

Das Problem der Blutzellen.

Von

Dr. W. Loele, Dresden.

Landesstelle für öffentliche Gesundheitspflege.

(*Ein gegangen am 25. Mai 1922.*)

Die Erforschung der morphologischen und chemischen Eigenschaften der Blutzellen ist für die Biologie von größter Bedeutung. Bieten doch die mobilen Zellen des Blutes für zahlreiche Probleme der Biologie bessere Angriffspunkte und sind der Untersuchung zugänglicher, wie die meist unter gleichen Verhältnissen stehenden fixen Zellen des Gewebes. Die Beziehungen des Zellbildes zur Zelleistung, die Bildung der Atmungs- und Verdauungsfermente, das Problem der aktiven Bewegung und der passiven Zellabstoßung, der Pigmentbildung, der Eisenlarvierung und, wenn man die Zellen der Gefäßwand mit berücksichtigt, das Problem der Bildung, Verkalkung und Verknöcherung von Zwischensubstanzen, sind hier leichter zu durchschauen und stellen Aufgaben von einer Fülle und Ausdehnung, daß sie die Selbständigkeit der Hämatologie rechtfertigen.

Besonders wichtig sind die Beziehungen zwischen Fermentbildung und Gestaltung der Zellen, weil die intracelluläre intermediäre Entstehung fermentativer Systeme, wie sie bei Störungen des Zellebens nicht vermeidbar ist, von Einfluß auf Gestalt und damit Leistung des Kernes und Protoplasmas sein müssen.

Es ist durchaus nicht unwahrscheinlich, daß die Ausgangssubstanz der Fermente zunächst einen einheitlichen Körper darstellt, so wie manche Alkaloide als einheitliche Substanzen erscheinen, aus denen aber der Chemiker durch Zerlegung und Umgruppierung neue und anders wirkende Alkaloide gewinnt. Entsprechend der Verschiedenheit der Mischungsverhältnisse der Kern- und Protoplasmaausscheidungen und der Einwirkung äußerer Ursachen wird ein großer Komplex in dieser oder jener Richtung gespalten, und es bilden sich ganz verschiedene Fermente.

Die Bildung der Fermente und die anschließende Strukturveränderung der Zellen sind in erster Linie eine Funktion der Kern- und Protoplasma- sekretion, des Zusammentretens saurer und basischer Kolloide, die zum Teil zu den Emulsions- oder lyophilen Kolloiden gehören, weil sie das Lösungsmittel enthalten, teilweise auch Suspensionskolloide sind in-

folge Bildung von Oberflächen, die das Lösungsmittel fernhalten. Eine Reaktion im Sinne einer Ausfällung der lyophilen und lyophoben Kolloide wird dann zu erwarten sein, wenn Kolloide mit entgegengesetzten Ladungen, basische Kolloide mit sauren Kolloiden, zusammentreffen. Die Fällung kann ausbleiben, wenn von vornherein eines von beiden Kolloiden im Überschuß vorhanden ist, da das Fällungsoptimum da liegt, wo annähernd äquivalente Mengen vorhanden sind (isoelektrischer Punkt), die Flockungszone wird nach der basischen und sauren Seite eine gewisse Breite haben. Fällung tritt auch dann nicht ein, wenn die Zusatzgeschwindigkeit gering ist, wenn sich ein Sekret langsam mit dem entgegengesetzt geladenen mischt. Diese Gewöhnung (Einschleichen) ist unter der Bezeichnung „Phänomen von Danysz“ bekannt. Endlich werden an sich lösliche reversible Niederschläge, wie sie für lyophile Kolloide charakteristisch sind, durch Altern (Hysteresis) irreversibel, so daß bei ihrer Lösung (Peptisation) andere Substanzen entstehen, als vor der Fällung vorhanden waren.

Vergleicht man nun ein theoretisches, auf Grund der kolloidchemischen Erfahrungen berechnetes Zellbild mit dem Bild der Wirklichkeitszelle, so erhält man Beziehungen zwischen Sekretion, Morphologie und Leistung der Zelle, die zunächst natürlich nur gewisse Anhaltspunkte geben, die man aber an anderen Zellen weiter verfolgen kann. Wenn überhaupt ein einheitliches Gesetz vorhanden ist, kann der Dualismus zwischen lymphatischer und myeloischer Zelle unberücksichtigt bleiben. Für die Blutzellen erhält man nun folgendes Bild. (S. Tab. S. 3.)

Ordnet man die Blutzellen nach dem Grade ihrer Verwandtschaft in zwei Gruppen:

Monocyt	kleiner Lymphocyt
neutrophiler Leukocyt	großer Lymphocyt
eosinophiler Leukocyt	Reizzelle
leukocytäre Blutmastzelle	Plasmazelle
rotes Blutkörperchen	lymphocytäre Mastzelle des Gewebes,

dann sind charakteristisch für die Zellen der linken Seite der positive Ausfall der Benzidinperoxydasereaktion und Veränderungen der Kernform, die man als Auflockerung, Zerklüftung, Fragmentierung, Kernlösung und Kernausstoßung bezeichnen kann. Die kernhaltigen Zellen der linken Seite geben die Naphtholreaktion und enthalten demnach aminartige basische Substanzen, das basische (ampho) oxyphile rote Blutkörperchen gibt die primäre Naphtholreaktion nicht, was darauf hindeutet, daß zur Bildung der Substanzen die Tätigkeit des Kernes nötig ist, aber es gibt sehr leicht die sekundäre Reaktion mit Naphthol, verhält sich somit wie Substanzen, die durch autolytische Prozesse aus primär naphtholpositiven hervorgegangen sind. Man kann demnach die linke Seite als die basische Seite bezeichnen, denn auch die Blutmast-

Kolloid	Theoretisches Bild	Zellbild	Zelleistung
saures Kolloid im Überschuß (erhöhte Kernsekretion)	keine Granula, Basophilie	kleiner Lymphocyt	Protoplasmaverflüssigung (peptisches System), wachslösendes Ferment (<i>Bergel</i>)
Einschleichen des sauren Kolloids	keine Granula, Basophilie	Plasmazelle	fibrolytisches Ferment (?)
Flockungszone, saures Kolloid überwiegt	basophile Körnung	lymphocytäre Gewebsmastzelle Blutmastzelle	Verschleimung, Metachromasie, Alkaliempfindlichkeit der Granula leichte Löslichkeit, Indopheno blaureaktion +, Naphtholreaktion z.T. + Benzidinperoxydasereaktion: teils Gelb-, teils Blaufärbung
Neutralzone	neutrophile Körnung	ε Leukoeyt, Polymorphe des Kernes	Verdauungsfermente, Oxydationsfermente, positive Naphtholreaktion
basisches Kolloid überwiegt	oxyphile Körnung	eosinophiler Leukocyt Kernfragmentation	starke Naphtholreaktion, Oxydasereaktion, Säureempfindlichkeit
Einschleichen des basischen Kolloides	keine Granula	rotes Blutkörperchen	Pigment, Eisenlarvierung
basisches Kolloid im Überschuß	Oxyphilie	Kernlösung oder Ausstoßung	Katalase, hitzebeständige Peroxydase

zellen geben trotz ihrer Basophilie positive Naphtholreaktion wenigstens in einem Teil ihrer Granula. Auf der rechten sauren Seite bleibt die Kernform rund oder oval, dagegen ist die Neigung des Protoplasmas zur mucoiden Umwandlung bis zur fast völligen Auflösung des Protoplasmas im kleinen Lymphocyten unverkennbar. Jede Zelle ist in gewissem Sinne ein Bindeglied zwischen vorhergehender und folgender Zelle, aber keine Übergangszelle in altem *Virchowschen* Sinne, da bei verschiedenen Mischungsverhältnissen der Sekrete verschiedene spezifische Niederschläge entstehen, nach deren Lösung (Peptisation) nicht mehr die Ausgangszelle entsteht. Es gibt nur Übergangsbilder, keine Übergangszellen, und sie werden um so zahlreicher sein, je unregelmäßiger die Mischungsverhältnisse sind, denn unter normalen Verhältnissen sind die Sekrete zunächst quantenmäßig bestimmt.

Die Untersuchung von Formveränderungen anderer Zellen, die man, als wesentlich aus Kernsubstanzen gebildet, mit den kleinen Lymphocyten vergleichen kann, bei Bakterien, führt zu ähnlichen Betrachtungen.

Manche, besonders die geiseltragenden Formen, sind gegen Glykokoll ($\text{CH}_2\text{NH}_2\text{COOH}$), einen der einfachsten Eiweißbausteine, außerordentlich empfindlich, indem sie bei Anwesenheit dieser Substanz (etwa 1 %) zahlreiche Involutionsformen (in der *Kuhnschen*¹⁾ Bezeichnung *A* und *D*-Formen) bilden. Besonders geeignet für Versuche in dieser Hinsicht war mir der von Herrn Professor *Kuhn* zur Verfügung gestellte Stamm von *Vibrio* *Metschnikoff*. Züchtete man ihn in einer $1\frac{1}{2}$ proz. Glykokollbouillon, dann bildete er fast ausschließlich kleine und größere kugelige, zum Teil lebhaft bewegliche Formen oder amöbenartige Gebilde, die durch eine Art Verschleimungsprozeß entstehen. Mit der Glykokollzugabe steigernd, konnte man ihn an 8 proz. Glykokollsungen gewöhnen, in denen er teils als *A*-Form, teils als *Vibrio*, schließlich nur als *Vibrio* wuchs. Brachte man nun gleichzeitig die *Vibrio*form der ursprünglichen Kultur und die *A*-Form der 8 proz. Glykokollbouillon auf 1 proz. Glykokollagar, dann wuchs die *Vibrio*form als *A*-Form, die *A*-Form aber als *Vibrio*. Das entspricht ganz der alten Erfahrung, daß Bakterien ihre typische Form zu erhalten versuchen und zeigt, wie weit die Anpassung an osmotische Druckdifferenzen geht. Hier zeigt eine Zelle Größenzunahme und Verschleimungserscheinungen, die man in gewisser Hinsicht mit den Veränderungen der Lymphocyten vergleichen kann. Die Entstehung der kleinen Lymphocyten setzt einen bestimmten Mechanismus voraus, denn diese Zelle entsteht an Orten, die besonders günstige Oxydationsverhältnisse aufweisen (arterielle Capillaren und Anwesenheit von Lymphgefäßern). Sie hat das Bestreben, an Orten verminderter Oxydation zu wachsen, d. h. ihre Ausgangsform wieder anzunehmen dadurch, daß sie basische Substanzen anlagert. Wenn nun bei einem Überschuß von sauren Kolloiden das peptische System entsteht, tritt immer Verflüssigung des Protoplasmas ein, und es bleibt der kleine Lymphocyt erhalten. Erst wenn durch äußere Einflüsse die Bildung des peptischen Systems unterbrochen ist, kann die Zelle sich vergrößern und nunmehr Plasma- oder Mastzelle werden. Sollte eine Zellform der myeloischen Reihe entstehen, dann müßte gleichzeitig die Kernsekretion herabgesetzt werden, damit die basischen Kolloide das Übergewicht erhalten. Ob freilich eine typische Form der basischen Reihe entstehen kann, ist zweifelhaft, die Möglichkeit der Bildung ähnlicher Zellformen muß aber zugegeben werden, da tatsächliche Unterlagen für eine Umänderung der Kernstruktur vorhanden sind. Es wird später auf diese eingegangen werden.

Es gibt nun einige Befunde bei Bakterien, welche vielleicht auch eine Brücke zur Bildung von Zellformen, die sich der basischen Reihe nähern, schlagen. Man findet nämlich bei Hefen, vor allem bei *Soor*, eine positive Benzidinreaktion, die Bilder liefert, die an Leukocytenbilder erinnern.

¹⁾ Die *Kuhnschen* Untersuchungen sind auch für die Pathologie sehr wichtig.

Behandelt man einen lufttrockenen (Erhitzen zerstört die Substanzen) Ausstrich von Soor mit einer wäßrigen Benzidinlösung und H_2O_2 , dann tritt nach einiger Zeit eine Gelb- oder (Grün-) Blaufärbung von Granula und Teilen der Zellmembran ein, die meist insofern charakteristisch ist, als die kleinen Formen eine gelbe, die großen Formen eine blaue Farbe annehmen. Es ist keine eigentliche Peroxydasereaktion, denn nach *Bach* enthalten Hefen keine Peroxydasen, sondern eine Adsorption von Benzidinchromogenen, die sich beim Verdunsten der Benzidinlösung bilden. Die Benzidinchromogene sind in saurer Lösung blau, in alkalischer gelb, und von den Granula der Leukocyten ist bekannt, daß sie sich in wäßriger Benzidinlösung braun oder gelb färben, während, wenn eine Kernfärbung (durch Adsorption gelöster granulärer Substanzen) eintritt, diese blau ist. Es ist demnach nicht unwahrscheinlich, daß die großen Formen aus den kleinen Formen durch gesteigerte Oxydation hervorgehen, daß somit die benzidinbindenden Substanzen beim Wachstum eine gewisse Rolle spielen.

Außerordentlich selten erhält man ein Rotbild, das durchaus verschieden von dem Gelb-Blaubild ist, am meisten an ein Nucleolenbild erinnert und wohl auf Sekretion der lebenden Soorkeime deutet. Andere Bakterien färben sich mit der Benzidinlösung nicht, nur hin und wieder färbt sich ein Polkörperchen beim Diphtheriebacillus blau.

Ähnliche Substanzen, die oft zunächst keine Peroxydasereaktion geben, aber Benzidinchromogene binden, finden sich nun auch bei manchen Mollusken in Schleim und Eiweißzellen. Es sind das Substanzen, die sich in α -Naphthollösungen¹⁾ schwärzen und mit Zellveränderungen verbunden sind, die in Parallelie mit den Veränderungen gesetzt werden können, die man bei den Blutzellen findet. Die Vergleichspunkte sind (s. Tab. S. 6) zusammengestellt.

Aus den bei Mollusken vorkommenden zunächst naphtholnegativen Granula der Eiweißzellen lassen sich im Reagensglase darstellen:

1. oxydationsbeschleunigende Fermente gegenüber Naphthol und Hämatoxylinlösungen,
2. reduzierende Fermente gegenüber Silberlösungen,
3. Pigment, Schleim, hyaline, scheiben- und zylinderförmige Gebilde (durch Aldehyde, Laugen oder autolytische Prozesse),
4. schleimartige Substanzen durch Säuren,
5. Fermente, welche die Nucleolen verändern und ihre Darstellung mit Naphthollösungen gestatten.

Alle diese Veränderungen müssen auch in der lebenden Zelle möglich sein, denn Laugen können durch Membranhydrolyse, Säuren durch Ionenaustrausch bei Anionendurchlässigkeit der Membran, Aldehyde

¹⁾ *Loebe*, Die Phenolreaktion (Aldaminreaktion) und die sekundäre Naphtholreaktion. Verlag von Dr. W. Klinkhardt, Leipzig.

<p><i>Naphtholzellen in Mollusken.</i></p> <p>Mit Größenzunahme der Granula tritt Kernschwund ein. Die Granula liegen oft frei. Die Granula haben die Neigung, scheibenartige Gebilde durch einen autolytischen Prozeß zu liefern, die dann naphtholnegativ werden, aber die von den primären positiven Granula diffundierenden Substanzen adsorbieren (sekundäre Naphtholreaktion I). Die primären naphtholpositiven Granula bilden Fermente, die eine besondere Affinität zu den Nucleolen haben.</p> <p>Bei der Autolyse der Granula entstehen oft Pigmente.</p> <p>Die aus den Granula hervorgehenden Bildungen geben oft Eisenreaktion, während die primären eisenfrei sein können.</p> <p>Die Schleimzellen der Mollusken sind oft naphtholpositiv und bei der Schalenbildung beteiligt.</p> <p>Durch gegenseitige Beeinflussung zweier naphtholpositiver Schleime lassen sich bei Mollusken¹⁾ Schalendeformitäten erzielen, die Schleimzellen der Mollusken enthalten oft farbigen Schleim,</p>	<p><i>Naphtholzellen in Säugetieren.</i></p> <p>Kernveränderungen der myelischen Reihe.</p> <p>Sekundäre Naphtholreaktion der roten Blutkörperchen.</p> <p>Die gelösten Substanzen von myelischen Zellen werden von den Nucleolen in manchmal nachweisbarer Form adsorbiert.</p> <p>Pigment und Eisengehalt der roten Blutkörperchen. Eisengehalt der eosinophilen Granula.</p> <p>Die naphtholpositiven Speicheldrüsenepithelien sondern einen Speichel ab, aus dem sich beim Stehen Kalk niederschlägt (Zahnsteinbildung). Die Lymphocyten und Leukocyten stehen in Beziehung zu Knochenwachstumsstörungen (Rachitis).</p> <p>In den Schleimdrüsen oft Pigmente.</p> <p>durch Reduktion von CO_2 durch H_2O_2 in alkalischer Lösung (<i>Kleinstück</i>) gebildet werden. Aus den Eigenschaften der Substanzen lassen sich daher Zellveränderungen bis zu einem gewissen Grade errechnen, wenn man annimmt, daß ein einheitlicher Mechanismus der Wechselbeziehungen zwischen Nucleolen und Protoplasma besteht. Hierfür nun ein Beispiel. Es ist eine fast gesetzmäßig zu nennende Erscheinung, daß bei der Bildung von Zwischensubstanzen die Naphtholkernkörperchen vermehrt auftreten und den Kern verlassen, der nunmehr reduziert wird oder zugrunde geht. Wenn daher Strukturen entstehen, bei deren Bildung der Kern erhalten bleibt und die Annahme richtig ist, daß der Nucleolus ein Regulator der fermentativen Kerntätigkeit ist, so kann man erwarten, daß in diesen Fällen der Nucleolus besonders ausgebildet ist. Die ersten Reize, welche die Ganglienzenlen des Gehirnes treffen,</p>
---	--

¹⁾ Limnaea und Anodonta. Limnaea bildet Randwülste mit Umschlagen des Mantels.

rufen eine gewaltige Protoplasmareaktion in Form einer Lipoidausscheidung, der Markscheidenbildung, hervor. Würde hier der Kern und damit das Leben der Zellen bedroht, dann würden seelische Erscheinungen, die an den Ausbau bestimmter Strukturen gebunden sind, unmöglich gemacht. Man findet daher gerade in den Ganglienzellen große Kernkörperchen und mächtige Hilfsorgane in Gestalt der Glia und des basophilen Tigroids der Ganglienzelle. Ebenso große, oft förmliche Sekretionsorgane darstellende, Nucleolen findet man in der Eizelle (Keimfleck).

Die Tatsache, daß bei der Kernteilung der Nucleolus schwindet, die sekundär naphthopositiven Substanzen aber an die Oberfläche der Schleifen treten, spricht ebenfalls für ihre Wichtigkeit, ebenso wie das Fehlen der Naphtholkernkörperchen im gealterten Leukocyten.

Sehr wichtig ist das Verhalten der Naphtholkernkörperchen bei Zellreizen und gut an Lymphocyten erkennbar, da diese normalerweise meist nur ein Körperchen besitzen. So findet man in typhösen Lymphomen zunächst eine gesetzmäßige (quantenmäßige) Vermehrung der naphtholbindenden Kernsubstanz, indem der Nucleolus Diplokokken- oder Hantelform annimmt. Erst wenn die Sekretion der naphtholpositiven Substanz stärker wird, entsteht ein gleichmäßiger granulärer Niederschlag. Dazwischen liegen unregelmäßige Formen der Nucleolusbildung, die zum Teil zum Austritt ins Protoplasma führen. Ist alle naphtholpositive Substanz in das Protoplasma ausgetreten, dann ist der Moment gegeben, wo die Protoplasmatätigkeit über die Kerntätigkeit überwiegen kann, und die Bildungsmöglichkeit von Zellformen der myelischen Reihe oder von Zellen, welche den Leukocyten in ihren Eigenschaften nahestehen (Phagocytose) ist gegeben. Die großen phagocytären sog. *Rindfleisch*schen Typhuszellen kann man in gewissem Sinne als *A*-Formen bezeichnen.

Diese Beobachtungen an typhösen Lymphomen führen von selbst zum Geschwulstproblem. Gerade bei Geschwüsten ist die Form und die Zahl der Naphtholkernkörperchen außerordentlichen Veränderungen unterworfen. Der Unterschied ist klar, beim Typhus gehen die Veränderungen in dem Augenblick zurück, wo die Typhustoxine aus dem Körper scheiden, bei Geschwüsten wirken die „Toxine“ dauernd im Zellkern weiter und haben ihren Angriffspunkt gerade am Naphtholkernkörperchen, das dauernd verändert wird. Das spricht in hohem Maße nicht für tote Fermente, sondern für das Vorhandensein geformter lebender Fermente, die ihren Sitz im Kern haben. Ist das richtig, dann muß ihre Existenz außerhalb der Krebszelle ebenfalls an „Kernsubstanz“ gebunden sein, d. h. es ist die Vorstellung erlaubt, daß sie in sauren Kern- oder Protoplasmastrukturen leben. Manche beobachteten Tatsachen sprechen jedenfalls nicht dagegen. Auch noch eine andere Erklärung

ist denkbar, die sich auf die Eigenschaften der sekundär naphtholpositiven Substanzen gründet. Das wirksame Ferment der Eiweißzellgranula, welches eine besondere Adsorptionsdisposition für Nucleolen hat, kann auf Nucleolen weitergezüchtet werden. Etwas Ähnliches könnte auch bei Geschwülsten möglich sein, die Bildung biogener Strukturen, die wie kleinste Lebewesen zu betrachten wären — auf derartigen Bildungen beruht vielleicht die dauernde Immunität, die nach manchen Krankheiten zurückbleibt —, ist durchaus denkbar, nur ist es unwahrscheinlich, daß derartig labile fermentartige Zwischenstufen des Eiweißstoffwechsels nicht durch die Tätigkeit lebender Zellen unwirksam gemacht werden, wenn die Zellen imstande sind, viel aktivere bakterielle Fermente zu binden und zu zersetzen. *Lubarsch* hat recht, wenn er das Wesentliche der Krebsbildung in veränderten Mengenverhältnissen sieht; damit aber eine Krebszelle entsteht, muß entweder eine biogene Struktur dauernd verändert werden, womit auch eine Veränderung des Idioplasma verbunden wäre, oder aber es muß ein exogenes Ferment als Ursache angenommen werden, welches ohne Veränderung des Keimplasmas biogene Strukturen verändert. Dann ist aber dieses Ferment auch außerhalb der Krebszelle existenzfähig (wenn auch nur auf bestimmten Nährböden) und so zu betrachten, als ob es ein Parasit wäre. Jedenfalls sind systematische Untersuchungen der Kernveränderungen bei Geschwülsten mit neuen Färbemethoden notwendig, um hier größere Klarheit zu schaffen, und hier kann die sekundäre Naphtholreaktion andere Färbemethoden ergänzen.

Altmann sah in den Granula der Zelle Elementarorganismen, und zweifellos haben auch die Bilder, die man mit der sekundären Naphtholreaktion erhält, oft eine große Ähnlichkeit mit Parasitenbildern, die sekundär naphtholpositiven, oft auch die primär positiven Substanzen zeigen Teilungsbilder, die an die Teilung von Bakterien erinnern. Auf dem Nährboden des Zellplasmas verhalten sich die Granula tatsächlich ähnlich wie Bakterien. Aber, und das ist für die Auffassung intracellulärer Prozesse wichtig, sie sind durchaus keine einheitlichen Gebilde, denn sie entstehen erst aus dem Plasma durch einen physikalisch chemischen beeinflußbaren Prozeß. Nach ihrer Entstehung verhalten sie sich wie Parasiten in der Zelle. Beteiligen sich bei ihrer Bildung höher organisierte Sekrete anderer Zellen, dann können Bastarde entstehen, die den Übergang von cellulärer Struktur zu Parasiten bilden. Dieses große Reich der Zwischenstufen ist noch ganz unerforscht. Daß derartige Dinge möglich sind, beweist die Weiterzüchtung der eigenartigen Nucleolensekrete, welche sekundär die Darstellung der Kernkörperchen mit Naphthollösung gestattet. Von der Schnecke lassen sich die Sekrete auf Speicheldrüsen übertragen, von der Speicheldrüse auf andere Speicheldrüsen. Würden nunmehr die entsprechenden Mol-

lusken aussterben, dann könnten diese Substanzen wohl dauernd weitergezüchtet werden, aber nie neugebildet, da die primäre Quelle versiegt ist. Eine einheitliche „lebende Substanz“ gibt es nicht, sie ist immer eine Summe verschieden ineinander eingreifender und einander untergeordneter Substanzen, ein Gebäude mit verschiedenen Stockwerken, und es kommt ganz darauf an, in welchem Stockwerk die chemischen Prozesse sich abspielen, ob eine Veränderung des ganzen Gebäudes die Folge ist. Eine Veränderung der Nucleolarsubstanz hat andere Folgen wie die granulärer Strukturen des Protoplasmas, weil Veränderungen der Nucleolar-substanzen in viel schwererer Weise in den Organismus der „lebenden Substanz“ eingreifen, als die leicht reparablen granulären Veränderungen des Protoplasmas.

Der genauere Verlauf der ab- und aufbauenden Prozesse in der lebenden Zelle ist uns freilich unbekannt, aber gerade aus dem Gewebsbild, wie es bei der Entstehung der Blutzellen vorhanden ist, erhält man einige Anhaltspunkte.

1. Das Gitterfasernetz hört in der Umgebung der Follikel wie mit einem Schlag auf (das Kernerüst tritt nicht an den Nucleolus heran).

2. Innerhalb der Keimzentren fehlen die eosinophilen Leukocyten, mögen sie am Rande noch so zahlreich vorhanden sein (im Kern treten primär naphtholpositive Substanzen nicht auf).

3. Im Keimzentrum spielen sich oft lebhafte phagocytäre Vorgänge ab.

4. Bei entzündlichen Vorgängen treten in der Umgebung der Follikel die myeolischen Zellen, also die Zellen der Gegenseite (der basischen Seite) meist besonders reichlich auf.

5. Wo lymphatisches und myeolisches Gewebe zusammentreffen, hat man den Eindruck, daß sie sich gegenseitig beeinflussen, sich gewissermaßen gegenseitig auffressen (primäre und sekundäre Naphtholorte sind Antagonisten).

6. Wie bei der Lymphocytenbildung protoplasmalösende Substanzen auftreten, so erscheinen bei der Leukocytenbildung kernlösende.

Es verhalten sich also Lymphocyten zu Leukocyten wie Kern zu Protoplasma, die ebenfalls in einem Gleichgewichtszustand stehen, aber die Fähigkeit haben, sich gegenseitig anzugreifen.

Primäre und sekundäre Naphtholorte haben Fermenteigenschaften und stehen in Beziehung zu den lytischen Fermenten. Sie können zunächst örtlich begrenzt auftreten. Diese örtliche Begrenzung ist wichtig.

Kuhn hat gezeigt, daß die eigenartigen plasmolytischen Veränderungen des Vibrio Metschnikoff auf Lithionnährböden immer zunächst örtlich begrenzt auftreten, so daß man den Eindruck gewinnt, der Vibrio wehrt sich gegen einen granulären Parasiten, der ihn allmählich verzehrt.

Es ist nun sehr interessant, daß man mit einer Negativfärbung mit hochmolekularen Farbstoffen (analog den *Burri*schen Tuschepräparaten) gewisse typische Stellen des Bakterienleibes färben kann, das sind poröse Stellen, wo der Farbstoff eindringt oder sich niederschlägt. (Am besten eignet sich für derartige Bilder das von *Bresslau* für ähnliche Zwecke empfohlene Opalblau, ein wasserlösliches sulfuriertes Anilinblau.)

Die Negativstelle der Bakterien ist entweder ein Punkt meist in der Mitte der Bakterien oder ein Querstrich (Teilung), ein Längsstrich (Bohnenform) oder ein Kreuz, sie ist die Stelle, wo in erster Linie auch die Nährlösung mit der Leibessubstanz der Bakterien in Berührung tritt. Ist diese Stelle danach typisch gelegen, dann müssen auch alle Gegenreaktionen typische Bilder liefern, und es wird verständlich, warum der *Vibrio* *Metschnikoff* in der Glykokollösung zunächst in der Mitte kugelig aufgetrieben erscheint, denn der Negativfleck liegt bei ihm meist in der Mitte.

Daß bei diesen plasmolytischen Prozessen sich auch Nucleolarsubstanzen beteiligen, ist nicht unwahrscheinlich.

Die Bedeutung der Nucleolarsubstanz geht aus der folgenden Be trachtung hervor. Das Idioplasma (I) einer Zelle ist keine konstante morphologische Größe. Ein Teil bleibt unverändert (i), ein Teil wird durch Aufbau hinzugefügt (i_1), ein Teil durch Abbau verändert (i_2).

$$I = i + i_1 + i_2.$$

Der morphologische Ausdruck für $i + i_1$ ist das Kerngerüst mit dem Chromatin, für i_2 der Nucleolus mit dem Kernsaft. Soll I konstant bleiben, dann müssen quantitative Beziehungen zwischen i_1 und i_2 bestehen, das heißt aber, es muß bei der Teilung der Nucleolus in die Solform überführt werden. Chromatin und Nucleolus sind somit Funktionen.

Gerade die Blutzellen eignen sich für Untersuchungen der Nucleolarsubstanz besonders.

Wenn einmal das Problem der Blutzellen endgültig gelöst ist, dann ist auch ein wichtiges Kapitel der Zellbiologie von allgemeiner Gültigkeit zwar nicht gelöst, aber eröffnet. Die Lösung ist nur möglich, wenn Morphologie und Biochemie Hand in Hand gehen.