann. Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin, A. Hirschwald 1897.
9. Ziegler. Allgemeine Pathologie. 9. Auflage.
10. Jedersohn. Sind die Verrucae vulgares übertragbar? Verhandl. d. V. dtsch. dermatol. Kongresses.
11. Thoma. Lehrbuch der pathol. Anatomie. 1894. Teil I.
12. Bard. La spécificité cellulaire et l'histogenèse chez l'embryon. Arch. de physiol 1886.
13. Ernst, P. Ein verhornender Plattenepithelkrebs des Bronchus und Metaplasie der Aberration? Ziegler's Beitr. Bd. 20, S. 155.
14. Derselbe. Eine Missbildung des Kleinhirns beim Erwachsenen etc. Ziegler's Beitr. Bd. 17, S. 547.
15. Saxer. Ein zum grössten Teil aus Derivaten der Medullarplatte bestehendes grosses Teratom im III. Ventrikel eines 7wöchentl. Kindes. Ziegler's Beitr. Bd. 20, S. 155.
16. v. Recklinghausen. Die Adenomyome und Cystadenome der Uterus- und Tubenwandung. Berlin 1896, A. Hirschwald.
17. Cohnheim. Vorlesungen über allgem. Pathol. 2. Aufl., Bd. I.
18. Weigert. Ueber Croup und Diphtheritis. Virchow's Arch. Bd. 70 u. 72.
19. Derselbe. Neue Fragestellungen in der patholog. Anatomie. Verhandl. d. Gesellsch. dtsch. Naturf. u. Aerzte in Frankfurt 1896.
20. Frank, B. Ueber die Pilzsymbiose der Leguminosen. Landwirthschaftl. Jahrb. Bd. 19, Heft 4.
21. Heidenhain, M. Neue Untersuchungen über die Centrankörper und ihre Beziehungen zum Kern und Zellenprotoplasma. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 43.
22. Hertwig, O. Die Zelle und die Gewebe. 2. Buch. Jena 1898, G. Fischer.
23. Ribbert. Ueber Veränderungen transplanterter Gewebe. Arch. f. Entwicklungsmechanik Bd. VI, Heft 1.
24. Enderlen. Untersuchungen über die Transplantation der Schilddrüse in der Bauchhöhle von Katzen und Hunden. Mitteilungen aus dem Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie Bd. III.

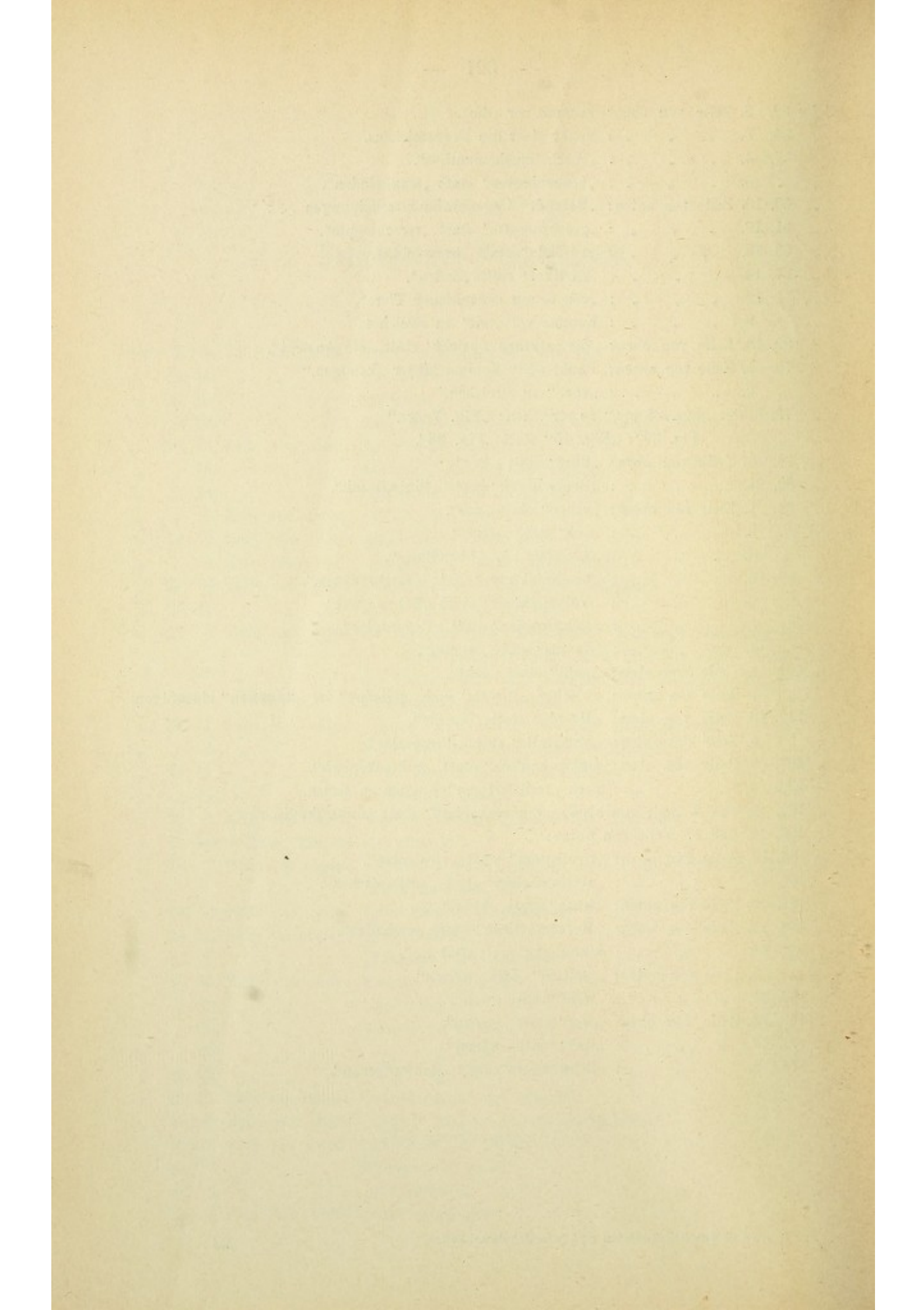
25. Sultan. Zur Histologie der transplantierten Schilddrüse. Centralbl. zur allgemeinen Pathologie Bd. 9, No. 10.
26. Schmidt, M. B. Ueber Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse der Leber und ihre Metastasen. Virch. Arch. Bd. 148, S. 43.
27. Hansemann. Einige Bemerkungen über die Function der Krebszellen und den Altruismus. Virch. Arch. Bd. 149, S. 194.
28. Kretz. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellschaft. Centralbl. f. allgem. Pathologie Bd. 9, No. 10.
- 28a. Borst. Berichte über Arbeiten aus dem pathologisch-anatom. Institut in Würzburg. 2. Folge 1898, S. 66.
29. Klebs. Die allgemeine Pathologie. Bd. II.
30. Schleich Ueber die Aetiologie der Geschwülste. Berlin 1889.
31. Benecke. Ueber das patholog. Wachstum. XI. Jahresbericht d. Vereins f. Naturwissenschaft in Braunschweig 1898.
32. Birch-Hirschfeld. Lehrbuch der pathol. Anatomie. Bd. I.
33. Saenger. Ueber malignes Deciduom. Centralbl. f. Gynäkol. 1889. No. 8.
34. Marchand. Ueber das maligne Chorion-Epitheliom etc. Zeitschr. f. Geburtshilfe, Bd. 39, Heft 2.
35. Hansemann. Ueber Endotheliome. Dtsch. med. Wochenschr. 1896, No. 4.
36. Derselbe citiert bei Jansen. Eine intratympanale Geschwulst. Verhandl. d. dtsch. otolog. Gesellsch. Jena 1898, S. 120.
37. v. Recklinghausen. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin 1882.
38. Derselbe. Die fibröse und deformierende Ostitis etc. Festschrift d. Assistenten zu R. Virchows 70. Geburtstag 1891. G. Reimer.
39. Walter, M. Ueber das multiple Auftreten primärer, bösartiger Neoplasmen. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 53.
40. Klein, H. Patholog.-histolog. Studie über eine seltene Combination von Sarkom und Carcinom der Nasenhöhle. s. Borst, Berichte über Arbeiten aus d. pathol. Institut in Würzburg. 2. Folge, S. 32.
41. Mulert, D. Ein Fall von multiplen Endotheliomen der Kopfhaut etc. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 54.
42. Ernst, P. Archiv f. mikroskop. Anatomie Bd. 47. Studien über Verhornung. Zieglers Beitr. Bd. 21.
43. Schmidt, M. B. Ein plexiformes Epitheliom der Haut mit hyaliner Degeneration. Zieglers Beiträge Bd. 8.
44. Ribbert. Ueber Rückbildung von Zellen und Geweben und über die Entstehung der Geschwülste. Bibliotheca medica. Stuttgart 1897. S. 75.
45. Borst. Das Verhalten der Endothelien bei der acuten u. chron. Entzündung, sowie bei dem Wachstum der Geschwülste. Würzburg 1897.
46. Boström. Ueber die pialen Epidermoide, Dermoide etc. Ctbl. f. allgem. Pathologie Bd. 8, No. 1 u. 2
47. Wack-Borst. Ein seltener Fall von Endotheliom d. Lunge. Ber. über Arb. aus dem pathol.-anat. Institut in Würzburg. 2. Folge, S. 31.
48. Hauser. Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms. Jena 1890.
49. Hanau. Erfolgreiche experimentelle Uebertragung von Carcinom. Fortschr. d. Med. Bd. 7, S. 321.
50. Hauser. Neuere Arbeiten über Carcinom. Ctbl. f. allgem. Pathol. Bd. 9, S. 221.

51. Lubarsch Ueber d. primären Krebs d. Ileum. Virch. Arch. Bd. 111.
 52. Hauser. Ueber Polyposis intestinalis adenomatosa etc. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 55.
 53. Benecke. Neuere Arbeiten zur Lehre vom Carcinom. Schmidts Jahrbücher Bd. 234.
 54. v. Hippel. Ein Fall von multiplen Cystadenomen der Gallengänge etc. Virch. Arch. Bd. 123.
 55. Pick, L. Von der gut- und bösartigen metastasierenden Blasenmole. Berl. klin. Wochenschr. 1897, No. 49.
 56. Ritter. Prim. Enchondrom d. Lunge. Arb. aus d. pathol. Institut in Würzburg. 2. Folge, S. 30.
 57. Krische-Orth. Ein Fall von Fibromyom d. Uterus mit multipler Metastase bei einer Geisteskranken. Göttingen 1889.
 58. v. Notthafft. Dtsch. Archiv f. klin. Medicin Bd. 54.
 59. Hauser Beitrag zur Histogenese des Plattenepithelkrebses etc. Zieglers Beitr. Bd. 22, S. 587.
 60. Ribbert. Das patholog. Wachstum der Gewebe. Bonn 1896.
 61. Schuchardt. Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 43.
 62. Ziegler. Lehrbuch Bd. II, S. 870.
 63. Hammerschlag. Untersuchungen über d. Magencarcinom. Archiv f. Verdauungskrankheiten Bd. II.
 64. Cohnheim, P. Bedeutung kleiner Schleimhautstückchen f. die Diagnostik der Magenkrankh. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. I.
 65. Lubarsch, Achylia gastrica. Leipzig 1897.
 66. Sanfelice. Ctbl. f. Bakteriologie Bd. 17 u. 18. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 21.
 67. Roncali. Die Blastomyceten in d. Adenocarcinomen d. Ovariums. Ctbl. f. Bakteriologie Bd. 18, S. 353.
-

Druckfehler-Verzeichnis.

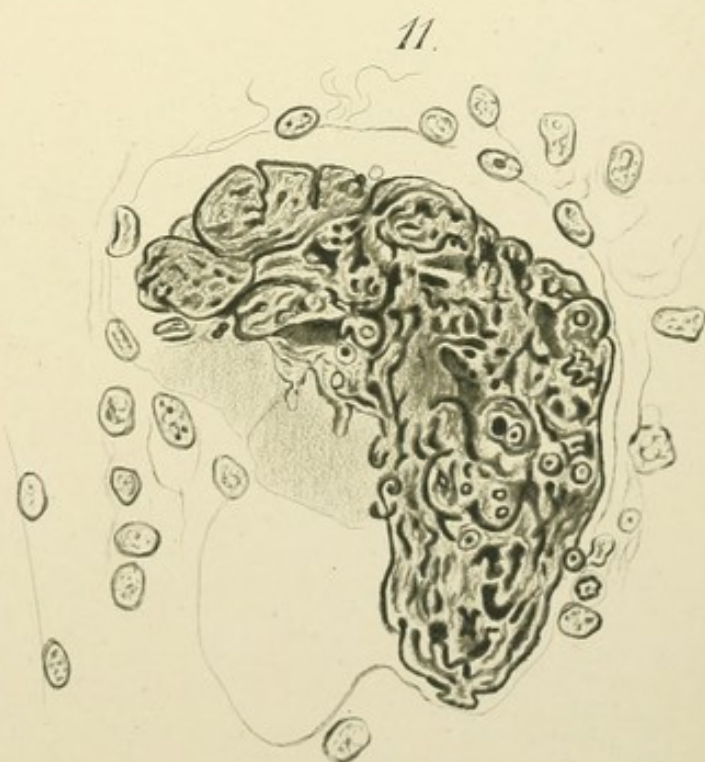
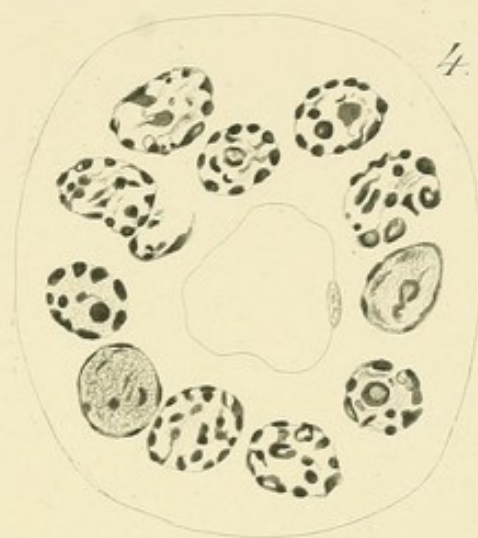
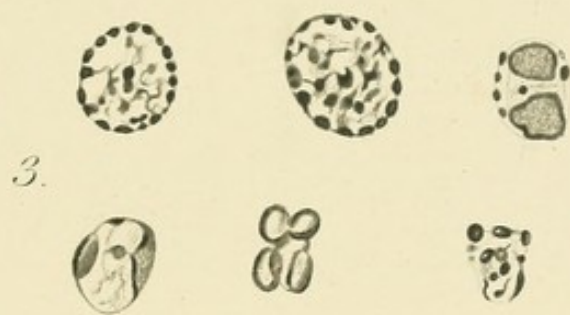
- Seite 1, 5. Zeile von unten: das erste Komma zu streichen.
- „ 2, 14. „ „ „ : das zweite „ „ „
- „ 3, 16. „ „ „ : das erste „ „ „
- „ 9, 13. „ „ „ : statt „unterscheiden“ muss es heissen: „entfernen“.
- „ 10, 13. Zeile von oben: das Komma zu streichen.
- „ „ 15. „ „ „ : das zweite Komma zu streichen.
- „ „ 16. „ „ „ : „Darmrohr“ statt „Darmröhre“.
- „ „ 9. Zeile von unten: „wohl“ statt „mal“.
- „ 12, 9. Zeile von oben: „diese Stelle“ statt „die“.
- „ „ 6. Zeile von unten: „ausgleichen“ statt „Ausgleichen“.
- „ 18, 8. Zeile von oben: „diesbezügliche“ statt „die bezügliche“.
- „ 20, 11. „ „ „ : erstes Komma zu streichen.
- „ 22, 6. Zeile von unten ist vor „Endothelwucherungen“ folgender Satz ausgefallen:
- Dass unsere Gebilde etwa Produkte einer Wucherung der Gefässintima sein könnten, den Gedanken können wir kurzer Hand zurückweisen.
- „ 23, 1. Zeile von oben: „unsere“ statt „diese“ — „den“ statt „unseren“.
- „ „ 8. „ „ „ : Punkt (od. Semicolon) statt des Komma.
- „ 25, 17. „ „ „ : Neuer Absatz vor; „Man könnte . . .“
- „ „ 19. „ „ „ : Komma vor „eine“.
- „ 29, 2. Zeile von unten: Komma zwischen „Riesenzellen“ und „die“.
- „ 31, letzte Seite: Komma vor „dass in“.
- „ 35, 7. Zeile von unten: „verhalten“ statt „erhalten“ (oder: „besser erhalten, als“ statt „anders erhalten, wie“).
- „ 39, 2. Zeile von oben: erstes Komma zu streichen.
- „ 40, 15. Zeile von unten: „embolisierten“.
- „ „ 8. „ „ „ : „Mitosen“ statt „Mitrosen“.
- „ 41, 16. Zeile von oben: Komma vor „unsere“.
- „ „ 20. „ „ „ : „berechtigt“.
- „ „ 25. „ „ „ : Komma vor „ohne“.
- „ „ 29. „ „ „ : „ „ „dass“.
- „ 42, 23. „ „ „ : „ „ „den“.
- „ 43, 17. Zeile von unten: Gedankenstrich vor „unsere“.
- „ 44, 9. Zeile von oben: „liegen.“ hinter „Knochenmarkspfröpfe“.
- „ 46, 12. Zeile von unten: „24“ statt „2“ (Stunden).
- „ 48, 10. „ „ „ : Komma vor „meist“.
- „ 51, 6. „ „ „ : „ausgedehnte“.
- „ 52, 2. Zeile von oben: „auch“ statt „nur“.

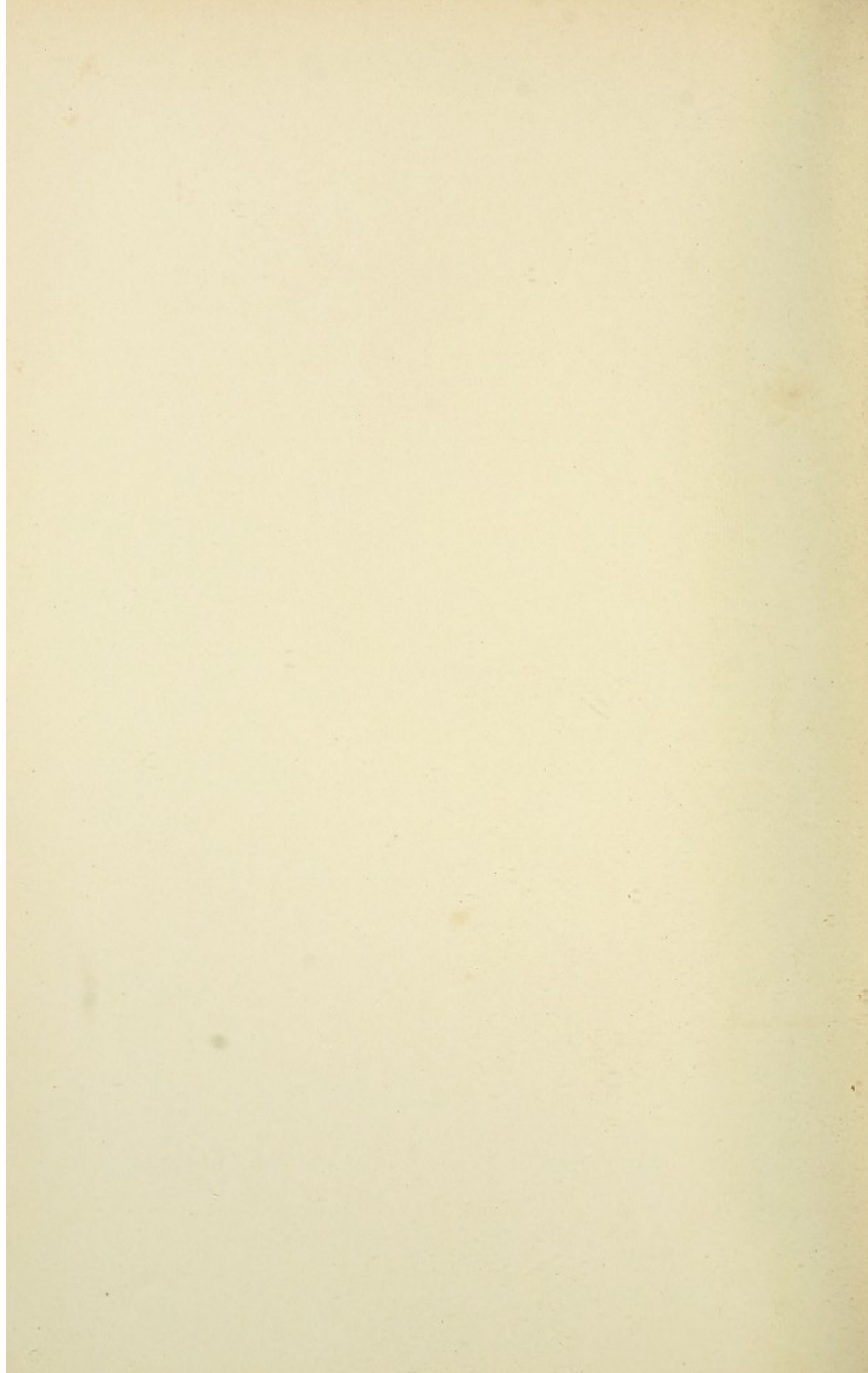
- Seite 52, 8. Zeile von oben: Komma vor „die“.
- „ 54, 6. „ „ „ : Punkt statt des Fragezeichens.
- „ 57, 4. „ „ „ : „Wachstumshemmnisse“.
- „ „ 5. „ „ „ : „benachbarten“ statt „mangelnden“.
- „ 60, 10. Zeile von unten: „Befund. Degenerationserscheinungen . . .“
- „ 61, 12. „ „ „ : „geschrumpfte“ statt „verschleppte“.
- „ 63, 18. „ „ „ : „zweifeln“ statt „bezweifeln“.
- „ 67, 14. „ „ „ : „Partikel“ statt „Zellen“.
- „ „ 12. „ „ „ : „von denen erwachsener Tiere“.
- „ „ 9. „ „ „ : Komma vor „mit“ zu streichen.
- „ 69, 18. Zeile von oben: „die **letztere** Ansicht“ statt „die Ansicht“.
- „ 70, 5. Zeile von unten: Punkt statt Komma hinter „kommen.“
- „ „ 2. „ „ „ : „auch“ zu streichen.
- „ 72, hinter „Fig. 35 etc.“ zu streichen: „Fig. Vergr.“
- „ „ „ „Fig. 39“: „Fig. **40**“ statt „Fig. **38**“.
- „ 78, 5. Zeile von oben: „kurz“ statt „kur“.
- „ 82, 24. „ „ „ : „Brutschrank“ statt „Blutschrank“.
- „ 86, 1. Zeile von unten: „schon“ statt „aus“.
- „ „ 2. „ „ „ : „aus“ statt „schon“.
- „ „ 8. „ „ „ : „**4.**“ statt „5. Abhandlung“.
- „ 88, 6. „ „ „ : „beschränkteres“ statt „beschränkters“.
- „ „ 2. „ „ „ : „Volumeinheit“ statt „Volumenheit“.
- „ „ „ „ „ : „Reagensglas“ statt „Regensglas“.
- „ „ 1. „ „ „ : „daraus“ statt „darauf“.
- „ 103, 6. Zeile von oben: „geht“ statt „gsht“.
- „ „ 7. Zeile von unten: zwischen „Beweis“ und „geliefert“ ist „**dagegen**“ einzufügen.
- „ 119, 13. Zeile von oben: „**Heerde**“ statt „Meerde“.
- „ „ 5. Zeile von unten: „Femoralis“ statt „Femorales“.
- „ 127, 8. Zeile von oben: makroskopisch“ statt „mikroskopisch“.
- „ 133, 1. „ „ „ : nach „rechtfertigen“ Komma zu setzen.
- „ 150, 5. und 9. Zeile von oben: „makroskopisch“ statt „mikroskopisch“.
- „ 153, 12. und 17. Zeile von unten: „ „ „
- „ 154, 16. Zeile von oben: „virulentem“ statt „virulenten“.
- „ 156, 15. „ „ „ : „antitoxischen“ statt „antiseptischen“.
- „ 165, 19. Zeile von unten: „kann“ statt „können“.
- „ 166, 15. Zeile von oben: „Kernembolien“ statt „embolien“.
- „ „ 18. „ „ „ : hinter akut „:“ statt „;“.
- „ „ 5. Zeile von unten: „weitem“ statt „weiten“.
- „ 168, 21. „ „ „ : „wohl“ statt „woh“.
- „ 169, 9. Zeile von oben: „war“ statt „waren“.
- „ 171, 17. „ „ „ : „war“ statt „waren“.
- „ 174, 9. „ „ „ : „Schwangere“ statt „Schwangeren“.



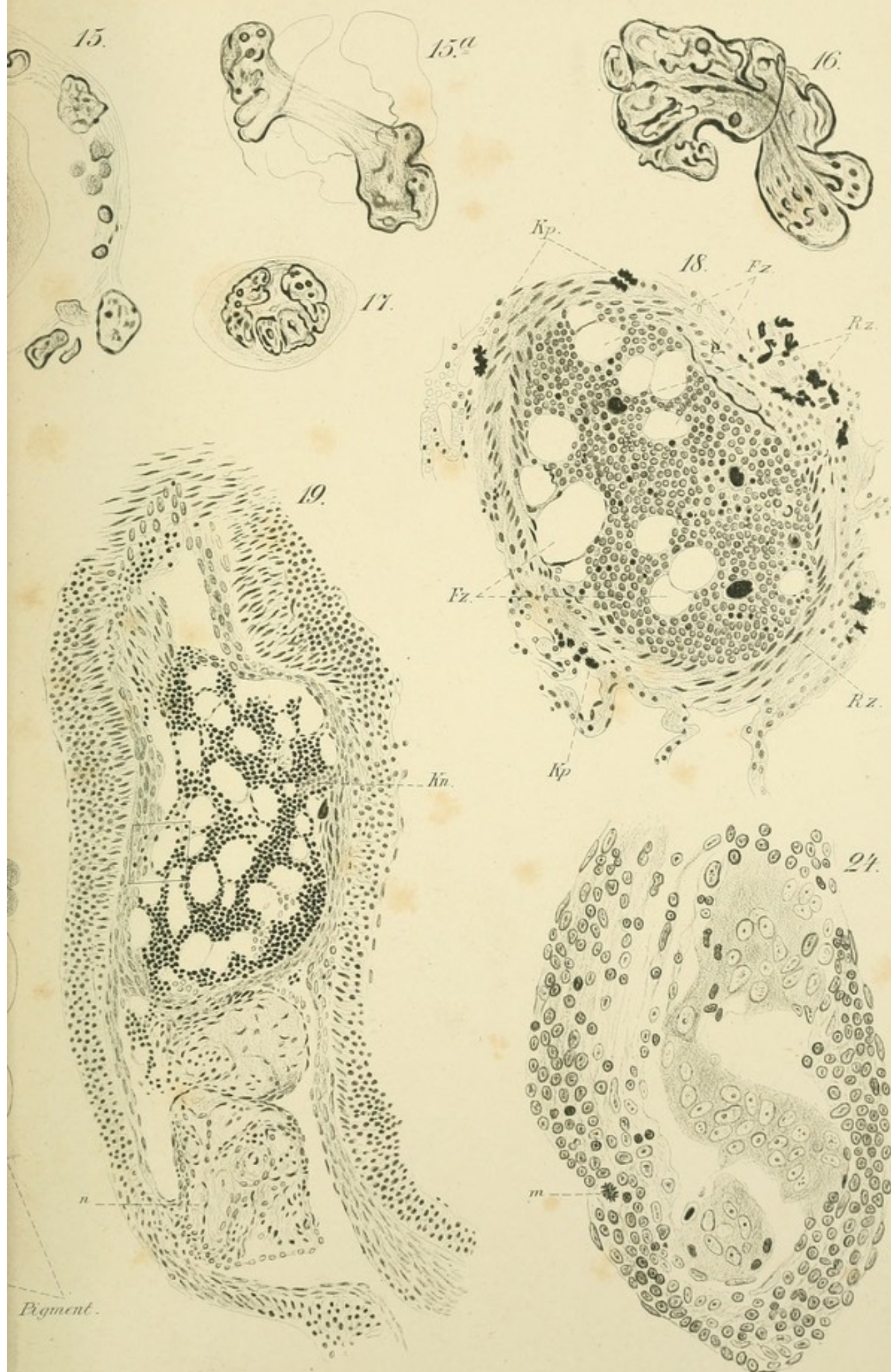


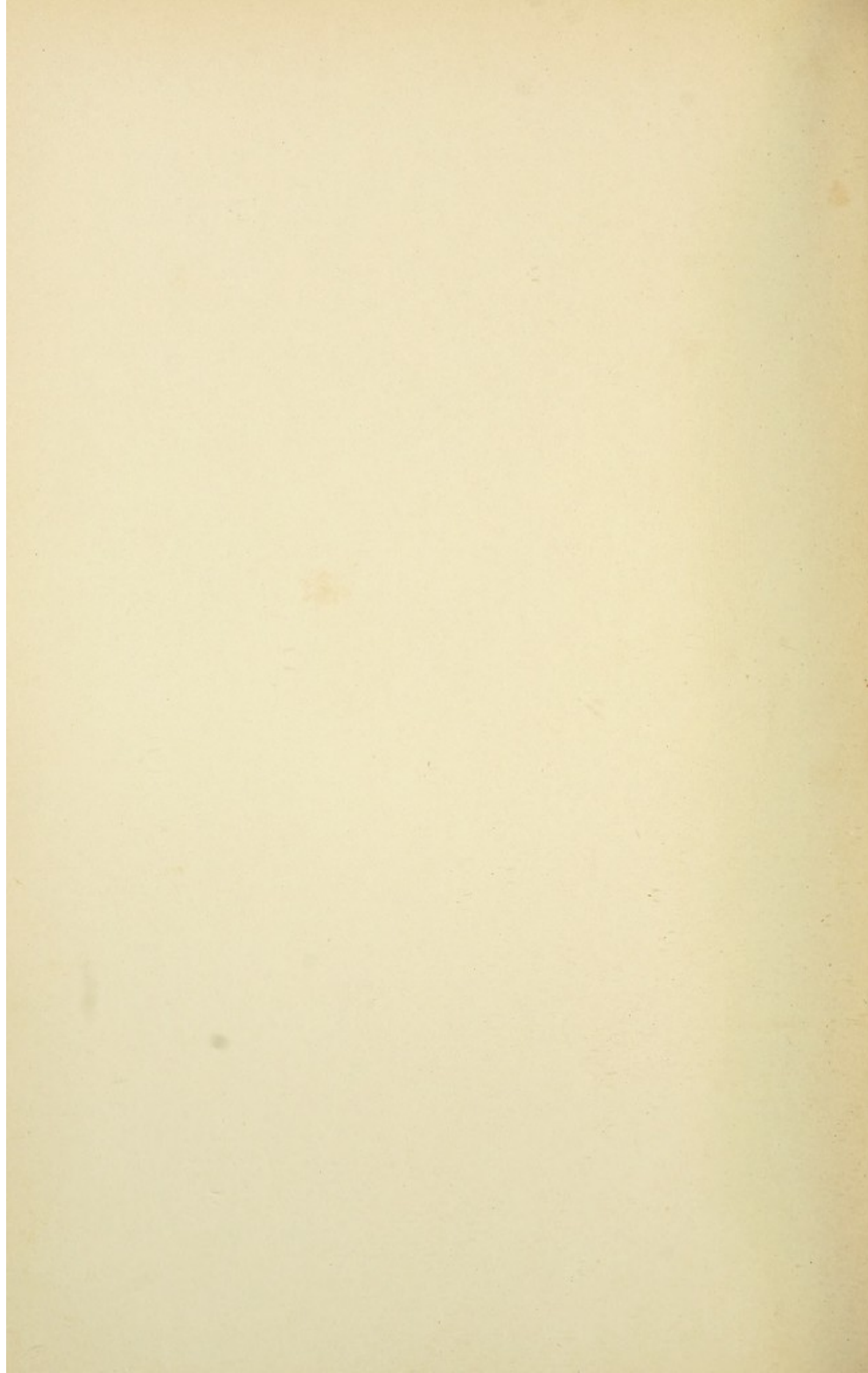


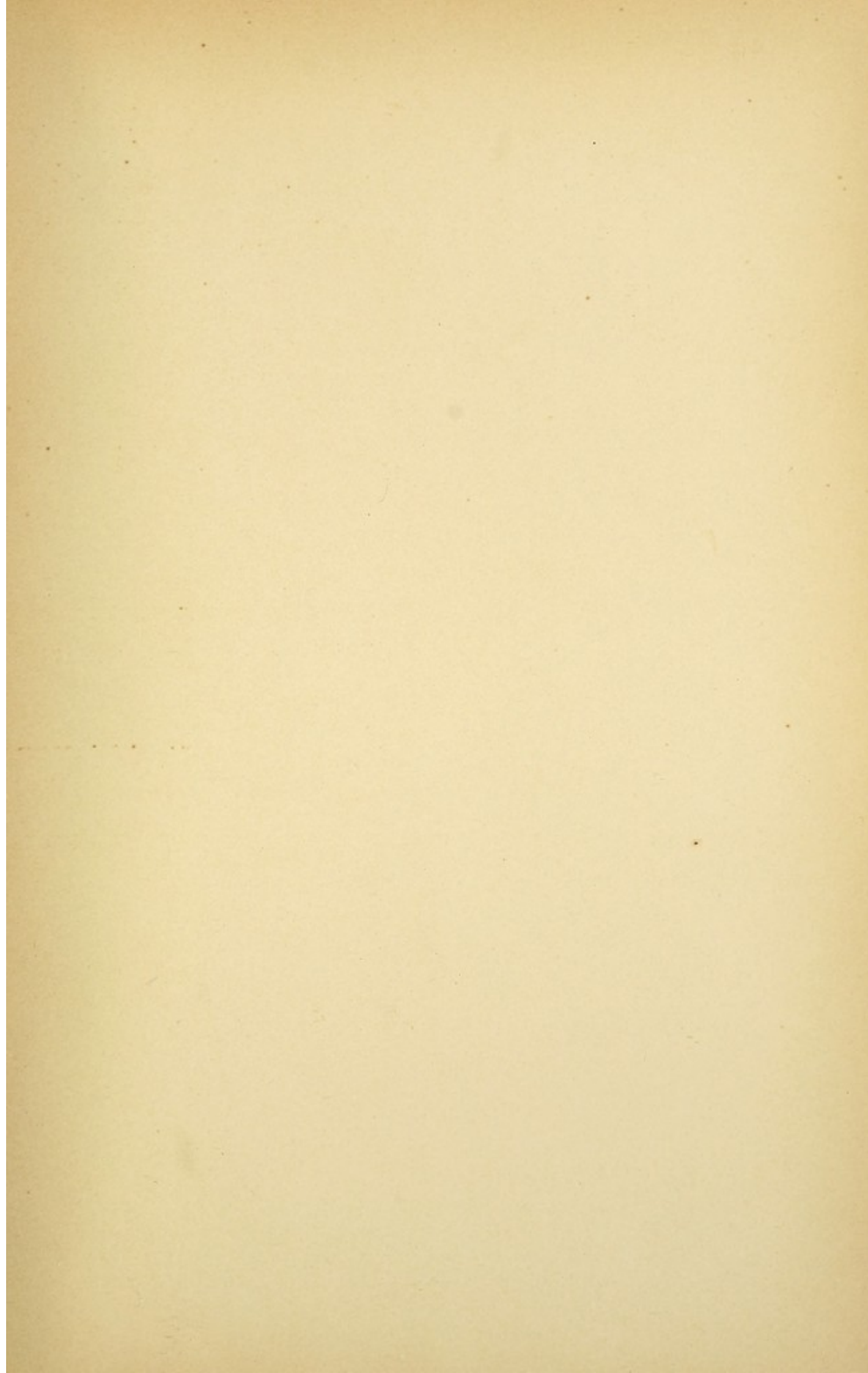




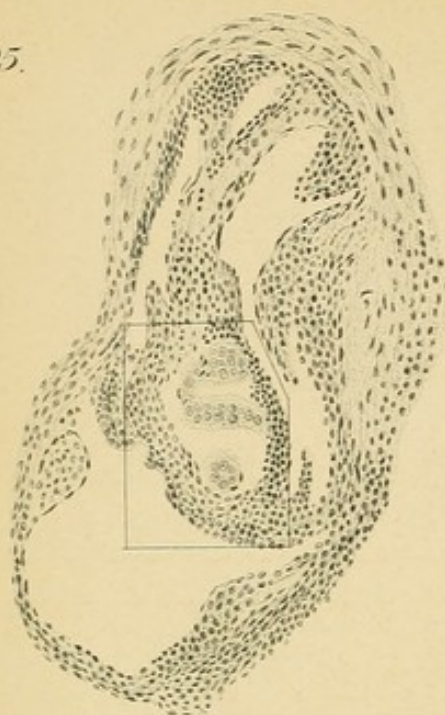








25.

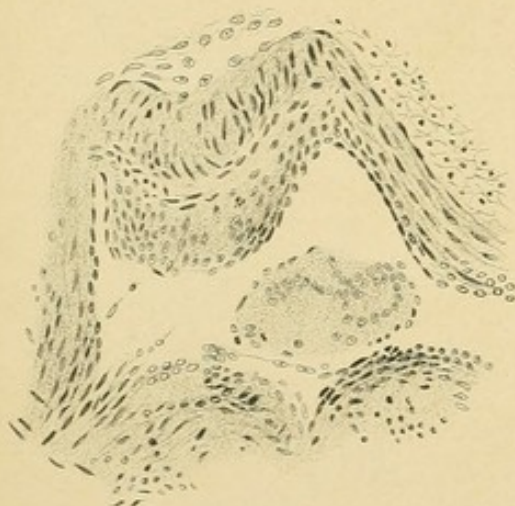


(4 u. 5.)

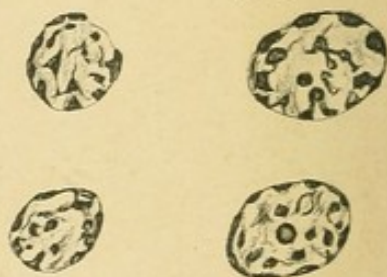
30.



26.



31.



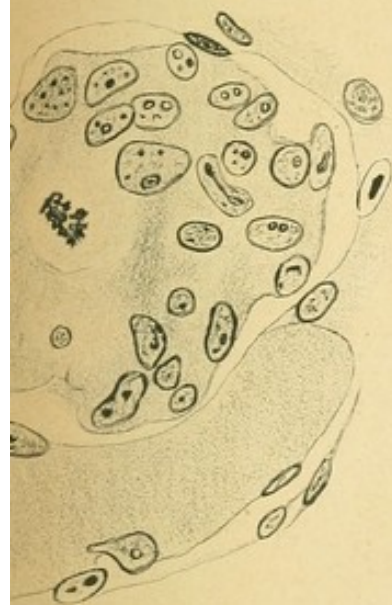
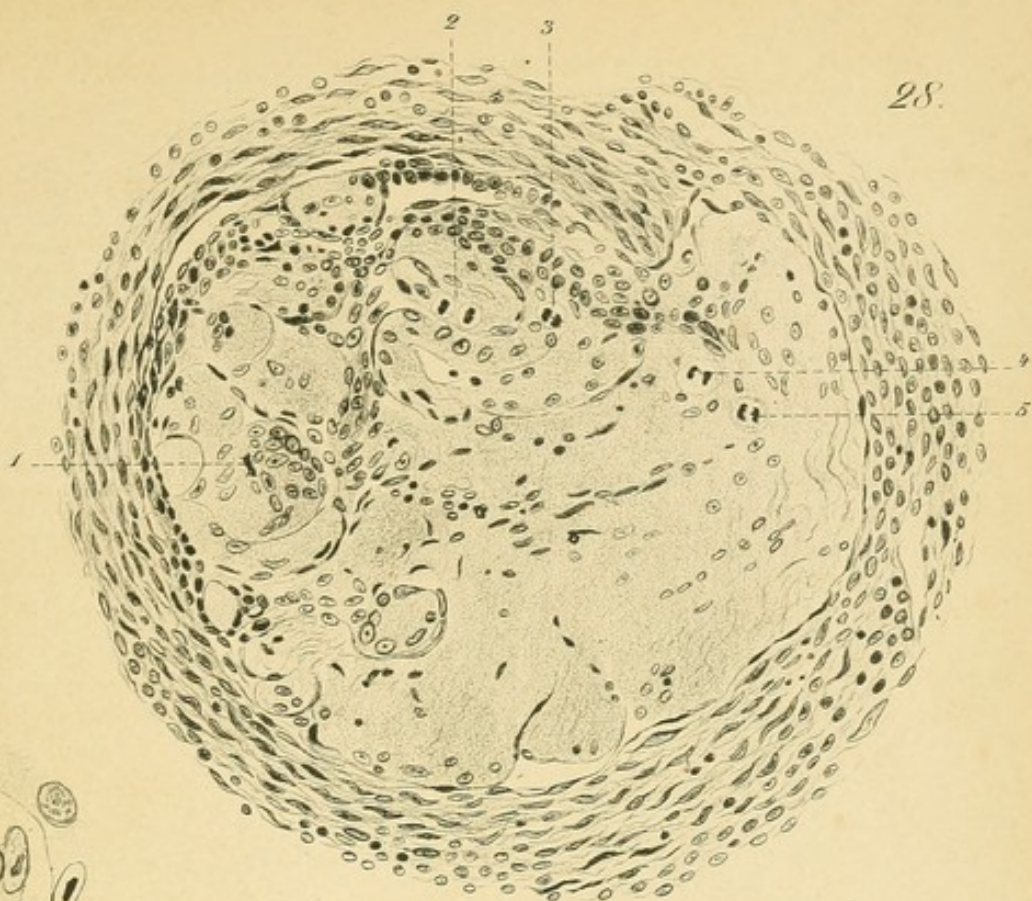
34.



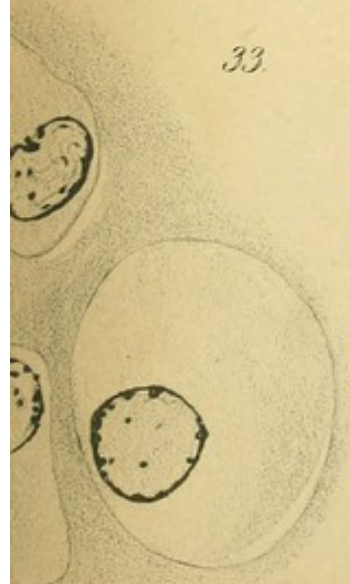
32.



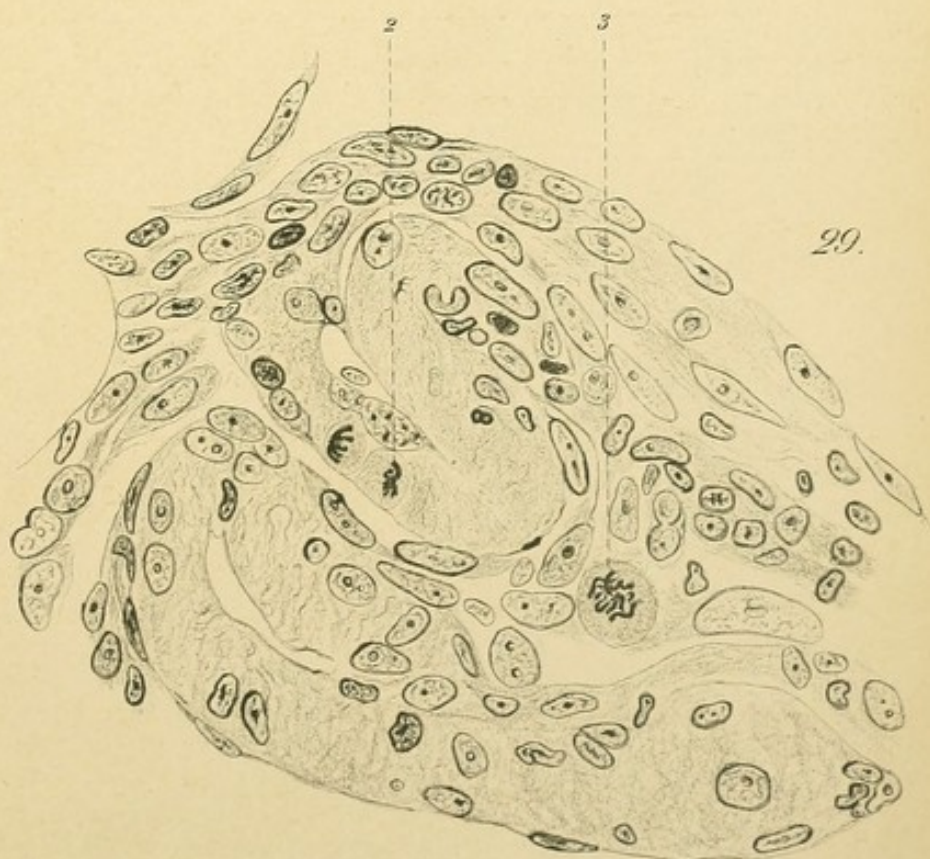
28.

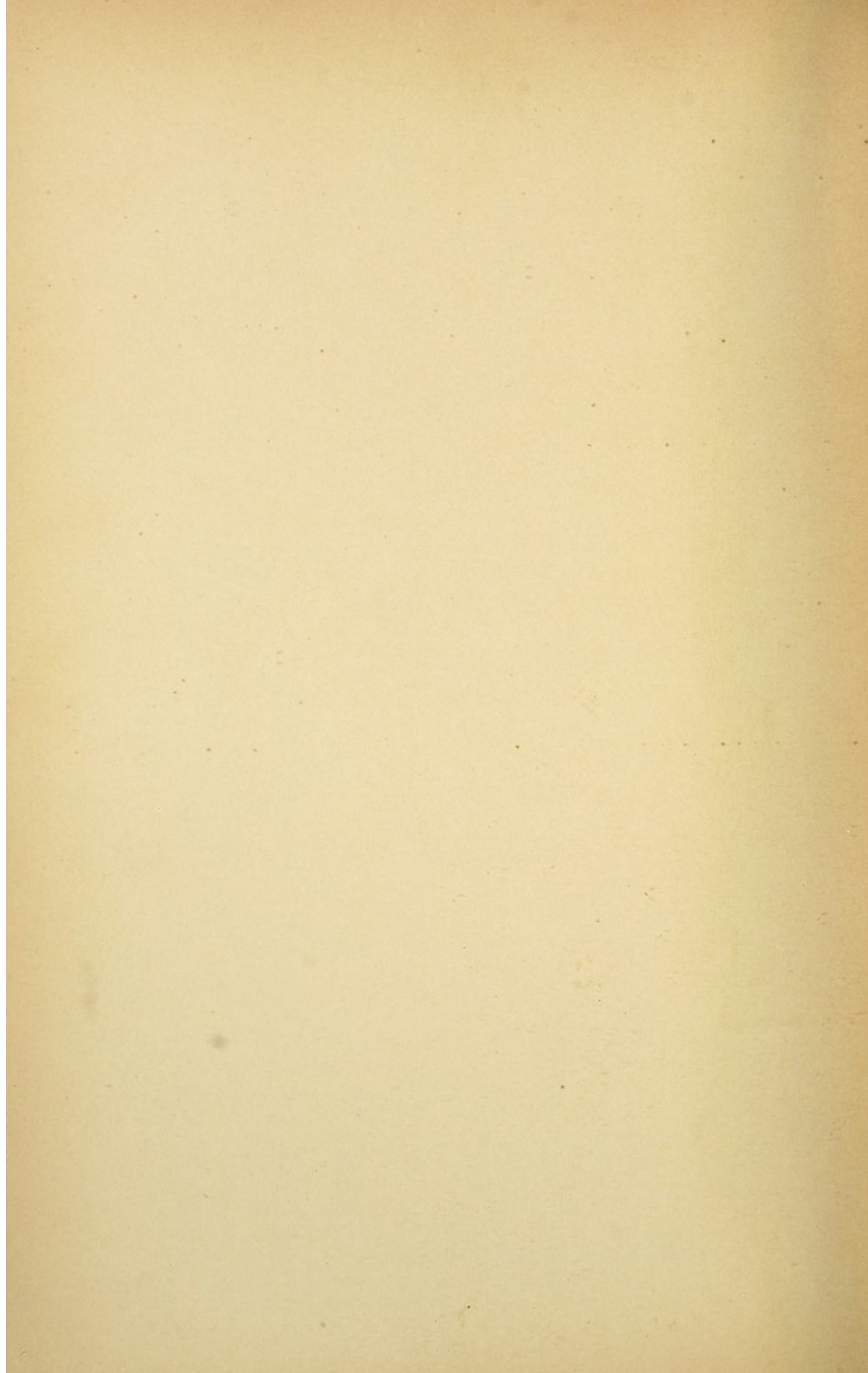


33.

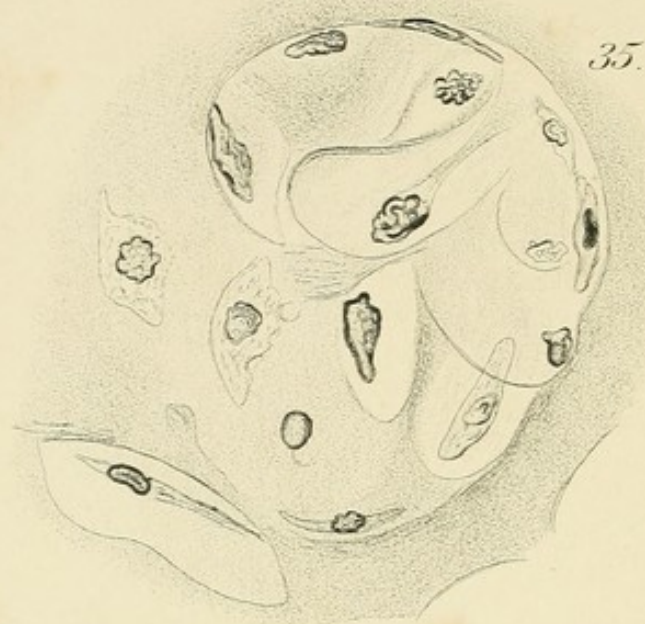


29.

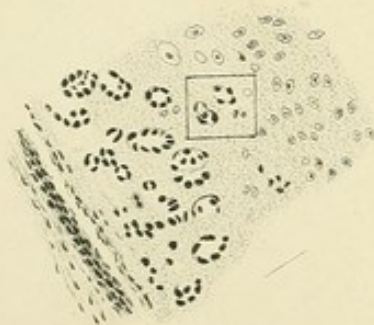








40.



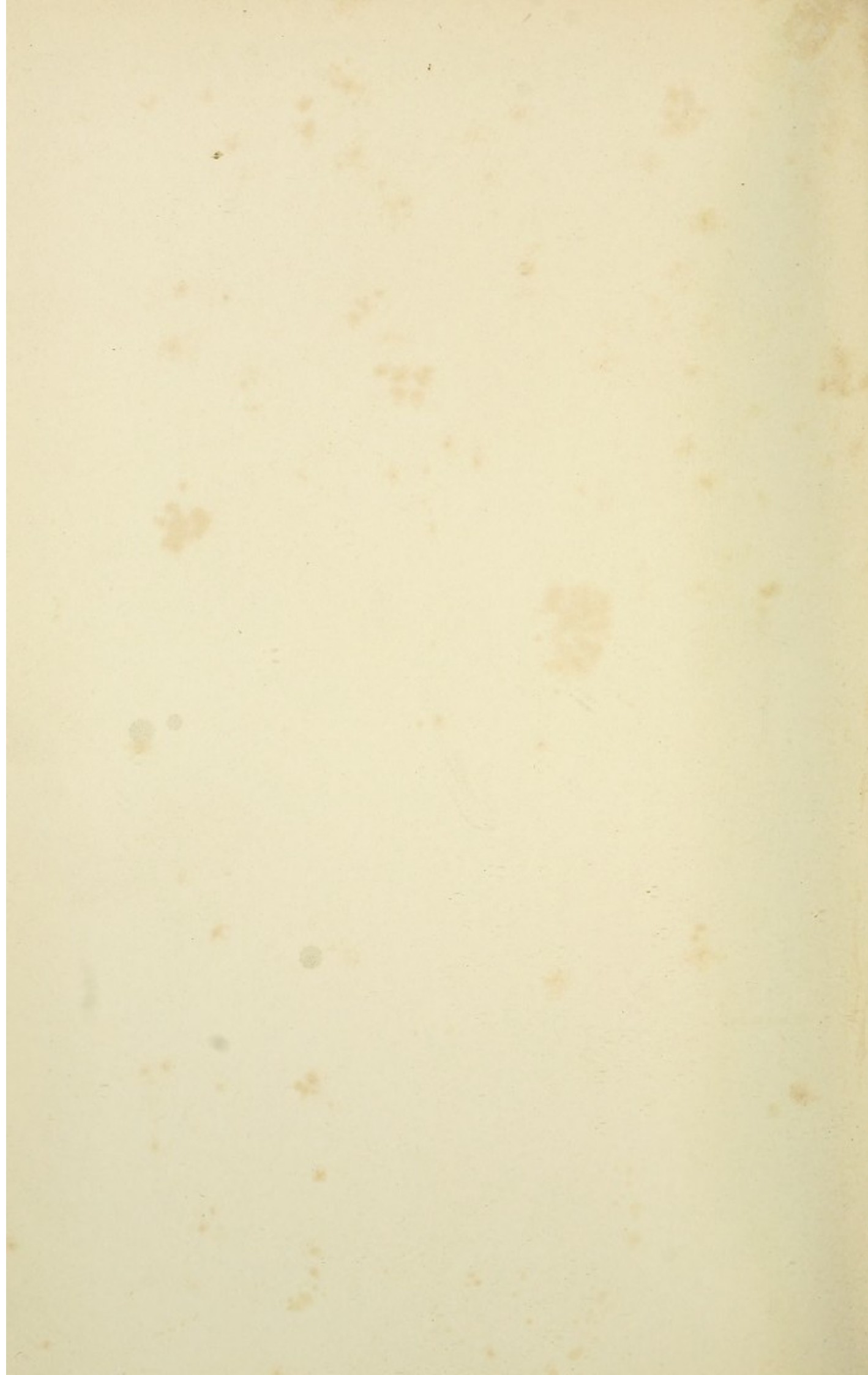
37.

38.

36.

42.

43.



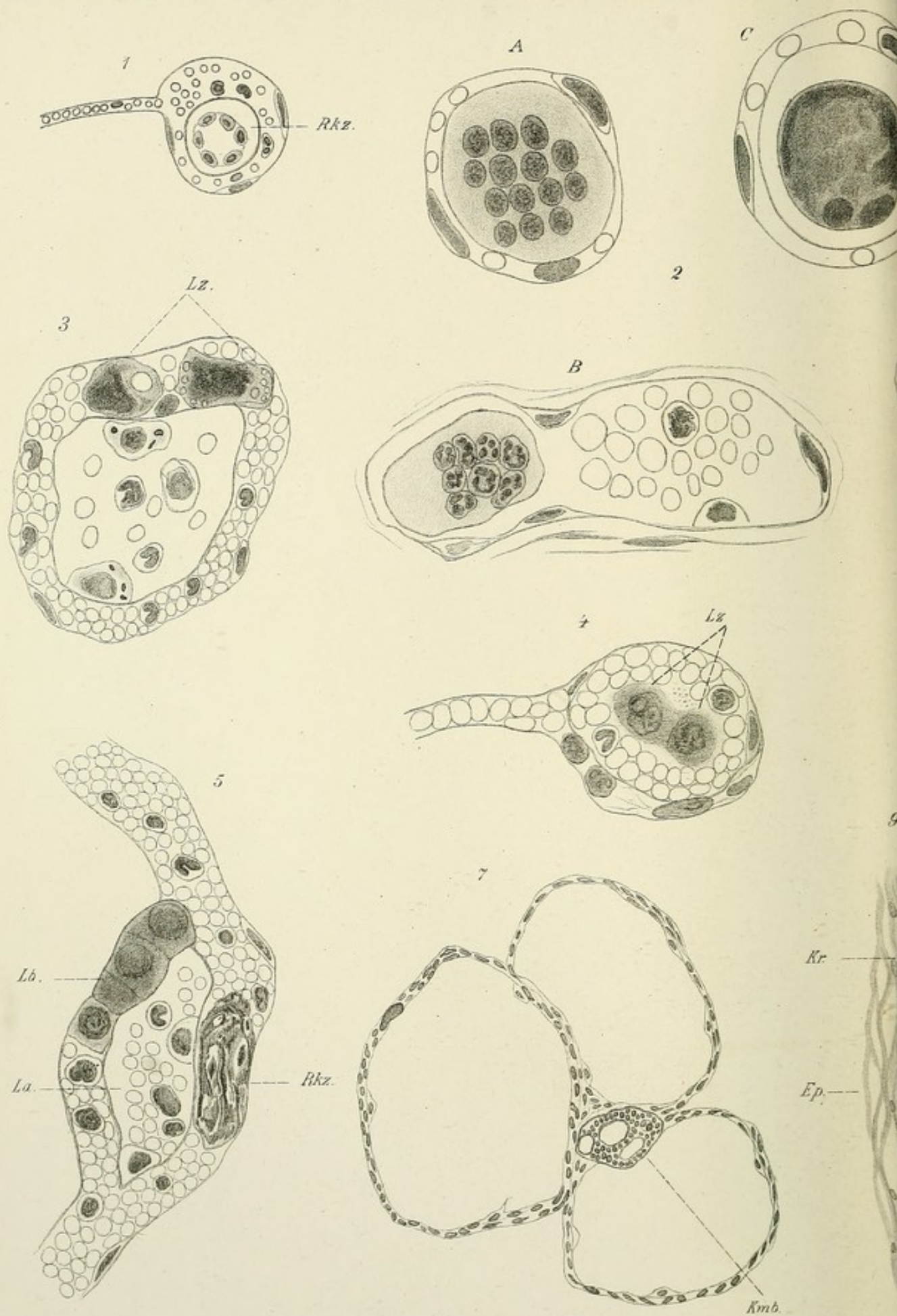
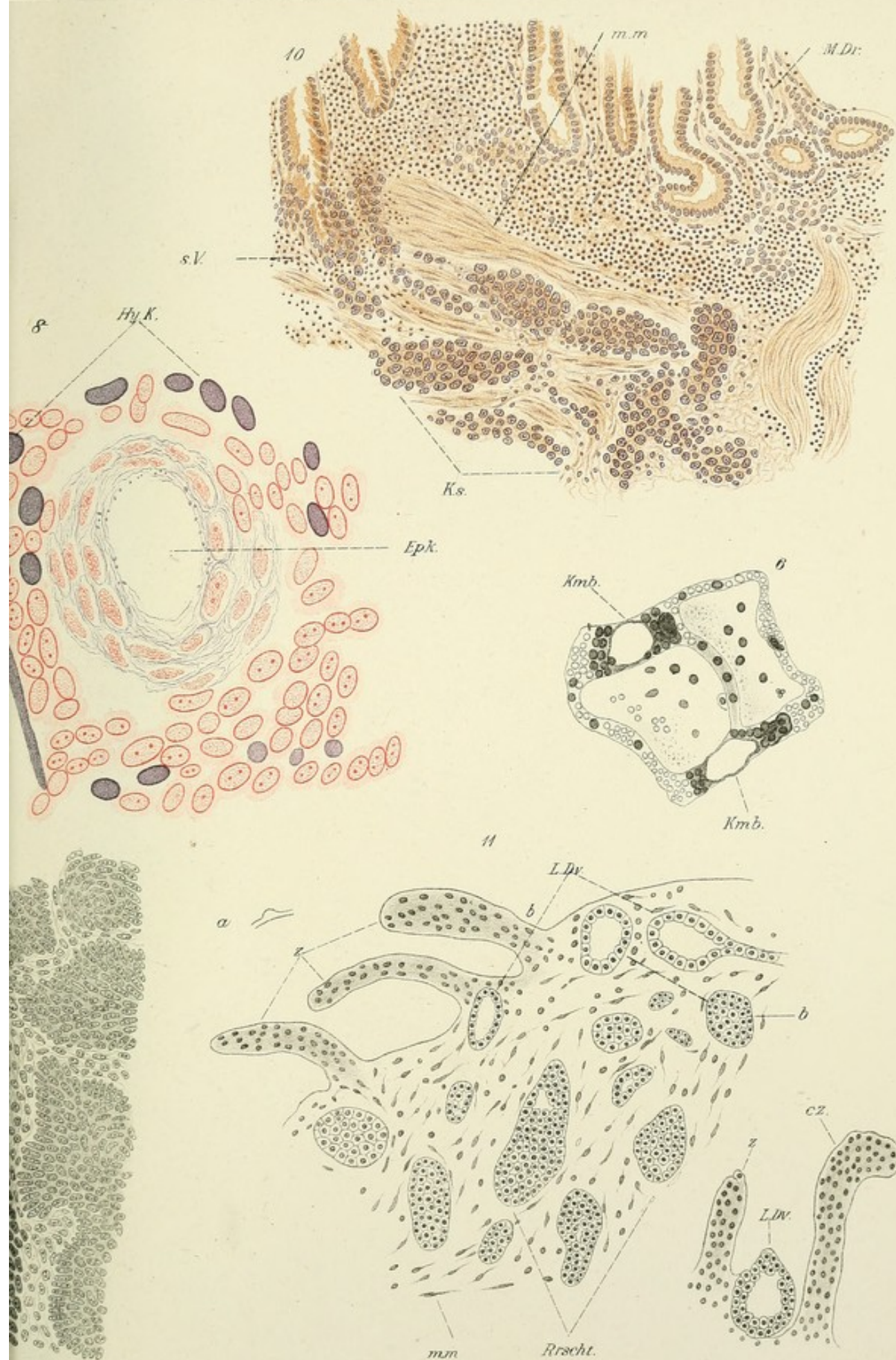
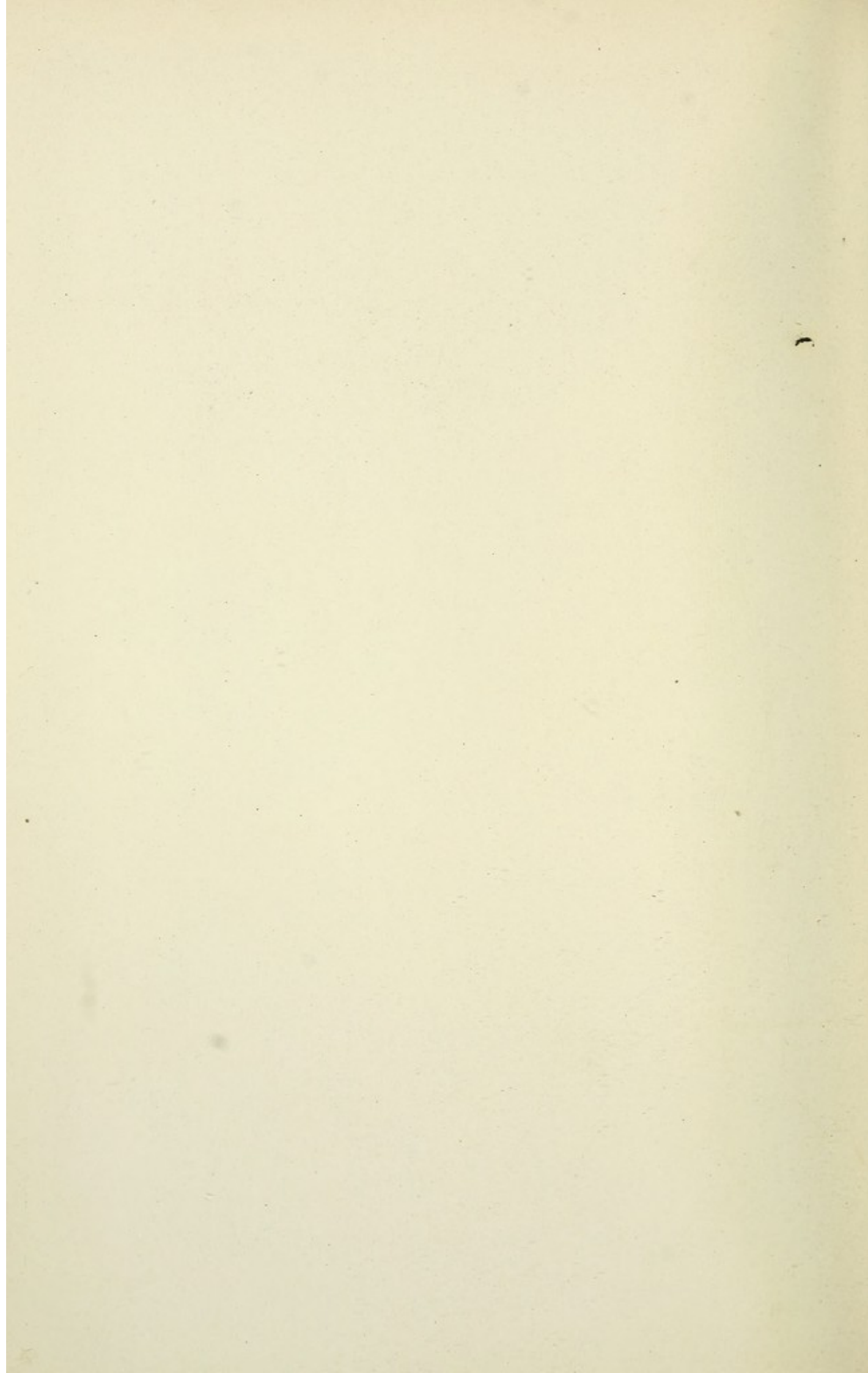
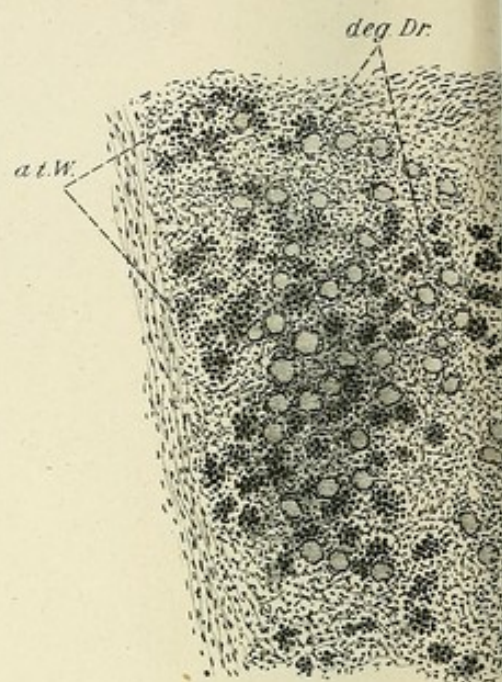
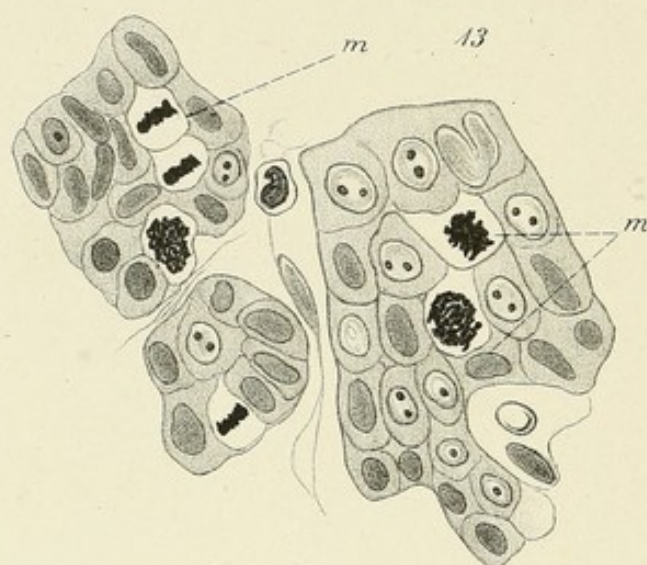


Fig. 1-8, 11 O. Lubarsch
Fig. 9 u. 10 Paula Gunther del.









14

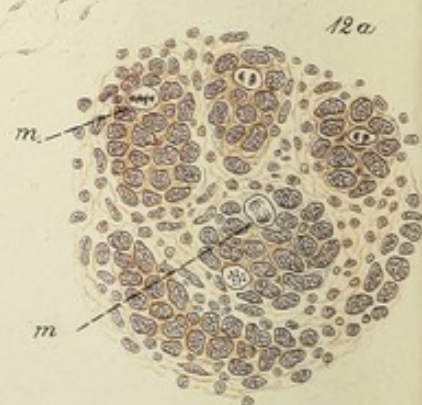
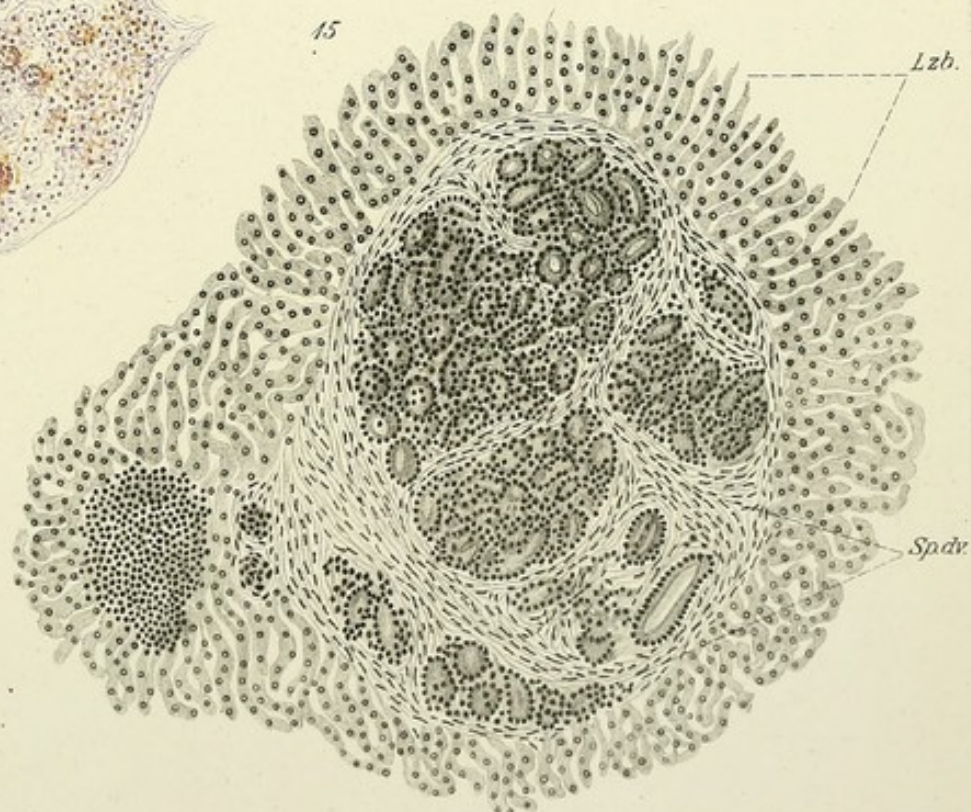
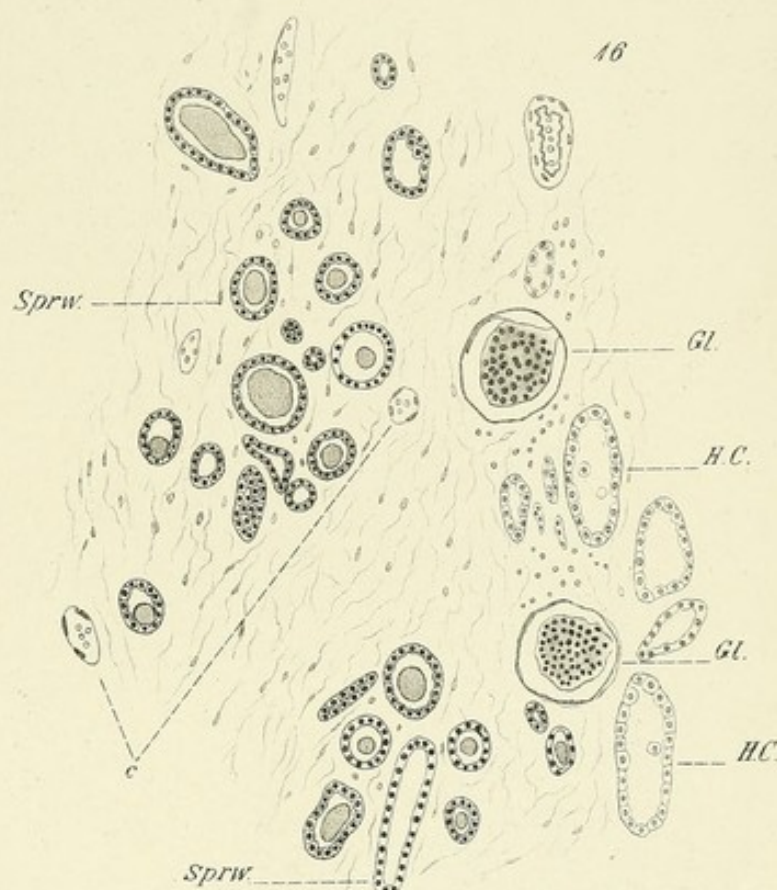
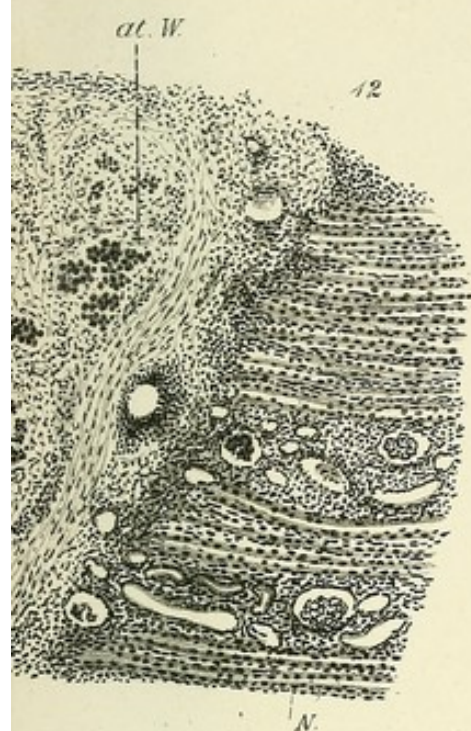
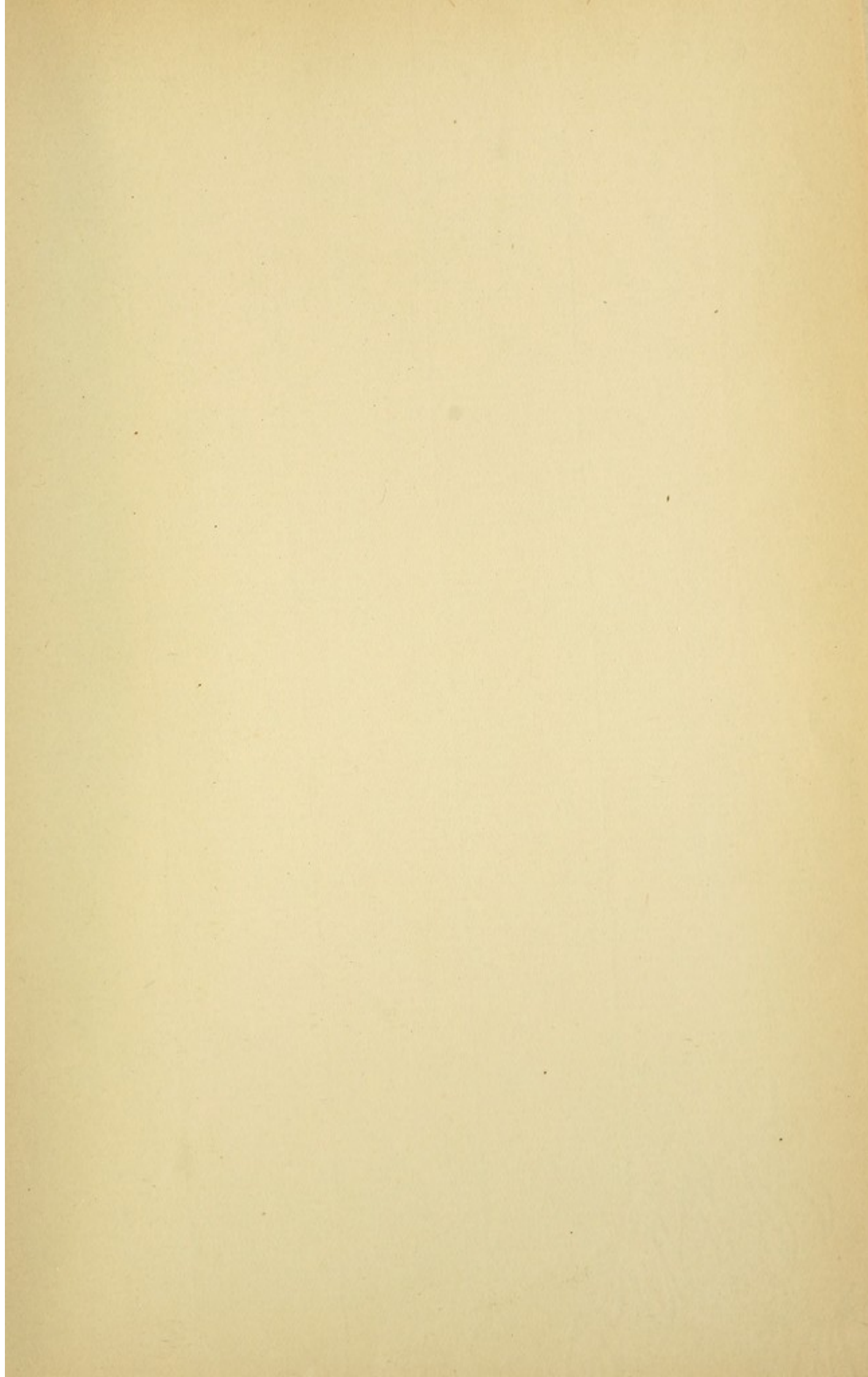
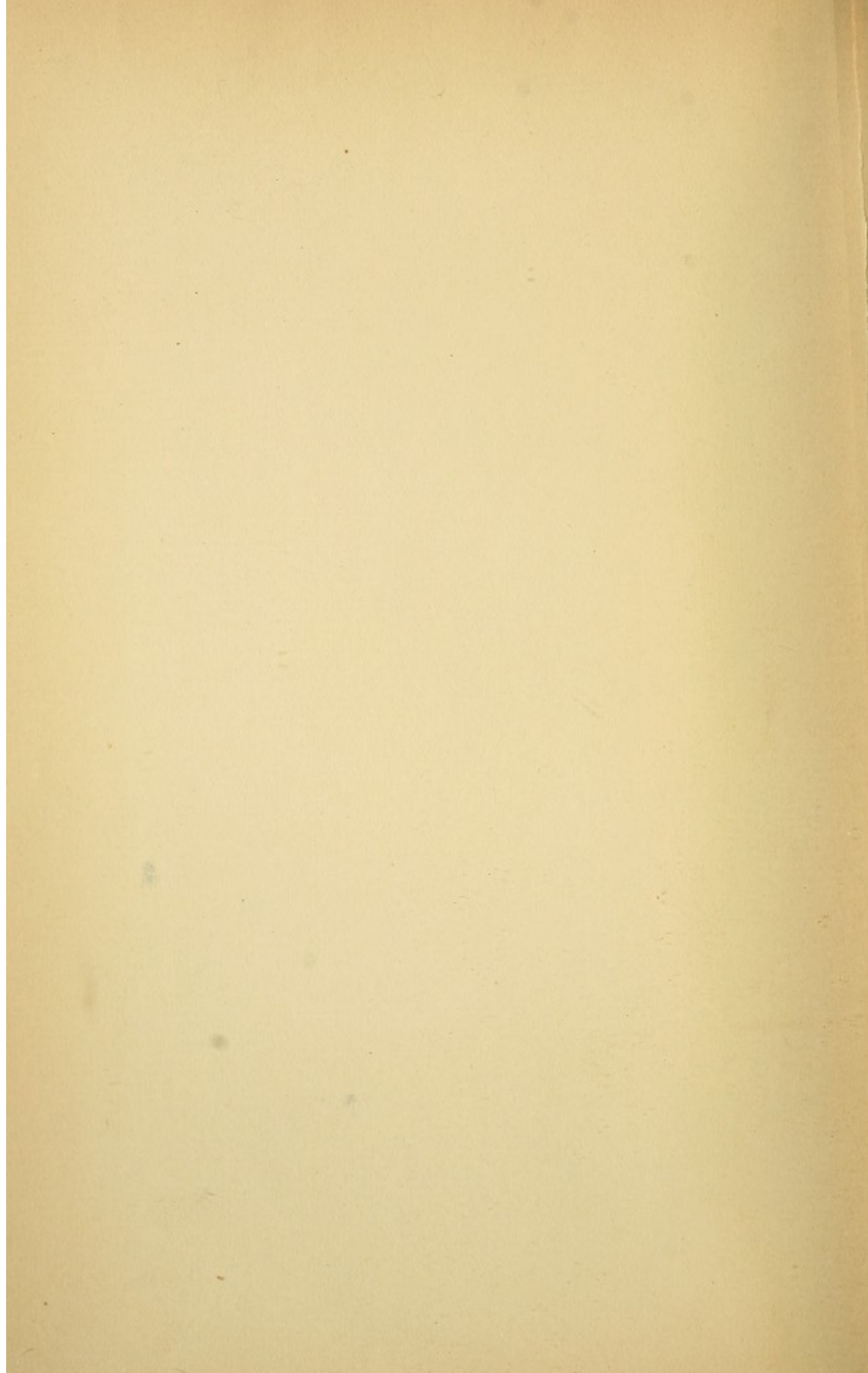


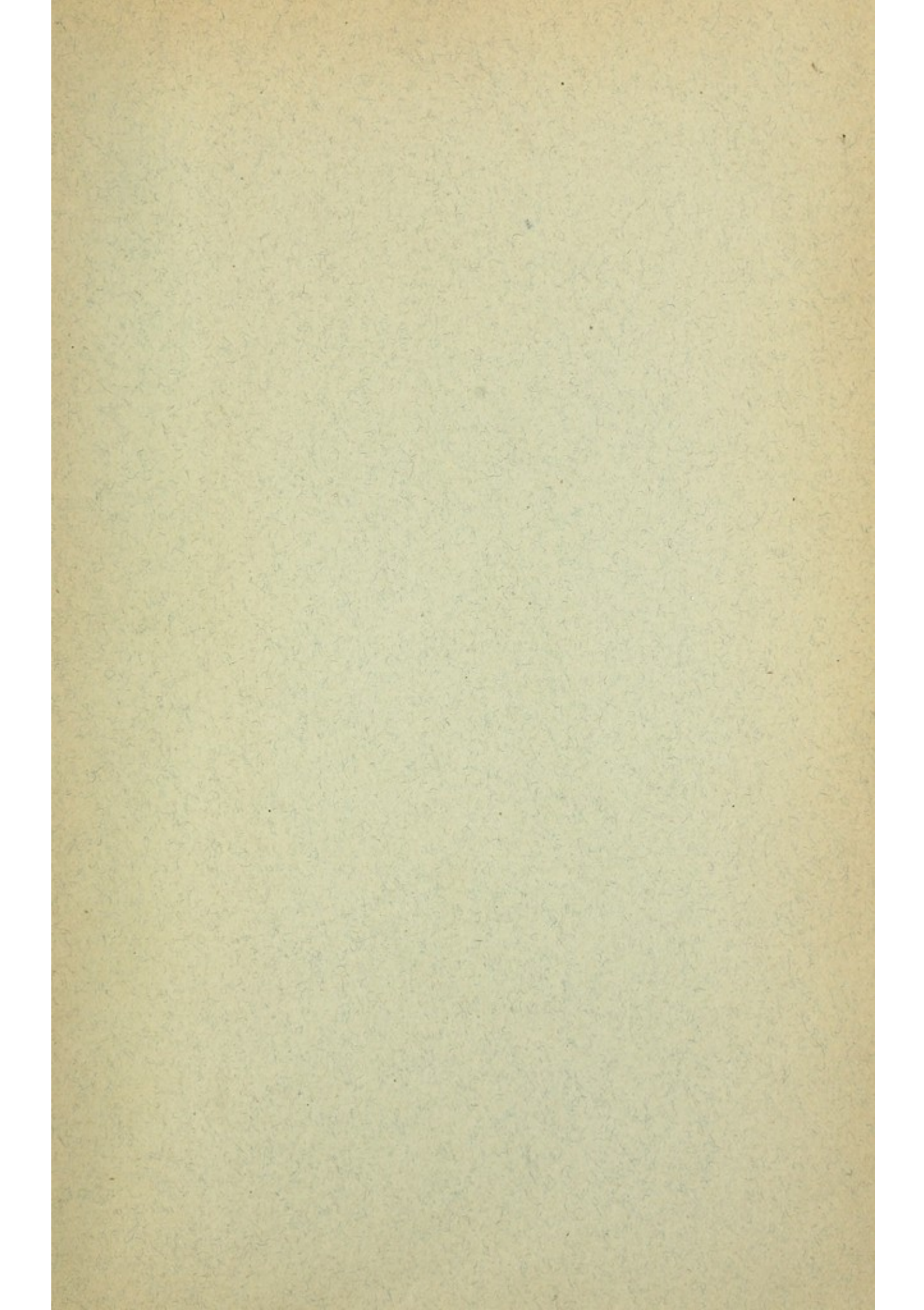
Fig. 13, 14, 16 O. Lubarsch
Fig. 12, 12a, 15, 17 u. 18 Paula Günther del.

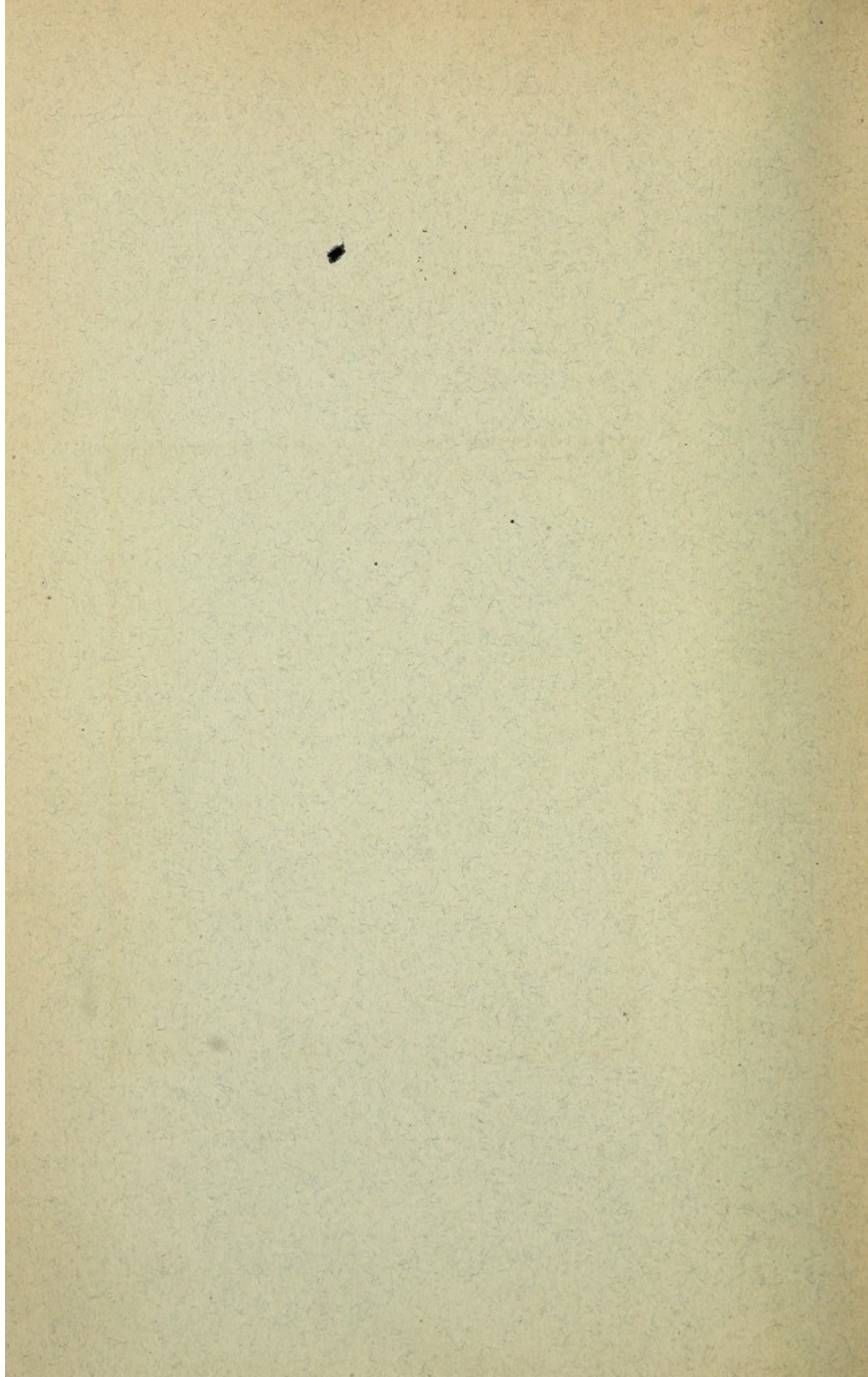














0055749240

DATE DUE

