

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. *Lubarsch*], parasitol. und vergleichende pathologische Abteilung [Vorstand: Professor Dr. *Kuczynski*].)

Über die „Spezifität“ der Zellreaktion in Bauchhöhle und Milz.¹⁾

Von

Günther Wallbach.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Mai 1926.)

Wenn ein Ziel pathogenetischer Forschung darin besteht, bestimmte Schemata für die Beurteilung natürlich („spontan“) eintretender Vorgänge aufzustellen, so haben die Bauchhöhlenversuche, wie sie seit *Metschnikoff*²⁾ betrieben wurden, eine gewisse Bedeutung für die menschliche Pathologie. Hierbei wurden die zelligen Reaktionen zu den jeweils eingeführten Stoffen tierischer oder pflanzlicher Abkunft in Beziehung gesetzt und verzeichnet. Durch tierische Zellen, wie sie besonders die Erythrocyten darstellen, sollten vorzüglich die sogenannten Makrophagen in die Bauchhöhle chemotaktisch herbeigelockt werden, während durch pflanzliche Zellen wie z. B. die Bakterien nur leukocytaire Reaktionen zustande kämen. Diese Reaktionen sollten sich nicht nur in der Herbeilockung dieser oben genannten Zellen beschränken, sondern von diesen Zellen, gehen auch bestimmte phagocytaire Wirkungen aus, so daß die Aufnahme und Zerstörung der Bakterien nur von Mikrophagen, der körperfremden Erythrocythen nur von den Makrophagen ausginge. Immerhin wurden von *Metschnikoff* nicht die Zellfunktionen in so einseitiger Weise betrachtet, wie es später in Deutschland *Bergel*³⁾ getan hat. Dieser Forscher suchte die zellige Reaktion nach chemischen Gesichtspunkten einzuordnen. Lipoiden Stoffe locken nur die sogenannten Lymphocyten herbei, nur durch Lymphocyten sollte eine intracelluläre Verdauung stattfinden. Die übrigen nicht lipoiden Stoffe sollten besonders ein Auftreten von Leukocyten herbeiführen.

¹⁾ Nach einem Vortrage in der Berl. Gesellschaft für pathologische Anatomie am 25. Februar 1926.

²⁾ *Metschnikoff*, Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena 1902.

³⁾ *Bergel*, Die Lymphocytose. Berlin 1921.

Frühere Untersuchungen von *Kuczynski*¹⁾ über die funktionelle Bedeutung der Zellen im entzündeten Gebiet befassen sich nicht mit Versuchen in der Bauchhöhle, sondern innerhalb der Gewebe selbst. Wenn auch hier die Vorgänge im Zellgeschehen, in einem viel verwickelteren ursächlichen Zusammenhange stehen wie in der Bauchhöhle, so sind die Ergebnisse im Verhältnis zu den Angaben der obigen Untersucher so widersprechend, daß sie nicht allein auf die veränderte Gewebslokalität zurückgeführt werden können. In den Muskeln des intakten Organismus, in denselben Grade wie in der Plasmakultur, zeigen sich innige Beziehungen zwischen den Lymphocyten und Monocyten einerseits, den noch nicht oder wenig abgebauten Eiweißkörpern andererseits. In einer weiteren Arbeit über *Edwin Goldmanns* Untersuchungen über die cellulären Vorgänge bei der Verdauung betrachtete *Kuczynski*²⁾ unter anderem die Beziehungen zwischen der enteral eingeführten Nahrung und der cellulären Zusammensetzung der Milz. Auch hier konnten im Grunde dieselben Feststellungen wie in den Muskeln gemacht werden. Es war deshalb notwendig, die Untersuchungen über die zellige Reaktion innerhalb der Bauchhöhle noch einmal von anderem Standpunkte aus auszuführen, um so gewisse Widersprüche, die die Untersuchungen auf unserer Abteilung im Verhältnis zu anderen Arbeiten aufweisen, zu beseitigen; gleichzeitig ist es auch sehr lehrreich, die konstitutionelle Eigenart der Milz nach einmaliger parenteraler Einverleibung bestimmter Stoffe, bestimmter Zellen zu ergründen.

Wir stellten unsere Versuche an weißen Mäusen an, einer Tierart, die an und für sich schon sehr zu lymphzelligen Reaktionen neigt. Falls sich hier, wie *Bergel* sagt, die Beziehungen zwischen Fetten und Lymphocyten bestätigen sollten, bliebe immer noch abzuwarten, ob diese Beziehungen auch bei anderen Tieren bestehen, die besonders stark leukocytär reagieren, wie das Meerschweinchen. Die Maus ist außerdem noch deshalb zu bevorzugen, weil die Gewebsschädigung durch die Exsudatentnahme nicht so stark ist. Ohne Messer gelangt man mit der Glascapillare in die Bauchhöhle, die nach Herausnahme der Pipette sich sofort wieder verschließt. Zur Kontrolle der Exsudate mußten noch mehrere Parallelversuche angestellt werden. Wir gingen in der Weise vor, daß immer zwei Tiere zu gleicher Zeit punktiert wurden, diese dann in der Folgezeit von anderen zwei Tieren abgelöst wurden, so daß die Exsudate meistens von Tieren stammten, die vorher gar nicht oder nur wenig punktiert worden waren. Im allgemeinen untersuchten wir jedes Mal an 6 Tieren das Exsudat nach 5 Min., 10

¹⁾ *Kuczynski*, Über die funktionelle Bedeutung der Zellen im entzündeten Gebiet. Pathologische Gesellschaft 1923.

²⁾ *Kuczynski*, Edwin Goldmanns Untersuchungen usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 239.

Min., 30 Min., 1 Stunde, 2 Stunden, 3 Stunden, 1 Tag, 2 Tagen, 3 Tagen, nach Tötung der Tiere, wurde dann die Milz der Tiere entnommen, fast in der Regel nach 1, 2 und 3 Tagen.

Die Untersuchungen von *Bergel* beruhen darauf, daß die Einspritzung von lipoiden Stoffen eine ausgesprochene Lymphzellenansammlung im Exsudat hervorruft, daß eine Phagocytose von Lipoiden nur durch Lymphzellen zustande komme, daß die Lymphocyten überhaupt die Träger der Lipasen seien, die sich in erhöhten Maße bei krankhaften Zuständen zeigen sollten, die mit einer erhöhten Lymphocytose einhergehen.

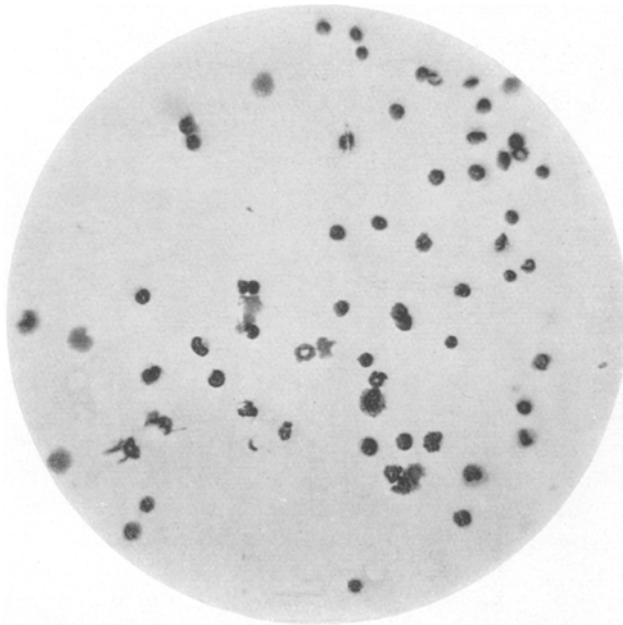


Abb. 1. Zellbild eines Bauchhöhlenexsudates eine Stunde nach Einspritzung einer Neutralfettemulsion. Polynucleäre Leukocyten sind hier ziemlich reichlich vertreten.

Unsere Mäuse zeigten durchaus nicht derartige Verhältnisse. Gerade bei Einspritzungen von einer mit Gummi arabicum hergestellte Olivenölemulsion waren die Leukocyten in großer Zahl vertreten. Während nach einer Stunde schon einzelne Leukocyten sichtbar waren, stieg ihre Zahl später so stark an, daß nach 24 Stunden die Hauptmasse des Exsudates aus Leukocyten bestand. Wir untersuchten noch andere Lipoide auf ihr Exsudat hin, so Lecithin- und Cholesterin-Emulsionen, wir veränderten die Herstellung unserer Emulsionen derart, daß wir das Gummi arabicum wegließen und in Äther gelöstes Lipoid einer physiologischen Kochsalzlösung zusetzten, immer hatten wir dasselbe Ergebnis. Nach 10—30 Min. traten zuweilen schon einzelne Leuko-

cyten auf, die dann rasch an Zahl zunahmen und schließlich die Hauptmasse des Exsudates ausmachten. Die Beobachtungen zeigten sich auch noch nach Einspritzungen von Cholesterinsol oder von Lecithinsol (*Merck*).

Die Phagocytose macht sich selbstverständlich wie bei allen körperlichen Gebilden am meisten an den Monocyten bemerkbar. Aber keineswegs ist dieser Vorgang auf diese Zellen beschränkt. An den Leukocyten sind die Lipoidspeicherungen ebenfalls zu beobachten, wie sich leicht mit der Sudanfärbung nachweisen läßt. Ganz besonders sind solche Verhältnisse nach Einspritzungen von homogenisierter Sahne nachzuweisen. Durch Aleuronat konnten wir niemals eine ausschließliche Leukocytose in der Bauchhöhle feststellen, wie ich später noch genauer ausführen werde. Wohl aber mit homogenisierten Sahne, hier waren außer Leukocyten überhaupt keine anderen Zellen vertreten, es fand sich außerdem eine ausgesprochene Phagocytose bei Leukocyten. Wir stehen hiermit im vollen Gegensatz zu *Kamiya* (Zieglers Beiträge 72), der bei seinen Exsudatversuchen an Kaninchen niemals eine Phagocytose durch Leukocyten nachweisen konnte, trotzdem auch hier nach Einspritzung von Milch z. B. reichlich Leukocyten im Exsudat auftraten.

Auch in der Milz können wir keineswegs eine erhöhte Lymphocytenbildung feststellen. Die Milzknötchen haben ihre normale Größe, die Lymphoplasten sind nur spärlich unter den lymphoiden Bestandteilen verstreut. Keimzentren fehlen vollkommen. Dagegen sieht man an den indifferenten Stammzellen eine Weiterentwicklung zu den sogenannten lochkernigen Zellen, die dann zu den leukocytären Zellen überleiten, die ziemlich stark in Pulpa und subkapsulären Gewebe vertreten sind.

In den nun folgenden Versuchen wollen wir nun zeigen, daß in dem Zellgehalt der Bauchhöhle, bei Einführung anderer chemischer Stoffe, kein durchgreifender Unterschied besteht. Die Einspritzung von 1 proz. löslicher Stärke zeigt während der ganzen Dauer des Versuches eine ausgesprochene lymphocytäre-monocytäre Reaktion. Aber auch hier treten eine Stunde nach der Einspritzung vereinzelte Leukocyten auf, die im Laufe der Zeit zunehmen und nach 2 Tagen den größten Teil des Exsudates ausmachen. Die Milz zeigt bei diesen Tieren innerhalb der Follikel kleine Keimzentren mit geringem Lymphocytenzerfall. In der Pulpa findet sich eine geringe Leukocytose mit einzelnen lochkernigen Zellen, den Hauptteil der Pulpa machen jedoch die basophilen Zellen aus, die meist zu den lymphocytär-monocytären Zellen, zuweilen aber auch zu den Riesenzellen überleiten. Die Riesenzellen verhalten sich ziemlich indifferent, sie sind meist sehr jugendlich.

Es wurden dann Versuche mit hoch- und niedrigmolekularen Eiweißabbauprodukten angestellt. Es kommen hier Einspritzungen mit Wittepepton, ferner mit Leucin und Tyrosin in Betracht. Bei allen diesen Untersuchungen fand sich neben der ständigen lymphocytär-monocytären Reaktion eine Ansammlung von Leukocyten, die schon sofort nach Einspritzung dieser Masse auftrat und 1—2 Stunden nach der Einspritzung ihren Höhepunkt erreichte, um dann schnell abzufallen. Die histologische Untersuchung der Milz zeigte hier Ergebnisse, die vollkommen mit den Feststellungen von *Kuczynski* überein-

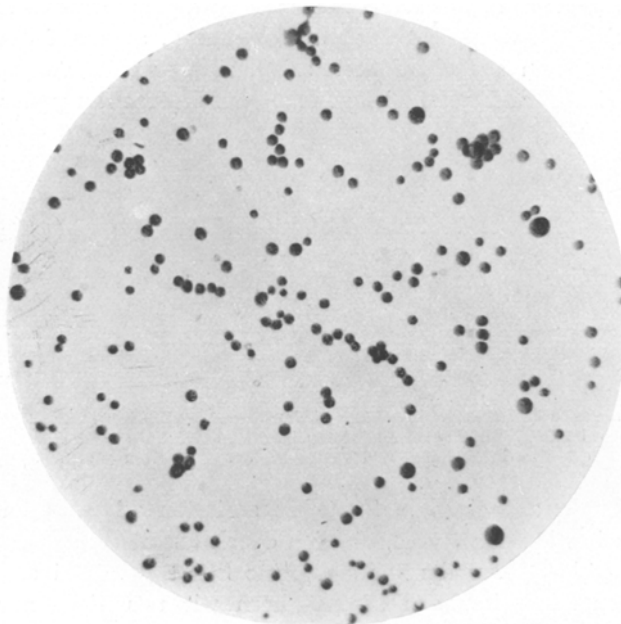


Abb. 2. Zellbild eines Bauchhöhlenexsudates eine Stunde nach Einspritzung einer Aleuronatbouillon. Ausgesprochenste Lymphocytose ohne Beimengung irgendwelcher polynucleärer Leukocyten.

stimmen. Die Follikel zeigen große Keimzentren. Die Pulpa weist neben vielen indifferenten Stammzellen viele Übergänge solcher Zellen zu lochkernigen Zellen und zu Leukocyten auf. Gerade die abgebauten Eiweißstoffe sind starke Zellgifte, ganz besonders die Aminosäuren. Diese äußern sich in einer Leukocytose, die sich bei Mäusen nicht nur in dem Auftreten der Leukocyten in dem Exsudat der Bauchhöhle, sondern auch in der eintretenden Granulopoese in der Milz zeigt.

Schließlich sei noch einer anderen Substanz gedacht, die eine häufige Verwendung in der Bakteriologie findet, um Leukocyten zur Bestimmung von Opsoninen und Bakteriotropinen zu erhalten. Es ist dies das Aleuronat. Bei Einführung von Aleuronat in die Bauchhöhle von

Kaninchen oder Meerschweinchen erhält man massenhaft Leukocyten. Die Maus ist jedoch, wie schon gesagt, ein zu lymphocytärer Reaktion neigendes Tier. Mit Aleuronat habe ich die ausgesprochenste Lymphocytose von allen eingeführten Substanzen erhalten. Die Leukocyten treten hierbei vollkommen zurück und verschwinden meist vollständig. Im gewissen Grade ist die Reaktion in der Milz eine leukocytaire, es finden jedoch noch gewaltige Veränderungen im Follikelapparat statt. Die Follikel sind stark vergrößert, im Zentrum der Follikel starker Zellverfall. Die Pulpa tritt stark zurück.

Da nach *Bergel* in der Bauchhöhle die Lymphocytenreaktionen, die durch Aufsaugen von *Zellelementen* bedingt sind, auch auf den Lipidgehalt der Zellen zurückzuführen seien, so war es für uns ebenfalls nötig, tierische und pflanzliche Zellen zur Betrachtung der zelligen

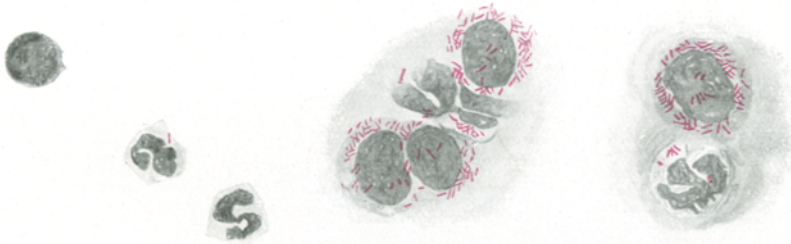


Abb. 3. Vereinzelte Zellgruppen eines Bauchhöhlenexsudates nach Einspritzung von Tuberkelbacillen Typus bovinus. Neben den Monocyten beteiligen sich auch die polynucleären Leukocyten an Phagocytose und Verdauung der säurefesten Stäbchen.

Reaktionen heranzuziehen. Zunächst spritzten wir unseren Mäusen Bakterien in die Bauchhöhle, die sich durch besonders starken Lipidgehalt auszeichnen, und zwar säurefeste Stäbchen. Bei allen diesen bakteriellen Einspritzungen beschränkten wir uns nicht nur darauf, das celluläre Geschehen nach einmaliger Einspritzung zu untersuchen, sondern wir dehnten unsere Untersuchungen auch auf Tiere aus, die wir schon vorher durch Einspritzungen immunisiert hatten. Zunächst benutzten wir für unsere Untersuchung den von *Kedrowski* gezüchteten Leprastamm, weiterhin aber auch Tuberkelbazillen vom Typus Bovinus. Alle diese Exsudate sowohl bei vorbehandelten als auch bei unvorbehandelten Tieren stimmten vollkommen überein. Zu der starken lymphocytär-monocytären Reaktion gesellte sich etwa eine Stunde nach der Einspritzung eine geringe Leukocytose, die sich im weiteren Verlauf steigerte und nach 3 Stunden eine solche Stärke aufwies, daß die Leukocyten den weitaus größten Bestandteil des Exsudates ausmachten. Diese leukocytaire Reaktion hielt etwa bis zum 2. Tage an, um dann allmählich abzusinken. Eine Phagocytose von säurefesten Bacillen wurde nicht nur von den monocytären Zellen ausgeübt, die

Leukocyten beteiligten sich ebenfalls, und zwar in größerem Maße daran. Auch hier kann man deutlich beobachten, wie die Stäbchen allmählich ihre Säurefestigkeit verlieren. Die Phagocytose der Leukocyten ist keineswegs nur eine bloße Festhaltung des Keims, eine Verdauung findet also in demselben Maße statt wie in den Monocyten.

Weitere Versuche an gewaschenen Hammelblutkörperchen belehrten uns, daß auch hier kein spezifisches Lymphocyten-Exsudat zu beobachten ist, obgleich die roten Blutkörperchen nach *Bergel* eine besonders stark lipoidhaltige Hülle besitzen sollten. Sowohl bei Normaltieren wie bei Immuntieren setzt die Leukocytose etwa nach einer Stunde ein, um schließlich einen bedeutenden, wenn auch nicht den größten Bestandteil des Exsudates nach 24 Stunden auszumachen. Ganz dieselben Beobachtungen machten wir an Exsudaten, die mit einer 1proz. Hämoglobin-Kochsalzlösung hervorgerufen waren. Ebenfalls zeigte sich ein solches Exsudat nach einer gekochten und darauf filtrierten 5proz. Blutaufschwemmung. Trotzdem die Tuberkelbazillen und die roten Blutkörperchen sich durch ihren großen Lipoidgehalt nach *Bergel* auszeichnen sollen und nur das Lipoid eine charakteristische lymphocytäre Reaktion in der Bauchhöhle hervorrufen sollte, ist nach unseren Untersuchungen die Milzreaktion nach Einführung dieser Stoffe eine verschiedene; nach Tuberkelbazilleneinspritzungen und nach Einspritzung anderer säurefester Stäbchen verhält sich die Milz ziemlich untätig. Die Follikel zeigen kleine Keimzentren, die Leukocytose und Leukopoese hält sich in bescheidenen Grenzen, die Bildung von basophilen Stammzellen ist mäßig. Auch nach Bluteinspritzungen verhält sich die Milz in ihrer Leukopoese indifferent, jedoch zeigt sich hier eine starke Stammzellenbildung, die vom subkapsulären Gewebe ausgeht und sich bis in die Pulpa erstreckt. Im Giemsapräparat sind die Milzfollikel im Gegensatz zu den üblichen Milzbildern hell in der stark dunkelblau gefärbten Pulpa. In anderen Arbeiten von mir, die bald abgeschlossen vorliegen werden, habe ich dieselbe Reaktion in der Kaninchenmilz von Hammelblutamboceptortieren erhalten. Auch hier kann man von einer blanden Pulpa sprechen; ich mochte jedoch diesen Vergleich nur unter allen Vorbehalt anführen, da die Reaktion der Milz des Kaninchens sich vollkommen anders verhält, als die der Maus.

Die Reaktion der Bauchhöhle auf andere Bakterien ist im Grunde die gleiche wie bei den Tuberkelbacillen. Es ist dies ja auch nicht anders zu erwarten, da auch der Lipoidgehalt dieser Bakterien, falls ein solcher in Betracht kommen sollte, immerhin recht beträchtlich ist. Unsere Untersuchungen erstrecken sich zunächst auf vollvirulente gelbe Staphylokokken; in der Bauchhöhle trat in diesem Falle zu der ausgesprochen lymphocytär-monocytären Reaktion etwa nach 2 Stunden eine mäßige Leukocytose auf, die dann stark zunahm und noch nach

3 Tagen in beträchtlichem Maße anhielt. Genau dasselbe Bauchhöhlenbild zeigte sich nach Einführung einer 14tägigen durch ein Porzellanfilter getriebenen Staphylokokkendigestion. Weiterhin arbeiteten wir mit anderen Bakterien, so mit Streptokokken, Diphtheriebacillen, Colibacillen und Proteus O X 19, ohne daß unsere Ergebnisse sich dem Wesen nach änderten. In qualitativer Weise änderte sich der Verlauf der Bauchhöhlenreaktion je nach der Virulenz. Je giftiger die Bakterien sich zu dem Organismus verhielten, um so früher und um so anhaltender war die Leukocytose. Dies fand ich ganz besonders



Abb. 4. Milz, einen Tag nach Einspritzung einer 5proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung. Starke Wucherungen der basophilen Stammzellen von dem subkapsulären Gewebe aus tief in die Pulpa hinein.

bei den für die Maus so überaus giftigen Colibacillen und Proteus O X 19. In der Milz zeigten sich die Follikel nach Einführung dieser Bakterien vollkommen indifferent. In Pulpa und subkapsulären Gewebe erscheint eine mäßige Stammzellenwucherung, die Leukocytose und Leukopoese richtet sich ganz nach dem Virulenzverhältnis des Mikroorganismus zu seinem Wirt. Die Diphtheriebacillen erzeugen eine verhältnismäßig geringe Leukopoese, stärker war diese schon nach menschen-virulenten Staphylokokken, die stärksten leukocytären Reaktionen in der Milz zeigten sich nach den für die Maus stark virulenten Bakterien; es sind dies Colibacillen und O X 19.

Es sei bemerkt, daß unsere Untersuchungen sich absichtlich nicht mit giftigen chemischen Stoffen oder mit giftigen Bakterien befassen, wie das hauptsächlich *Metschnikoff* und seine Schule getan hat, in der Hauptsache wandten wir bei unseren Versuchen beinahe unschuldige¹ oder wenig schädigende Stoffe an. Immerhin ist bei allen diesen körperfremden Stoffen der Einfluß der Gewebsschädigungen stets zu berücksichtigen, schon bei unseren chemischen Substanzen sind die osmotischen Verhältnisse der Lösungen in physikalischer und chemischer Hinsicht immer verschieden von den Verhältnissen im Organismus, es tritt somit beim Ausgleich dieser osmotischen Unterschiede eine Gewebsschädigung ein. Auch bei den Bakterien und den zelligen Gebilden, die doch immerhin in einer sogenannten physiologischen Lösung aufgeschwemmt sind, findet eine Schädigung des Wirtes durch Toxine oder durch die nach der Phagocytose dieser Zellen übrigbleibenden Stoffwechselprodukte statt. Wenn wir aber im *Metschnikoffschen* Sinne eine Chemotaxis der Zellen des Wirtes durch bestimmte Stoffe oder Bakterien annehmen wollen, so müssen wir immerhin bedenken, daß verschiedene chemotaktische Kräfte im Körper miteinander streiten. Die eingeführten Substanzen locken einerseits bestimmte Zellen herbei, diese wiederum, entweder durch Bildung bestimmter Stoffe bei ihrer veränderten Lage oder durch Absterben und Zerfall, locken ihrerseits andere Zellen chemotaktisch herbei, die hinwiederum andere Zellen herbeilocken können. Weiterhin ist es möglich, daß die lebenden und auch die phagocytierten Bakterien eine andere chemotaktische Wirkung entfalten, als die abgestorbenen, z. B. durch Absonderung verschiedener Stoffwechselprodukte. Wir müssen außerdem sagen, daß wir nach Einspritzung in ein anderes Gewebe vollkommen andere Reaktionen erhalten wie in Bauchhöhle oder in Milz. Besonders im muskulären Gewebe und auch in anderen Gewebsabschnitten setzen wir allein schon, wie *Kuczynski* mit Recht behauptet, durch den Strich unserer Kanüle eine Gewebsschädigung, die ihrerseits schon Zellreaktionen auslöst. Ich brauche weiter nicht anzuführen, daß bei verschiedenen Tieren die Reaktionen sich verschieden verhalten. So gibt es Tiere, die besonders stark leukocytär reagieren, wie z. B. Meerschweinchen und Kaninchen, andere wieder reagieren mehr lymphocytär wie z. B. die Maus. Wir haben nicht so einfache Verhältnisse vor uns, wie der Protozoologe oder der Protophytologe, der an seinen einzelligen Organismen einwandfreie chemotaktische Studien machen kann und bei seinen Untersuchungen noch Unterschiede aufstellt zwischen Taxis und Tropismus. Bei den höheren Wirbeltieren, ganz besonders bei den Säugetieren, können wir, falls wir überhaupt von Chemotaxis sprechen wollen, höchstens von einer indirekten Chemotaxis sprechen, die nach verschlungenen Wegen endlich auf den

eingeführten Stoff zurückgeführt werden kann. Untersuchungen von *Kuczynski* über die funktionelle Bedeutung der Zellen im entzündeten Gebiet zeigen schon dieselben Gedankengänge, es heißt hier, „es muß überhaupt als zweifelhaft gelten, ob es auf dem Wege eine Einspritzung je gelingt, reine Beziehungen zwischen chemischen Stoffen und Zellen festzulegen“.

Wie nun eine solche chemotaktische Anlockung zustande kommt, kann grundsätzlich gleichgültig sein. Wir wollen nicht den alten Streit der *Cohnheimschen* Zeiten wieder entfachen, ob eine solche Wanderung der Zellen durch die Gefäßwand zu der Stelle des Reizes stattfindet, oder ob es die sogenannten fixen Wanderzellen des Bindegewebes sind, die durch die sogenannten Saftbahnen des Gewebes wandern, wir wollen hier noch einen Punkt hervorheben, der wiederum zeigen soll, wie schwer eine Beurteilung der Chemotaxis ist. Wir können mit vollem Recht annehmen, daß ein großer Teil der chemotaktischen Wirkung in Wirklichkeit nichts anderes ist, als ein Chemomorphismus. Die indifferente Mesenchymzelle nach *Saxer* und auch die übrigen Zellen des Bindegewebes haben starke Entwicklungsmöglichkeiten in sich, und können nach einer bestimmten Reizung sich in leukocytaire, lymphocytaire oder erythrocytaire Zellen umwandeln. Ganz besonders hat dieses *Marchand* bei seinen Adventitiazellen gezeigt, weiterhin noch *Kuczynski* bei seinen Untersuchungen über die Milzveränderungen bei der Verdauung. Hier ist es besonders die basophile Stammzelle, die unter dem Einfluß bestimmter Reize verschiedene Entwicklungsbahnen betreten kann. „Sie können sich nach der Richtung roter atmender, sowie leukocyitärer granulierter Zellen des Blutes entwickeln. Ebenso gehen schon in der normalen Milz in beschränktem Maße aus ihnen die Megakaryocyten hervor.“ Auch bei unseren Versuchen können wir immerhin gewisse Übereinstimmungen zwischen unseren Bauchhöhlenexsudaten und den Milzbildern zeigen. Wenn auch die Reaktion der Milz in etwas verspätetem und verringertem Grade auftritt, so stimmen doch die leukocyitären Bilder der Bauchhöhle mit solchen Stadien der Milzentwicklung überein, in denen die basophilen Stammzellen sich über das Stadium der lochkernigen Zellen in polynucleäre Leukocyten umwandeln.

In seinen Untersuchungen über die Lymphocytose spricht *Bergel* nur von lymphocyitären Zellen und hält nach *Ehrlich* an der Zugehörigkeit der großen mononucleären Zellen zu den Lymphocyten fest. Es ist dies ganz besonders ein Punkt, weshalb die *Bergelsche* Lehre allseitig Widerspruch gefunden hat. Nach den Untersuchungen von *Aschoff* und *Kiyono* (Die vitale Carminspeicherung, Jena 1914) wurden die Monocyten durch ihr Farbspeichungsvermögen scharf abgetrennt von den übrigen Zellen des Blutes. Als besonderes

Merkmal des Monocyten wurde hier die größere Gestalt der Zelle, weiterhin der verringerte Chromatingehalt des Kernes und besonders die vitale Farbspeicherung selbst angenommen. Diese Unterschiede sind auch nach unseren Erfahrungen keineswegs so ausgeprägt, daß wir unabweisbar eine scharfe Scheidewand zwischen Monocyten und Lymphocyten aufstellen können. Gerade die Vergrößerung der Zelle und auch verringerte Färbbarkeit des Kernes ist nichts anderes als physiologisches Merkmal einer speichernden Zelle. Besonders bei Schlackenspeicherungen in der Milz durch die sogenannten Pulpazellen kann der Chromatingehalt des Kernes so stark abnehmen, daß früher ein Pathologe bei einem solchen Vorgang vor einer Degeneration gesprochen hätte. Was die vitale Farbstoffspeicherung anbetrifft, so ist diese auch nicht ausreichend, um Unterschiede zwischen Lymphocyten und Monocyten z. B. aufrecht zu erhalten. Es ist ausgeschlossen, daß eine Farbstoffspeicherung ein ganzes „Zellensystem“ gleichmäßig betrifft. Immer befinden sich innerhalb des Zellensystems funktionelle Unterschiede einzelner Zellen die mehr oder weniger stark einen Einfluß auf die vitale Farbstoffspeicherung ausüben. So sind besonders in der Leber die peripheren Sternzellen funktionell stärker beansprucht als die zentralen; in den peripheren Zellen tritt eine stärkere vitale Farbspeicherung auf. So ist dies auch der Fall bei den Monocyten; es ist hier auch sehr beachtenswert, daß durch besondere Hochtreibung der Farbspeicherung der Monocytengehalt des Blutes stark zunimmt. In letzter Zeit zeigte auch *v. Möllendorff* (Münch. med. Wochenschr. 1926), daß Unterschiede zwischen den fixen Bindegewebszellen und den Histiocyten nur dem Grad nach bestehen. Durch ein besonderes Färbeverfahren, welches die faserigen Fortsätze der Bindegewebszellen deutlich zum Ausdruck brachte, konnte dieser Forscher zeigen, daß die „Fibrocyten“ vollkommen in die Histiocyten übergehen, und damit eine vitale Farbspeicherungsfähigkeit erlangen können.

Der Kernpunkt der ganzen Fragen, die *Bergel* in seiner Lymphocytosearbeit zur Beantwortung bringen wollte, ist der, daß die Lymphocyten in einem engen Verhältnis zu den Lipoiden stehen. Die Lipaide sollten chemotaktisch die Lymphocyten anlocken, eine Phagocytose der Lipaide sollte nur von Lymphocyten ausgehen, die Lymphocyten sollen die Träger der Lipasen sein. Über die letzteren sind von chemischer Seite zahlreiche Untersuchungen angestellt worden, die besonders die Behauptung von *Bergel* widerlegen, daß bei gesteigerter Lymphocytose der Lipasengehalt des Serums gesteigert sei. *Resch* (Deutsch. Archiv f. klin. Medizin 118) konnte in tuberkulösen Bauchhöhlenexsudaten die keineswegs ausschließlich aus Lymphocyten bestanden, nur nach Maceration im Brutschrank einen erhöhten Lipasegehalt feststellen. In einer anderen Arbeit von *Resch* (Archiv d. klin. Medizin 92) konnte

im Liquor bei Meningitis tuberculosa und bei akuter Meningitis kein Unterschied betreffs des Lipasegehaltes festgestellt werden. Die Lipasuntersuchungen wurden von diesem Autor mit der Mono- und Tributyrin-Methode von *Rona* und *Michaelis* angestellt. Weiterhin konnte *Caro* (Zeitschr. d. klin. Medizin 78) feststellen, daß der Lipasegehalt des Serums sich unabhängig verhält von dem Zellgehalt des Blutes. Es zeigte sich kein Unterschied bei starker oder geringer Lymphocytose, bei vielen Lymphopenien war der Lipasegehalt nicht herabgesetzt. Die lymphatische Leukämie, die doch mit dem stärksten Lymphocytengehalt des Blutes einhergeht, zeigt im Serum oft weniger Lipasen als bei normalen morphologischem Blutbefund.

Die stärkste Ablehnung hat die *Bergelsche* Theorie vom chemischen Standpunkte von *Nees* erfahren, (Biochem. Zeitschr. 125), der die Unbrauchbarkeit der *Bergelschen* Methodik des Lipasennachweises zeigte. *Bergel* suchte die Lipasen dadurch nachzuweisen, daß er lymphocytäre und leukocytäre Exsudate auf Wachsplatten brachte. Nach 24stündiger Einwirkung bei 52 Grad zeigte lymphocytärer Eiter Eindellungen auf der Wachsplatte, während Staphylokokken-Eiter diese nicht aufwies. *Nees* zeigte, daß dieser Unterschied darauf beruht, daß das Optimum der lymphocytären Lipasen bei 52 Grad liegt, während Leukocytenlipase ihr Optimum bei 30—40 Grad hat, also wesentlich wärmeempfindlicher ist. Auch die Bendasche Reaktion des Fettsäurenachweises ist nicht zuverlässig, da diese auch bei gekochten Eiter positive Ergebnisse hat.

Wir müssen auch noch morphologische Bedenken gegen eine Verallgemeinerung der *Bergelschen* Theorie erheben. Im Zusammenhange mit seiner Annahme der Abhängigkeit von Lymphocyten und Lipoiden geht *Bergel* auf die Frage von der Beschaffenheit sogenannter zelliger Antigene über und behauptet, daß diejenigen Zellen, die bei seinen Versuchen ebenfalls eine starke Lymphocytose hervorrufen, ebenfalls stark lipoidhaltig seien. Besonders nahm *Bergel* dies von den roten Blutkörperchen, von den säurefesten Bacillen und von den Syphilis-spirochäten an. Betreffs der roten Blutkörperchen waren für *Bergel* die Versuche von *Bang* und *Forssmann* maßgebend, die durch Einspritzung von Ätherextrakten von roten Blutkörperchen bei Tieren ebenfalls Hämolysinbildung nachweisen konnten. Nach den Untersuchungen von *Gutstein* auf unserer Abteilung (Verhandlungen der Gesellschaft für Mikrobiologie 1925) läßt sich an den Membranen des roten Blutkörperchens ein saures Lipoid, wahrscheinlich ein Lecithoproteid, darstellen. Dieselbe Substanz zeigt sich aber auch bei allen Bakterien, und zwar ganz besonders bei den grampositiven (Zentralblatt f. Bakteriologie 93 und 95 Originale). Auch im Innern des roten Blutkörperchens und im Innern der Bakterien, in dem so-

genannten Endoplasma, lassen sich saure Lipoiden feststellen. Ohne mich auf diese Versuche näher einzulassen, ist doch die Bedeutung der Lipoiden als Bestandteil der Zelle selbst eine allgemeine; es gibt wohl keine Zelle und ebenfalls kein Bakterium, das nicht als unentbehrlichen Bestandteil des Ektoplasmas und des Endoplasmas ein Lipoid enthielte. Nur von den säurefesten Bakterien können wir annehmen, daß in ihrem Leibe ein größerer Gehalt an Lipoiden vorhanden ist.

Wenn wir nun, von solchen Gesichtspunkten aus unsere Bauchhöhlenausstriche und unsere Milzpräparate betrachten, so kommen wir zu dem Standpunkte, daß eine Spezifität der zelligen Reaktion auf bestimmte eingeführte Stoffe nicht vorhanden ist. Wir haben bei allen unseren Bauchhöhlenausstrichen zunächst die lymphocytär-monocytaire Reaktion, die nach einiger Zeit von einer geringen Leukocytose begleitet wird. Diese kann nach einiger Zeit an Stärke zunehmen, um dann allmählich wieder abzusinken und ganz zu verschwinden. Eine Ausnahme machen nur diejenigen Stoffe, die eine stärkere Gewebsschädigung herbeiführen, hier tritt die Leukocytose schon früher auf und hält dann die ganze Zeit über an. Wir werden dadurch zu der Vorstellung geleitet, daß es gar nicht die Eigenart des Reizes ist, die eine ganz bestimmte zellige Reaktion auslöst, sondern es hauptsächlich auf die Quantität der Reize ankommt, Gedanken, die schon *Weicksel* in seiner Abhandlung über Lymphocytose vorbringt (Münch. Med. Wochenschr., 1921). Vielleicht wäre nach Bluteinspritzungen von hämoglobinhaltigen Stoffen ein bestimmtes Zellbild in der Milz festzuhalten, immerhin aber müssen wir mit der Möglichkeit rechnen, daß wir diese Bilder auch durch anderweitige Substanzen hervorbringen können.
