I.

Über regenerative und blastomatöse Gewebsbildung.

Von

Dr. med. C. S. Engel, Berlin.

Die Frage, welche Beziehungen zwischen den atypischen Zellen der malignen Tumoren und den embryonalen bzw. fötalen Zellen bestehen, ist, seitdem C o h n h e i m seine Theorie aufgestellt hat, eine vielumstrittene geblieben. Sie wäre leichter zu lösen, wenn die Gewebszellen in den verschiedenen Stadien der tierischen und menschlichen Entwicklung deutlichere morphologische Unterschiede erkennen ließen als sie wirklich erkennen lassen. Für die Charakterisierung und Rubrizierung der typischen Regenerationszellen bestehen ähnliche Schwierigkeiten.

Da atypische Zellen auch im Blute angetroffen werden, und da die Entwicklung dieser Zellformen in den Blutbildungsorganen wegen ihres charakteristischen Aussehens verhältnismäßig leicht verfolgt werden kann, glaube ich, daß eine Betrachtung der typischen und atypischen Regenerationsverhältnisse des Blutes auch für die Beurteilung der entsprechenden Zustände bei den anderen Geweben von Nutzen sein kann. Die Ergebnisse, welche bei der kritischen Untersuchung der Blutbildung gewonnen werden, können dann *mutatis mutandis* auf die anderen Gewebe übertragen werden.

Wenn wir uns zunächst mit der normalen Blutregeneration beim Erwachsenen beschäftigen, so ist bekannt, daß die kernlosen roten Blutkörperchen durch Verlust des Kerns der im Knochenmark gebildeten Normoblasten entstehen. Die kernlosen Erythrozyten sind also die ausdifferenzierten reifen Blutzellen, sie können mit anderen reifen, ausdifferenzierten Zellen, z. B. den Epidermiszellen, den oberflächlichen Epithelzellen der Schleimhäute, den Drüsenepithelien, vielleicht auch mit den oberflächlichen Lymphozyten der Lymphknoten verglichen werden.

Die unter normalen Verhältnissen im Knochenmark verbleibenden Normoblasten sind die Keimzellen der roten Blutkörperchen, das rote Knochenmark der spongiösen Knochen sowie das der Epiphysen der langen Röhrenknochen das normale typische Keimgewebe derselben. Dabei ist zu bedenken, daß die Normoblasten des Knochenmarks zwar Keimzellen sind, jedoch nicht den embryonalen, sondern höchstens den fötalen zugerechnet werden können, da sie sich im Knochen-

mark ja erst bilden können, wenn bereits ein Knochengewebe vorhanden ist. Das geschieht im dritten bis vierten embryonalen Lebensmonat. Die Knochenmarksnormoblasten sind also, nach der R. Hertwig'schen Nomenklatur, organotyp, nicht zytotyp, sie sind typische Organzellen, deren Proliferationstrieb den Beschränkungen unterliegt, denen Organzellen im Gegensatz zu Keimzellen der jüngsten Embryonalzeit — zytotypen Zellen — unterworfen sind. Die erythropoetischen Keimzellen des Knochenmarks sind also zwar weniger differenziert als die Erythrozyten des zirkulierenden Blutes, sie sind aber differenzierter als die embryonalen Blutkörperchen, welche im Blute bereits in den ersten Lebenswochen vorhanden sind, d. h. zu der Zeit, bevor ein Knochenmark überhaupt gebildet ist.

Den organotypen Normoblasten des Knochenmarks sind deshalb die Keimzellen der anderen Gewebe vergleichbar, aus denen sich während des extrauterinen Lebens differenzierte Funktionszellen entwickeln. In der Haut sind es die Zellen der Schleimschicht, in den Schleimhäuten mit geschichtetem Epithel die untersten, am wenigsten differenzierten, in der Nähe der Gefäße liegenden Zellen derselben, in den Lymphknoten die Zellen der Keimzentren. Auch diese Keimzellen sind typische Organzellen und unterscheiden sich, da sie postfötalen Organen angehören, wesentlich von den auf niedrigster Differenzierungsstufe stehenden Embryonalzellen der betreffenden Gewebe. Auch diese organotypen Keimzellen sind zwar differenzierter als die Embryonalzellen, aus denen sie ursprünglich hervorgegangen sind, also etwa als die Zellen der Keimblätter, sie sind jedoch weniger differenziert als die betreffenden Funktionszellen, die aus ihnen entstehen. Verfolgen wir diese Erwägungen über Keimzellen und Funktionszellen bei den verschiedenen Geweben weiter, dann stößt die Trennung derselben bei denjenigen Schleimhäuten, welche, wie die des Darmkanals, ein nur einschichtiges Epithel führen, auf Schwierigkeiten. Dasselbe ist der Fall bei den die Gefäße auskleidenden einschichtigen Endothelmembranen. Bei diesen ist weder aus der Lage, welche die Zellen einnehmen, noch aus ihrer Form zu erkennen, welches die weniger differenzierten Keimzellen und welches die ausdifferenzierten Funktionszellen sind. Gewissermaßen einen Übergang von den geschichteten Epithelien zu den einschichtigen bilden in dieser Hinsicht die tubulösen und azinösen Drüsen, da bekanntlich aus den Zellen der Ausführungsgänge, die dann als Keimzellen dienen, funktionierende Drüsenzellen werden können. Diejenigen Zellen der einschichtigen Epithelien, welche gleichzeitig Funktionszellen und Keimzellen sind, manifestieren ihre letztere Eigenschaft nur, wenn sie besonders gereizt werden. Dann gehen sie aus dem ausdifferenzierten Zustande der reinen Funktionszelle auf den der weniger differenzierten eigentlichen Keimzelle zurück, nehmen gewöhnlich eine andere Form an und zeigen Mitosen, sie bleiben jedoch stets organotyp, indem sie den Grenzen unterworfen bleiben, welche ihnen durch ihre Zugehörigkeit zu einem postembryonalen Organ gezogen sind.

Auch bei den Parenchymzellen der inneren Organe ist es bekanntlich meist nicht möglich, die Keimzellen von den Funktionszellen zu trennen. Dasselbe

gilt für die verschiedenen Formen des Bindegewebes, dessen verschiedene Keimzellen ebenfalls erst deutlich werden, wenn aus irgendeinem Grunde eine erhöhte Regenerationstätigkeit einsetzt. Offenbar sind diejenigen Bindegewebe, die ausgereiften, in denen das charakteristische Protoplasmaprodukt fertig gebildet ist, wie es z. B. beim elastischen Bindegewebe oder beim Knochengewebe der Fall ist. Während aber, wie wir oben gesehen haben, bei der Bildung des Knochenmarks eine bestimmte Zeit der embryonalen Entwicklung angegeben werden kann, in welcher es reif ist, ist eine derartige Festsetzung der Zeit bei anderen Geweben, wie beim Knochengewebe, nicht möglich. So verknöchert das Schlüsselbein des Menschen schon in der siebenten Woche des embryonalen Lebens, während eine Anzahl anderer Knochen erst im extrauterinen Leben reif ist. Die die Knochen des Beckengürtels verbindende Knorpelmasse wird beim Menschen sogar erst zur Zeit der Pubertät von definitivem Knochen ersetzt. Wenn also die organotypen Keimzellen des Schlüsselbeins sich bei der Regeneration oder Entzündung entdifferenzieren, dann kann der Rückschlag bis in die früheste Embryonalzeit zurückgehen, ohne daß die Knochenzellen ihren organotypen Charakter verlieren, während die Knochenkörperchen, welche beim Erwachsenen um die Gelenkpfanne des Beckens herumliegen, bereits zu Knorpelzellen zurückgehen müßten, wenn sie auf das Entwicklungsstadium zurückkehren wollten, in welchem sie sich noch im 10. Lebensjahre befunden haben.

Besonders schwierig ist die Beurteilung der organotypen Entdifferenzierung solcher Gewebe, welche, wie das fibrilläre Bindegewebe oder das Knorpelgewebe, sowohl ausdifferenziertes Dauergewebe als auch weniger differenziertes Übergangsgewebe sein können. Namentlich gilt dies für das Schleimgewebe, welches nach der Geburt nur im Nabelstrang vorkommt, das jedoch der Vorläufer für alle Bindegewebe ist. Dazu kommt, daß es beim Menschen durch regressive Metamorphose bei der schleimigen Entartung entsteht, und bei niederen Tieren während des ganzen Lebens, also als ausdifferenziertes Dauergewebe, bestehen bleibt. In ähnlicher Weise, wie es den Zellen nicht immer angesehen werden kann, ob sie weniger differenzierte Keimzellen oder ausdifferenzierte Dauerzellen sind — so daß sie also bei gleichem Aussehen verschiedene Eigenschaften haben können —, könnten ganze Gewebe, wie das fibrilläre Bindegewebe, verschiedene Eigenschaften besitzen, deren Verschiedenheit objektiv nicht erkannt werden kann.

Wie leicht auf der einen Seite und wie schwer auf der andern organotype Keimzellen eines Gewebes von den dazugehörigen Funktionszellen getrennt werden können, beweist auch das ganz verschiedene Verhalten der weißen Blutkörperchen. Während die im Knochenmark gebildeten neutrophilen Myelozyten als Keimzellen der neutrophilen Leukozyten des Blutes ohne Widerspruch allseitig anerkannt werden, während in gleicher Weise die einkernigen eosinophilen Zellen des Knochenmarks als unreife, die mehrkernigen Eosinophilen des Blutes als reife Zellen angesprochen werden, ist einem Lymphozyten nicht ohne weiteres anzusehen, ob er eine reife, ausdifferenzierte Dauerform oder eine weniger differenzierte Keimzellen-

form vorstellt. Denn auch die Größenunterschiede der Lymphkörperchen sind so wechselnd, daß aus der Größe allein kein sicherer Schluß auf den Reifungszustand dieser Zellen gezogen werden kann.

Kehren wir nach diesen Ausführungen zu der regelmäßigen Erneuerung roter Blutzellen beim gesunden Menschen zurück, dann müssen wir zuerst auf den Unterschied hinweisen, der im Aussehen des Diaphysenmarks des Erwachsenen und des Neugeborenen besteht.

Bekanntlich hat der Erwachsene außer in den kurzen und spongiösen Knochen vornehmlich in den Epiphysen der langen Röhrenknochen rotes, normoblastisches Mark, während beim Neugeborenen wie beim Fötus — etwa vom 4. fötalen Lebensmonat ab — das ganze Knochenmark rot ist. Die kernhaltigen roten Blutzellen sind auch hier Normoblasten. Das Verhältnis zwischen rotem und Fettmark der Diaphysen ist beim Erwachsenen jedoch nicht immer dasselbe, es schwankt, wahrscheinlich je nach dem Bluterneuerungsbedürfnis des Individuums, indem bei zunehmendem Bedürfnis das meist gelbe Diaphysenmark sich in rotes umwandelt.

Erleidet das Individuum eine starke Blutung, dann geht, was auch experimentell bei Tieren beobachtet werden kann, das Fettmark der Diaphysen wieder in rotes Mark über. Der Blutverlust, wahrscheinlich der dadurch entstandene, plötzlich einsetzende Sauerstoffmangel mit der darauf folgenden Kohlensäureüberladung, wirkt also als spezifischer Reiz gerade auf die das Sauerstoffbedürfnis auch unter normalen Verhältnissen regulierenden hämoglobinbildenden Zellen. Dieser spezifische Reiz betätigt sich als ein die Blutbildung verstärkender Reproduktionsimpuls, durch den in der Wirkung erreicht wird, daß das ausgereifte Diaphysenmark auf den Zustand des weniger reifen fötalen Markes zurückversetzt wird. Bei dieser „Fötisierung“ des Knochenmarks behalten aber die kernhaltigen roten Blutkörperchen ihre Normoblastengröße bei, sie bleiben typische Knochenmarksnormoblasten, sie werden nicht große Embryonalzellen, sie nehmen also nicht die Form und die Eigenschaften an, welche die Blutkörperchen zurzeit besitzen, wenn das Knochenmark noch nicht gebildet ist. Die durch den einmaligen, verstärkten Reproduktionsimpuls entstandenen Knochenmarksnormoblasten sind also medulläre, organotype Zellen, nicht prämedullär und embryonal.

Als Folge dieser verstärkten Normoblastenreproduktion findet man dann im strömenden Blute eine allmähliche Zunahme der Zahl der normalen kernlosen roten Blutkörperchen. Diese sind also durch Kernverlust aus den vermehrten Normoblasten hervorgegangen. Daraus folgt erstens, daß der bestimmte Reiz die Blutneubildung nur eine kurze Strecke weit in der Richtung nach dem Embryonalstadium hin zurückzusetzen vermocht hat, zweitens, daß die neugebildeten hämoglobinhaltigen Keimzellen sich nicht in beliebiger Weise weiter entdifferenzieren konnten. Vielmehr sind sie gezwungen, einerseits auf Grund der ihnen durch Vererbung innewohnenden Eigenschaften, anderseits infolge der Wachstums- hemmungen von seiten ihrer organotypen Nachbarzellen, denen sie sich anpassen müssen, sich in derselben Richtung weiter zu entwickeln, die auch bei der normalen

Blutbildung die fötalen Normoblasten nehmen müssen: sie verlieren ihren Kern und werden kernlose, ins Blut übertretende rote Blutkörperchen.

Der starke Blutverlust wirkt also, um kurz zu rekapitulieren, in folgender Weise auf den Organismus: der spezifische Reiz trifft ein bestimmtes Organ — Knochenmark —, in diesem erleiden ganz bestimmte Zellen einen Rückschlag in das fötale Entwicklungsstadium, wobei sie organotyp bleiben. Nachdem der Stärke des Reizes durch Neubildung einer bestimmten Zahl von Keimzellen entsprochen ist, greift die normale prosoplastische Blutzellenentwicklung wieder Platz.

Wenn die Blutung nicht wiederkehrt, und das Blut seine normale Zahl von Blutzellen wieder besitzt — die offenbar dem Sauerstoffbedürfnis des Organismus parallel geht, — dann nimmt das Diaphysenmark auch wieder seine Gelbfärbung an.

Besteht, wie bei häufiger wiederkehrendem Blutverlust, etwa infolge eines Magengeschwürs, eine zunehmende Herabsetzung der Blutzellenzahl, dann kann das Diaphysenmark beständig rot, d. h. normoblastisch bleiben. Das gleiche ist der Fall, wenn wegen anderer chronischer Krankheitszustände die Zahl der roten Blutzellen im Blute beständig herabgesetzt ist. In diesen Fällen folgt also dem fortdauernden spezifischen Reiz eine dauernde Hyperplasie dieser organotypen Knochenmarksnormoblasten.

Mit diesen regenerativen Zuständen bei der Neubildung von Blut lassen sich nach meiner Meinung die regenerativen Prozesse vergleichen, welche durch Substanzverluste, Traumen oder entzündliche Zustände in den anderen Geweben angeregt werden. Während aber nach der allgemeinen Auffassung der Wachstumsreiz auf die proliferierenden Zellen direkt wirkt, indem, worauf zuerst *Virchow* hingewiesen hat, die Reizung zuerst eine passive Veränderung innerhalb der Zelle hervorruft, auf die dann, als aktiver Vorgang, die positive Leistung erfolgt, wollen *Weigert*, *Ribbert* und andere Autoren diesen direkten Reiz nicht gelten lassen. Nach ihnen ist die histogenetische Energie der Gewebe bei ausreichender Ernährung zur Herbeiführung hochgradigen Gewebswachstums völlig genügend. Nicht der Reiz auf die proliferierenden Zellen, sondern das Nachlassen oder die Aufhebung der Wachstumshemmungen — durch welche die Nachbarzellen die mit starker Proliferationskraft von vornherein schon ausgestatteten Zellen unter normalen Verhältnissen in Schranken halten — ist nach ihrer Ansicht für die Zellwucherung ausschlaggebend. Nach diesen Autoren wird das Gleichgewicht der Wachstumskräfte der miteinander in Proliferationskonkurrenz stehenden Zellen durch Atrophie, Verfettung oder destruierende Entzündungsprozesse aufgehoben, und dadurch den von diesen Schädigungen nicht getroffenen Zellen die Möglichkeit gegeben, ihre vorher im Zaume gehaltene Vermehrungsbestrebung zum Ausdruck zu bringen.

Von anderen Forschern wird jedoch auf den adäquaten Reiz das größte Gewicht gelegt. Nach *Borst* erfolgt bei der Degeneration die Neubildung entweder durch Vermehrung der betreffenden hochdifferenzierten Parenchymzellen selbst, oder sie geht, wie z. B. bei manchen Drüsen, in Gestalt der Produktion von Zellen von

seiten der Ausführungsgänge vor sich. Im ersteren Falle kehren nach ihm die sich vermehrenden hochdifferenzierten Zellen bei der Teilung auf einen (wenigstens morphologisch) weniger differenzierten Zustand zurück und differenzieren sich von da aus in einer den Mutterzellen entsprechenden Weise; im letzteren Falle wandeln sich, entsprechend dem Gange der embryonalen Entwicklung, weniger differenzierte Zellen in höher differenzierte um.

Ferner ist zu bemerken, daß auch von B o r s t den Wachstumswiderständen der Nachbarzellen ein großes, wenn auch nicht das ausschlaggebende, Gewicht beigelegt wird. Es ist verständlich, daß die Aufhebung von Hemmungswiderständen während der Embryonalzeit Zellen, auf welche der Zwang des Hineingehörens in ein bestimmtes Mosaik erst verhältnismäßig kurze Zeit eingewirkt hat, befähigt, sich vermöge der ihnen noch innewohnenden starken Proliferationskraft lebhaft zu vermehren. Und das um so mehr, als während der Embryonalzeit die charakteristischen Protoplasmaprodukte der einzelnen Zellgruppen noch nicht gebildet sind, und bekanntlich Ausbildung der Protoplasmaprodukte und Reproduktionskraft in umgekehrtem Verhältnis zueinander stehen. Nach der Anlage der Organe ändern sich jedoch die Verhältnisse. Die jugendliche Leistungsfähigkeit der Zellen richtet sich auf die Herstellung der den einzelnen Organen typischen Protoplasmaprodukte, was sich auch morphologisch durch erhebliches Geringerwerden der Zahl der Kernteilungsfiguren in den fertig ausgebildeten Zellen zu erkennen gibt. Nach der Durchführung der Differenzierung ist offenbar die innere molekulare Beweglichkeit dieser Zellen, soweit wenigstens die Reproduktionsfähigkeit in Frage kommt, starrer geworden. Zu beachten ist ferner, daß in den ausgereiften Organen und Geweben, wie in der Haut, neben den ausdifferenzierten Funktionszellen nicht ganz ausdifferenzierte Keimzellen vorhanden sind. Es findet also mit der Zunahme der Entwicklungshöhe des Organismus eine Arbeitsteilung auch in bezug auf die Reproduktion statt, die sich auf die Zellen eines und desselben Gewebes beschränkt. Die organotypen Keimzellen bilden gewissermaßen das Verbindungsglied zwischen den zytotypen, am wenigsten differenzierten Embryonalzellen und den ganz ausdifferenzierten Funktionszellen; ihre Reproduktionskraft ist, da sie Organzellen sind, unter normalen Verhältnissen erheblich geringer als die der der frühen Embryonalzeit zugehörigen Zellen. So hoch also die nachbarlichen Wachstumswiderstände innerhalb der Zellen der einzelnen Gewebe in Rechnung zu stellen sind, die durch den Wachstumsreiz angeregte Entdifferenzierung der getroffenen Zelle scheint doch das wesentlichste zu sein.

Für unsere Auffassung der normalen und pathologischen regenerativen Prozesse erscheint es erforderlich, auf die Ansicht B o r s t s, nach der die Vorgänge bei der regenerativen Neubildung sich nach zwei verschiedenen Modifikationen abspielen, noch mit wenigen Worten einzugehen. Nach meiner Meinung können beide Gruppen von Neubildungsvorgängen auf einen einzigen Modus zurückgeführt werden. In beiden Fällen geht doch die regenerative Neubildung von weniger differenzierten Keimzellen aus, auf die im ersteren Falle — nach B o r s t s

Ansicht — die hochdifferenzierten Parenchymzellen zurückkehren, während im zweiten Falle, entsprechend dem Gange der embryonalen Entwicklung, weniger differenzierte Zellen sich in höher differenzierte umwandeln. Um bei dem Beispiel der Drüsen, das B o r s t heranzieht, zu bleiben, so sind zwar, wie durch zahlreiche Tierversuche bekannt ist, die Epithelien der Ausführungsgänge an der Regeneration in hervorragendem Maße beteiligt, indem sie zur Bildung neuer Drüsenbläschen Veranlassung geben können. Die eigentlichen Drüsenzellen nehmen jedoch an der Zellregeneration ebenfalls teil, nur daß die Unterscheidbarkeit zwischen den mehr funktionierenden und den mehr als Keimzellen wirkenden Drüsenzellen, solange die letzteren sich in der Ruhe befinden, eine geringere ist als zwischen den Epithelien der Ausführungsgänge und den aus ihnen hervorgegangenen Sekretproduzierenden Zellen. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Ausbildung zu Zellen der Ausführungsgänge doch gleichfalls als Ausdifferenzierungsergebnis anzusehen ist, da einerseits die Ausführungsgänge und Drüsenbläschen aus denselben epithelialen Einstülpungen entstehen, anderseits bei den kurzen Drüsen, wie z. B. bei den L i e b e r k ü h n schen, die die Drüsenröhre auskleidenden Epithelzellen gleichzeitig als produzierende und ausführende Drüsenzellen funktionieren. Es ist außerdem zu beachten, daß die Zellen der Ausführungsgänge nicht m e h r den Typus von Embryonalzellen gewahrt haben als die anderen, das Drüsenorgan bildenden, reproduktionsfähigen Zellen, da ja auch die Zellen des Ausführungsgangs Organzellen sind, die freilich in den größeren Drüsen wegen der notwendig gewordenen Arbeitsteilung ein etwas anderes Aussehen und eine etwas andere Funktion erhalten haben. Also auch die Zellen der Ausführungsgänge müssen erst auf einen weniger differenzierten Zustand zurückkehren, wenn sie Zellen neu bilden sollen, auch sie sind also organotype Zellen, die sich unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht beliebig weit zurück — etwa zu ganz unreifen Embryonalzellen — entdifferenzieren können. Wenn demnach auch die Richtung, welche die embryonale Entwicklung nimmt, die gleiche ist wie diejenige, welche weniger differenzierte, jedoch schon einem Organ angehörende fötale Zellen nehmen — beide Richtungen sind prosoplastisch —, so kehren doch die Zellen der Ausführungsgänge bei typischer Regeneration nicht auf ein embryonales Entwicklungsstadium sondern nur auf ein fötales zurück. Damit stimmen dann aber die Drüsenzellen, die bei der Teilung ebenfalls von einem hochdifferenzierten Stadium in ein weniger differenziertes — doch stets noch organotypes — zurückkehren, mit den Reaktionsvorgängen der ersteren Gruppe überein, und die organotype Regeneration ist einheitlich in der Weise aufzufassen, daß die differenzierten Organzellen bei der typischen Regeneration auf das Stadium der weniger differenzierten, aber organotyp bleibenden Keimzellen des betreffenden Gewebes zurückkehren und nunmehr wieder, entsprechend ihrer erblichen Anlage, sich prosoplastisch zu hochdifferenzierten Funktionszellen entwickeln.

Für die Beurteilung der regenerativen Prozesse im Körper ist ferner noch zu berücksichtigen, daß die neugebildeten Zellen sich nicht immer streng nach dem

Muster ihres Muttergewebes richten. Das erklärt sich daraus, daß die regenerierten Zellen unter ganz anderen Verhältnissen prosoplastisch wachsen, als es ihre Mutterzellen bei der ersten Genese taten. Denn erstens wurde die Entwicklung der Mutterzellen bei ihrer ersten Differenzierung zu Organen durch gleichaltrige, denselben Entwicklungsbedingungen unterworfenen Fötalzellen orientiert — was ja bei der lokalen, späteren Regeneration nicht mehr der Fall ist —, zweitens tritt ein Bedürfnis für die Neubildung eines Gewebes nach Fertigstellung des Individuums nur dann ein, wenn eine neue Bedingung, wie Trauma, Verletzung, Entzündung oder dergleichen aufgetreten ist. Diese hat aber bei der ersten Genese noch nicht bestanden. Das Regenerationsprodukt ist deshalb, entsprechend den neuen Bedingungen, ein anderes als dasjenige, welches durch Zusammenwirken anderer Kräfte während der embryonalen und besonders der fötalen Entwicklung entstanden ist.

Dies zeigt sich namentlich bei denjenigen regenerativen Veränderungen, welche durch Entzündungsvorgänge hervorgerufen werden, ganz besonders bei den Infektionsgeschwülsten. Auch in diesen Fällen findet eine beschränkte Entdifferenzierung, und zwar nur bis zu organtypischen Keimzellen statt; auch diese nehmen dann vermöge ihrer ererbten Anlage ihre ihnen vorgeschriebene Entwicklungsrichtung wieder auf. Diese muß aber entsprechend der Spezifität und der Stärke der neuen Bedingungen von derjenigen der ersten Genese mehr oder weniger erheblich abweichen, erstens deshalb, weil die neuen Bedingungen nicht auf alle Zellformen eines bestimmten Gewebes in gleichem Maße reproduktiv einwirken, sondern zu einzelnen besondere Affinitäten zeigen, zweitens deshalb, weil die unter veränderten Umständen neugebildeten Zellen infolge der anderen Ernährungsverhältnisse oder durch bestimmte Gifte oder ähnliches veranlaßt in degenerative Bahnen gelenkt werden und absterben, wodurch die neugebildeten Nachbarzellen wiederum unter veränderte Bedingungen gelangen. Deutlich kann man diese Vorgänge bei der Bildung tuberkulöser Knoten verfolgen, die durch die Einwirkung des Tuberkelbazillus auf das an verschiedenen Zellformen so reiche Binde substanzgewebe entstehen. Während bei der ersten normalen, embryonalen Bindegewebsreifung das Auftreten und Verschwinden gewisser Zellformen bestimmten Grenzen unterliegt, übt das tuberkulöse Virus eine reproduktive Tätigkeit gerade auf die Riesenzellen aus. Durch den Tuberkelbazillus wird also eine einzelne Zellform in ähnlicher Weise bevorzugt wie etwa durch den Einfluß des Pneumokokkus auf das Knochenmark die neutrophilen Leukozyten oder durch die Stoffwechselprodukte mancher Parasiten des Menschen die eosinophilen Zellen im Knochenmark zur Proliferation angeregt werden. Das tuberkulöse Gift ist aber nicht in allen Fällen der Neubildung von Riesenzellen förderlich, es kann auch ein Granulationsgewebe gebildet werden, und zwar besonders dann, wenn infolge starker Giftigkeit der tuberkulöse Prozeß schnell verläuft, während Riesenzellenbildung gewöhnlich mit einer langsamer verlaufenden Entzündung zusammengeht. Mag nun aber die Bildung von Riesenzellen oder von Granulationszellen von den Tuberkelbazillen

angeregt werden, der Ausgang beider ist doch derselbe, nämlich die Nekrose. Im tuberkulösen Knoten haben sich also unter dem Einflusse des Tuberkelbazillus die normalen Bindegewebszellen zuerst so weit entdifferenziert, daß die darauf einsetzende normale prosoplastische Entwicklung in den typischen Bahnen des Muttergewebes hätte erfolgen können. Daß die Entwicklung von dem typischen Wege abgewichen ist, ist nur die Folge davon, daß die jungen, organotypen Bindegewebszellen durch das bakterielle Hindernis zur abnormen Bildung eines Gewebes genötigt worden sind, welches den neuen Bedingungen Rechnung trägt. Das Ergebnis ist die mangelhafte Ausreifung der Gewebe.

Bei den andern Infektionsgeschwülsten sind die Verhältnisse in vielen Beziehungen die gleichen.

Ein Rückgang auf die embryonale, zytotype Gewebsbildung ist also auch hier nicht eingetreten, sondern ebenfalls nur ein Rückschlag auf die organotypen Keimzellen.

Wie sehr eine wiederholte Wachstumsstörung auf die Gewebsneubildung störend einwirken kann, zeigt sich besonders bei niederen Tieren. So bildet sich bekanntlich, wie L o e b gezeigt hat, bei einer Seerose, wenn die Körperwand unterhalb des Mundes durch einen Schnitt geöffnet und das Verwachsen der Ränder künstlich verhindert wird, ein zweiter Mund. An dieser künstlichen Mundöffnung entwickeln sich aber auch noch durch Heteromorphose zahlreiche Tentakel, wie sie den eigentlichen Mund umranden. Also auch hier entdifferenziert sich zuerst das durch Schnitt verletzte Gewebe und reproduziert dann durch prosoplastische Differenzierung dasselbe Organ um die künstliche Öffnung, welches das Individuum um die natürliche gebildet hatte.

Aus diesen Ausführungen geht einerseits hervor, daß sich die typischen regenerativen Vorgänge des Blutes mit denen der anderen Gewebe sehr wohl vergleichen lassen, andererseits, daß die Infektionsgeschwülste dem Wesen nach mit den normalen regenerativen Zuständen übereinstimmen, daß die Abweichungen in ihrem histologischen Aufbau nur auf sekundäre Störungen von seiten der Krankheitsursachen zurückzuführen sind.

An die Hypertrophien, Hyperplasien, entzündlichen und infektiösen Neubildungen schließen sich die eigentlichen Geschwülste an, von denen diejenigen mit reifen Zellformen im großen und ganzen als die gutartigen, diejenigen mit unreifen Zellformen als die bösartigen angesprochen werden. Auch unter den Blutkrankheiten, bei denen in erster Linie das erythropoetische System erkrankt ist, gibt es eine Form, die durch eine Hyperplasie (dem Anscheine nach) reifer roter Blutzellen charakterisiert ist, das ist die Polyzythämie, und eine zweite, die durch reichliche Wucherung atypischer roter Blutzellen gekennzeichnet ist, das ist die perniziöse Anämie. In beiden Fällen enthält das Knochenmark rotes Mark, im ersteren Normoblasten, welche morphologisch den normalen Keimzellen der reifen Erythrozyten gleichen, im letzteren Falle große, hämoglobinhaltige Zellen, welche

unter normalen Verhältnissen weder im Blute noch im Knochenmark vorkommen und nur in der jüngsten Embryonalzeit die normalen Blutkörperchen sind.

Es soll nun im folgenden untersucht werden, in welcher Weise diese beiden Blutkrankheiten sich dem Wesen nach von den oben beschriebenen anämischen Zuständen unterscheiden, anderseits soll versucht werden sie mit den echten blastomatösen Neubildungen in Parallele zu setzen. Bevor jedoch auf diese beiden Blutkrankheiten näher eingegangen werden kann, muß erst die normale Blutbildung während der embryonalen und während der fötalen Entwicklungsperiode kurz skizziert werden.

Nach der allgemein herrschenden Auffassung erfolgt die erste Blutbildung im Mesenchym des mittleren Keimblattes. Hier bilden sich rot gefärbte Blutinseln, welche durch Zellstränge miteinander in Verbindung stehen. Diese erst massiven Zellzüge bekommen in der zentralen Partie ein Lumen, die dadurch frei werdenden zentralen Zellen werden zu den primitiven Blutkörperchen, die peripherischen zu Endothelien. Die ersten Blutzellen sind rote Blutkörperchen; sie sind beim Menschen etwa doppelt so groß wie die normalen des extrauterinen Lebens, sie sind kuglig, haben sämtlich einen Kern, der vielfach Mitose zeigt und besitzen ein Protoplasma, das in der frühesten Zeit stark polychromatophil, fast basophil ist — worauf auch *Schridde* hinweist —, so daß diese Zellen noch neuerdings, doch mit Unrecht, von *Maximow* als Lymphozyten angesprochen worden sind. Die Orthochromasie dieser Zellen nimmt mit dem Alter des Embryo beständig zu. Diese von mir seinerzeit als Metrozyten bezeichneten ersten roten Blutkörperchen bilden sich zuerst in den neu entstehenden Kapillaren und Blutsinus des ganzen Embryo, bereits bei einer Embryogröße von 1 bis 2 cm in den Kapillaren der Leber. Die lebhaft embryonale Blutbildung in der Leber findet also schon viele Wochen vor der erst im 3. und 4. embryonalen Lebensmonat einsetzenden Knochenmarksentwicklung statt. Vor der — erst bei einer Embryogröße von 12 bis 16 cm eintretenden — Knochenmarkserythropoiese sind also schon die großen, hämoglobinreichen, orthochromatischen, kernhaltigen Metrozyten und die gleichzeitig sich bildenden polychromatophilen Megaloblasten mit großem Kern vorhanden; sie werden vornehmlich in der Leber gebildet. Um den 2. embryonalen Lebensmonat herum nimmt auch die Pulpa der Milz in geringerem Grade an der Erythropoiese teil.

Für die Beurteilung der malignen Blutstörungen ist also von besonderer Wichtigkeit zu beachten, daß die typische Blutkörperchenbildung, d. h. diejenige, welche im Knochenmark stattfindet, erst nach der Ausdifferenzierung dieses Organs — aus dem embryonalen Bindegewebe, dem Knorpel- und dem Knorpelgewebe — einsetzt. Dieser medullären Blutbildung, welche etwa im 4. Lebensmonat beginnt, von da ab durch die ganze Fötalzeit hindurch besteht und dann in die extrauterine Lebensperiode hinübertritt, steht die prämedulläre gegenüber, welche in der frühesten Embryonalzeit beginnt, dann namentlich in der Leber stattfindet und einige Zeit später aufhört, als die typische Blutbildung im Knochenmark anfängt. Wichtig ist hierbei und für die Untersuchung günstig, daß die Zellen dieser prämedullären Blutbildungsperiode deutlich von denen der medullären, für die ganze Lebenszeit fortbestehenden verschieden sind, und daß sie auch unter sich Verschiedenheiten erkennen lassen, die es sogar ermöglichen, aus der Zusammensetzung des Blutes während dieses ersten Drittels des embryonalen Lebens einen Schluß auf das Alter des Embryo zu ziehen. Die Blutzellen dieser embryonalen, prämedullären Blutbildungsperiode, auf die hier näher eingegangen werden muß, sind nämlich nicht während der ganzen drei ersten embryonalen Lebensmonate kernhaltig und gleich groß. Während der frühesten Zeit sind zwar sämtliche roten Blutkörperchen mit einem Kern versehen; dieser Kern ist relativ groß, zeigt eine deutliche Chromatinstruktur und zuweilen Mitosen, weswegen ich seinerzeit diese mehr oder weniger polychromatischen, großen Blutzellen als Metrozyten erster Generation bezeichnet habe. Es sei erwähnt, daß derartige Mitosen besonders gut bei der Maus und beim Hühnchen zu beob-

achten sind, bei denen infolge der kurzen embryonal-fötalen Lebenszeit — 21 Tage, also erstes Drittel 7 Tage — die Blutbildung in kurzer Frist erledigt sein muß. An diese großkernigen, meist polychromatischen Metrozyten erster Generation schließt sich eine zweite Gruppe großer, hämoglobin- und kernhaltiger Zellen an, welche als Metrozyten zweiter Generation zu bezeichnen sind. Die stark orthochromatischen kugeligen Zellen haben einen kleinen, pyknotischen Kern, der bei der embryonalen Entwicklung niemals Mitosen zeigt. Wie man besonders bei jungen Schweineembryonen — aber auch bei der Maus und beim Hühnchen des 3. bis 5. Bebrütungstages — deutlich erkennen kann, finden sich einzelne dieser Zellen zweiter Generation in wenigen Exemplaren bereits gleichzeitig mit den großkernigen Metrozyten erster Generation. Durch die glänzende Orthochromasie und den kleinen runden Kern sind sie von denen der ersten Generation leicht zu unterscheiden. Mit der Weiterentwicklung des Embryo nimmt die Zahl der Metrozyten erster Generation rapide ab, die der Zellformen II. Generation schnell zu. Das Blut eines Mäuseembryo von etwa 5 mm Länge besteht fast nur aus letzteren, sehr zierlich aussehenden Zellen. Beim Menschen ändert sich das Blutbild dann von Woche zu Woche, indem die großkernigen Metrozyten erster Generation ganz verschwinden und neben den noch zahlreichen Metrozyten zweiter Generation kernlose Makrozyten in großer Zahl auftreten, welche durch den Schwund des kleinen Kerns der Metrozyten zweiter Generation entstanden sind. Gleichzeitig treten im Blute orthochromatische und polychromatische Normoblasten und kernlose orthochromatische und polychromatische Erythrozyten auf. Auch großkernige polychromatische Megaloblasten, an denen um diese Zeit das Leberblut sehr reich ist, werden beim Menschen gegen Ende des ersten Drittels des embryonalen Lebens vielfach gefunden. In bezug auf die weißen Blutkörperchen, die hier ebenfalls kurz erwähnt werden mögen, sei bemerkt, daß sowohl von Naegeli als auch von mir Myelozyten, also einkernige Leukozyten mit neutrophiler Granulation, nicht nur im embryonalen Blute, sondern auch in der embryonalen Leber festgestellt worden sind. Lymphozyten, und zwar größere und kleinere Formen, finden sich ebenfalls um diese Zeit im Blute.

Wenn im 4. embryonalen Lebensmonat das Knochenmark als Blutbildungsorgan für die roten und granulierten weißen Blutkörperchen eintritt, dann enthält das Blut keine großen roten Blutkörperchen mehr, sondern von hämoglobinhaltigen Zellen nur ortho- und polychromatische kernlose Erythrozyten und ortho- und polychromatische Normoblasten. Zu beachten ist jedoch, daß der Durchmesser der Erythrozyten der prämedullären Blutbildungsperiode meist etwas größer ist als derjenige der roten Blutkörperchen des typischen medullären Blutbildungsabschnittes. Myelozyten finden sich dann ebenfalls im Blute, und zwar noch bis zur Geburt. Das Knochenmark enthält von seiner Bildung an, die ganze Fötalzeit hindurch, bis zur Geburt und noch etwas darüber hinaus, in den Epiphysen und in den Diaphysen Normoblasten und Erythrozyten, und von den unreifen Leukozyten Myelozyten, granulationslose Markzellen, einkernige Eosinophile und auch Lymphozyten. Hin und wieder begegnet man in ihm auch einem Megaloblasten oder auch einem Makrozyten. An die embryonale und fötale intrauterine Blutbildung schließt sich dann die bereits oben beschriebene extrauterine Blutentwicklungsperiode an.

Als Grundlage für die weiteren Ausführungen ist also folgendes zu berücksichtigen:

1. Noch bevor das Knochenmark als typisches Blutbildungsorgan existiert, besitzt der Embryo rote Blutkörperchen. Es ist also von der typischen medullären Blutbildungsperiode eine dieser vorangehende prämedulläre zu unterscheiden.

2. Die prämedulläre Blutbildungsperiode besteht beim Menschen nur während der drei embryonalen Lebensmonate, die typische medulläre etwa vom 4. Monat ab, durch die ganze Fötal- und Postfötalzeit hindurch bis zum Tode.

3. In der embryonalen Blutbildungsperiode, während welcher die Blutkörperchen Embryonalzellen mit allen ihren Eigenschaften sind, besteht das Blut aus

größeren und normalgroßen, kernhaltigen und kernlosen roten Blutzellen. Je jünger der Embryo ist, um so mehr überwiegen die großen Zellen.

4. Kernhaltige und kernlose rote Blutkörperchen (von fast normaler Größe) finden sich schon gegen Ende der prämedullären Blutbildungsperiode im Blute, wenn noch kein Knochenmark gebildet ist. Diese Normoblasten und Erythrozyten der prämedullären Blutbildungsperiode entstammen der embryonalen Leber, sind also Lebernornoblasten. Obwohl diese Embryonalzellen sind, unterscheiden sie sich morphologisch in nichts von den typischen postembryonalen Knochenmarksnornoblasten des fötalen und extrauterinen Lebens.

5. Auch die embryonalen, prämedullären Myelozyten und Lymphozyten unterscheiden sich morphologisch in keiner Weise von den postembryonalen gleichartigen Zellen.

6. Während die Blutzellen, die nach Bildung des Knochenmarks in diesem gebildet werden, den Wachstumsgesetzen dieses für die Blutbildung typischen Organs unterworfen sind — sie sind organotyp —, bestehen für die embryonalen Blutzellen derartige vom Knochenmark ausgeübte, regulatorische Wachstumshemmungen noch nicht, sie sind mehr oder weniger zytotyp, je nachdem sie in der früheren oder späteren Embryonalzeit auftreten. Die großen kernhaltigen Blutzellen der Embryonalzeit sind stärker zytotyp als die embryonalen roten Blutkörperchen von normaler Größe. Wenn man die v. H a n s e m a n n s c h e Anaplasie im Sinne eines Rückschlags ins Embryonale auffassen würde — was derselbe bekanntlich nicht billigt —, dann wären die Metrozyten, Megaloblasten und Makrozyten stärker anaplastisch als die Lebernornoblasten und -erythrozyten. Die stärker anaplastischen großen kernhaltigen Blutzellen sind weniger differenziert als die schwächer anaplastischen Lebernornoblasten.

7. Normoblasten, Myelozyten und Lymphozyten können sowohl zytotype Embryonalzellen als auch organotype Fötal- bzw. Postfötalzellen sein. Aus dieser Doppelstellung erklärt sich ihr verschiedenes Verhalten bei Blutkrankheiten.

8. Metrozyten, Megaloblasten und Makrozyten sind zytotype Embryonalzellen. Typische kernhaltige rote Blutkörperchen des extrauterinen Lebens, welche diese großen Formen annehmen, sind zu Embryonalzellen entdifferenzierte Blutzellen. Doch können Übergänge zu Nr. 7 bestehen, da ihre Größe wechselt.

Bevor wir mit Hilfe dieser Schlußfolgerungen auf das Wesen der Polyzythämie näher einzugehen versuchen, müssen wir uns mit den wichtigsten Erscheinungen dieser Krankheit ein wenig beschäftigen.

Dieselbe ist charakterisiert durch eine starke Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, die bis auf 12 Millionen in 1 ccm ansteigen kann. Oft wird eine Milzvergrößerung bei den an der Haut und an den Schleimhäuten dunkelrot erscheinenden Kranken festgestellt, auch eine gewisse Albuminurie ist gewöhnlich vorhanden. Die Blutkörperchenvermehrung ist pathognomonisch, doch muß sekundäre Zyanose infolge von Stauung ausgeschlossen sein. Die Form der roten Blutkörperchen ist die der normalen Erythrozyten, doch werden zuweilen auch wenige Normoblasten beobachtet. Die kernlosen roten Blutkörperchen übertreffen in ihrem Durchmesser um ein wenig die Erythrozyten des normalen Blutes, doch ist zu berücksichtigen, daß auch im Blute des Ge-

sunden nicht alle Erythrozyten gleiche Größe haben. Die Leukozyten des Blutes sind nicht oder nur wenig vermehrt. Im Falle der Vermehrung sind nur die aus dem Knochenmark stammenden Granulozyten, und zwar sowohl die neutrophilen als auch die eosinophilen als endlich die Mastzellen betroffen. Auch unreife neutrophile Leukozyten, Myelozyten sind vielfach beschrieben worden. Die Lymphozyten sind normal.

Bei den bisher spärlichen Sektionen ist immer ein lebhaft rotes Knochenmark, auch in den Diaphysen, angetroffen worden. Für das Verständnis der Krankheit besonders wichtig erscheint der wiederholt gemachte Befund, daß auch die Milz an der Bildung der roten Blutzellen beteiligt ist, und daß auch eine myeloide Umwandlung in der Pulpa derselben gefunden worden ist. Von sonstigen, für die Beurteilung des Leidens nicht unwichtig erscheinenden Sektionsbefunden ist noch zu erwähnen, daß gleichzeitig mit der Normoblastenhyperplasie im Knochenmark ein Angiom der Vena portae, Zirrhose der Leber mit Adenombildung sowie Tuberkulose der Milz gefunden worden ist.

Die Krankheit, die meist Menschen im mittleren Lebensalter betrifft, ist unheilbar, führt aber erst nach jahrelangem Bestehen durch Komplikationen zum Tode. Große Arsendosen und Sauerstoffinhalationen bessern ebenso wie wiederholter Aderlaß, den Zustand zeitweise. Ätiologisch ist nichts Bestimmtes bekannt. Durch Senator ist nachgewiesen worden, daß bei der Polyzythämie die Gewebeatmung erhöht ist. Als Reiz auf das Knochenmark würde dann, wie v. Koranyi annimmt, der konstante Sauerstoffmangel angesehen werden müssen.

Diese spärlichen Angaben genügen zwar nicht zum Verständnis der Krankheit, doch verdienen einige dieser Befunde eine besondere Beachtung.

Da, wie wir oben gesehen haben, dauernder Sauerstoffmangel infolge beständiger Verarmung der Blutflüssigkeit an atmenden roten Blutkörperchen zu der Umwandlung des gelben Diaphysenmarks zu rotem Mark führt, könnte vielleicht auch bei der Polyzythämie der konstante Mangel an Sauerstoff als wichtiger Wachstumstrieb eine Rolle spielen. Die erhebliche Verschiedenheit, mit der das Knochenmark und das Blut bei den Anämien und bei der Polyzythämie auf diesen Reiz wirken, führt jedoch zu dem Schlusse, daß die Knochenmarksnormoblasten bei der letzteren Krankheit wohl eine Änderung ihres inneren Wesens erfahren haben müssen. In dieser Hinsicht ist die von Hirschfeld, Hutchinson und Miller entdeckte Tatsache von Interesse, daß die Milz, die erst von der Mitte der prämedullären Blutbildungsperiode ab — und etwas in die medulläre Periode hinein — an der Erythropoiese beteiligt ist, bei dieser Krankheit an der Bildung roter Blutzellen wieder teilnimmt. Hieraus kann gefolgert werden, daß die im extrauterinen Zustande keine Normoblasten bildende Milzpulpa entdifferenziert worden ist. Aber auch der Grad der Entdifferenzierung kann in diesem Falle angegeben werden. Die embryonale Milz produziert nämlich in der ersten Zeit ihrer Beteiligung an der Blutneubildung, ebenso wie die Leber um dieselbe Zeit, große Blutzellen, also Megaloblasten, Metrozyten und Makrozyten, erst kurz vor Eintritt des Knochenmarks als Blutbildungsorgan — und noch etwas später — Normoblasten. Da die bei der Polyzythämie entdifferenzierte Milzpulpa nicht Megaloblasten bildet, sondern Normoblasten, geht der polyzythämische Rückschlag in der Milz nicht bis in die erste, großzellige Blutbildungszeit zurück, sondern nur bis in die letzte, kleinzellige Normoblastenperiode, also in diejenige Zeit, in welcher prämedulläre Lebernornoblasten gebildet werden, die zwar den medullären

Knochenmarksnormoblasten morphologisch gleich sind, jedoch nicht den organotypen, sondern noch den zytotypen Charakter aufweisen. Die durch die Entdifferenzierung der Milzpulpa entstandenen Normoblasten sind also nicht den typischen Knochenmarksnormoblasten, sondern den atypischen Lebernornoblasten gleichwertig. Der Rückschlag in der Richtung nach dem Embryonalen hat also in der Milz die Grenze überschritten, bis zu welcher die neugebildeten Zellen immer noch organotyp bleiben, er reicht bis in das Ende der Embryonalzeit hinein, in der die hämoglobinhaltigen Zellen schon Normoblastengröße besitzen. Unterstützt wird diese Auffassung durch die myeloide Umwandlung, die von denselben Autoren in der polyzythämischen Milz festgestellt worden ist. Die Milz produziert nämlich bereits vom dritten embryonalen Lebensmonat ab in der Pulpa Myelozyten. Diese Myelopoiese reicht bis etwa zum 6. Fötalmonat und läßt dann allmählich nach. Die Entdifferenzierung in der Milz erstreckt sich bei der Polyzythämie also nicht allein auf die roten, sondern auch auf die weißen Blutkörperchen derart, daß Zellformen in der Pulpa gebildet werden, welche schon in der Embryonalzeit den in den Follikeln gebildeten Lymphozyten antagonistisch gegenüberstehen.

Die Auffassung, daß das Wiederauftreten von Normoblasten in der Milzpulpa als Rückschlag in die letzte Zeit der embryonalen Blutbildung gedeutet werden muß, zwingt zu der Vermutung, daß die reichliche, unaufhaltsame Proliferation von Normoblasten im Knochenmark wohl in der gleichen Weise zu beurteilen ist. Morphologisch sind zwar, wie wir oben gesehen haben, die organotypen Knochenmarksnormoblasten der fötalen und postfötalen Zeit übereinstimmend mit den noch embryonalen, vornehmlich in der Leber gebildeten Normoblasten der prämedullären Blutbildungsperiode. Dem Wesen nach sind jedoch beide voneinander verschieden. Dazu kommt, daß das Knochenmark noch gar nicht vorhanden ist, wenn im 2. bis 3. embryonalen Lebensmonat neben den großen kernhaltigen roten Blutzellen auch Normoblasten in der embryonalen Leber gebildet werden. Wenn jetzt bei der Polyzythämie eine Wucherung von solchen — prämedullären — Normoblasten im Knochenmark Platz greift, welche bei der ersten Blutbildung gar nicht im Knochenmark, sondern in der Leber produziert worden sind, dann besteht in bezug auf den Entstehungsort dieser Normoblasten beim Kranken eine Heterotopie. Für die Normoblasten der prämedullären, spätembryonalen Zeit ist das Knochenmark ein atypisches Blutbildungsorgan. Wenn die normalen Blutbildungszellen des Knochenmarks bei der regenerativen Entdifferenzierung des polyzythämischen Blutes die Grenze der Organotypie überschritten haben, dann sind sie bereits in das Ende der Zytotypie hineingelangt, ebenso wie wir es bei den entsprechenden Milzpulpanormoblasten gesehen haben. In dieser Zeit ist aber die Proliferationskraft der Zellen eine stärkere als in der Zeit der Organotypie. Die Zellen sind noch nicht den Wachstumswiderständen des Knochenmarks als Organ unterworfen und vermehren sich nach Art eines echten, wenn auch noch nicht sehr malignen Tumors. Da diese Zellen der späteren Embryonalzeit ange-

hören, ist der Grad ihrer Anaplasie ein nicht sehr erheblicher, in morphologischer Beziehung sind sie den organotypen, eigentlichen Knochenmarksnormoblasten gleich. Auch in der Weiterentwicklung stimmen die atypischen Normoblasten der Polyzythämie mit den typischen Knochenmarksnormoblasten völlig überein, indem sie, ebenso wie ihre embryonalen Muster, die prämedullären Lebernornoblasten, nach Kernverlust zu Erythrozyten werden.

Es hat also nach dieser Auffassung bei der Polyzythämie der spezifische Reiz auf die blutbildenden Knochenmarkszellen gewirkt und diese bis über die Grenze der Organotypie entdifferenziert, wodurch eine blastomähnliche, nicht aufhaltbare Normoblastenwucherung entstanden ist, an welche sich, den ererbten Eigenschaften dieser Zellen entsprechend, eine Entkernung angeschlossen hat. Diese kernlosen roten Blutkörperchen gelangen in normaler Weise in die Zirkulation.

Entsprechend dem geringen Grade der Anaplasie der Zellen ist die Polyzythämie nicht sehr maligne, sie verhält sich also auch in dieser Beziehung den mehr oder weniger benignen Geschwülsten ähnlich.

Es ist noch zu prüfen, ob die übrigen, bei der Polyglobulie gefundenen Tatsachen sich mit dieser Erklärung des Wesens derselben in Einklang bringen lassen.

Was zuerst die Vermehrung der granulierten Leukozyten im Blute betrifft, so steht der Annahme nichts entgegen, daß dieselbe auf Knochenmark und Milzpulpa wirkende Ursache nicht allein auf die hämoglobinhaltigen Zellen, sondern — wenn auch in geringerem Grade — auch auf die Granulozyten dieser Organe wirkt, und daß diese vermehrten Zellen teils nach der Ausreifung, teils noch im unreifen Myelozytenzustande — ähnlich wie einige Normoblasten — ins Blut gelangen. Da die Lymphozyten — nach der auch von mir vertretenen Ehrlich'schen Auffassung — mit den granulierten Leukozyten nicht direkt verwandt sind, erklärt sich ihr abweichendes Verhalten gegenüber dem der Granulozyten.

Zur Erklärung des von Lommel beschriebenen Angioms und der von Türk beschriebenen Leberzirrhose mit Adenombildung braucht nur angenommen zu werden, daß derselbe Reiz, der zur Entdifferenzierung der hämoglobinhaltigen und granulierten Blutzellen in Knochenmark und Milz geführt hat, auch auf die Gefäßzellen, auf das Drüsengewebe und auf die Bindegewebskörperchen gewirkt hat. Eine prosoplastische Weiterentwicklung dieser bis zur späten Zytotypie entdifferenzierten Zellen muß mit derselben Sicherheit zur Bildung des Angiom-Adenom- und Narbengewebes — mit konsekutiver Zirrhose — führen, wie dieselbe Weiterführung der Entwicklung Normoblasten zu Erythrozyten werden ließ.

Die Auffassung, daß die Polyzythämie mit den weniger anaplastischen — spätzytotypen —, morphologisch reifzelligen, weniger malignen Tumoren in eine Linie zu stellen ist, wird unterstützt und ergänzt durch das Verhalten des Blutes bei der perniziösen Anämie, von welcher schon vor einer Reihe von Jahren Ehrlich behauptet hat, daß sie als Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung aufgefaßt werden müsse.

Bevor deshalb die reifzelligen Tumoren in den Kreis unserer Betrachtungen gezogen werden, soll auf das Verhalten des Blutes bei der perniziösen Anämie näher eingegangen werden.

Außer der verminderten Zahl der roten Blutkörperchen und der Herabminderung des Hämoglobins — das jedoch in den meisten Fällen nicht in demselben Grade herabgesetzt ist, wie die Zahl der Erythrozyten — ist für die Beurteilung des Wesens der perniziösen Anämie ausschlaggebend das mikroskopische Verhalten des Blutes, des Knochenmarks und einiger während der Embryonalzeit als Blutbildungsstätten dienender Organe, wie der Leber, Milz und Lymphdrüsen. Wichtig ist ferner, daß auch einige wenige ätiologische Momente für die Krankheit sicher gestellt sind, zu denen bekanntlich in erster Linie das Gift des *Bothriocephalus latus*, das Puerperium, die Syphilis, Malaria und vielleicht zuweilen auch die Karzinose gehören. Das Blut enthält bei der perniziösen Anämie stets normale Erythrozyten, doch regelmäßig in stark verminderter Zahl, so daß selbst weniger als 150 000 in 1 cm festgestellt worden sind. Der Hämoglobingehalt kann bis unter 10 % sinken. Von pathognostischer Bedeutung ist jedoch der morphologische Blutbefund. Obenan stehen hier die großen roten Blutkörperchen, die in den meisten Fällen kernlose Makrozyten sind; aber auch großkernige Megaloblasten und kleinkernige Metrozyten zweiter Generation werden ziemlich häufig angetroffen. Die Makrozyten sind gewöhnlich orthochromatisch, doch auch polychromatophil. An den großen kernhaltigen Zellen ist bemerkenswert, daß entgegen dem embryonalen Verhalten dieser Zellformen — wo die kleinen, pyknotischen Kerne der stark orthochromatischen Metrozyten zweiter Generation niemals Mitosen zeigen — Kernteilungen in diesen Zellen bei der perniziösen Anämie angetroffen werden, so daß in dieser Beziehung die großen kernhaltigen Blutzellen der perniziösen Anämie von denen des Embryo verschieden sein können. Obwohl ferner während des embryonalen Lebens diese kleinkernigen großen Blutzellen fast regelmäßig orthochromatisch sind, zeigen sie im Blute der perniziösen Anämie vielfach auch Polychromasie. Die großen Blutzellen des pathologischen Blutes decken sich also nicht in jeder Hinsicht mit ihren embryonalen Vorbildern. Beachtenswert ist ferner, daß auch der Größendurchmesser zahlreicher, scheinbar normaler Erythrozyten den der normalen roten Blutzellen des Gesunden etwas übertrifft. Dieser Größenunterschied ist erheblicher, als daß er durch die etwas ungleiche Größe der normalen Erythrozyten allein erklärt werden könnte, er erinnert vielmehr an die Beschaffenheit des Blutes gegen Ende der Embryonalzeit, wo vor Bildung der typischen Knochenmarksnormoblasten die Lebernornoblasten und -erythrozyten den Übergang von der prämedullären zu der medullären Blutentwicklung bilden. Neben den orthochromatischen Erythrozyten kann man auch polychromatische antreffen. Auch die gewöhnlich nicht zahlreichen Normoblasten sind teils ortho-, teils polychromatisch. Die Leukozyten des Blutes sind, soweit die aus dem Knochenmark stammenden Granulozyten in Betracht kommen, vermindert, die Lymphozyten sind gewöhnlich normal. Wichtig ist, daß auch unreife Myelozyten nicht selten im Blute anzutreffen sind.

Großes Interesse beansprucht der Sektionsbefund des Knochenmarks einerseits, der Leber, Milz und Lymphdrüsen anderseits. Das Knochenmark zeigt die ausgesprochenste Umwandlung in rotes Mark. Zuweilen findet man jedoch in den Diaphysen noch gelbes Mark, wohl dann, wenn der Tod eintrat, bevor die erythroblastische Umwandlung beendet war. Auf Abstrichpräparaten von Knochenmarkssaft fällt neben der starken Vermehrung der kernhaltigen roten Blutzellen ihre Größe auf. Das relative Verhältnis zwischen Normoblasten und Megaloblasten kann bei verschiedenen Individuen sehr verschieden sein. Auch Makrozyten sind in verschieden großer Zahl vorhanden, ebenso Jugendformen der Leukozyten, ferner Makrophagen, welche von Resten aufgezehrter roter Blutkörperchen angefüllt zu sein pflegen. Die Metrozyten, Megaloblasten und Makrozyten des Knochenmarks der perniziösen Anämie stimmen morphologisch mit den entsprechenden Zellen der ersten Hälfte des embryonalen Lebens überein. Mit Hilfe der Hämosiderinreaktion lassen sich im Knochenmark fast immer große Mengen von Eisen, als Zeichen untergegangener roter Blutkörperchen nachweisen.

Wichtig für die Beurteilung des Wesens der Krankheit ist die oft gemachte Beobachtung, daß die Leber, die von der Fötalzeit ab keine Blutbildungstätigkeit mehr ausübt, bei der perniziösen Anämie wieder zu einem Blutbildungsorgan wird, und innerhalb gewucherter Kapillaren — wie in der frühen Embryonalzeit — erhebliche Mengen großer kernhaltiger roter Blutkörperchen und auch Normoblasten aufweist. Selbst Myelozyten treten in der Leber wieder auf, wie sie in der jüngsten Embryonalzeit von N a e g e l i und mir in diesem Organ beschrieben worden sind. Auch in der Leber besteht eine starke Hämosiderose als Zeichen, daß große Mengen roter Blutzellen zugrunde gegangen sind.

Nicht minder eigentümlich ist das Verhalten der Milz. Auch sie besitzt oft, und zwar in der Pulpa, dieselben Zellen, wie sie im Knochenmark und in der Leber angetroffen werden, also Normoblasten und Myelozyten. Eisenablagerung ist ebenfalls nachweisbar.

Bei der perniziösen Anämie erfolgt also einerseits ein rapider Zerfall roter Blutkörperchen, andererseits sind das Knochenmark sowie die Leber und die Milz, als prämedulläre Blutbildungsorgane, von embryonalen Blutzellen und Blutbildungszellen erfüllt.

Das Verständnis dieser Embryonisierung des Blutes und der Blutbildungsorgane wird dadurch erheblich erleichtert, daß dieselben krankhaften Zustände, welche bei der essentiellen perniziösen Anämie vorhanden sind, auch durch das Gift des *Bothriocephalus latus* hervorgerufen werden. Nach rechtzeitiger Beseitigung des Bandwurms kann vollkommene Heilung mit allmählichem Verschwinden aller pathologischen Blutveränderungen eintreten. Da also bei der perniziösen *Bothriocephalus*-anämie sowohl die formale als auch die kausale Entstehungsweise der Krankheit bekannt ist, bietet gerade bei ihr der Versuch, einen Einblick in das Wesen derselben an der Hand der bekannten Tatsachen zu gewinnen, einige Aussicht auf Erfolg. Wenn gezeigt werden kann, daß die Anämie mit den atypischen autonomen Geschwülsten in Parallele gesetzt werden muß, dann könnte das Ergebnis dieser Untersuchungen *mutatis mutandis* mit analogen Verhältnissen in anderen Geweben und Organen verglichen werden.

Von den für die Krankheit charakteristischen Erscheinungen sind die starke Verarmung des strömenden Blutes an roten Blutkörperchen und die Hämosiderose in Knochenmark, Leber, Milz und noch einigen anderen Organen am leichtesten zu verstehen. Das Hämosiderin zeigt an, daß große Mengen roter Blutkörperchen zugrunde gegangen sind, denn auch beim Gesunden wird das Hämoglobin der durch normale Abnutzung zerstörten Erythrozyten, wenn auch in geringerer Menge, als Hämosiderin in denselben Organen abgelagert. Dieses eisenhaltige Hämosiderin dient dann wieder für die Neubildung roter Blutkörperchen als Rohmaterial.

Schwieriger ist die Beantwortung der Frage, ob die starke Zerstörung roter Blutkörperchen durch Toxine des Parasiten hervorgerufen worden ist. Daß der *Bothriocephalus latus* Gifte abscheidet, welche rote Blutkörperchen hämolysieren, ist unzweifelhaft festgestellt worden; das hämolytische Gift kann isoliert werden. Bei der Hämolysen geht das Hämoglobin aber in die umgebende Flüssigkeit über, so daß, wenn die Blutkörperchen im strömenden Blut zerstört würden, eine Hämoglobinanämie mit Rotfärbung des Serums entstehen müßte. Das ist aber nur in seltenen Fällen beobachtet worden. In der großen Mehrzahl der Krankheitsfälle ist

das Serum frei von Hämoglobin, so daß es nicht die zirkulierenden Blutkörperchen sein können, welche von der hämolytischen Wirkung des *Bothriocephalus* getroffen werden, sondern es müssen die Blutzellen des Knochenmarks beeinflußt werden. Die Zerstörung roter Blutzellen allein genügt aber keineswegs zur Erklärung der Veränderungen des Knochenmarks und der anderen in die Erythropoiese wieder eingetretenen Organe. Wie oben angeführt worden ist, wird durch eine ausgiebige einmalige, besonders aber durch wiederholte und lange andauernde Blutverluste zwar ebenfalls eine Umwandlung des gelben in rotes Mark mit starker Zunahme der Erythropoiese hervorgerufen, die neugebildeten Zellen sind aber Normoblasten geblieben, sie haben die Grenze der Organotypie nicht überschritten, wie es die kernhaltigen Blutzellen bei der *Bothriocephalus*-anämie tun. Eine starke Verarmung des Blutes an roten Blutzellen — die sogar die Werte der *Bothriocephalus*-anämie überschreiten kann — wird auch bei anderen Krankheiten angetroffen, die, wie einige Infektionskrankheiten, ebenfalls ein hämolytisches Gift produzieren; doch tritt niemals das Blutbild der perniziösen Anämie auf. Wenn das *Bothriocephalus*-gift also die pathologische Veränderung des Knochenmarks und der anderen Blutbildungsorgane verursachen soll, dann kann es nicht indirekt auf dem Wege über die Blutzellenhämolysen geschehen, sondern nur direkt durch pathologische Beeinflussung der organotypen Keimzellen des Knochenmarks, und zwar in erster Linie der roten, in zweiter auch der weißen Blutkörperchen. Die miszelläre Tätigkeit dieser Zellen wird durch den *Bothriocephalus* beeinflußt, und zwar geschieht dies offenbar nicht durch sekundäre Störungen der prosoplastischen Entwicklung der organotypen Normoblasten, sondern durch Verstärkung des anaplastischen Rückschlags. Eigenschaften reproduktiver Art, welche die Vorfahren dieser Zellen zur Zeit gehabt haben, als das Knochenmark noch nicht gebildet war, und die bei der Differenzierung der Zellen latent geworden sind, sind durch das Gift offenbar wieder aktiviert worden. Aus organotypen Zellen, welche durch die Wachstumswiderstände der benachbarten, das Knochenmark mitbildenden Zellindividuen an der freien Entfaltung ihrer produktiven Kräfte gehindert waren, sind zytotype Zellen der prämedullären Blutbildungsperiode geworden. Die Grenze der Organotypie, welche die weitere Entdifferenzierung der regenerativen Zellen über den fötalen Zustand hinaus regelmäßig hemmt, ist unter dem Einflusse des Giftes von den Knochenmarksnormoblasten überschritten worden. Sie haben sich zu frühembryonalen Zellen der prämedullären Blutentwicklungsperiode entdifferenziert. Das Gift hat gewissermaßen als Ferment gewirkt und ganz bestimmte molekuläre Wirkungen innerhalb der dazu geeigneten Zellen ausgeübt, wozu ein anderes Gift nicht imstande ist.

Es kann nicht meine Absicht sein, diese Vorstellungen, welche sich auf Grund der *N a e g e l i*schen Idioplasmatheorie, wie *O. H e r t w i g* gezeigt hat, weiter ausführen lassen, hier eingehender zu entwickeln. Es soll nur darauf hingewiesen werden, daß der Rückschlag ins Embryonale, der zelluläre Atavismus, wie ihn schon *O. I s r a e l* bezeichnet hat, eine sehr berechtigte Erklärung derartiger

pathologischer Zustände zu sein scheint, um so mehr, als dieser Begriff in dem phylogenetischen Atavismus ein sichergestelltes Vorbild besitzt.

Daß ein bestimmtes Gift biologische Veränderungen im Innern von Zellen hervorzubringen vermag, ein anderes nicht, hat in Hinblick auf die Fermente und auf die durch die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie erklärten Beziehungen zwischen spezifischen Reizungen und ihren Wirkungen nichts Auffälliges. Durch die Kenntnis der pharmakodynamischen Wirkungen einiger chemischer Stoffe auf bestimmte Zellen ist ebenso leicht verständlich, daß zuweilen Reize, die äußerlich verschieden erscheinen, auf Zellen mit verschiedener äußerer Form in ähnlicher Weise einwirken. Zur Erklärung der Tatsache, daß dieselbe Ursache sowohl die Knochenmarkserythroblasten als auch die Knochenmarksmyelozyten und sogar noch andere Zellformen zu beeinflussen vermag, könnten noch die bei der Immunisierung gegen Streptokokken und gegen Schweineseuche eine große Rolle spielenden Partialaffinitäten herangezogen werden, welche darauf beruhen, daß Bakterien derselben Art zuweilen nur wenige Eigenschaften gemeinsam, viele andere nicht gemeinsam haben.

Die Erscheinung, daß die in die Embryonalzeit hinein entdifferenzierten Blutzellen, ohne Rücksicht auf das Organ, in dem sie sich befinden, sich lebhaft vermehren, erklärt sich einerseits aus den veränderten Eigenschaften dieser embryonisierten Zellen, anderseits daraus, daß die ihnen benachbarten, organotyp gebliebenen Knochenmarkszellen nicht ebenfalls dieser Entdifferenzierung verfallen sind — wenn sie auch in mehr oder weniger ausgedehntem Maße reaktive Beeinflussung erkennen lassen — und diesen zytotyp wuchernden Zellen keinen gleichwertigen Widerstand entgegensetzen können. Folge der erblichen Veranlagung ist endlich die Beobachtung, daß die embryonisierten großen Erythroblasten, nachdem sie sich viele Zellgenerationen hindurch dem ungezügelten Wucherungsdrang hingegeben haben, vielfach doch wieder ihre prosoplastische Entwicklungsrichtung einschlagen und sich in kernlose rote Blutzellen umwandeln.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint die Beantwortung der Frage, ob die durch Embryonisierung entstandenen Makrozyten in gleicher oder etwa verstärkter Weise befähigt sind, den Sauerstoff der Lungenluft zu binden und die gebundene Kohlensäure an dieselbe abzugeben, wie es die normalen kernlosen Erythrozyten des extrauterinen Individuums tun. Wenn das Hämoglobin der Makrozyten dem Wesen nach mit dem der normalen Erythrozyten gleich ist, dann hätte O. Naegeli recht, der sie „funktionelle Riesenzellen“ nennt und meint, daß sie in erhöhtem Maße kompensatorisch für die untergehenden roten Blutkörperchen dem Gaswechsel von und nach der Lunge dienen.

Demgegenüber ist jedoch folgendes zu berücksichtigen: Wenn die durch Rückschlag entstandenen Megaloblasten und Metrozyten zu Embryonalzellen umgewandelt worden sind, dann ist es selbstverständlich, daß sie nicht nur morphologisch sondern auch funktionell mit den normalen Blutzellen des Embryo übereinstimmen. Wenn also die Makrozyten der perniziösen Anämie in erhöhtem Grade

der Aufnahme von Sauerstoff und der Abgabe von Kohlensäure in den Lungen dienen sollen, dann müßten sie dasselbe auch beim Embryo in den ersten drei embryonalen Lebensmonaten tun. Das ist aber bekanntlich nicht möglich, weil es ja vor der Geburt keine Lungenatmung gibt. Die Art der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureabgabe von seiten der hämoglobinhaltigen Blutzellen ist also unter allen Umständen beim Embryo und beim Fötus eine andere als die nach dem Eintritt der Lungenatmung. Mag der Embryo sein Blut in der ersten Embryonalzeit aus den Dottervenen oder später aus der Nabelvene erhalten, stets nehmen die roten Blutkörperchen ihren Sauerstoff nicht aus der Luft, sondern aus dem sauerstoffhaltigen Blute der Mutter auf und geben es auch nicht an auszuatmende Luft ab, denn intrauterin gibt es keine solche. Diesen verschiedenen Sauerstoffaufnahme- und -abgabebedingungen entsprechend ist ja der intrauterine Blutkreislauf von dem im extrauterinen Leben verschieden. Bekanntlich besteht vor der Geburt noch keine Scheidung in den Körper- und in den Lungenkreislauf, so daß, abgesehen von der von der Plazenta herkommenden Nabelvene — die allein arterielles Blut führt —, in den Gefäßen gemischtes — arterielles und venöses — Blut zirkuliert. In den Makrozyten der Embryonalzeit findet also der Gasaustausch gar nicht in derselben Weise statt wie in den Erythrozyten des postembryonalen Lebens, und es müßte erst bewiesen werden, daß sie, entgegen der Art, wie sie beim Embryo den Sauerstoff aus einer sauerstoffhaltigen Flüssigkeit entnehmen und die Kohlensäure an diese wieder abgeben, auch fähig sind, aus der Atmungsluft Sauerstoff zu binden und Kohlensäure derselben zu übergeben. Wenn man in Betracht zieht, daß die Fische, deren rote Blutzellen ja zeitlebens den Sauerstoff dem Wasser entnehmen, ersticken, wenn sie aus dem Wasser in die Luft gebracht werden, wenn man ferner berücksichtigt, daß bei den Amphibien erst eine sehr komplizierte Organveränderung eintreten muß, wenn z. B. die zum Aufenthalt im Wasser gezwungene Kaulquappe zum luftatmenden Frosch werden soll, dann muß man es für sehr unwahrscheinlich halten, daß die zur „Wasseratmung“ fähigen Makrozyten des menschlichen Embryo ohne weiteres auch Bindungsvermögen zum Luftsauerstoff haben sollen. Das Nächstliegende ist doch anzunehmen, daß innerhalb der roten Blutzellen die sauerstoffbindenden Funktionen in gleichem Sinne eine Änderung erleiden, wie die Atmungsorgane verschieden werden. Ebenso wie bei der Kaulquappe in der ersten Embryonalzeit — wo reine Wasseratmung besteht — die roten Blutzellen sich erheblich von denen des Frosches unterscheiden, sind die Megaloblasten, Metrozyten und Makrozyten des jungen Menschenembryo verschieden von den Blutkörperchen des erwachsenen Menschen. Und wenn auch in der letzten Zeit des Quappenstadiums, wo die Froschlarve noch an die Wasseratmung gebunden ist — weil die Lungen noch nicht ganz ausgebildet sind —, ihre roten Blutkörperchen sich morphologisch nicht erkennbar von denen des reifen, luftatmenden Frosches unterscheiden, so liegt doch die Annahme sehr nahe, daß die miszellären Eigenschaften der roten Blutzellen, entsprechend den verschiedenen Aufgaben, welche an sie zur Zeit der Kiemen- und zur Zeit der

Lungenatmung gestellt werden, verschiedene sind, und daß die Blutzellen die Sauerstoffbindungsfähigkeit aus Wasser allmählich verlieren, wenn sie die für Luft gewinnen. Die morphologisch miteinander übereinstimmenden Froschblutzellen der Wasser- und der Luftatmungsperiode sind also funktionell nicht identisch, und es besteht kein Grund zu der Annahme, daß beim Menschen andere Verhältnisse vorliegen sollen.

Wenn wir diese Erwägungen auf die Blutzustände beim blutkranken Menschen übertragen, dann ist es sehr wahrscheinlich, daß die Makrozyten und Megaloblasten der perniziösen Anämie, weil sie mit denen des jungen Embryo morphologisch übereinstimmen, und weil sie sich ihnen auch funktionell gleich verhalten müssen, gar nicht Sauerstoff, sondern „Wassersauerstoff“ atmende Zellen sind, die für die Lungenatmung des kranken Menschen ungeeignet sein müssen. Die normale Atmung findet also nur durch die normalen roten Blutkörperchen statt, deren organotype Keimzellen im Knochenmark durch die zytotyp wachsenden Embryonalzellen mehr und mehr verdrängt werden. Der Kranke stirbt nicht daran, daß die „funktionellen Riesen“ nicht ausreichen, die durch das Bothriocephalusgift zerstörten roten Blutzellen zu ersetzen, sondern er stirbt, weil die durch das Gift entstandenen großen Zellen seine normalen Atmungsblutzellen mehr und mehr verdrängen und selbst nicht imstande sind, zugunsten des Kranken die Luftsauerstoffatmung für die untergegangenen Zellen zu übernehmen. Die sich im Körper verbreitenden großen Blutzellen sind also nicht die Freunde desselben, sondern die ihn zugrunde richtenden, parasitierenden Feinde, sie verhalten sich also ähnlich wie die Zellen der bösartigen Geschwülste.

Daß das Blut der perniziösen Anämie relativ arm an Makrozyten sein kann, während sämtliche Knochen von ihren kernhaltigen Keimzellen erfüllt sein können, ist wohl darauf zurückzuführen, daß in der Embryonalzeit ähnliche Verhältnisse bestehen. Denn während die relativ sehr umfangreiche embryonale Leber reich ist an großen Erythroblasten, enthält das Blut des jungen Embryo erheblich weniger rote Blutzellen als der postfötale Mensch. Offenbar ist sowohl in der embryonalen Leber als auch im embryonisierten Knochenmark die Umwandlung der fixen roten Blutbildungszellen in zirkulierende Blutkörperchen eine beschränkte.

Von großem Interesse ist, wie bereits erwähnt, die vielfach gemachte Beobachtung, daß die Leber, welche von der Geburt ab mit der Blutbildung nichts mehr zu tun hat, bei der perniziösen Anämie wieder kleine und große Erythroblasten sowie Myelozyten bildet. Es ist von verschiedenen Seiten mit Recht darauf hingewiesen worden, daß es sich hier um keine Metastase, die vom Knochenmark ausgeht, handelt, sondern um eine Rückkehr zu embryonalen Blutbildungsverhältnissen. In gleicher Weise ist die Wiederkehr der Erythro- und Myelopoiese in der Milz zu beurteilen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß, da die Leber das eigentliche Blutbildungsorgan für die großen Blutzellen ist — wenn auch in der frühembryonalen Zeit —, das Wiederauftreten dieser großen Zellen in der Leber des Erwachsenen nur als Heterochronie aufgefaßt werden kann, daß jedoch das

Vorhandensein dieser embryonalen Zellen im Knochenmark des Erwachsenen nicht nur eine Heterochronie, sondern auch eine Heterotopie bedeutet, weil die großen Blutzellen in der jüngsten embryonalen Zeit nicht das Knochenmark — das um diese Zeit noch gar nicht existiert —, sondern die Leber als Mutterboden besitzen.

Die unregelmäßigen und asymmetrischen Mitosen, welche in den großen kernhaltigen roten Blutzellen vielfach beobachtet werden können, erklären sich durch die abnormen Bedingungen, unter denen diese Zellen beim Erwachsenen wuchern. Denn unter normalen Verhältnissen, während der Embryonalzeit, sind sie von gleichaltrigen Nachbarzellen umgeben, bei der perniziösen Anämie üben jedoch die organotyp gebliebenen Nachbarzellen andere Einflüsse auf dieselben aus. Die unregelmäßigen Mitosen scheinen ein Zeichen dafür zu sein, daß die zügellos wuchernden Zellen den anomalen Bedingungen, unter denen sie sich vermehren, selbst einen Tribut bringen müssen. Sie sind also nach meinem Dafürhalten nicht als primäre Ursache der Blutzellenwucherung, sondern als sekundäre Erscheinung anzusehen.

Die Fälle, in denen für die perniziöse Anämie eine bekannte Ursache angegeben werden kann, sind relativ selten, in den meisten Fällen ist die Ursache der Krankheit völlig unbekannt. Der Umstand, daß die Krankheit auch im Anschluß an das Puerperium, an Syphilis und an die Malaria entstehen kann, läßt vermuten, daß Substanzen verschiedener Art, wenn sie Gelegenheit erhalten, mit den organotypen Keimzellen des Knochenmarks in nähere Berührung zu kommen, dieselben zu zytotypem Wachstum zu bringen befähigt sind. Es wäre möglich, daß sich in den Fällen mit unbekannter Ursache im Haushalt des eigenen Körpers Stoffe bildeten, die einen abnorm entdifferenzierenden Einfluß auf die normalen Knochenmarksnormoblasten ausüben, in ähnlicher Weise wie dies bei der Resorption bestimmter Substanzen nach der Geburt angenommen werden muß, wenn eine perniziöse Anämie im Puerperium entsteht.

Während auf der einen Seite nicht jeder an einem Darmparasiten leidet, der an perniziöser Anämie erkrankt ist, werden auf der andern Seite nicht alle blutkrank, welche den *Bothriocephalus* im Darm beherbergen. Dasselbe ist bei den anderen bekannten Ursachen der perniziösen Anämie der Fall. Als Grund für die Verschiedenheit des Verhaltens der an dem Parasiten leidenden Menschen wird von einigen Autoren angenommen, daß der Wurm nur dann die Krankheit verursacht, wenn er abgestorben ist und seine Stoffwechselprodukte resorbiert worden sind. Doch kann bei Tieren eine schwere Anämie auch mit dem Glyzerinextrakt solcher *Bothriocephalen* erzeugt werden, die nicht krankhaft verändert waren, und die von solchen Individuen stammten, die nicht an Anämie litten. Es wird deshalb wohl mit Recht eine verschiedene Disposition gegenüber dem *Bothriocephalus*gift angenommen. Diese Disposition müßte in den Knochenmarksnormoblasten gesucht werden. Für die Geschwülste nimmt B o r s t an, daß sich unter normalen Zellen solche finden, die von Geburt an eine fehlerhafte Anlage zur

Bildung von Tumoren besitzen. In ähnlicher Weise möchte ich in bezug auf die Knochenmarksnormoblasten annehmen, daß nicht alle Zellen auf einen und denselben Reiz in gleicher Weise reagieren, sondern daß die Entdifferenzierungs-labilität bei einigen Zellen eine besonders große sein kann, während sie bei anderen gering ist. Diese Verschiedenheit der Eigenschaften der Zellen könnte angeboren, vielleicht auch erworben sein.

Nachdem die Besprechung der Polyzythämie und die der perniziösen Anämie zu dem Schlusse geführt hat, daß beide dem Wesen nach auf ähnliche Vorgänge zurückzuführen sind, entsteht sofort die Frage, weshalb zwei Krankheiten, welche auf einer krankhaft gesteigerten Entdifferenzierung der Knochenmarksnormoblasten beruhen sollen, klinisch eine derartige Verschiedenheit im Verlaufe zeigen, wie diese beiden Blutkrankheiten, die sich diametral gegenüber zu stehen scheinen. Die Hauptursache für die klinische Verschiedenheit liegt meiner Meinung nach darin, daß bei der perniziösen Anämie die Entdifferenzierung bis in den Anfang der Embryonalzeit, bei der Polyzythämie nur bis in das Ende derselben zurückgeht. Bei der ersteren Krankheit wiederholen sich in der Entwicklung der embryonisierten Blutzellen diejenigen Eigenschaften, welche den jungen Embryonalzellen eigen sind. Hierher gehört auch die starke Proliferation fixer, hämoglobinhaltiger Leberblutzellen, welche nur in spärlicher Menge in die Blutgefäße übertreten, da ja die Gefäße jener embryonalen Frühperiode noch wenig Blut fassen können. Durch die, wie wohl anzunehmen ist, multizentrisch einsetzende Megaloblastenproliferation scheint ferner keine erhebliche reaktive Wucherung der Knochenmarksnormoblasten sondern ein rapides Zugrundegehen derselben mit sekundärem Schwund der nicht ersetzten Erythrozyten einzutreten, wodurch die progrediente Verarmung des Blutes an normalen Blutkörperchen erklärt wird.

Anders bei der Polyzythämie. Es werden bei ihr zwar auch embryonale Blutzellen gebildet, die Atypie derselben ist jedoch eine erheblich geringere, sie wachsen nicht infiltrativ und destruierend wie die frühembryonalen Megaloblasten der perniziösen Anämie, sondern sie regen wahrscheinlich die benachbarten Knochenmarksnormoblasten zu reichlicher, typischer, reaktiver Proliferation mit Übertritt der reifen Erythrozyten in die Blutbahn an. Auch von den wuchernden Normoblasten werden, da sie sich nach der Entdifferenzierung prosoplastisch wieder differenzieren, zahlreiche Erythrozyten gebildet, die als gereifte Zellen in die Blutbahn gelangen. Dadurch wird auch erklärt, daß bei der Polyzythämie nie die großen Mengen Hämosiderin gefunden werden, wie sie bei der perniziösen Anämie in den Blutbildungsorganen anzutreffen sind. Die perniziöse Anämie ist also in ihren verschiedenen Graden der Malignität mit den bösartigen Tumoren in Parallele zu stellen, während die Polyzythämie viele Übereinstimmungen mit den als gutartig bezeichneten Geschwülsten aufweist, welche ebenso wie die Polyzythämie bei langem, progredientem Verlauf zum Tode führen können.

Nach diesen Ausführungen über die Blutzellenregeneration braucht, wie ich glaube, auf die analogen Verhältnisse bei den Tumoren nur kurz hingewiesen zu

werden. Auch bei diesen lassen sich, wie wir gesehen haben, die Hyperplasien von den atypischen Wucherungen durch den verschiedenen Grad der Entdifferenzierung unterscheiden. Ob bei der der Entdifferenzierung folgenden prosoplastischen Entwicklung der Zellen normale oder anomale Gewebe gebildet werden, hängt teils von sekundären Störungen, teils davon ab, ob die neugebildeten Zellen organotyp oder zytotyp weiterwachsen. Die Selbständigkeit der letzteren Zellformen erklärt auch die Metastasenbildung sowie die leichte Rezidivierbarkeit dieser embryonisierten Zellen. Demgegenüber wachsen die morphologisch den typischen, reifen Zellen schon sehr ähnlichen, aber noch nicht dem strengen Zwange der Organbildung unterworfenen, ein pathologisches Organ bildenden, gutartigen Geschwülste im allgemeinen langsamer als die malignen Tumoren, sie bilden ihrer geringeren Selbständigkeit wegen nur selten Rezidive, sind nicht imstande, wenn sie in die Zirkulation hineingeraten sind, als Metastasen selbständig weiter zu wuchern und wachsen expansiv und nicht infiltrierend.

Die nicht seltene Beobachtung, daß gutartige Geschwülste unter gewissen Umständen, z. B. im Alter, nach der Schwangerschaft, doch auch im Anschluß an Entzündungen oder nach Verletzungen, in bösartige übergehen, hat zu Meinungsverschiedenheiten geführt, da von dem einen eine maligne Entartung gutartiger Geschwulstzellen für möglich gehalten, von anderen das Vorhandensein einer kongenitalen Disposition zur pathologischen Wucherung bei einzelnen Zellen derartiger Tumoren angenommen wird. Ich möchte glauben, daß die Zellen der gutartigen Geschwülste, ebenso wie diejenigen von Mißbildungen — die aus der intrauterinen Zeit herkommen —, durch innere oder von außen stammende Störungen ihrer intrazellulären Tätigkeit besonders leicht in den höheren Grad der Anaplasie versetzt werden können.

Mit Hilfe unserer Erklärung ist auch leicht verständlich, daß embryonisierte Zellen, wenn sie eine Anzahl von Generationen hindurch zügellos gewachsen sind, ihre natürliche, vererbte, prosoplastische Entwicklung wieder aufnehmen und infolgedessen zur Bildung von Hornsubstanz, Knochensubstanz, Galle, Milch und ähnlichem übergehen.

Was endlich die seltenen Fälle betrifft, in denen im Anschluß an bestimmte, bekannte Reize — wie es beim Schornsteinfeger-, Paraffin- und Pfeifenraucherkrebs bekannt ist — oder infolge des Bilharziaparasiten in der Blase oder nach Einwirkung der Röntgenstrahlen auf der Haut oder Schleimhaut zuerst chronische Entzündungen, dann krebssige Wucherungen beobachtet werden, so lassen sich auch diese Erscheinungen dadurch erklären, daß jene Veranlassungen der Krebsbildung geeignete Proliferationsimpulse auf das organotype Keimgewebe der betreffenden Epithelien darstellen, die bei angeborener oder erworbener Entdifferenzierungslabilität die Zellen unter fortgesetzter Einwirkung des Reizes bis zu Embryonalzellen anaplasieren lassen. In ähnlicher Weise kann der Übergang anderer entzündlicher Zellproliferationen sowie derjenige von Zellen der Infektionsgeschwülste in blastomatöses Gewebe erklärt werden.

Es kann nicht meine Absicht sein, die große Zahl von Tatsachen, welche von den gutartigen und bösartigen Geschwülsten bekannt ist, an dieser Stelle einer näheren Betrachtung zu unterziehen. Es genüge, gezeigt zu haben, daß es meiner Meinung nach möglich ist, sowohl die regenerativen und malignen Blutveränderungen als auch die normal-regenerativen, die entzündlichen und die blastomatösen Gewebsneubildungen von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus zu beurteilen.

II.

Beitrag zum Studium der festen Tridermome des Eierstockes.

(Aus dem Institut für pathologische Chirurgie der kgl. Universität zu Rom.)

Von

Dr. Enrico Emilio Franco,
Assistent.

(Hierzu Taf. I, II.)

Die festen Tridermome des Eierstockes (festen Embryome von Wilms¹, festen dreiblättrigen Teratome Askana²) bilden eine Klasse von Tumoren, die nur selten den Beobachtungen der Chirurgen und der Anatomen entgegen-treten. Reich an interessanten Struktureinzelheiten, haben sie den Forschern, die sich mit ihrem Ursprunge, ihrem klinischen Verhalten, der inneren Zusammensetzung beschäftigten, große Schwierigkeiten bereitet. Keine der zahlreichen, bisher von den verschiedenen Forschern bezüglich dieser interessanten Blastome, aufgeworfenen Fragen, führte zu einer befriedigenden Lösung; so ist z. B. die Bösartigkeit derselben unentschieden; bezüglich der Ätiologie sind verschiedene, teils sehr geniale, teils auf die neuesten Forschungen der Teratologie und der experimentellen Embryologie gestützten, aber noch im Zustande einfacher Hypothesen sich befindende Meinungen aufgestellt worden.

Die schon erwähnte Seltenheit dieser Neubildungen ist nicht der letzte Grund der Schwierigkeit in der Erklärung der meisten Tatsachen, die in denselben oder durch dieselben wahrgenommen werden. Dies erwägend, scheint es mir gerechtfertigt, die Behandlung eines dieser Tumoren, deren mikroskopisches Aussehen an und für sich, mit in Beziehung zum klinischen Verlaufe, mir der Berücksichtigung wert erschien, vorzunehmen.

Der Fall betrifft ein neunjähriges Mädchen D. E. aus Rom, das am 29. April 1909 zum ersten Male im III. Pavillon der Poliklinik Umberto I (Leiter Prof. R. Alessandri) aufgenommen wurde.

Die Eltern des Kindes leben und sind gesund; zwei Brüder im Alter von 6 bzw. 7 Jahren waren nie krank. Die Kranke begann zu laufen im Alter von einem Jahre und erfreute sich fast beständig einer guten Gesundheit, jedoch hatte sie an Hautausschlägen zu leiden.