

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.
Direktor: Prof. Dr. *Fr. Henke*.)

Das Verhalten des aleukocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre.

Von

Privatdozent Dr. med. **Martin Silberberg**,
Assistent am Institut.

Mit 26 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 28. Juli 1927.*)

Inhaltsverzeichnis.

- A. Fragestellung (S. 484).
- B. Das Verhalten des aleukocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre (S. 487).
 - I. Die pathologische Anatomie der chronischen Benzolvergiftung nach Versuchen am Kaninchen (S. 487).
 - 1. Quellenübersicht (S. 487).
 - 2. Eigene Beobachtungen (S. 490).
 - a) Methodik (S. 490).
 - b) Tierversuche (S. 491).
 - α) Beobachtungen am lebenden Tier (S. 491).
 - β) Sektionsbefund (S. 492).
 - γ) Mikroskopische Untersuchung (S. 492).
 - c) Epikrise (S. 493).
 - 3. Folgerungen (S. 497).
 - II. Das Verhalten des leukocytenfreien Kaninchenkörpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion (S. 499).
 - 1. Literaturangaben (S. 499).
 - 2. Eigene Untersuchungen (S. 502).
 - a) Methodik (S. 502).
 - b) Tierversuche (S. 503).
 - α) Beobachtungen am lebenden Tier (S. 503).
 - β) Sektionsbefund (S. 504).
 - γ) Mikroskopische Untersuchungen (S. 505).
 - δ) Vergleichsversuche (S. 508).
 - c) Epikrise (S. 511).
 - 3. Ergebnisse (S. 511).
 - III. Die Lebenserscheinungen vital benzolvergifteten und gespeicherten Gewebes in vitro (S. 514).
 - 1. Allgemeiner Teil (S. 514).
 - 2. Versuche in vitro (S. 517).

- a) 1. Versuchsreihe: Werden die Histiocyten durch die Benzolvergiftung geschädigt? (S. 517).
 - α) Methodik (S. 517).
 - β) Ergebnis (S. 519).
- b) 2. Versuchsreihe: Werden die Histiocyten durch die vitale Carminspeicherung geschädigt? (S. 521).
 - α) Methodik (S. 521).
 - β) Epikrise (S. 522).
- c) 3. Versuchsreihe: Ist die Funktion der Histiocyten und Monocyten im benzolvergifteten Gewebe geschädigt? (S. 522).
 - α) Methodik (S. 523).
 - β) Folgerungen S. 523).
- d) 4. Versuchsreihe: Wie verhalten sich die Makrophagen Staphylokokken gegenüber in vitro? (S. 524).
 - α) Versuchsanordnung (S. 524).
 - β) Schlüsse (S. 526).
- 3. Folgerungen (S. 526).
- IV. Ablauf der septischen Allgemeininfektion am gespeicherten Kaninchenkörper (S. 534).
 - 1. Allgemeiner Teil (S. 534).
 - 2. Eigene Beobachtungen (S. 536).
 - a) Methodik (S. 536).
 - b) Versuche (S. 536).
 - α) Versuche am gespeicherten und infizierten Tier (S. 536).
 - β) Versuche am infizierten Normaltier (Vergleiche) (S. 538).
 - 3. Ergebnisse (S. 541).
- C. Schlußzusammenfassung (S. 544).

A. Fragestellung.

Die Lehre von der Entzündung kennt seit langem folgende Hauptstreitfragen, die immer wieder erneut in dem Mittelpunkt der Betrachtung stehen: einmal Einfluß und Bedeutung der Nerven auf den Ablauf der örtlich reaktiven Vorgänge sowie das Verhalten des sensibilisierten Körpers im Vergleich zum entzündlichen Geschehen, ferner Herkunft, Schicksal und Zusammensetzung der zelligen Bestandteile der entzündlichen Ausschüttung. Während die ersten Probleme nach den Untersuchungen von *Groll*, *Tannenberg* bzw. *Gerlach* nach dem augenblicklichen Stand unserer wissenschaftlichen Erkenntnis zu einem gewissen abschließenden Stillstand gebracht sind, birgt die Zusammensetzung des entzündlichen Exsudates noch eine Fülle von Ungeklärtem in sich. Es handelt sich hierbei immer wieder darum, festzustellen, welche Zellformen sich an der entzündlichen Ausschüttung beteiligen, woher die Exsudatzellen stammen und welchem Geschick sie anheimfallen.

Kaum übersehbare Quellenangaben beschäftigen sich mit der Beantwortung dieser Fragen, welche letzthin von *Marchand* in seinem abschließenden Werk gesichtet und einer kritischen Würdigung unterzogen wurden. Die hierhergehörigen Fragen sind gleichzeitig aufs

engste mit der Lehre von dem Blut verknüpft, da bei den so vielfachen Verbindungen miteinander Blut und Gewebe gemeinsam betrachtet werden müssen. Ebenso versteht es sich von selbst, daß Zellen des Blutes und Zellen des Gewebes bei morphologischer und biologischer Gleichheit ohne weiteres gleichgesetzt werden können, zumal daran festzuhalten ist, daß die reaktiven entzündlichen Vorgänge sich ausschließlich am Gefäßbindegewebsapparat abspielen, wie es von *Marchand*, *Lubarsch* und *Bernhard Fischer*, führenden Forschern auf dem Gebiete der Entzündungslehre, anerkannt wird.

Während in der Auffassung der Exsudatzellen die Rolle der polynucleären Leukocyten und kleinen Lymphocyten rein morphologisch im allgemeinen jedenfalls klar ist, herrscht die größte Meinungsverschiedenheit über die Herkunft der großen einkernigen Exsudatzellen. Einen Fortschritt in unserer Erkenntnis bedeutete die zunehmende Beachtung der Retikuloendothelien *Aschoffs* und ihre Beziehungen zum entzündlichen Exsudat und den Exsudatzellen. Leider herrscht bezüglich der Begriffsbestimmung der Exsudatzellen selbst zum Teil eine ungeheure Verwirrung, da neben einer Fülle von ausgezeichneten Untersuchungen auch viel Problematisches und Ungelöstes mit übernommen wurde und sich durch die Literatur weiterschleppt, sodaß hierdurch manche Unklarheiten entstanden sind. Es wurde eine Reihe von Lehren aufgestellt, die sich zum Teil nebeneinander entwickelten, zum Teil sich gegenüberstehen und bekämpfen, zum Teil auseinander folgten und zusammenfaßten.

Die wichtigsten Marksteine auf dem Wege fortschreitender Entwicklung sind die Lehren *Ranviers* von den *Clasmatocyten*, *Maximows* von den *Polyblasten*, *Renauts* von den *rhagiokrinen* Zellen, *Marchands* von den *leukocytoiden* und *lymphocytoiden* Zellen ursprünglich, später von den *Adventitialzellen*, *Aschoffs* von den *Histiocyten* und *Lubarschs* von den *Uferzellen* des *Blutes*. Neuerdings glaubt *v. Möllendorff* die Entstehung aller Formen von Blutzellen in Mengen aus dem überall vorhandenen Fibrocytennetz nachweisen zu können.

Die Bedeutung dieser Zellen für die Zusammensetzung des entzündlichen Exsudates und ihre Rolle sind Gegenstand verschiedenster begründeter Theorien geworden: die Frage ihrer weiteren Entwicklungsmöglichkeiten, ihrer Wanderungsfähigkeit und ihrer Herkunft insbesondere. Mit diesen Streitfragen und Untersuchungen am erkrankten Körper geht das Verhalten dieser Zellen untereinander im gesunden Organismus parallel. Wie auch sonst häufig haben hier die Vorgänge am erkrankten Körper weiteren Einblick in das normale Verhalten des Blutes verschafft. Es handelt sich da auch selbstverständlich um die Beziehungen der einzelnen farblosen Blutzellen zueinander, und so findet man hier ein Spiegelbild zu den Fragestellungen der

Entzündungslehre. Auch hier sind es immer wieder die gleichen Fragen: welches ist die Stellung der farblosen Blutzellen untereinander und vor allem darum, welches ist ihre Entwicklung im erwachsenen Organismus?

Um die Erforschung dieser Dinge haben sich *Maximow*, *Marchand* und *Schridde* besonders verdient gemacht, und auf den Lehren und Erkenntnissen dieser Forscher fußen auch *Pappenheim*, *Naegeli* und *Schilling*, welche die biologischen Fortschritte cytologisch weiter verwertet haben. So hat die Hämatologie entsprechend den anatomischen Grundlagen die Lehren von den Entwicklungsmöglichkeiten der farblosen Blutkörperchen ausgebaut.

Als Hauptvertreter der *unitaren* Lehre tritt erneut immer wieder auf Grund neuer Untersuchungen und Deutungen *Maximow* auf, neben dem als gleichgesinnt *Neumann*, *Benda*, *Weidenreich*, *Grawitz* und andere zu nennen sind. Als *Dualisten* sind neben *Ehrlich*, dem Begründer der Dualitätslehre, *Schridde*, *Naegeli*, *Helly* und andere anzusprechen. Daneben will *Aschoff* seine Histiocyten als eine dritte Form selbständiger Blut- und Gewebsbestandteile anerkannt wissen und bringt mit den Histiocyten die Monocyten in Zusammenhang. Während die Klinik diesen Gedankengang bereits aufnahm, und *Schilling* eine *trialectische* Auffassung fordert und vertritt, hat die Pathologie zu diesen Fragen noch nicht genügend Stellung genommen.

Zur Lösung dieser Probleme wurden die verschiedensten Methoden herangezogen: entzündliche Reize wie Einführung von blanden Fremdkörpern, Reize thermischer, chemischer und infektiöser Art, die vitale Gewebsspeicherung, die Gewebszüchtung und die Vergiftung der weißen Blutzellen durch Thorium X und Benzol, kurz als Versuche am leukocytenfreien Körper zusammengefaßt. Und gerade die letzten Methoden sind besonders dazu geeignet, weiteren Einblick zu gewähren und Förderung unserer Erkenntnis zu schaffen.

Im folgenden soll dem Ablauf der septischen Allgemeininfektion am aleukocytären und vital gespeicherten Organismus nachgegangen und geprüft werden, was diese Versuche für die Hämatologie, ferner für die Zusammensetzung und Herkunft der entzündlichen Ausschüttung und besonders für die einkernigen großen Entzündungsstellen lehren.

Es ergab sich zwanglos als Fragestellung:

1. die *pathologische Anatomie* der chronischen *Benzolvergiftung* nach Versuchen am Kaninchen;
2. das Verhalten des *aleukocytären* Kaninchenkörpers gegenüber der *septischen Allgemeininfektion*;
3. die Lebenserscheinungen vital *benzolvergifteten* und *gespeicherten Gewebes in vitro*;
4. der Ablauf der *septischen Allgemeininfektion am vital gespeicherten* Kaninchenkörper.

B. Das Verhalten des aleukocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre.

I. Die pathologische Anatomie der chronischen Benzolvergiftung nach Versuchen am Kaninchen.

1. Quellenübersicht.

Nur wenige Arbeiten haben sich bisher mit den Organveränderungen, welche die Benzolvergiftung hervorruft, beschäftigt, und doch spielt diese methodisch eine wesentliche Rolle für das Studium der Entzündungsvorgänge und der pathologischen Anatomie des Blutes. Wenn die meisten vorliegenden Untersuchungen zum Teil recht gut und genau ausgeführt worden sind, so klaffen doch manche Widersprüche, die einer Lösung bedürfen.

Unzweifelhaft steht es nach den ausgezeichneten Beobachtungen von *Laurence Selling*¹ fest, daß das Benzol ebenso wie das Thorium X ein Leukotoxin allerersten Ranges ist, indem es die weißen Zellen des strömenden Blutes und die Parenchymzellen der blutbereitenden Organe zerstört. Zunächst handelt es sich darum, festzustellen, ob und inwieweit ein Unterschied in der Schädigung des myeloischen und lymphatischen Systems vorliegt. Schon diese Frage der Blutpathologie findet eine ganz verschiedene Beantwortung.

Selling selbst kommt an Hand seines großen Versuchsmaterials zu dem Schluß, daß das myeloische Gewebe durch die Benzolschädigung ganz besonders schwer betroffen wird, weniger stark das lymphatische. Demzufolge werden die polynucleären Leukocyten des strömenden Blutes stärker geschädigt werden als die Lymphocyten. Das erythroblastische Gewebe des Knochenmarks wird zerstört, dahingegen werden die kreisenden Erythrocyten im Blut verhältnismäßig wenig mitgenommen. Durch wiederholte Benzoleinspritzungen kann das myeloide Gewebe und auch das lymphatische stark aplastisch gemacht werden. Setzt man mit den Benzolgaben aus, so beginnt die Regeneration nach 3—4 Tagen, diese ist nach 10 Tagen bis 3 Wochen beendet. Die Regeneration im Knochenmark beginnt mit der Bildung kleiner umschriebener Zellgruppen und Zellinseln, die aus großen Lymphocyten, Granulocyten oder Erythroblasten bestehen und die schließlich das Reticulum ausfüllen. Am widerstandsfähigsten erweisen sich im Mark die kleinen Lymphocyten und Polyblasten; man findet sie noch, wenn alle anderen Knochenmarkszellen verschwunden sind; Myelocyten und Normoblasten konnten im Knochenmark bei der Benzolvergiftung nur selten beobachtet werden. Ferner fällt eine Aplasie in den lymphatischen Organen: Milz- und Darmknötchen usw. auf.

Die Nachuntersuchungen von *Neumann*² stimmen zunächst, was das Blut anlangt, schon nicht ganz mit den Ergebnissen von *Selling* überein. Zwar findet auch er, daß die roten Blutkörperchen durch Benzol nicht oder nur wenig geschädigt werden. Nun soll nach *Selling* die erste Benzoldarreicherung insofern als Reiz wirken als eine Leukocytose auftritt. Diese fand *Neumann* nur einmal unter 4 Beobachtungen, ebenso konnte er keine kumulative Wirkung des Benzols feststellen. Der Tod trat an Verarmung der weißen Blutkörperchen ein. Wenn mit dem Benzol nicht zu spät ausgesetzt wurde, traten regeneratorische Erscheinungen

auf. Eine stärkere Abnahme der Granulocyten gegenüber den Lymphocyten konnte er aber nicht mit Sicherheit beobachten. In der Milz bemerkte er außer einer Hyperämie des Organs eine Aplasie der Malpighischen Körperchen. Die Hyperämie deutete er zwanglos als Reizerscheinung an den für die Blutbereitung so reichem Organ, als eine Art Regeneration. Außerdem fällt eine Hyperämie im Knochenmark, von der *Selling* nichts erwähnt, ganz besonders auf. Die von *Selling* festgestellten kleinen, zahlreichen Lymphocyten und Polyblasten hat er nicht gesehen, dagegen häufig Pigment, was *Selling* kaum nebenher erwähnt. Riesenzellen fehlen im Knochenmark, ebenso die Myelocyten; Lymphocyten sind spärlich vorhanden, Pigment in wechselnder Menge. Er findet für das Pigment eine Erklärung: ursprünglich ist es wohl phagocytär aufgenommen. Die Phagocyten sind dann der Benzolwirkung zum Opfer gefallen, sollen dann aber zum Teil ihre Form behalten. Da seine Befunde in vielen Punkten den Beobachtungen von *Selling* widersprechen, nimmt er an, daß die Wirkung des Benzols wohl individuell verschieden sei: Benzol ist zwar ein Leukotoxin, aber mit schwer zu berechnender Wirkung, eine Tatsache, welche auch mit den verschiedenen Erfolgen und Mißerfolgen bei der Leukämiebehandlung in Übereinstimmung zu stehen scheint.

*Pappenheim*³, der sich mit den krankhaften Veränderungen, welche die Benzolvergiftung hervorruft, beschäftigt, kommt bezüglich der für die Blutbereitung wichtigen Organe auch im Gegensatz zu *Selling* zum Teil auch zu *Neumann* zu folgenden Ergebnissen: am Knochenmark liegt eine Atrophie des Parenchyms mit lymphoidem Schwund im Mark bei gleichzeitig schwerster Hyperämie vor. Die Lymphknoten dagegen zeigen eine vollkommene Indifferenz oder schwache Reizung, jedenfalls niemals deutliche Atrophie, eher Hypertrophie. Diesen Unterschied will er dadurch erklären, daß *Selling* fortgesetzt kleine Mengen Benzol darreichte, er aber größere gab. Der Leukocytenschwund sei nur peripher, da sich eine Ansammlung der Leukocyten in den parenchymatösen Organen: Leber, Niere und auch Lungencapillaren feststellen lasse.

*Veit*⁴ kommt zu dem Schlußergebnis, daß durch Benzol in kleinen, allmählich steigenden Gaben langsam, in gleichen größeren meist schnell die weißen Blutkörperchen des strömenden Blutes zerstört werden. Das Knochenmark erschien bei der Sektion dunkelrot wie Lymphoidmark, die Lymphknoten braunrot, die lymphatischen Darmhaufen zeigen gegenüber der Umgebung keine Höhenunterschiede, sodaß entgegen den Feststellungen besonders von *Pappenheim* eine lymphatische Schädigung im Darm bereits makroskopisch deutlich zu erkennen war. Während mikroskopisch das normale Kaninchenknochenmark reichlich Myelocyten und vereinzelt Myeloblasten in regelmäßiger Verteilung zeigt, sieht man nach Benzolvergiftung kaum mehr Markzellen. Das Knochenmark besteht aus einem zarten, lockeren äußerst zellarmen Gewebe, in welchem nur zerstreut einzelne kleine Lymphocyten und Polyblasten anzutreffen sind. Er vergleicht das aplastische Knochenmark mit einem Granulationsgewebe. In der Milz sind die Parenchymzellen geschwunden, ein vermehrtes Grundgerüst beherrscht das Bild. Den gleichen Befund erhebt er in den Lymphknoten, besonders fällt hier eine Atrophie der Knötchen auf.

Neuerdings hat *Sklawunos*⁵ bei seinen Untersuchungen über den aleukischen Zustand außer mit Thorium X auch mit der Benzolvergiftung sich beschäftigt. Allerdings verwendete er, um einen leukocytenfreien Zustand zu erreichen, vornehmlich Thorium X, doch nahm auch er Feststellungen bezüglich der leukotoxischen Wirkung des Benzols vor. Er bestätigt die Wahrnehmungen, daß die Lymphocyten widerstandsfähiger als die Granulocyten seien. Bei 100 weißen Blutkörperchen im Kubikmillimeter fand er fast ausschließlich Lymphocyten. Während das

normale Knochenmark eine nicht geringe Menge von myeloischen Lymphoidzellen sowie Megakaryocyten und granulierten Zellen enthält, kann er beim Benzol-tier beobachten, daß die Atrophie des Knochenmarksparenchyms mit einem Schwund der Granulocyten einhergeht, sodaß sich Benzol demnach umgekehrt zum Thorium X hinsichtlich seiner leukotoxischen Wirkung verhält. Die Befunde in den lymphatischen Organen seien ungleich: er bemerkt eine Lymphocytenabnahme in der Milz, den Lymphknoten und Lymphgebilden des Darmes und wirft die Frage auf, ob eine Lymphadenoidschädigung vorliegt. Er denkt auch an eine Lähmung geschädigter Lymphocyten oder eine Hemmung derselben, so daß ein verminderter Übertritt in die Blutbahn erfolgt; was mithin die Atrophie der blutbereitenden Organe anlangt, so kommt er mit *Pappenheim* zu der Folgerung, daß Kaninchen verschiedener Rasse verschiedene Reaktionen aufweisen.

Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß das normale Kaninchenknochenmark reichlich wandungslose Venen führt, worauf schon vor langem *Lubarsch*⁶ bei seinen Untersuchungen über die Knochenmarksgewebsembolie hingewiesen hat.

Was die übrigen Organe betrifft, so sei bemerkt, daß *Selling* wechselnde Grade fettiger Degeneration in der Leber und Niere hervorhebt sowie vereinzelte Blutungen in der Wandung des Magens, des Darms und in den Lungen.

Neumann konnte eine fettige Degeneration in der Leber, wie sie *Selling* berichtet, nicht beobachten. Die Leber war bis auf eine mäßige Blutüberfüllung ohne krankhaften Befund.

Diesen Untersuchungen gegenüber stellt *Pappenheim* eine diffuse parenchymatöse hepatitis mit beginnendem Zellprotoplasmazerfall fest; die Capillaren sind erweitert und mit pseudoeosinophilen Leukocyten erfüllt. An den Nieren erwähnt er nekrobiotische Veränderungen bzw. eine schwere Nephritis. Das Benzol ist seinen Beobachtungen nach in größeren Gaben ein schweres Nierengift mit nekrotischen Veränderungen des Nierenparenchyms und degenerativen Vorgängen in der Leber.

Veit konnte diese Organveränderungen, welche *Pappenheim* bemerkte, nicht bestätigen. Er konnte weder in der Niere noch in der Leber benzolvergifteter Tiere einen krankhaften Befund erheben.

Ebenso erwähnt *Sklawunos* keinerlei derartige Veränderungen. Außer diesen Beobachtungen am Tierversuch liegt von einigen wenigen klinisch mitgeteilten Fällen von Benzolvergiftung mit Heilung abgesehen ein einzelner tödlich verlaufener Fall beim Menschen vor. Es handelte sich um eine mit Benzol behandelte chronische Myelämie, welche *Mönckeberg*⁷ pathologisch anatomisch gewertet und besprochen hat. Das Knochenmark war hier wenig entwickelt, rötlich wie Lymphoidmark, zum Teil gelb wie Fettmark. Kleinste Blutungen auf Pleura und Herzbeutel sowie in der Magenschleimhaut waren zu sehen. Mikroskopisch zeigte das Knochenmark einzelne Blutbildungsherde: Erythroblasten, Myeloblasten und Myelocyten, keine myeloischen Wucherungen. Die Leber ließ Abnutzungspigment, sonst keinerlei von der Norm abweichende Befunde erkennen. Die Milz zeigt kein myeloisches Gewebe und sieht wie bestrahlt aus. Es liegt also eine vernichtende Wirkung auf das myeloische Parenchym vor, wie sie von den Autoren bei den Versuchstieren gefunden wurde, nicht etwa nur eine periphere Leukopenie im Sinne *Pappenheims*; eine Speicherung in den Organen konnte nicht festgestellt werden.

Überblickt man kritisch die wenigen Quellenangaben über die Benzolvergiftung, so ergeben sich folgende noch ungeklärte Fragen, welche nach obigen Besprechungen die widersprechendste Beantwortung gefunden haben: wie steht es mit der leukotoxischen Wirkung des Benzols im Hinblick auf das Verhalten des lymphatischen gegenüber dem myeloischen System? Ferner: wie sind die übrigen Organveränderungen pathologisch anatomisch zu werten?

Zum Schluß sei noch kurz die Methodik der Benzolvergiftung besprochen:

Selling nahm ein Benzol-Olivenölgemisch zu gleichen Teilen (aa). Er spritzte es unter die Bauchhaut, täglich 2 ccm, etwa 1 ccm pro Kilogramm Gewicht; auf diese Weise erhält man meist in steilem Abfall nach etwa 5—7 Tagen die tiefste Leukocytenzahl. *Neumann* steigerte die Gaben allmählich. Er versuchte gewissermaßen eine subchronische Vergiftung hervorzurufen, indem er mit 0,5 ccm in der ersten Woche begann, damit sich die Tiere an das Benzol gewöhnten, und die Giftwirkung möglichst chronisch wäre. Er stieg dann mit den Dosen bis auf 2,5 ccm, sodaß der aleukische Zustand nach etwa 3 Wochen erreicht war. Die Gesamtgabe von Benzol schwankte von 15,5 bis 30 ccm. *Pappenheim* gab möglichst hohe Mengen, um schnell den aleukischen Zustand zu erreichen. Er stellte fest, daß für Kaninchen von 1500 g Gewicht etwa 3—3½ ccm Benzol subcutan die Höchstmenge sei. Bei 4 ccm schrien die Tiere, ging er über 4 ccm hinaus, so erfolgte eine Lähmung der Gliedmaßen und des Nervensystems. *Veit* richtete sich im allgemeinen nach den Sellingschen Angaben, sodaß die Tiere nach 4 bis 7 Tagen aleukocytär waren mit Gesamtmengen von 10—14 ccm bei 2½ kg Gewicht. *Sklawunow* nahm das Mittel zwischen *Pappenheim* und *Selling*.

2. Eigene Beobachtungen.

a) Methodik.

Zunächst wurde versucht, um das Benzol in möglichst genauen Mengen darreichen zu können und eine Ausscheidung des Benzols durch die Hautatmung möglichst zu verhindern, das Benzol innerlich den Tieren zu verabfolgen. Zu diesem Zwecke wurden den Tieren mittels Schlundsonde Benzol in einem Schutzkolloid von Gummi arabicum zu einer Pasta verrieben, eingegeben, zum Teil in einer Schüttelemlusion mit destilliertem Wasser. Trotzdem die Gaben täglich gesteigert wurden und in der dritten Woche 8—10 ccm auf diese Weise dem Körper einverleibt waren pro Tag, trat kein krankhafter Leukocytensturz ein. Zwar fraßen die Tiere zunächst weniger, hatten sich aber schon nach 6 Stunden ausgezeichnet erholt.

Eine Einatmung der Benzoldämpfe ließ sich zu schwer dosieren. Und so wurden die Benzoleinspritzungen unter die Haut als beste Methode angewandt. Gegeben wurden die Benzolmengen zunächst nach den Sellingschen Angaben, nach einigen Tagen nach den von *Pappenheim* gewonnenen Erfahrungen. Für alle Versuche wurde chemisch reinstes Benzol (thiophenfrei) genommen. Die Einspritzung erfolgte unter die Bauch- und Rückenhaut an verschiedenen Stellen, täglich einmal. Darauf wurden die Einstichstellen verrieben, um eine Benzolansammlung nach Möglichkeit zu verhindern. Trotzdem das Benzol ganz rein ohne Mengung mit Olivenöl angewandt wurde, gab es keine schweren Reizerscheinungen. An

Vorversuchen wurde außerdem festgestellt, daß die Höchstgaben nach *Pappenheim* keineswegs überschritten werden dürfen. Wurde den Tieren mehr als 4 ccm Benzol eingespritzt, so quietschte das Versuchstier sehr stark. Es bekam Krämpfe und Atemnot und fiel an den Gliedmaßen gelähmt nieder. Der Tod trat nach etwa 10 Min. ein, ohne daß sich irgendein Organbefund erheben ließ, ebensowenig ließ sich ein krankhafter Blutbefund feststellen. Die übrigen Versuchstiere mageren im Verlaufe der chronischen Benzolvergiftung ein wenig ab, fraßen weniger, tranken mehr, das Blut wurde dickflüssig und dunkel.

Es kam hier im allgemeinen zum Zwecke der vorzunehmenden Entzündungsversuche darauf an, die Tiere möglichst schnell und möglichst stark leukopenisch zu machen, damit die Tiere für den folgenden Versuchstermin in ihrer Lebenskraft nicht zu schwer geschwächt würden. Es gelang, einen völlig aleukischen oder wenigstens oligoleukocythämischen Zustand etwa nach 4—6 Tagen zu erreichen. Die benzolvergifteten Tiere wurden, sobald es mit ihnen zu Ende ging, durch Luftembolie getötet.

Die weißen Blutkörperchen wurden jeden Tag, gegen Ende 2—3mal am Tage in der Zeiss-Thomasschen Zählkammer gezählt. Das Mittel wurde nach 3 verschiedenen Zählungen berechnet, außerdem wurden Blutausstriche angefertigt, nach *Giemsa* und panoptisch nach *Pappenheim* gefärbt, ebenso nach dem Tode Knochenmarksschnittpräparate hergestellt und Auszählungen der Blutzellen, wie es klinisch üblich ist, vorgenommen. Grundsätzlich wurde das Knochenmark der Oberschenkelknochen untersucht.

Was den Blutbefund des normalen Kaninchens anlangt, so sei gleich hier daran erinnert, daß das Knochenmark fast nur myeloische Zellen 70—90%, vereinzelt auch Myeloblasten enthält; es überwiegen die Myelocyten gegenüber den ausgereiften polynucleären Leukocyten, ferner stellt man einen geringen Prozentsatz an Megakaryocyten fest, ab und zu auch Lymphocyten, die mitunter auch vollkommen fehlen. Das Kaninchenknochenmark ähnelt also durchaus dem menschlichen in seinem Verhalten. Unter den übrigen myeloischen Zellen fallen beim Kaninchen sehr viele pseudoeosinophile Leukocyten auf, auf die man besonders achten muß. Die Leukocytenschwankungen sind beim Normaltier beträchtlich, 12 000 bis 5000 im Kubikmillimeter, hierbei ist stets die Verdauungsleukocytose zu berücksichtigen. Monocyten betragen etwa 2—4%, die Zahl der roten Blutkörperchen beläuft sich auf etwa 6—9 Millionen im Kubikmillimeter.

b) Tierversuche.

α) Beobachtungen am lebenden Tier.

Fall 1. K. 3. Gewicht 2300 g.

30. XI. 1925	7000 Leukocyten	2 ccm Benzol
1. XII. 1925	4200 „	2 „ „
2. XII. 1925	2400 „	3 „ „
3. XII. 1925	1800 „	3 „ „
4. XII. 1925	2000 „	3 „ „
5. XII. 1925		
10 Uhr a.m.	930 „	2 „ „
2 „ p.m.	100 „	Benzol ausgesetzt!
6 „ p.m.	30 „	(höchstens)

6. XII. 1925		
10 Uhr a.m.	30	Leukocyten (höchstens)
4 „ p.m.	60	„ „
7. XII. 1925		
9 Uhr a.m.	30	„ „
8. XII. 1925	60	„ „

Das Tier ist in extremis; daher nach Aufnahme des letzten Blutbefundes Tötung.

Die roten Blutkörperchen zeigten keine nennenswerten Schwankungen, die weissen Blutkörperchen ergaben den obigen Blutbefund nach folgender Kurve: (Abb. 1.)

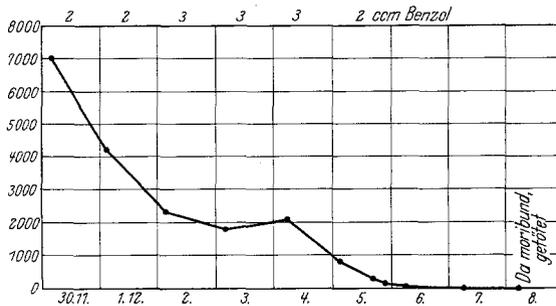


Abb. 1. Leukocytenkurve des benzolvergifteten Kaninchens K. 3.

Die Blutausstriche weisen einen zunehmenden Schwund der granulierten Leukocyten, besonders der polynucleären auf; zum Schluß waren im Blute nur noch ganz vereinzelt große mononucleäre Zellen festzustellen. Es fiel auf, daß bei mehrfachen Zählungen immer noch ab und zu Monoocyten zu finden waren.

β) Sektionsbefund.

Subpleurale Blutungen; Knochenmark überall gallertig, schmutzig graurot, Blut eingedickt und in der Gesamtmenge spärlich, vereinzelt Blutungen in der Magen- und Darmschleimhaut, hier auch entzündliche Rötung, Haufenlymphknötchen des Darms deutlich, sie sind nicht nennenswert atrophisch; Leber gestaut, Niere anämisch, Herz schlaff, Gehirn blutleer.

γ) Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmarksausstrich:

Leukocyten	0 %
Myelocyten	12 %
Myeloblasten	16 %
Lymphocyten	66 %, darunter sehr viele Reizformen
Lymphocytenschatten	6 %
Endothelien	massenhaft.

Mithin ergeben sich:

Myeloische Zellen . . .	28 %
Lymphatische Zellen .	72 %

Im Schnittpräparat des Markes fällt eine hochgradige Aplasie der Norm gegenüber auf: man sieht in einem stark entwickelten, faserigen Grundgewebe reichlich Fettmarkgewebe, in welchem sich Haufen von Erythrocyten, manchmal in Capillaren angesammelt, vorfinden; verein-

zelt stellt man Einlagerungen von Zellen mit schmalem Protoplasmasaum und großem dunkelgefärbten Kern fest, welche vorwiegend Lymphocytencharakter zeigen. Ganz selten sieht man einen Megakaryocyten, ab und zu erkennt man Myelocyten.

Abb. 2 zeigt einen Schnitt durch normales Knochenmark: überwiegend myeloisches Gewebe, kaum lymphatisches, vereinzelt Knochenmarksriesenzellen, dazwischen Fettmark.

Gegenüber dem normalen Bilde ist der Befund am Knochenmark beim Benzoltier ganz auffallend. Es fehlen besonders die Haufen von

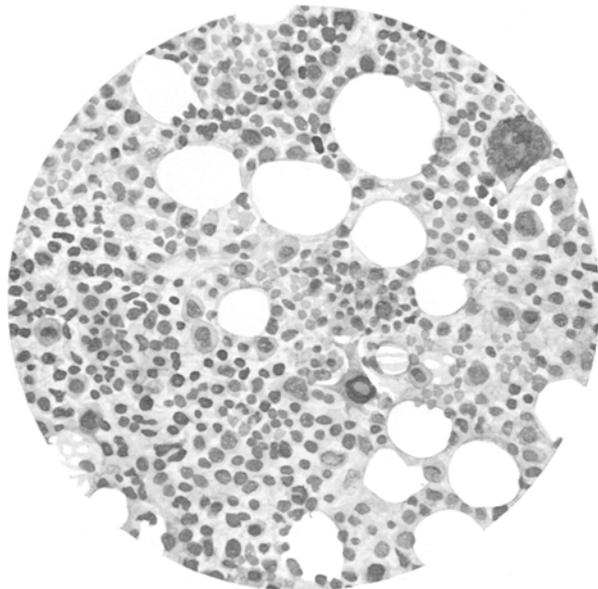


Abb. 2. Schnitt durch das Kaninchenknochenmark des femur eines Normaltieres K. 1 bei stärkerer Vergrößerung: Fettmark, überwiegend myeloisches Gewebe, wenig lymphatisches, vereinzelt Knochenmarksriesenzellen. Seibert: Fl. Syst. Obj. $5\frac{1}{2}$ mm, Ok. Periskop. $10\times$. Färbung: Panoptisch nach Pappenheim im Schnitt. (Darstellung: einfarbig).

Myelocyten, wie überhaupt Zellen nur spärlich zu erkennen sind. Die Hyperämie der Capillaren ist der Norm gegenüber ganz bedeutend. Pigment konnte nicht beobachtet werden (Abb. 3).

Nieren von normalem Bau, ebenso Leber und Lungen. Milz in hochgradiger Stauungsblutüberfüllung. Malpighische Körperchen überall erhalten. Dem Vergleichspräparat gegenüber fällt allenfalls eine geringe Verminderung der Lymphzellen auf, in den Randsinus ist vielleicht eine geringe Verminderung derselben festzustellen. Befund in den übrigen lymphatischen Organen der gleiche. Diese Veränderungen sind aber im wesentlichen als geringfügig anzusprechen.

e) Epikrise.

Das mit Benzol chronisch vergiftete Tier zeigt also eine vollkommene Schädigung des myeloischen Systems, dagegen eine geringfügige des

lymphatischen. Im Knochenmark fällt außer der Atrophie eine starke Blutüberfüllung auf, ebenso in der Milz; die Lymphocytose im Knochenmark ist keineswegs eine Ersatzwucherung, sondern sie ist jedenfalls nur als relativ aufzufassen, da zellige Bestandteile im Knochenmark selbst mit Ausnahme der reichlich vorhandenen Endothelien nur ganz spärlich anzutreffen sind. Das myeloische System zeigt eine Verschiebung des Blutbildes nach links, da sich überwiegend unreife Formen feststellen lassen. Die gewisse Schädigung des lymphatischen Gewebes ist dem myeloischen gegenüber unbedeutend.

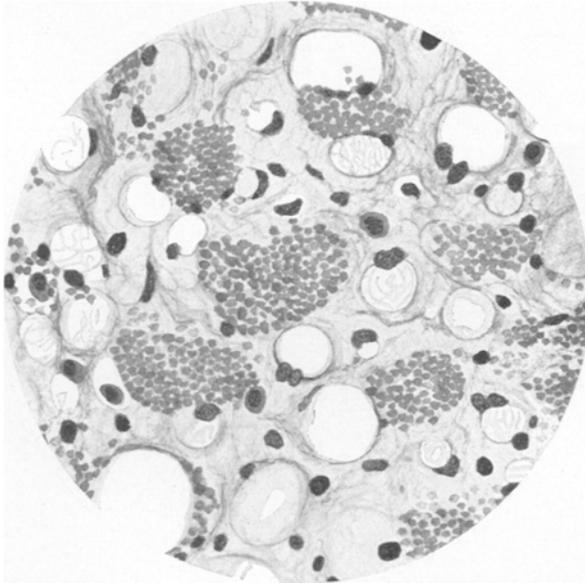


Abb. 3. Schnitt durch das Knochenmark des femur des benzolvergifteten Kaninchens K. 3 bei gleicher Vergrößerung wie Abb. 2: strotzend gefüllte Capillaren, massenhaft Endothelien, kaum myeloische Zellen; es überwiegen verhältnismäßig lymphatische Zellformen, aber auch nur vereinzelt, im übrigen Fettmark. Seibert: Fl. Syst. Obj. 5 $\frac{1}{2}$ mm, Ok. Periskop. 10 \times . Färbung: panoptisch nach Pappenheim im Schnitt. (Darstellung: einfarbig).

Versuchsordnung II.

Fall 2. K. 6. Gewicht 2450 g.

14. XII. 1925	14000 Leukocyten	2 cem Benzol
15. XII. 1925	13000 „	3 „ „
16. XII. 1925	4000 „	1 „ „
17. XII. 1925	2800 „	3 „ „
18. XII. 1925	3000 „	3 „ „
19. XII. 1925	2600 „	3 „ „
20. XII. 1925	2100 „	2 „ „
21. XII. 1925	1200 „	Benzol ausgesetzt!
22. XII. 1925	500 „	
23. XII. 1925	100 „	
24. XII. 1925 höchstens	60 „	

Mittags 12 Uhr in extremis durch Luftembolie getötet. Die Leukocyten ergeben etwa folgende Kurve (Abb. 4).

Die roten Blutkörperchen zeigten nur ganz geringe Schwankungen, ab und zu basophile Punktierung, dahingegen ist zu bemerken, daß der Hämoglobingehalt bis auf 35—40% gesunken war, normal ungefähr 50% im Vergleich zum

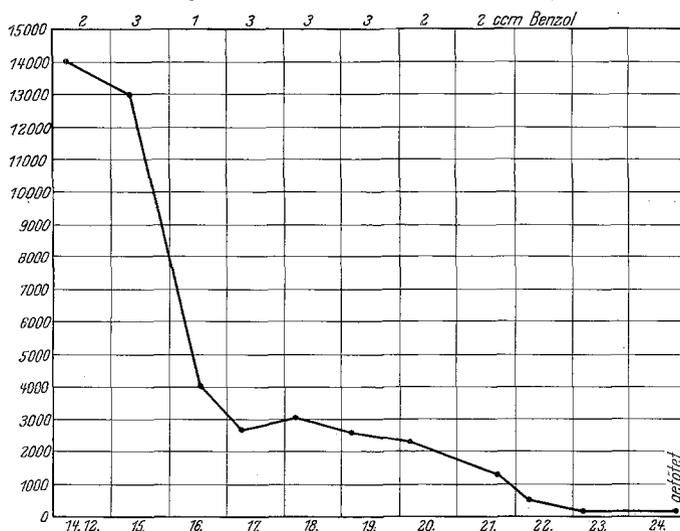


Abb. 4. Leukocytenkurve des benzolvergifteten Kaninchens. K. 6.

menschlichen Blut 100%; im Blutspiegel zeigten sich keine nennenswerten Abweichungen von der Norm: Kalium 11,7 mg %, Blutzucker 150. Über das rote Blutbild, Hämoglobin, Blutgerinnungszeit und Thrombocyten sind systematische Untersuchungen von *Orzechowski* im hiesigen Institut angestellt; über Einzelheiten hierüber sei auf dessen Originalarbeit verwiesen. Die Leukocyten zerfallen, nachdem sie basophil punktiert degeneriert sind.

β) Sektionsbefund.

Nieren auffallend blaß, ebenso die Leber, Zentralvenen stark erweitert, mit Blut überfüllt, Herz schlaff, Knochenmark schmutzig gelb, sonst normaler Befund.

γ) Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmarksausstrich:

Leukocyten	0 %
Myelocyten	12 %
Myeloblasten	8 %
Monocyten	3 %
Knochenmarksrriesenzellen	1 %
Lymphocyten	69 %, darunter massenhaft Reizformen
Lymphoblasten	70 %
Endothelien	massenhaft

Im Schnittpräparat stellt man Fett und Fasermark, hochgradige Gewebsatrophie fest bei einer wiederum besonders stark ausgeprägten

Stauungshyperämie und blutgefüllten Capillargefäßen. An Zellen sonst meistens gereizte Lymphocytenformen zu erkennen. Pigment wurde nicht nachgewiesen.

Die lymphatischen Gewebsveränderungen sind ähnlich denen von Fall 1, auch in dieser Beobachtung lassen sich keine von der Norm abweichende Organbefunde erheben.

Epikrise.

Das mit Benzol chronisch vergiftete Tier zeigt eine hochgradige Schädigung des myeloischen Systems, eine wesentlich geringere des lymphatischen. Im Knochenmark findet sich auffallende Hyperämie bei starker Atrophie des Organs. Die Lymphocytose ist als eine bedingte anzusprechen.

Die Milz ist gestaut, eine ganz geringe lymphatische Gewebsschädigung wie in Fall 1 ist ebenfalls festzustellen.

Fall 3. K. 8. 2500 g Gewicht.

27. XII. 1925	11000 Leukocyten	3 cem Benzol
28. XII. 1925	7100 „	2 „ „
29. XII. 1925	5100 „	3 „ „
30. XII. 1925	2800 „	3 „ „
31. XII. 1925	2100 „	3 „ „
2. I. 1926	200 „	Benzol ausgesetzt!
3. I. 1926	60 „	„ höchstens

Früh 10 Uhr mit Luftembolie getötet.

Die Leukocyten ergeben folgende Kurve (Abb. 5):

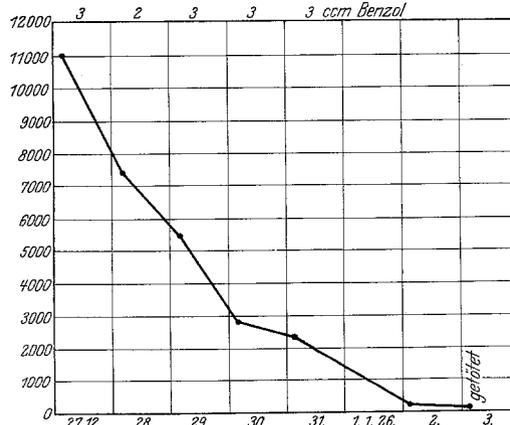


Abb. 5. Leukocytenkurve des benzolvergifteten Kaninchens K. 8.

Der Befund an den roten Blutkörperchen blieb annähernd derselbe, sonst nichts Besonderes.

Makroskopischer Organbefund: Stauung in Milz und Leber, blutleere Niere, Knochenmark schmutzig rötlich.

*Mikroskopische Untersuchung.**Knochenmarksausstrich:*

Leukocyten . . .	0%
Myelocyten . . .	8%
Myeloblasten . .	10%
Monocyten . . .	2%
Lymphocyten . .	80%, darunter massenhaft Reizformen
Lymphoblasten .	6%
Endothelien . . .	überwiegend

Der vorliegende Knochenmarksausstrich (Abb. 6) zeigt ebenso wie bei den übrigen Fällen ein Überwiegen der lymphatischen Zellen, nur ganz vereinzelt sieht

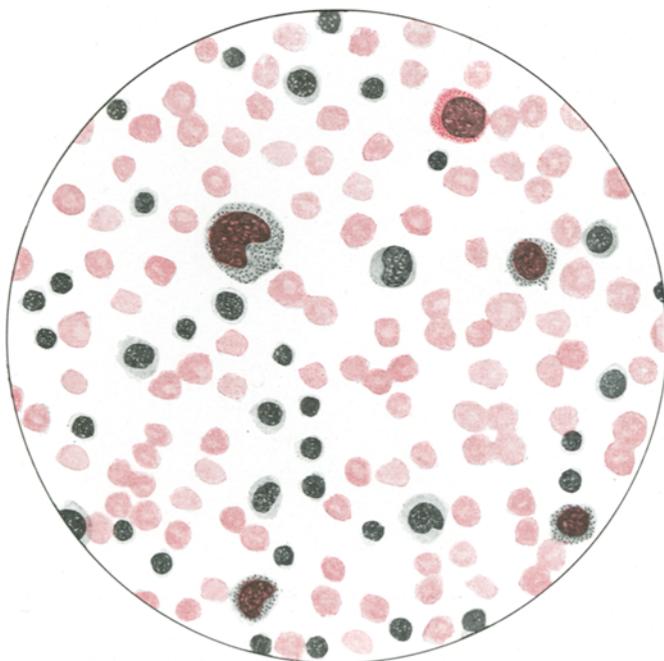


Abb. 6. Knochenmarksausstrichpräparat aus dem femur des benzolvergifteten Kaninchens K. 8: es überwiegen (relativ!) Lymphocytenformen, nur vereinzelt findet sich ein Myelocyt und ein Myeloblast, sonst rote Blutkörperchen sowie ab und zu eine Knochenmarksriesenenzelle. Seibert: Fl. Syst. Obj. Ölimm. $\frac{1}{12}$ mm, Ok. Periskop. $10\times$ Färbung: panoptisch nach Pappenheim.

man einen Myelocyten und einen Myeloblasten. Im Schnittpräparat des Knochenmarks fällt Atrophie des Gewebes bei starker Hyperämie auf, Pigment fehlt.

Die lymphatischen Gewebsveränderungen sind ähnlich denen, wie sie in Fall 1 und 2 erhoben wurden.

Epikrise.

Befund im wesentlichen wie in Versuch 1 und 2.

3. Folgerungen.

Da die 3 beobachteten Fälle von chronischer Benzolvergiftung an Kaninchen der gleichen Rasse dieselben Ergebnisse zeitigten, wurde

von weiteren Versuchen lediglich zum Studium der krankhaften Organveränderungen dieser Vergiftung Abstand genommen, zumal die Befunde obiger Versuchsreihe allemal als eindeutig aufzufassen sind. Bemerkenswert sei schon in diesem Zusammenhange kurz, daß bei Versuchen mit Benzolvergiftung zu anderen Zwecken, über welche weiterhin berichtet werden soll, sich auch im allgemeinen kein anderer Befund erheben ließ.

Überblickt man die vorliegenden Untersuchungen, so ergeben sie zunächst eine Bestätigung der bisherigen Veröffentlichungen in dem Punkte, daß das Benzol

1. ein Leukotoxin von außerordentlicher Wirkung ist bei im wesentlichen unversehrtem Befunde der roten Blutkörperchen.

2. Was die Streitfragen anlangt, so kommt man zu folgender Stellungnahme: überwiegend wird das myeloische System aufs schwerste betroffen (*Selling, Pappenheim, Sklawunow, Mönckeberg*).

3. Das lymphatische System ist kaum krankhaft ergriffen; wenn überhaupt, dann läßt sich nur eine sehr geringe Atrophie der lymphatischen Bestandteile in den blutbereitenden Organen feststellen (in Übereinstimmung mit *Pappenheim*, entgegen den Untersuchungen von *Neumann, Veit* und auch *Selling*).

4. Die Schädigung im Knochenmark gibt sich in einer Markatrophie: Schwinden der myeloischen Zellen, Vorwiegen von lymphatischen bei gleichzeitiger Hyperämie zu erkennen (in Übereinstimmung mit *Selling, Pappenheim, Veit*), Pigment wurde nicht bemerkt (im Gegensatz zu *Neumann*). Der Hyperämie ist keine so große Bedeutung beizumessen, da das normale Knochenmark reichlich wandungslose Venen enthält (*Lubarsch*). Die Lymphocytose im Knochenmark ist eine verhältnismäßige, ist etwa keineswegs als Ersatzwucherung eingewanderter lymphatischer Gewebelemente zu deuten.

5. Leberschädigung konnte nicht nachgewiesen werden (entgegen *Selling* keine fettige Degeneration, im Gegensatz zu *Pappenheim* keine Nekrosen) in Übereinstimmung mit *Mönckeberg* und *Veit*.

6. Nierenschädigung wurde nicht beobachtet (im Gegensatz zu *Pappenheim*), in Übereinstimmung mit *Selling, Neumann, Mönckeberg* und *Veit*.

7. Der Blutspiegel: Kalium, Calcium, Blutzucker zeigt keine groben Veränderungen.

8. Der Hämoglobingehalt wird vermindert.

9. Es fällt auf, daß Monocyten peripher auch dann noch anzutreffen sind, wenn die anderen farblosen Blutkörperchen aus dem strömenden Blute geschwunden sind. Die Leukocyten degenerieren basophil punktiert und zerfallen dann.

10. Hinsichtlich der Anatomie der blutbereitenden Organe liefert die Benzolvergiftung hierdurch eine weitere Stütze für die polyphyletische Theorie der weißen Blutkörperchen im postembryonalen Leben.

11. Ob und inwieweit eine funktionelle Schädigung der Lymphocyten und Monocyten in Erwägung gezogen werden muß, muß noch weiterhin untersucht werden (vgl. Teil III).

II. Das Verhalten des leukocytenfreien Kaninchenkörpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion.

1. Literaturangaben.

Nachdem es gelungen war, im Benzol ein außerordentlich wirksames Mittel zur Vernichtung des myeloischen Gewebes bei sonst im allgemeinen unversehrten Organen zu erkennen, konnte es nicht ausbleiben, sich diese Quelle methodologisch nutzbar zu machen, um weiteren Einblick in die alten Streitfragen der Entzündungslehre zu gewinnen: einmal, ob die Hauptrolle unter den Zellen des entzündlichen Exsudates den polynucleären Leukocyten zufällt. Trifft dies nach der durch *Cohnheim* wieder entdeckten Lehre *Wallers* von der Auswanderung der weißen Blutkörperchen auf einen entzündlichen Reiz hin zu, so bleibt es weiterhin zu prüfen, ob und welche Maßnahmen der Körper sonst ergreift, um Herr der entzündlichen Ursache zu werden, und welche Zellen dem Organismus zur Abwehr und zum Schutz zur Verfügung stehen, kurzum auf diese Weise einen weiteren Einblick in das Wesen, die Aufgaben und Wechselbeziehungen der verschiedenen Formen der farblosen Blutkörperchen zu gewinnen, eine Frage, welche trotz großer Fortschritte und wichtiger einzelner Feststellungen auf diesem Gebiete allgemein pathologischer Forschung gerade in letzter Zeit noch vieles Ungeklärte in sich schließt.

Um so mehr muß es wundernehmen, daß nur so wenige Veröffentlichungen seit den Untersuchungen von *Lippmann* und *Plesch*⁸ vorliegen. Betrachtet man die einschlägigen Quellenangaben auf diesem Gebiete kritisch, so muß man die Versuche, welche örtlich zum Studium an serösen Häuten angestellt wurden, von den Versuchen trennen, welche dem Gesamtorganismus in die Betrachtungsweise mit einbezogen.

Ob als Methoden zur Erreichung eines möglichst leukocytenfreien Zustandes beim Kaninchen im einzelnen Falle Thorium X, Röntgenstrahlen oder Benzol angewandt werden, ist schließlich gleichgültig, doch muß von jeder Untersuchung, welche sich mit diesen Fragen beschäftigt, genaueste Prüfung der Morphologie und Pathologie des Blutes gefordert werden und nicht nur des Blutes sondern auch der gesamten blutbereitenden Organe, vor allem des Knochenmarkes, um Fehlerquellen auszuschließen und weitere Einsichtsmaßnahme zu ermöglichen.

Und gerade in jüngster Zeit ist das Hauptaugenmerk der Klinik auf das schon früher gewürdigte Krankheitsbild der Agranulocytose wieder einmal gelenkt worden, eine Erkrankung, welche, was die an-

zuschneidenden Fragen anlangt, geradezu als Naturversuch am Menschen angesprochen werden kann.

Aus der Fülle der Einzelveröffentlichungen von klinischer und pathologischer Seite sei die Arbeit von *Rotter*⁹ unter *Ceelens* Leitung hervorgehoben. Er stellt fest, daß sich meist schwer nekrotisierende Prozesse z. B. am Gaumen und den Mandeln fanden, deren Bild dem durch die Benzolvergiftung bei Tieren hervorgerufenen Veränderungen besonders bezüglich des Blutbefundes gleiche. Deshalb glaubt er, daß wahrscheinlich Giftstoffe als Ursache einer Verkümmernng des Granulocytensystems bei der Agranulocytose anzunehmen sind. *Rotter* schließt nun aus diesem septischen Krankheitsbilde im Hinblick auf die Entzündungsfrage, daß die Blutleukocyten bei der Abwehr akuter Infektionen die überragende Stellung einnehmen; die hämatogenen und histiogenen Zellen kommen erst in zweiter Linie, und er warnt vor einer Überschätzung der Uferzellen des Blutes beim entzündlichen Geschehen, insbesondere bei der Anaphylaxie. Örtlich fanden sich bei den nekrotisierenden Prozessen nirgends polymorphkernige Leukocyten, nur in einem Falle konnte er sie vereinzelt beobachten, hier sah er auch noch ab und zu im Knochenmark Bildung von Granulocyten. Diese Tatsachen widersprechen zum Teil den Beobachtungen von *Herzog*¹⁰ und *Oeller*¹¹ über die Entstehung der gelapptkernigen Leukocyten aus seßhaften Gewebezellen. Indessen konnte deutlich eine Wucherung der Histiocyten beobachtet werden ohne Übergänge zu granulierten oder polynucleären Zellen.

Mönckeberg stellt bei seiner Beobachtung am „aleukämischen Menschen“ infolge von Benzolvergiftung fest, daß sich bei der Pneumokokkeninfektion gegen Lebensende wohl in der Lunge Pneumokokkenhaufen fanden, indessen nirgends polymorphkernige Leukocyten, obwohl man frische bronchopneumonische Herde feststellen mußte. Man sieht also hieraus, daß die polynucleären Leukocyten als Exsudatzellen fehlen, daß die Alteration des Gewebes durch Nekrosen dargestellt ist, und sich reaktive Vorgänge durch Hyperämie und Ausschwitzung von seröser Flüssigkeit und Fibrin zu erkennen geben.

*Helly*¹² verweist auf eine Beobachtung von *Türk*, bei dem eine rasch tödlich verlaufende Sepsis mit fast vollkommenem Granulocytenschwund einhergeht (Agranulocytose!).

Mönckebergs Schüler *Veit* nahm die Untersuchungen bei Allgemeininfektionen im Tierversuch auf, setzte Benzolvergiftungen, und zwar begann er mit dem Allgemeininfekt in 5 Versuchen bei einer Leukocytenzahl von 1000—2000 im Kubikmillimeter. 3 Tiere starben nach ca. 30, 1 Tier nach 60 Stunden und nur ein einziges Tier lebte noch 84 Stunden weiter, sodaß in vielen Fällen der Tod der Reaktion zuvorkommen mußte. Makroskopisch fand er Absceßbildungen mit hämorrhagischer Randzone ohne nennenswerte leukocytäre Reaktion; allerdings fällt bei den Abb. 8 und 9 eine zellige Randzone zweifelsohne auf. Da außerdem eine beträchtliche Anzahl von Leukocyten im Blute vorhanden war, ist es fraglich, ob es sich nicht um eine Lähmung der Leukocyten handeln könne, sodaß auf diese Weise eine Auswanderung unterbleiben mußte. Er bestätigt einmal *Mönckebergs* Auffassung über die Bedeutung der polynucleären Leukocyten bei den entzündlichen Vorgängen und kommt dann zu dem Schluß, daß beim infizierten aplastischen blutbereitenden System sofort wieder kleine Lymphocyten auftreten. Es ist nun die Frage aufzuwerfen, wie die Infektion bei längerer Zeit sich entwickelt hätte, ob die kleinen Lymphocyten mobil gemacht an gefährdete Stelle geworfen worden wären oder aber, ob an Ort und Stelle Entzündungszellen entstanden wären.

Schon vor den Untersuchungen am aleukocytären Tiere stellt *Lubarsch*¹³ fest, daß die flüssigen Bestandteile des Exsudates im wesent-

lichen mit denen des Blutes übereinstimmen, aus dem sie stammen. Er unterscheidet die folgenden Gruppen der entzündlichen Ausschwitzungen: 1. aus ihren Verbindungen gelöste fixe Gewebszellen, 2. aus dem Blut durch die Gefäßwandungen hindurchgepreßte oder ausgewanderte Zellen, 3. durch Wucherungen im Exsudat entstandene Zellen, 4. durch Wucherung der fixen Gewebszellen an der Grenze des entzündlichen Herdes entstandene und in den Entzündungsherd eingewanderte Zellen.

Nach diesem Gesichtspunkte wurde die hämatogene entzündliche Reaktion von der histiogenen getrennt, wie es eingehend von *Marchand*¹¹ dargestellt ist.

So ist die Beteiligung der histiogenen Zellen, deren Rolle auch heute noch verschiedentlich beurteilt wird, bei der entzündlichen Abwehr immer deutlicher hervorgehoben worden, und die Versuche am leukocytenfreien Tiere geben am besten Einblick in die Reaktion der Gewebszellen und deren Abstammung.

Hier wurde gerade immer wieder den einkernigen Exsudatzellen und ihrer Abstammung besonders nachgegangen. Ihre Abkunft in der Ausschwitzung seröser Häute kann verschieden sein: 1. Abkömmlinge von Bindegewebszellen, 2. ausgewanderte Blutzellen, 3. endothelialen Ursprunges. Die Umwandlung dieser großen Makrophagen zu den kleinen lymphocytengeleichen Zellen erkennen u. a. *Helly*, *Marchand* und *Weidenreich* an. Strittig ist die Herkunft dieser Makrophagen. *Helly* leitet sie von ausgewanderten Blutzellen ab. Die Versuche von *Lippmann* und *Plesch* sprechen dagegen, weil die Tiere völlig aleukocyitär waren. Deshalb können diese Zellen nicht von den Lymphocytenquellen des Blutes stammen. Bei den Einspritzungen von Schweineerotlaufkulturen ins Gefäßsystem direkt beim Meerschweinchen trat keine Monocytose auf, somit seien diese Exsudatzellen auch nicht ausgewanderte Zellen. Am aleukocyitären Tier bestand das Pleura- und Peritonealexsudat aus einkernigen Zellen, welche alle Formen des Überganges von Pleuraendothelien zu kleinen lymphocytenähnlichen Zellen zeigen.

Marchand leitet diese Zellen in Verfolg seiner Gedankengänge von dem im Gewebe überall vorhandenen Adventitialzellen ab. Wenn diese Ansicht richtig ist, so müßte an Stellen, an denen wohl Adventitialzellen, nicht aber Serosaendothelzellen lagen, auch einkernige Zellen gebildet werden. Zu diesem Zwecke wurden Aleuronateinspritzungen in die Schenkelmuskulatur vorgenommen: Thoriumtiere blieben hierbei reaktionslos, bei Vergleichstieren fanden sich Abscesse aus polynucleären Leukocyten, nur die Verfärbung der Muskulatur im Hämatoxylin-Eosinpräparat verrät nekrobiotische Vorgänge. Da keine großen einkernigen Zellen entstanden sind, sei es somit auszuschließen, daß die Zellen von Adventitialzellen abstammen, mithin leitet *Lippmann* die einkernigen Zellen von Serosaendothelien ab. Akute Reize rufen Auswanderung von polynucleären Leukocyten hervor, chronische Reize durch Abschlüpfung und Weiterbildung der endothelialen Zellen einkernige lymphocytengeleiche Zellen in allen Formen bis zum kleinen

Lymphocyten. Daher sei auch Lymphocytose bei Lues z. B. im Lumbalsack anzutreffen. Diese Versuche lehren, daß beim aleukocytären Tiere entzündliche Reize statt Leukocyten im Exsudat einkernige lymphocytengleiche Zellen hervorrufen. In der Muskulatur war Nekrose an Stelle eines Abscesses festzustellen. Somit können also die kleinen Lymphocyten weder hämatogen sein, da das Blut aleukocytär war, noch können sie sich von Adventitialzellen ableiten, da Muskelnekrosen und keine Abscesse zu finden waren, noch von den täches laiteuses. Nach ihren Versuchen an der Pleurahöhle leiten *Lippmann* und *Plesch* diese Zellen vom Serosaendothel ab.

In Fortsetzung ihrer Versuche kommt *Lippmann* mit *Brückner*¹⁵ am Auge leukocytenfreier Kaninchen zu dem Schluß, daß bei den entzündlichen Vorgängen neben den Blutleukocyten und Blutlymphocyten eine 3. Reihe freier Zellen mit in die Betrachtung zu ziehen sei, nämlich die Histiocyten. Es kommen als Exsudatzellen in Frage, 1. Zellen des Mesenchyms (Adventitialzellen, Clasmatoocyten), 2. Zellen des mittleren Keimblattes (Serosadeckzellen), 3. Zellen des äußeren Keimblattes (Ciliarepithel). Die Fähigkeit zur Bildung blutähnlicher Zellen als Reaktion auf Entzündungsreize ist also wesentlich weiter verbreitet als bisher angenommen wurde, sie kann unabhängig von den Gefäßen sein.

*Rosenow*¹⁶ erhielt bei aseptischer Entzündung der vorderen Augenkammer bei mit Thorium X leukocytenfrei gemachten Versuchstieren ein Exsudat aus Fibrin und vereinzelt roten Blutkörperchen, nirgends Leukocyten oder Lymphocyten, dagegen spärliche Zellelemente, die sich besonders um die Ciliarfortsätze fanden und als einkernige lymphocytähnliche Zellen erwiesen. Er hält diese Zellen für umgewandelte Epithelien und lehnt die Entstehung lymphocytoider Zellen aus Endothelien ab.

Freilich deutet *Hannemann*¹⁷ alle diese Befunde im Sinne der Schlummerzelltheorie von *Grawitz*, wie ja *Grawitz* und seine Schule (*Fr. Kauffmann*¹⁸) sogar den *Cohnheimschen* Versuch anzweifelt.

Diese Versuche nahm jüngstens *Sklawunow* wieder auf Anregung von *Borst* auf. Er prüfte einmal die *Grawitzsche* Theorie nach, ob nämlich die einkernigen Entzündungszellen aus Schlummerzellen sich herausdifferenzieren können, 2. wollte er Stellung nehmen zu der offenen Streitfrage, ob lymphocytähnliche Rundzellen aus freigewordenen Serosaendothelzellen hervorgehen an Hand des abgestoßenen Endothelbelages der Descemetischen Membran. 3. Da bei akuter Keratitis eine pathologische Durchsetzung des lockeren conjunctivalen und darunterliegenden Bindegewebes am Hornhautrande fehlt, wollte er das ungeformte Bindegewebe nach histiogenen Zellwucherungen untersuchen. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war, daß er die hämatogene Herkunft der Exsudatzellen bestätigen konnte im Sinne *Cohnheims*. Pathologische Zellanhäufungen fehlten. Er spricht sich gegen die Entstehung der Exsudatzellen aus Gewebszellen aus.

So sind die Fragen betreffend der histiogenen und hämatogenen, der leukocytären und lymphocytären Reaktion bei den entzündlichen Vorgängen des Körpers auch weiterhin im Fluß geblieben.

2. Eigene Untersuchungen.

a) Methodik.

Um in diese Fragen der Gewebs- und Blutreaktion bei den entzündlichen Vorgängen weiteren Einblick zu gewinnen, sollte es Aufgabe der mitzuteilenden Untersuchungen sein, zu prüfen, wie sich der

leukocytenarme, wenn möglich der leukocytenfreie Kaninchenkörper gegenüber der septischen Allgemeininfektion verhält, und welche Schutzmaßnahmen zum Zwecke der Abwehr vom Organismus unter diesen krankhaften Bedingungen getroffen werden.

Um zu diesem Zwecke gefördert zu werden, kam es darauf an, die Tiere bei möglichster Erhaltung der Lebenskraft leukocytenfrei zu machen, sodaß sie den aleukocytären Zustand noch möglich lange überleben könnten. Die chronische Benzolvergiftung in der oben (Teil I) ausgeführten Weise erwies sich hierfür als besonders geeignet. Für die Infektion wurden frische Kulturen von *Staphylococcus pyogenes aureus* aus einem chronischen Hirnabsceß, bei einer Sektion frisch entnommen, gezüchtet und zwar für ausgewachsene etwa 2200—2800 g schwere Kaninchen im allgemeinen etwa $\frac{1}{2}$ Öse von diesem Staphylokokkenstamm in 1 ccm Bouillon genommen. Diese Aufschwemmung wurde in die Ohrvene gegeben, die Virulenz dieser Spaltpilze durch ständige erneute Tierpassage und Abimpfungen gesteigert und nachgeprüft; der Blutbefund wurde während des Lebens vor der Infektion und besonders nach der Infektion genauestens aufgenommen. Außerdem wurde der Knochenmarksbefund nach dem Tode der Tiere besonders beachtet und ein Hauptaugenmerk auf die Tätigkeit der Uferzellen des Blutes gerichtet. Gleichzeitig wurden mit der gleichen Menge von demselben Staphylokokkenstamm Vergleichstiere in Versuch genommen.

b) Tierversuche.

α) Beobachtungen am lebenden Tier (1. Versuchsreihe).

Es wurden an allen Organen sämtlicher Fälle regelmäßig Niere, Herz, Lunge, Milz, Lymphknoten, Leber, Knochenmark und Blut untersucht sowie stets Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, auf Bakterien nach *Gram* und mit Methylenblau, ferner Darstellungen nach *Giemsa* sowie panoptisch nach *Pappenheim* am frisch entnommenen Material den einzelnen Untersuchungsmethoden entsprechend, wie es üblich ist, in Formalin, Alkohol, nach *Helly* und *Zenker* fixiert, vorgenommen.

<i>Fall 1.</i>	K. 12.	Gewicht 2400 g.		
	5. I. 1926	10000 Leukocyten	2 ccm Benzol	
	6. I. 1926	6500 „	3 „ „	
	7. I. 1926	4500 „	3 „ „	
	8. I. 1926	2300 „	3 „ „	
	9. I. 1926	3500 „	3 „ „	
	11. I. 1926			
	10 Uhr a.m.	400 „	$\frac{1}{2}$ Öse <i>Staphylococcus aureus</i> + 1 ccm Bouillon intravenös	
	6 Uhr p.m.	1000 „		
	12. I. 1926	2000 „		
	13. I. 1926	6000 „	(!)	
	14. I. 1926	tot.		

Das Verhalten der farblosen Blutkörperchen im Verlaufe der Versuchsanordnung ergibt etwa folgende Kurve (Abb. 7):

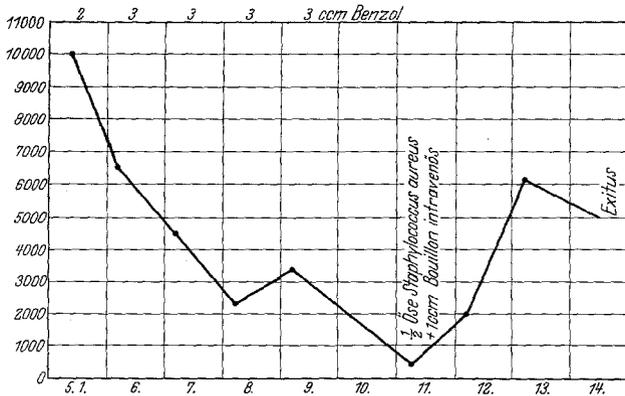


Abb. 7. Leukocytenkurve eines benzolvergifteten mit *Staphylococcus pyogenes aureus* septisch infizierten Kaninchens K. 12.

β) Sektionsbefund.

Weißer Herzinfarkte von gummiartiger Beschaffenheit, ebensolche herdförmige Einlagerungen im Herzmuskel. Gleicher Befund in den Nieren: Infarkte an der Oberfläche, streifenförmige anscheinend Ausscheidungsherde im Gebiet der geraden Harnkanälchen, multiple Abscesse an der Oberfläche, wie es die Abb. 8 und 9 zeigen.

Es fällt auf, daß diese Infarkte auf der Schnittfläche ziemlich fest sind und die eiterähnlichen „Absceßherde“ keinen freien Eiter enthalten. Die Abgrenzung dieser Herde dem gesunden Gewebe gegenüber ist scharf, ohne daß sich Randzonen erkennen lassen. Sonst fallen blasser Organe auf, Knochenmark himbeerbelegfarben; aus dem Blut und aus den Infarkten werden wieder *Staphylococcus* in Reinkultur von gleichem Stamme gezüchtet.

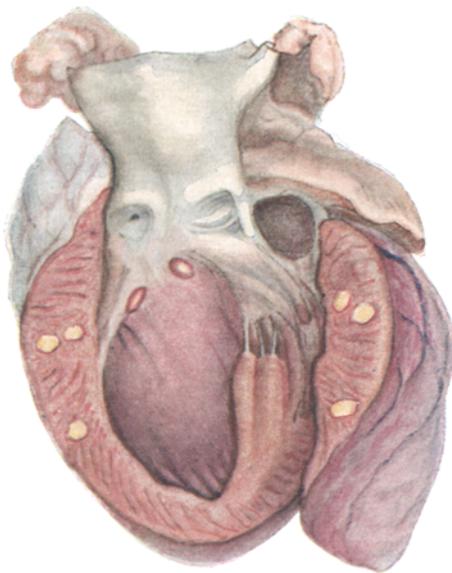


Abb. 8. Herz„abscesse“ des benzolvergifteten mit *Staphylococcus pyogenes aureus* septisch infizierten Kaninchens K. 12. Tod: 71 Std. nach der Infektion.

Blutbefund vom 13. I. 1926:

Polynucleäre Leukocyten	6%
Monocyten	2%
Myelocytenformen (vorwiegend Promyelocyten)	86%
Lymphocyten	6%

Die folgende Abbildung (Abb. 10) gibt diesen Blutbefund wieder:

Knochenmarkspräparat vom 14. I. 1926:

Myelocytenformen	17%
Leukocyten	0%
Lymphocyten	83%, darunter massenhaft Reizformen
Endothelien	reichlich

γ) Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark im Schnittpräparat äußerst kernarm, Zellen kaum zu sehen, weiße Blutkörperchen nur ganz spärlich vorhanden wie bei den chronisch benzolvergifteten Tieren. Rote Blutkörperchen und Capillaren reichlich festzustellen.

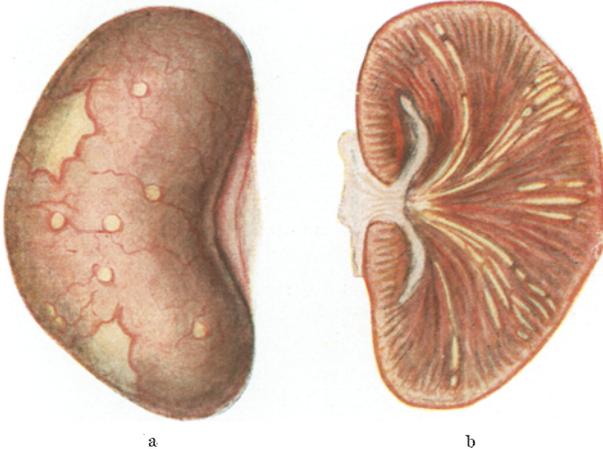


Abb. 9. Nieren„abscesse“ und „Infarkte“, sowie Ausscheidungsherde beim benzolvergifteten mit *Staphylococcus pyogenes aureus* septisch infizierten Kaninchen K. 12. Tod: 71 Stunden nach der Infektion. a = Oberfläche; b = Schnittfläche der gleichen Niere.

Die Nierenherde zeigen im wesentlichen den Befund anämischer Infarkte (Abb. 11):

Harnkanälchen und Glomeruli erscheinen wie durch einen Schleier hindurch, in ihren Umrissen der Form nach deutlich. Im übrigen sieht man haufenweise angeordnet besonders in den Glomerulis, aber auch in dem Gebiet der unter der Kapsel verlaufenden Gefäßgebiete mit Hämatoxylin blaufärbte, auch sonst herdförmig im Bereich der abführenden Harnkanälchen vorhandene Massen, die bei Bakterienfärbungen sich als reinste Mengen von Staphylokokken ergeben; jegliche zellige Reaktion fehlt jedoch, besonders an der Grenze zum Normalen. Nirgends ist eine Ansammlung — auch nicht vereinzelt — von Leukocyten oder anderen Zellen zu erkennen. An verschiedensten Abschnitten erhebt man den gleichen Befund.

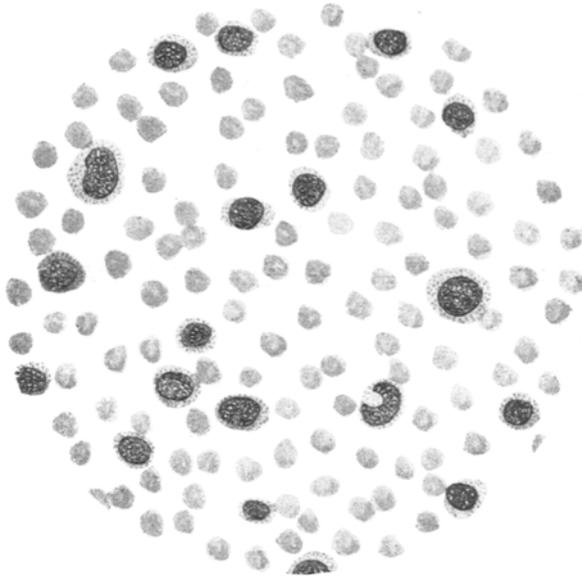


Abb. 10. Blutaussstrich des mit *Staphylococcus pyogenes aureus* septisch infizierten, vorher mit Benzol vergifteten Kaninchens K. 12: hochgradige „Myelocytose“ des Blutes. Vereinzelt ein polynucleärer Leukocyt, sonst Myelocyten (vorwiegend Promyelocyten), nur ab und zu ein Myeloblast, im übrigen rote Blutkörperchen. Seibert: Fl. Syst. Obj. Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ mm. Ok. Periskop. 10 \times . Färbung: panoptisch nach *Pappenheim*. (Darstellung: einfarbig.)

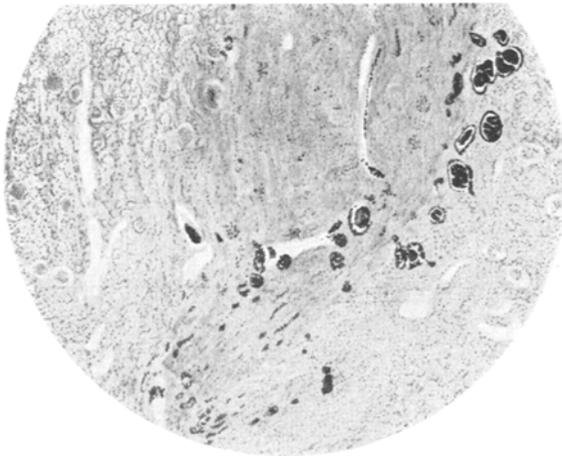


Abb. 11. Schnitt durch einen Nieren„absceß“ vom benzolvergifteten Kaninchen K. 12. Tod: 71 Stunden nach der Infektion mit *Staphylococcus pyogenes aureus*. Schwache Vergrößerung: Seibert: Fl. Syst. Obj. 3 mm. Ok. Periskop 10 \times . Eiterähnliche Exsudation, schwere Alteration des Gewebes, keine Wucherung (keine „celluläre Reaktion“), reinste Nekrose. Massenhaft Kokkenhäuten am Rande der Nekrose sowie in den Glomerulis. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. (Darstellung: einfarbig.)

Am Herzen (Abb. 12) grundsätzlich der gleiche Befund: Nekrosen der Herzmuskelfasern mit ungeheuren Mengen von Staphylokokken und völliges Fehlen von Zellansammlungen.

Die übrigen Organe zeigen im wesentlichen den gleichen Befund wie die mit Benzol vergifteten Tiere. Auf das Verhalten der Makrophagen wird besonders im Teil IV eingegangen werden.

Es sei indessen schon hier erwähnt, daß in den Uferzellen des Blutes, besonders in den Histiocyten der Milz und Lunge, ein Abbau von Staphylokokken gefunden wurde.

c) Epikrise.

Die vorliegenden Veränderungen ergeben einen höchst bezeichnenden Befund. Als die septische Infektion bei einer Leukocytenzahl von 400 im Kubikmillimeter gesetzt wurde, hatte der Organismus des Tieres auf diesen Infekt mit einer Leukocytose reagiert. Ja bemerkenswert ist geradezu die äußerst hohe Zahl von farblosen Blutkörperchen kurz vor Lebensende bis auf 6000. Das Blutbild zeigt in diesem Stadium eine hochgradige Myelocytose, man stellte massenhaft Promyelo-

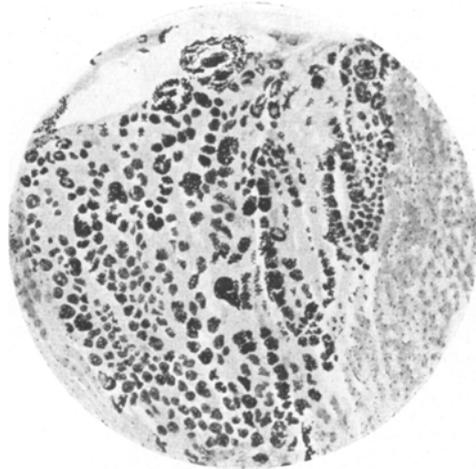


Abb. 12. Schnitt durch einen Herz„absceß“ des benzolvergifteten mit *Staphylococcus pyogenes aureus* septisch infizierten Kaninchens K. 12 bei stärkerer Vergrößerung: reine Nekrose (Kokkenmykose mit massenhaften Kokkenhaufen), nur Alteration, keine „celluläre Reaktion“ vgl. Abb. 11. Seibert: Fl. Syst. Obj. $5\frac{1}{2}$ mm, Ok. 10 \times . Periskop. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. (Darstellung: einfarbig.)

cyten in allen Formen überstürzter Bildung fest, sodaß Kern und Protoplasma häufig noch nicht deutlich differenziert erschienen. Die Lymphopenie ist nur eine bedingte; es wurden also zur Abwehr der Schädigung unreife Leukocytenformen (die reifen waren ja zerstört) als Ersatz in den Kampf geworfen. Am lymphatischen System fällt nichts Besonderes auf.

Die Herde in der Niere sind anämische Infarkte, Nekrosen mit Kokkenembolien sowie Ausscheidungsherde von Kokken in den geraden Harnkanälchen, aber ohne daß es zur Bildung zelliger Abwehrmaßnahmen gekommen wäre.

Im Herzmuskel ist dieser Befund besonders beachtenswert: auch hier stellt man reinste Kokkensammlungen mit Muskelnekrosen infolge der Giftwirkung der Bakterien fest, ohne daß es zu Abwehr-

maßnahmen in der Umgebung gekommen wäre. Es handelt sich also hier lediglich um mykotische Nekrosen ohne die Bildung des celluläreittrigen Abscesses, mithin nur um Alteration, keine zellige Reaktion.

Zu erwähnen ist ferner noch, daß das makrophage System des Organismus zur Beseitigung der im Körper kreisenden Bakterien in Tätigkeit gefunden wurde.

δ) *Vergleichsversuche.*

Zum Vergleich dieser Versuchsanordnung wurde am 11. I. 1926 zu gleicher Zeit wie beim vorhergehenden Tier von demselben Stamm und der gleichen Menge von Staphylokokken bei einem Versuchstier eine hämatogene Infektion durch Einspritzen in die Ohrvene gesetzt.

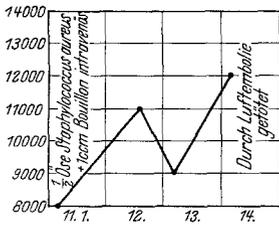


Abb. 18. Leukocytenkurve eines mit *Staphylococcus pyogenes aureus* septisch infizierten Kontrolltieres K. 14.

Fall 2. K. 14. Gewicht 2380 g.

11. I. 1926

10 Uhr a.m. 8000 Leukocyten $\frac{1}{2}$ Öse *Staphylococcus aureus* +
1 ccm Bouillon

6 „ p.m. 10000 „

12. I. 1926 11000 „

13. I. 1926 9000 „

14. I. 1926 12000 „ Blutausstrich

Tötung durch Luftembolie.

Die nebenstehende Abbildung (Abb. 13) zeigt die Leukocytenkurve des Vergleichstieres:

Makroskopischer Sektionsbefund.

Multiple Nierenabscesse, Herzabscesse, Ausscheidungsherde in den Nieren, Knochenmark rot.

Blutbefund.

Leukocyten 64% darunter massenhaft pseudoeosinophile
Monocyten 5%
Lymphocyten 31% darunter 6% große

Knochenmarksausstrich.

Myelocyten und Myeloblasten 97%
Knochenmarksriesenzellen 3%

In den Nieren stellt man im normalen Gewebe eingelagert reichliche Massen von Leukocytenhaufen fest, zwischen denen man auch Ansammlungen von Staphylokokken erkennt. Ebenso sieht man am Herzen den bekannten leukocytyären Herzabsceß (Abb. 14), der den aleukocytyären absceßähnlichen Gebilden im Falle 1 gegenüber unterschiedlich deutlich zutage tritt.

Sonst finden sich im wesentlichen normale Organbefunde. Eine stärkere Tätigkeit der Makrophagen konnte nicht nachgewiesen werden.

Epikrise.

Am Vergleichstier erweisen sich die Nierenherde als klassische Eiterherde, als Abscesse unter vorwiegender Beteiligung der polymorphkernigen Leukocyten. Im Blutbild entspricht die Granulocytose dem Infekt, im Knochenmark fallen keine Abweichungen der Norm gegen-

über auf. Die Eiterherde im Körper des Vergleichstieres waren mengenmäßig wesentlich geringer als beim aleukocytären Tiere.

Beobachtungsreihe 2.

Fall 3. K. 15. Gewicht 2100 g.

Am 2. II. 1926 wurden 11 000 Leukocyten gezählt, das Tier erhielt im ganzen $13\frac{1}{2}$ ccm Benzol bis es am 8. II. früh 300 Leukocyten im Kubikmillimeter aufwies. Es wurden vom gleichen Stamm wie in der 1. Versuchsreihe $\frac{1}{2}$ Öse von *Staphylococcus aureus* + 1 ccm Bouillon in die Ohrvene gespritzt. Der Tod des Tieres erfolgte am 10. II. 1926 5 Uhr p.m.

Der Organbefund ergab weiße Einschmelzungsherde im Herzmuskel, besonders im Endokard, streifenförmige Ausscheidungsherde in den Nieren.

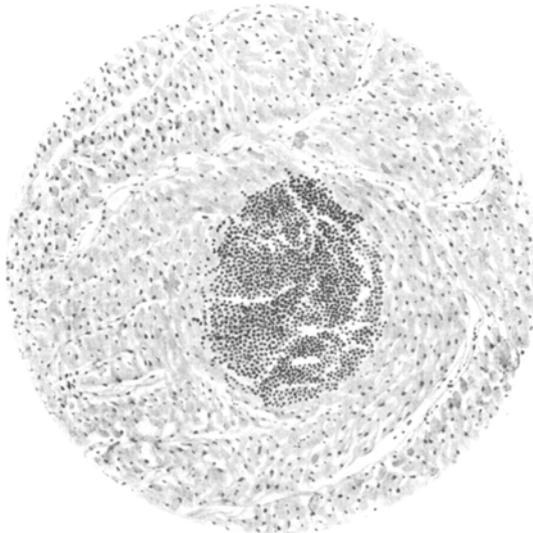


Abb. 14. Schnitt durch den Herzabsceß eines mit *Staphylococcus pyogenes aureus* septisch infizierten Normaltieres K. 14 bei stärkerer Vergrößerung. Tod: 54 Stunden nach der Infektion. Typischer Leukocytenabsceß. Seibert: Fl. Syst. Obj. $5\frac{1}{2}$ mm, Ok. 10 \times . Periskop. Färbung; Hämatoxylin-Eosin. (Darstellung: einfarbig.)

Das Blutbild vor der Infektion am 8. II. 1926 ergab:

Leukocyten	8%
Myelocyten	19%
Monocyten	1%
Lymphatische Zellen	82%
Endothelien	massenhaft

Der Blutbefund während der Infektion ergab in diesem Falle keinen wesentlich neuen Befund. Es ergab sich wiederum eine Myelocytose und im Knochenmark eine relative Lymphocytose von 82%.

Die Herde im Herzmuskel und in der Niere ergeben ebenfalls reinste mycotische Veränderungen durch die Kokken ohne irgendwelche zellige Abwehrmaßnahmen, die Makrophagen hatten Tätigkeit entfaltet.

Zu dieser Beobachtung wurden 2 Vergleichstiere in Versuch gestellt. Das erste Tier wurde zu gleicher Zeit mit den aleukocytären Tieren getötet.

Fall 4. K. 20. Gewicht 2200 g.

Am 8. II. 1926 Staphylokokkeninfektion in gleicher Weise wie bei Fall 3. Am 10. II. 1926 5 Uhr p.m. Tötung durch Luftembolie.

Makroskopischer Sektionsbefund: Abscesse im Myokard und Endokard, Nierenabscesse in der Rinde und Ausscheidungsherde nach dem Nierenbecken zu.

Mikroskopisch erhält man das übliche Bild von Leukocytenabscessen.

Um festzustellen, wie die septische Infektion bei einem Vergleichstier, das nicht getötet wurde, verläuft, wurde ein 2. Tier septisch infiziert.

Fall 5. K. 21. Gewicht 2320 g.

8. II. 1926. Septischer Infekt mit gleichem Stamm und gleicher Menge wie Fall 4. Das Tier lebte bis zum 21. III. 1926. Es war die 1. Woche auffallend matt, wurde dann kräftiger, erholte sich bis zu einem gewissen Grade, blieb aber schwach, fraß immer weniger und starb etwa nach 6 Wochen. Makroskopisch konnten von Organbefunden außer bronchopneumonischen Herden typische Infarktarnen in der Niere festgestellt werden; auch das mikroskopische Bild entsprach diesem Befunde, sonst waren keine Besonderheiten festzustellen.

Epikrise.

Beim aleukocytären Tier reinste Herzmuskel- und Nierennekrosen ohne Zelleneinlagerungen in der Umgebung dieser lediglich alternativen Vorgänge.

Das erste Vergleichstier, das am gleichen Tage mit dem Benzol-tier getötet wurde, zeigt charakteristische Leukocytenabscesse.

Das zweite Vergleichstier stirbt nach 6 Wochen; man stellt Infarktarnen fest. Der Tod tritt an Bronchopneumonie ein. Beachtenswert ist, daß die örtlichen Veränderungen narbig zur Ausheilung gekommen sind, worüber noch im Teil IV zu sprechen sein wird.

3. Versuchsreihe.

Da diese beiden Versuchsanordnungen einen unzweideutigen Befund auch in ihrer Deutung ergeben, sollte der septische Infekt in dieser Reihe bei einem Tier gesetzt werden, welches zwar leukocytenarm war, aber noch eine gewisse Zahl von weißen Blutkörperchen aufwies, bei einer Leukocytenzahl, bei welcher unter Umständen sogar noch Erscheinungen des Wiederersatzes beobachtet werden können.

Fall 6. K. 23. Gewicht 2175 g.

Es wurde zu diesem Zweck ein Tier vom 9. II. 1926 ab chronisch mit Benzol vergiftet; am 15. II. 1926 wurden 1000 Leukocyten festgestellt und dann sofort der septische Infekt (*Staphylococcus aureus* $\frac{1}{2}$ Öse + 1 cem Bouillon) gesetzt. Die Leukocyten stiegen bis auf 5600 im Kubikmillimeter. Am 19. II. 1926 mittags trat der Tod des Tieres ein.

Makroskopischer Sektionsbefund: Abscesse und Ausscheidungsherde in der Niere, Herzabscesse.

Mikroskopisch: Blutbefund vom 16. II. 1926 (nach der Infektion):

Leukocyten	7%
Myelocyten (meistens Promyelocyten)	72%
Monocyten	6%
Lymphocyten	15%

Am 17. II. 1926 wurden ausgezählt:

Leukocyten	11%
Myelocyten (meistens Promyelocyten)	76%
Monocyten	3%
Lymphocyten	10%

Knochenmarksausstrich ergab:

Leukocyten	4%
Myelocyten	28%
Myeloblasten	9%
Lymphocyten	59%
Massenhaft Endothelien.	

Die mikroskopische Untersuchung der makroskopisch als Abscesse anzusprechenden Veränderungen zeigt reichliche Haufen von Staphylokokken; am Rande zum normalen Gewebe findet man indessen, wenn auch in geringer Menge, so doch unzweifelhaft erkennbar typische Leukocytenansammlungen.

Epikrise.

Bei einem leukocytenarmen Versuchstiere (1000 Leukocyten im Kubikmillimeter) wird ein septischer Infekt gesetzt. Der Organismus reagiert mit einer Myelocytose im Blut, welche als Ersatz für die stark geschädigten weißen Blutkörperchen unreif in den Blutkreislauf aus dem Knochenmark als Schutz dem Körper zur Verfügung gestellt werden. Der Körper wird mit der Schädigung nicht mehr fertig, der Wiederersatz der Blutzellen im Knochenmark hat noch nicht genügend eingesetzt, Leukocyten sind im Knochenmark wenig vorhanden (nur 4%). Der Rest von Leukocyten ist wahrscheinlich zum größten Teile zur Bekämpfung der Schädigung in Niere und Herz (Abscesse) an Ort und Stelle in Anspruch genommen.

3. Ergebnisse.

Betrachtet man die soeben mitgeteilten Versuchsreihen, so lassen sich die Ergebnisse etwa folgendermaßen auslegen: setzt man bei einem möglichst leukocytenfreien Tiere einen septischen Allgemeininfekt mit *Staphylococcus aureus*, welcher wie sonst auch beim Vergleichstier eine eitrige Entzündung in Form von Absceßbildung mit Einschmelzung, bei welcher die polynucleären Leukocyten weitaus überwiegen (Vergleichstiere) aufweist, so zeigen die Versuchstiere, daß von den drei Haupterscheinungen der entzündlichen Reaktion des Körpers nur die Alteration, die Gewebsveränderung, auftritt. Die Exsudation und auch die Wucherung sind ausgeblieben. Die reaktiven entzündlichen Abwehrmaßnahmen des Organismus fehlen bei den Versuchstieren, indem sich keinerlei Beteiligung von seiten der weißen Blutkörperchen nachweisen läßt. In bezug auf die Fragen, welche für die allgemeine Lehre der Entzündung Beachtung beanspruchen, muß festgestellt werden, daß jegliche *hämatogene* und *histiogene* Reaktion ausgeblieben ist. Die Giftwirkung der Staphylokokken hat eine Nekrose

des Gewebes in Herz und Nieren zur Folge gehabt. Den Vergleichsversuchen gegenüber fällt es außerdem auf, daß die leukocytenfreien Tiere qualitativ wesentlich mehr Veränderungen aufweisen als das Gewebe der Vergleichstiere. Und das ist ja auch gar nicht anders zu erwarten, da die leukocytenfreien Tiere in ihrer Lebenskraft stark geschwächt sind. Nun könnte man einwenden: die Versuchstiere sind durch die Benzolvergiftung derart stark mitgenommen, daß der Körper überhaupt keinerlei Abwehrmaßnahmen mehr aufbringen konnte, ein Einwand, welcher im übrigen auch gegen alle Versuche am aleukocytären Tier erhoben werden kann. Der Körper des Versuchstieres sei also zu schwach, um irgendwelche Reaktion überhaupt zustande zu bringen. Dieser Einwand wird aber entkräftet: man konnte unzweifelhaft feststellen, daß der Körper Versuche macht, um mit den einwirkenden Schädigungen fertig zu werden und diese, wenn möglich, zu beseitigen. Zunächst muß in dieser Hinsicht bemerkt werden, daß im Blute eine entsprechende Reaktion nicht ausgeblieben ist, daß einmal unreife weiße Blutkörperchen (Myelocyten, Promyelocyten) in das kreisende Blut geworfen werden, ja daß sich gewissermaßen eine übertriebene Leukocytose (Promyelocytose) bemerkbar machte, um die Staphylokokken zu beseitigen. Man erhält somit den Beweis, daß der Tierkörper noch eine genügende Anzahl von Möglichkeiten zur Abwehr der Infektion zur Verfügung hat. Und so erhellt aus den Versuchen am leukocytenfreien Kaninchen, daß unreife Leukocytenformen als Ersatz für polynucleäre Leukocyten auftreten. Damit sind aber die Fähigkeiten der hämatogenen Reaktion bei der septischen Allgemeininfektion erschöpft. Histiogene Reaktion tritt als Ersatz nie auf. Sind nun diese Anschauungen richtig, so steht zu erwarten, daß ein Organismus, der über eine geringe gewisse Zahl von weißen Blutkörperchen noch verfügt, anders sich gegenüber der Infektion verhalten würde. Zu diesem Zweck wurde die dritte Versuchsreihe angestellt, bei welcher 1000 Blutleukocyten noch vorhanden waren. Als bei dieser Versuchsanordnung sich die Wirkung an den inneren Organen auch wirklich bemerkbar machte, stellte man einerseits eine geringe Anzahl von Abscessen fest, andererseits hatten sich noch reichlich weiße Blutkörperchen eingefunden, um einen Schutzwall gegen die Kokkenabscesse zu bilden.

Es liefern diese Versuche somit erneut eine Stütze für die *Cohnheim*-sche Lehre der Entzündung, daß die wichtigste Zelle bei dem akut entzündlichen Geschehen bei der Bildung des entzündlichen Exsudates der polynucleäre Leukocyt ist.

Die Leukocytose bzw. Myelocytose, welche bei der Abwehr der Infektion festzustellen sind, beweisen, daß das Knochenmark in Funktion getreten ist, meistens nach *Ehrlichs*¹⁹ Auffassung eine polynucleäre

neutrophile Leukocytose. Die Leukocytose ist nach *Askanazy*²⁰ ein Ausdruck der zweckmäßigen Reaktion, weist auf chemisch-toxische Reizung und besteht in einem im wesentlichen aktiven Eindringen einer gesteigerten Leukocytenmenge aus dem normalen oder vermehrten Vorrat der Blutbildungsorgane, also in erster Linie des Knochenmarks in die Blutbahn.

Bei manchen Leukocytose erregenden Zuständen, besonders infektiösen, findet man auch einen Übertritt von unfertigen Leukocyten, z. B. Myelocyten, überstürzt ins Blut, wie es eigentlich aus allgemeinthologischen Erwägungen heraus sich ohne weiteres versteht und klinisch u. a. auch von *Schindler*²¹ mitgeteilt wurde.

So wird auch eine Myelocytose infolge infektiöser Erkrankungen im Kindesalter auftreten können, welche zu schweren funktionellen Schädigungen der blutbereitenden Organe, die sich auf das myeloische System beschränken können, führt und Überschwemmungen des Blutes mit unreifen Markzellen zur Folge hat, wie es aus den Beobachtungen von *Jungmann* und *Grosser*²² hervorgeht.

Somit ist es auch erklärlich, daß bei der Schädigung des myeloischen Systems durch die chronische Benzolvergiftung eine Myelocytose im Blute auftreten kann, wie sie auch am Versuchstier nachgewiesen werden konnte, gewissermaßen als „Ersatzleukocytose“.

Was lehren nun die Beobachtungen für die histiogene Reaktion zur Abwehr der Infektion und somit für die Beteiligung histiogener Zellen bei den entzündlichen Vorgängen? Es ist durch die Forschung gerade in jüngster Zeit die Bedeutung der Uferzellen des Blutes immer mehr in den Vordergrund getreten. Aus den diesbezüglichen Quellen sei aus der Fülle der Arbeiten die in letzter Zeit erschienene Veröffentlichung von *Domagk*²³ hervorgehoben, welcher die Bedeutung der Endothelien für die Abwehr von Infektionserregern prüfte und mit anderen namenhaften Forschern zu dem Schluß kommt, daß die überragende Bedeutung dieser Zellen in der Phagocytose und Verarbeitung der Kokken liegt. Namentlich sind es die Endothelien in der Milz, der Leber und der Lunge. Der Abbau der Kokken erfolgt in den Endothelien rasch. Neben den Endothelzellen und Leukocyten beteiligen sich auch die Monocyten an der Phagocytose. Diese Zellen wurden in den vorhergehenden Untersuchungen in energischer Tätigkeit angetroffen, worüber im Teil IV noch des eingehenderen die Rede sein wird.

Wichtig ist indessen die Feststellung, daß andere Zellen, insbesondere histiocytäre, ersetzend für die polynucleären Leukocyten niemals zur Abwehr der schädigenden Ursache in Tätigkeit getreten sind.

Faßt man die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihen nochmals kurz zusammen, so kommt man zu etwa folgenden Schlüssen:

1. Setzt man beim leukocytenfreien Tiere einen septischen Infekt, so finden sich absceß- und infarktähnliche Bildungen besonders im Herzen und in den Nieren.

2. Diese Bildungen sind lediglich passive Gewebsveränderungen, reinste Nekrosen, hervorgerufen durch die Giftwirkung der Kokken; es fehlt jede zellige Abwehrmaßnahme in der Umgebung und im Bereich derartiger Herde als Ausdruck der Exsudation und Wucherung, es fehlt die spezifische akute Entzündungszelle, der gelapptkernige neutrophile Leukocyt.

3. Sind noch weiße Blutkörperchen vorhanden, wenn auch in geringer aber immerhin noch ausreichender Menge (1000 im Kubikmillimeter), so findet sich bereits am Rande der Gewebsnekrose (Alteration) ein leukocytärer Abwehrwall, also ein Absceß (Exsudation).

4. Der polynucleäre Leukocyt hat die allergrößte Bedeutung für die Abwehr der septischen Allgemeininfektion und somit der akut entzündlichen Vorgänge überhaupt im Sinne der *Cohnheimschen* Lehre.

5. Als Abwehrmaßnahmen gegen den Infekt treten unter Umständen unreife Leukocytenformen (Myelocyten, Promyelocyten) zum Ersatz in die Blutbahn über als Ausdruck hämatogener Reaktion.

6. Die Makrophagen des Organismus werden in Tätigkeit angegriffen.

7. Der Infekt verläuft beim leukocytenarmen Tiere schwerer.

8. Es konnte nicht beobachtet werden, daß irgendwelche andere Zellen insbesondere histiogene für die hämatogenen Leukocyten ersatzweise eintreten können, die Endothelien haben somit keine wesentliche Bedeutung für die Lieferung von Exsudatzellen.

III. Die Lebenserscheinungen vital benzolvergifteten und gespeicherten Gewebes in vitro.

1. Allgemeiner Teil.

Wie oben auseinandergesetzt wurde, fiel es bei den Blutuntersuchungen benzolvergifteter Tiere auf, daß bei nahezu völliger Bluta-leukocythämie nur noch besonders große Lymphocyten-Monocytenformen vorhanden waren, ja daß auch bei weitestgehender Vergiftung, wenn bei dreifacher Blutzählung in der Zeisskammer im Kubikmillimeter Leukocyten nicht mehr zu finden waren, doch bei mehrfacher Wiederholung der Zählung immer noch ab und zu vereinzelt große farblose Blutzellen festzustellen waren, welche sich bei Färbung und in Ausstrichpräparaten als große Mononucleäre oder Übergangsformen im Sinne *Ehrlichs* erwiesen. Weiterhin war bereits bei der Besprechung der pathologischen Anatomie der Benzolvergiftung darauf hingewiesen worden, daß eine Untersuchung in der Richtung stattfinden müsse, ob die blutbereitenden Organe, Milz und Knochenmark insbesondere, als

Bildungsstätten des myeloischen bzw. des lymphatischen Gewebes, nicht doch in ihren Lebenserscheinungen durch die Benzolvergiftung geschädigt werden. Wenn auch rein morphologisch histologisch keinerlei schwere Organveränderungen nachgewiesen werden konnten und sich auch an den einzelnen Zellen keine krankhaften Befunde erheben ließen, so war damit noch lange nichts für die Tätigkeit und Lebenskraft dieser Organe und Zellen gesagt. Ganz im Gegenteil können diese durch die Vergiftung in allen ihren Lebensvorgängen aufs schwerste geschädigt sein, ohne daß die genaueste Histologie imstande ist, hierüber einen Aufschluß geben zu können. In dieser Richtung fehlen noch jegliche Untersuchungen und doch sind sie von großer Wichtigkeit, um einen weiteren Einblick in die Deutung der Versuche am leukocytenfreien Tier zu gewinnen. Und auch auf einen dritten Punkt mußte noch ein besonderes Augenmerk gerichtet werden: auf die Histiocyten in diesen ganz besonders diesbezüglichen Untersuchungen zugängigen Organen. Es konnte im allgemeinen als selbstverständlich angenommen werden, daß die Histiocyten durch die Benzolvergiftung geschädigt werden, ohne daß bisher Beweise hierfür erbracht wurden. Es durfte daher erwartet werden, daß die anzustellenden Versuche weitere Aufschlüsse über die Beziehungen der Histiocyten zu den farblosen Blutzellen geben könnten, zumal die Klinik eine Selbständigkeit der einzelnen farblosen Blutzellen untereinander anzunehmen geneigt ist, und sie gerade die Monoeyten mit den Histiocyten in einen Zusammenhang gemäß den Auffassungen von *Aschoff* bringen will, ohne daß bisher vollkommene Beweise vorliegen. Zur Lösung aller dieser Fragen erschien die Gewebszüchtung ein ausgezeichnetes Hilfsmittel zu sein, um den schon oben angedeuteten Fragestellungen nachzugehen.

Die Auffassung von *Naegeli*²⁴ und *Pappenheim*²⁵ über die farblosen Blutkörperchen sind hinreichend bekannt. Der Streit über die Stellung der Monoeyten ist immer noch nicht zur Ruhe gekommen. Während früher die monophyletische Auffassung bzw. der monophyletisch überbrückte Dualismus sich gegenüberstanden, schafft sich neuerdings die trialistische Forderung bezüglich der farblosen Blutkörperchen klinisch immer weitergehende Geltung, besonders auf Grund der Anschauung von *Schilling*²⁶. Es handelt sich hierbei immer wieder um die Eingruppierung der Monoeyten, ob sie dem myeloischen oder dem lymphatischen System zuzurechnen seien, oder ob sie gar eine Stellung eigener Art einnehmen. *Schridde*⁵⁰ glaubt, daß mit Hilfe der vitalen Speicherung experimentell bewiesen ist, daß wir im Blut zwei Hauptgruppen von Zellen zu unterscheiden haben: einmal solche, welche eine bestimmte Tätigkeit auszuüben haben wie die roten Blutkörperchen, Leukocyten und Lymphocyten, und zweitens solche, welche als geschädigte Zellen oder Zelleichen ins Blut gelangen, keine Tätigkeit

ausüben und aus irgendeinem Orte des Blutkreislaufes abgelagert sind und dort verarbeitet werden. *Schridde* glaubt deshalb von Blutzellen nur bei den erstgenannten Zellen sprechen zu können, welche die Haupttätigkeit des Blutes besorgen. Er hält also die Histiocyten für keine Blutzellen im eigentlichen Sinne.

Während die pathologische Anatomie in diesen Fragen noch nicht entscheidend mitgesprochen hat, hat die Klinik auf Grund von Krankheitsbildern die Monocyten als selbständig herausgehoben.

So kommt *Wollenberg*^{26a} bei seinen Untersuchungen über die Monocytenfrage zu dem Schluß: die Monocyten bilden klinisch eine selbständige Zellform, und er unterscheidet genau so wie man Leukocytose und Lymphocytose annimmt seinerseits Monocytosen, welche

1. bei psychischen Erregungen,
2. als Abwehrreaktion bei Malaria, blutparasitären Erkrankungen, Ikterus, Tuberkulose und anderen Infektionen vorkommen sollen.

Im gleichen Sinne spricht *Kohn*^{26b} von einer monocytären Reaktion durch spezifische Infektionen oder Toxine.

Ebenso wie die Lymphocytose und Leukocytose ist außer Monocytose auch eine Histiocytose am lebenden Tier bei erhaltenem Blutumlauf festgestellt worden.

Nach den Untersuchungen von *Wentzlaff*⁴⁴ sind augenscheinlich abgestoßene hypertrophierte Zellen des retikuloendothelialen Apparates, die aller Wahrscheinlichkeit nach hauptsächlich aus der Leber und Milz stammen, im Blute zu beobachten.

Auch *Wiehels* und *Barner*⁴⁵ sprechen von einer monocytären Reaktion.

Außerdem sind vereinzelte Fälle von Monocytenleukämie beobachtet worden.

Es erwies sich somit als zweckmäßig aus klinischen Erwägungen heraus die Monocyten zweifellos als selbständig und unabhängig von den anderen Blutzellen hinzustellen. Man ist geneigt, sie in enge Beziehungen zum gesamten Endothel zu bringen (*Schilling*).

Trotz aller dieser Erkenntnisse hat der Unitarismus nach wie vor weitgehende namhafte Anhänger. Und gerade jüngstens versucht *Maximow*²⁷ durch fortgesetzte systematische Untersuchungen, insbesondere Gewebszüchtungen, die Richtigkeit seiner Lehre zu beweisen, daß der Hämocytoblast die gemeinsame Stammzelle aller Blutzellen im postembryonalen Leben ist. Die fixe indifferente Stammzelle soll im Bereich der Pericyten von *Zimmermann*²⁸ zu suchen sein und kann sich in die freien lymphoiden Blutzellen differenzieren. Aus der Fülle von *Maximows* Arbeiten sei hervorgehoben, was er für die unitare Auffassung besonders geltend macht: bei der heterotopen Knochenmarksbildung der Niere soll die lymphoide Stammzelle nach Unterbindung der Gefäße alle Formen der Blutzellen bilden. Im Explantat von lympho-

tischem Gewebe beobachtete er bei Zusatz von Knochenmarksextrakt bei hinreichend lange gezüchteten Kulturen die Entstehung von granulierten Zellen aus lymphatischem Gewebe.

Auch die Monocyten entstehen von derselben lymphoiden Stammzelle in Verfolg seiner Gedankengänge.

Es lag daher die Annahme nahe, bei Gewebszüchtung von benzolvergiftetem Gewebe, Gewebe, bei welchem die myeloische Reihe auf schwerste geschädigt, zum größten Teile sogar vernichtet ist, und bei dem auch die lymphatische Reihe in Mitleidenschaft gezogen ist, in die Lebenstätigkeit dieser Gewebe und obendrein in die Tätigkeit der Histiocyten und die Beziehungen aller farblosen Blutzellen untereinander weiteren Einblick zu gewinnen.

2. Versuche in vitro.

Die Fragestellung bei den folgenden Untersuchungen, welche in Gemeinschaft mit *Löwenstädt*, seinerzeit Assistent am hiesigen Institut, ausgeführt wurden, war die:

1. Leben beim benzolvergifteten Tier die Histiocyten oder werden diese durch die Vergiftung geschädigt? (Gewebskulturen bezüglich Wachstum.)

2. Werden die Histiocyten durch die vitale Karminspeicherung in ihren Lebensvorgängen geschädigt? (Wachstum am gespeicherten Tiere.)

3. Werden die Histiocyten durch die Benzolvergiftung in ihrer Funktion, nämlich der Phagozytose geschädigt? (Phagozytoseversuche.)

4. Werden Beziehungen der farblosen Blutzellen untereinander gefunden und wie verhalten sich die Monocyten?

Für die Versuche wurden jedesmal etwa 50 Kulturen von Milz und Knochenmark aus dem femur des erwachsenen Kaninchens angelegt. Diese Gewebe erwiesen sich sowohl zum Studium der Histiocyten als auch zu Zwecken der Auspflanzung als besonders geeignet.

a) 1. Versuchsreihe: Werden die Histiocyten durch die Benzolvergiftung geschädigt?

α) *Methodik.*

K. 31. Gewicht 2375 g.

Zunächst wurden die Tiere nach den oben dargelegten Gesichtspunkten chronisch mit Benzol vergiftet (chemisch reinstes Benzol thiophenfrei).

23. VI. 1926	3 ccm Benzol subcutan	
24. VI. 1926	3 „ „ „	
25. VI. 1926	3 „ „ „	
26. VI. 1926	3 „ „ „	
28. VI. 1926	3 „ „ „	700 Leukocyten
29. VI. 1926	3 „ „ „	300 „
30. VI. 1926	höchstens	30 „

Es wurde Normalkaninchenplasma frisch bereitet und aseptisch beim Versuchstier Milz und Knochenmark operativ in Äthernarkose entfernt und daran anschließend wurden 50 Deckglaskulturen angelegt, je 25 von Milz und je 25 von Knochenmark. 42 Kulturen zeigten innerhalb der ersten 3mal 24 Stunden Lebenserscheinungen, deutliches Fibroplastenwachstum.

Die Kulturen wurden nach je 5,6 und 7 Tagen getötet, in 10% Formalin bzw. Orthschem Gemisch gehärtet und zum Teil nach Giemsa, zum Teil mit Lithioncarmin-Indophenol gefärbt.

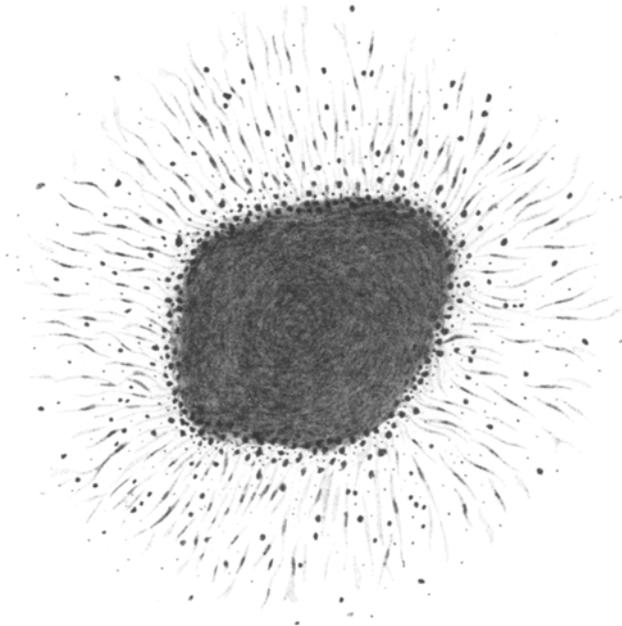


Abb. 15. Milzkultur eines mit Benzol vergifteten Kaninchens K. 31 am 5. Wachstumstage. Übersichtsbild: Wachstum von Fibroplasten sowie Auswanderung verschiedenster Lymphocytenformen. Winkel: Fl. Syst. Obj. 13 mm, Comp. Ok. 3. Färbung: Giemsa im Schnitt. (Darstellung einfarbig.)

Im Übersichtsbild einer solchen Knochenmarks bzw. Milzkultur (Abb. 15) stellt man massenhaft Fibroplastenwachstum fest, sowie Auswanderung von lymphoiden Zellen: kleine, mittelgroße und ganz große Zellen mit schmalem Protoplasmasaum und großem runden, scharf blau gefärbtem Kern.

Während sich bei starker und stärkster Vergrößerung (Ölimmersion) die kleinen als typische große und kleine Lymphocyten erweisen, zeigen die ganz großen Zellen alle charakteristischen Kennzeichen der großen Mononucleären (Monocyten) bei einer Färbung nach Giemsa.

Außerdem wurden Kernteilungsfiguren in verschiedensten Formen nachgewiesen: besonders Monaster und Diasterbildung. Die folgende

Abbildung (Abb. 16) zeigt ein derartiges Gesichtsfeld: verschiedene Lymphocytenformen, Fibroblasten, Diasterbildung.

Weiterhin fällt es auf, daß manche der großen mononucleären Zellen mit typischem Monocytenkern dicht bei spindelförmigen Zellen mit vakuoligem und stark fettbeladenem Protoplasma liegen und mit ihnen zum Teil insofern in Zusammenhang stehen, als sie sich von ihnen abzulösen scheinen. Aber noch etwas anderes Merkwürdiges kann bereits jetzt beobachtet werden, daß nämlich sowohl in den eben beschriebenen spindligen Zellen als auch in den mononucleären massenhaft rote Blutkörperchen aus den ausgeschwemmten roten Blutkörperchen in den

Zelleib aufgenommen (phagocytiert) sind. Der Blutfarbstoff, in den Zellen aufgenommen, erscheint ausgelaugt. Es sind diese phagocytierenden Gebilde auf Grund der Eigenschaft der Phagocytose von den nicht phagocytierenden Fibroblasten und Lymphocyten sehr deutlich erkennbar als Makrophagen anzusprechen. Allem Anschein nach handelt es sich hier demnach um

Histiocyten und Monocyten. An anderen Stellen sieht man in diesen Makrophagen Blutpigment mit der Berliner Blau-Reaktion als solches nachgewiesen, ferner stellt man auch Einlagerungen von Fett fest, welches positive Darstellung mit Indophenolblau ergibt.

Die folgende Abbildung (Abb. 17) zeigt ein solches Bild: deutliches Wachstum von Fibroblasten, verschiedene Lymphocytenformen sowie phagocytierende Makrophagen (Monocyten und Histiocyten).



Abb. 16. Milzkultur eines mit Benzol vergifteten Kaninchens K 31. 6 Tage in vitro. Echtes Wachstum: Diasterbildung, Wachstum von Fibroblasten, Lymphocytenformen. Winkel: Fl. Syst. Obj. Öl-Imm. 1,30 mm, Comp. Ok. 1. Färbung: Lithioncarmin-Indophenolblau. (Darstellung einfarbig.)

β) Ergebnis.

Als Ergebnis dieser Versuchsanordnung ist somit festzustellen: die mit Benzol vergifteten Knochenmarks- und Milzkulturen zeigen echtes Wachstum mit Kernteilungsfiguren und Zellwanderungen, es finden sich Fibroblasten, rote Blutkörperchen, phagocytierende Histiocyten und große Mononucleäre (Monocyten mit Erythrocytenphago-

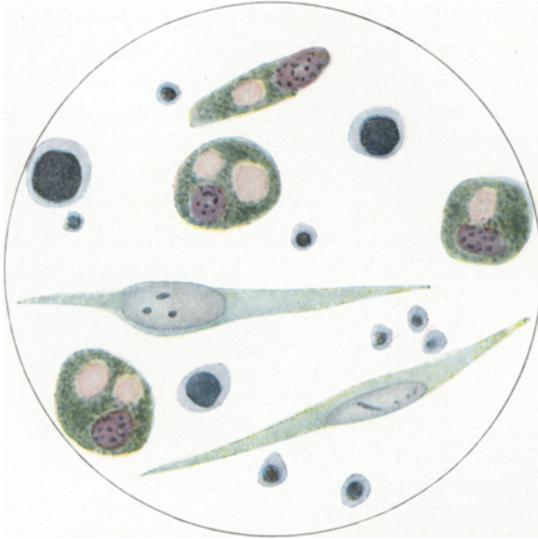


Abb. 17. Milzkultur eines benzolvergifteten Kaninchens K. 31. 5 Tage in vitro: Wachstum von Fibroblasten, großen und kleinen Lymphocytenformen sowie phagocytierenden Makrophagen. Phagocytiert sind (ausgelaugte) rote Blutkörperchen, nebenher Blutpigment. In diesen Zellen an anderen Stellen Fett mit Indophenolblau als solches positiv nachgewiesen. Winkel: Fl. Syst. Obj. Öl-Imm. 1,80 mm, Comp. Ok. 1. Färbung: Giemsa.

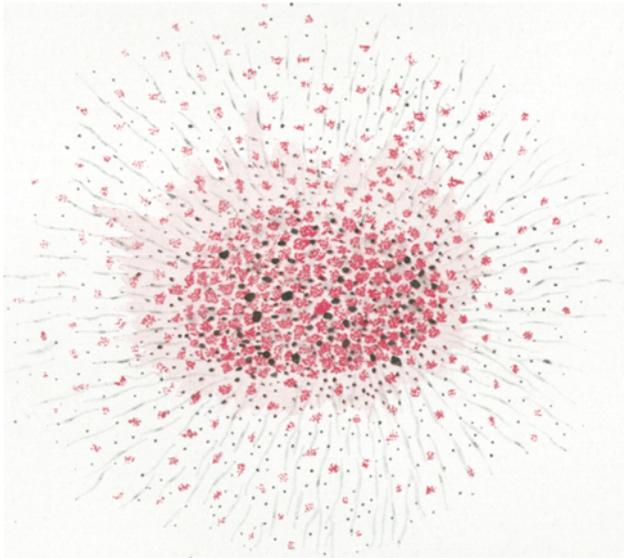


Abb. 18. Milzkultur eines mit Lithioncarmin vital gespeicherten Kaninchens K. 33. 5 Tage in vitro. Starkes Wachstum von Fibroblasten, von Lymphocyten und reichlichste Auswanderung von verschiedensten „Makrophagen“-Formen. Die spindligen Fibroblasten (schwarz) sind nicht gespeichert, ebenso Lymphocyten, die „Makrophagen“ mit Carminteilchen beladen (rot). Übersichts bild. Winkel Fl. Syst. Obj. 13 mm, Comp. Ok. 2. Färbung: Nur schwach mit Hämatoxylin.

cytose) sowie ausgewanderte kleine und große Lymphoidzellen (verschiedene typische Lymphocytenformen), keine polynucleären Leucocyten in Knochenmark und Milz, im Knochenmark vereinzelt Myelocyten. Es werden somit die Histiocyten und Monoeyten weder in ihrem Wachstum noch in ihrer Lebensfähigkeit irgendwie geschädigt.

b) 2. Versuchsreihe: Werden die Histiocyten durch die vitale Carminspeicherung geschädigt und bestehen Beziehungen zu den Monoeyten?

α) Methodik.

K. 33. Gewicht 2450 g.

Es wurde zu diesem Zweck in der von *Aschoff-Kiyono* angegebenen Weise eine Lithioncarminlösung hergestellt: zu einer gesättigten Lösung von Lithion carbonicum auf 100 Teile 5 Gewichtsprozent Carminum rubrum optimum (Grübler) hinzugefügt und in die Ohrvenen Einspritzungen dieser Lösung in folgender Weise vorgenommen:

10. VII. 1926	5 ccm	Lithioncarminlösung
11. VII. 1926	6 „	„
12. VII. 1926	6 „	„
13. VII. 1926	7 „	„
14. VII. 1926	8 „	„
15. VII. 1926	8 „	„
16. VII. 1926	8 „	„

Am 17. VII. 1926 wurden aseptisch Milz und Knochenmark entfernt und ca. je 30 Deckglaskulturen in Normalkaninchenblutplasma angelegt. Die Kulturen zeigten sehr rasches Wachstum bereits nach 24 Stunden: Fibroplastenwachstum, besonders auffallend massenhaft große phagocytierende Monoeytenformen, nach 3mal 24 Stunden war das Wachstum in 54 Kulturen ausgesprochen deutlich: Fibroplastenwachstum, Kernteilungsfiguren. Die Kulturen wurden nach je 5, 6 und 7 Tagen getötet, in 10proz. Formalin bzw. Orthoschem Gemisch gehärtet und nach Hämatoxylin schwach gefärbt.

Im Übersichtsbild einer solchen Milzkultur (Abb. 18) stellt man eine Wucherung von typischen spindligen Fibroplasten fest, welche nirgends mit Carmin granuliert erscheinen. Denen gegenüber sieht man reichlich größere spindlige massenhaft Carminteilchen enthaltende Zellen; außerdem zeigen sich sehr viele große, ebenfalls mit Carminkörnchen beladene Rundzellen. Diese Zellen sind grundsätzlich von den Rundzellen aller anderen Formen zu unterscheiden, die kein Carmin aufgenommen haben. Auch an den ungefärbten Präparaten gewinnt man immer wieder denselben Eindruck: deutlich speichernde runde Zellen sind einwandfrei von kleineren nichtspeichernden Rundzellen zu unterscheiden. In Größe und Gestalt sind diese Zellen selbst untereinander weitestgehend ähnlich (speichernde und nichtspeichernde). Außerdem sind ausgetretene rote Blutkörperchen zu erwähnen.

Bei stärkerer und stärkster Vergrößerung (Ölimmersion) sieht man nun (Abb. 19) alle Formen von Übergängen der Histiocyten (gewachsene und speichernde spindlige Zellen) bis zu großen, runden Zellformen mit typischem Monoeytenkern (mononucleäre Makrophagen: Monoeyten und Übergangsformen). Die großen runden Zellen gleichen in allen Einzelheiten der Beobachtung den spindligen Histiocyten. Die abgerundeten Formen weisen alle charakteristischen histologischen Merkmale der Monoeyten auf, ebenso haben sie auch rein funktionell alle Eigenschaften, wie sie den Monoeyten zukommen (Phagocytose). In den Knochen-

markskulturen kommt man zu den denselben Ergebnissen wie in solchen der Milz. Kernteilungsfiguren, Monaster- und Diasterbildungen sind nachweisbar.

β) Epikrise.

Als Ergebnis dieser Versuchsanordnung ist somit festzustellen: Kulturen von vital carmingespeichertem Milz- und Knochenmarksgewebe zeigen echtes Wachstum mit Kernteilungsfiguren und Zellwanderungen. Es finden sich Fibroblasten (ungespeichert), Monocyten

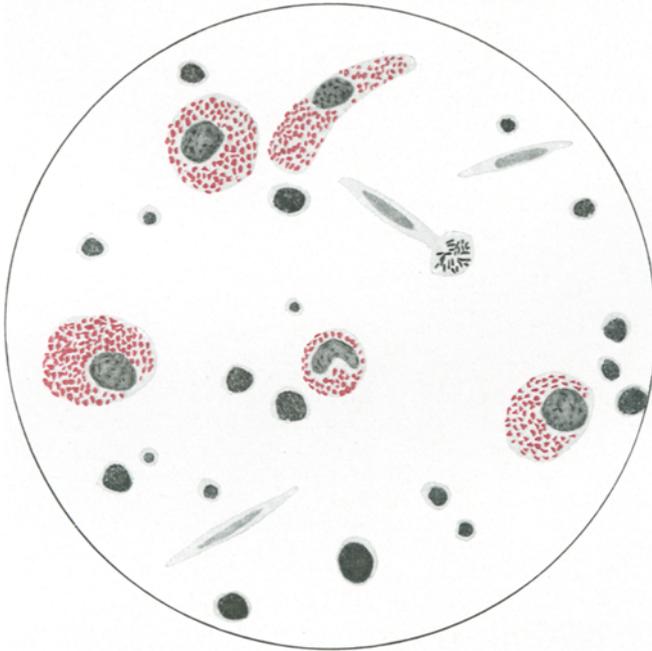


Abb. 19. Milzkultur eines mit Lithioncarmin vital gespeicherten Kaninchens K. 33. 5 Tage in vitro. Große runde Mononucleäre (Monocyten) und spindlige Histiocyten mit roten Carminteilchen beladen zeigen alle Formen des Überganges. Ungespeichert: große und kleine Lymphocytenformen sowie Fibroblasten, Diasterbildung. Winkel: Fl. Syst. Obj. 1,30 mm, Öl-Imm. Comp. Ok. 2 Färbung: nur schwach mit Hämatoxylin.

ausgewandert mit Phagocytose der Karminteilchen, Histiocyten spindlig mit Carmin beladen; außerdem sieht man alle Formen der Übergänge speichernder spindliger Zellen bis zu großen runden monocytären Gebilden ausgebildet.

c) 3. Versuchsreihe: Ist die Funktion der Histiocyten und Monocyten im benzolvergifteten Gewebe irgendwie geschädigt?

Nachdem nun auf Grund der beiden ersten Versuchsanordnungen festgestellt war, daß das Wachstum benzolvergifteten Knochenmarks- und Milzgewebes nicht gehemmt oder geschädigt ist, nachdem weiterer Einblick in Gestalt und Tätigkeit der Histiocyten und Monocyten im

Explantat gewonnen war, sollte weiterhin untersucht werden, ob die Funktionen der Histiocyten und Monocyten beim Tiere durch die Benzolvergiftung irgendwie beeinflußt werden.

α) Methodik.

K. 36. Gewicht 2370 g.

Zur Prüfung dieser Fragen erschien die phagocytäre Tätigkeit der Histiocyten und Monocyten ein Kriterium, auf Grund dessen die folgenden Versuche vorgenommen werden sollten. Es sollte *in vitro* untersucht werden, ob Knochenmarks- und Milzkulturen benzolvergifteter Tiere *in vitro* phagocytieren oder nicht. Es wurde das Tier zunächst nach dem im Teil I gewonnenen Erfahrungen mit Benzol chronisch vergiftet.

19. VII. 1926	2 ccm Benzol	
20. VII. 1926	2 „ „	
21. VII. 1926	3 „ „	
22. VII. 1926	3 „ „	
23. VII. 1926	3 „ „	1000 Leukocyten
24. VII. 1926		
12 Uhr m.	höchstens 50 „	
6 „ p.m.	Explantation	

Es wurden je 12 Milz- und Knochenmarkskulturen von aseptisch entnommenem Milzgewebe und Oberschenkelknochenmark in Normalkaninchenblutplasma angelegt, alles Deckglaskulturen. Diesen Kulturen wurden feine Tierkohleteilchen am Rande des Plasmotropfens hinzugefügt. Schon nach 24 Stunden war deutliches Fibroplastenwachstum, also Leben in den Kulturen nachweisbar; nach 3 mal 24 Stunden waren 18 Kulturen gewachsen, und schon am ungefärbten Präparat kann man feststellen, daß verschiedene Zellformen kräftig phagocytiert haben. Nach 5, 6 und 7 Tagen wurden die Kulturen getötet, in Formalin gehärtet und größtenteils Färbungen mit Lithioncarmin, zum Teil nach *Giemsa* vorgenommen.

Bei schwacher Vergrößerung sieht man Fibroplastenwachstum und ausgewanderte Zellen.

Bei starker und stärkster Vergrößerung (Ölimmersion) (Abb. 20) werden zunächst Kernteilungsfiguren nachgewiesen. Alsdann war ähnlich wie bei den vital carminespeicherten Explantaten eine hochgradige Phagocytose von Kohleteilchen nachzuweisen.

Vornehmlich fiel diese Eigenschaft wiederum in bestimmten spindligen Zellen auf sowie in den großen runden typisch einkernigen Zellen. Nimmt man zur Beurteilung dieses Ergebnisses die Feststellungen der ersten beiden Versuchsanordnungen hinzu, so kann einwandfrei und überzeugend nachgewiesen werden, daß die Histiocyten und Monocyten in den Knochenmarks- und Milzkulturen beim benzolvergifteten Tiere in ihrer Tätigkeit phagocytierend zu wirken keineswegs geschädigt sind.

β) Folgerungen.

Aus dieser Versuchsreihe können somit folgende Feststellungen erhoben werden: die benzolvergifteten Milz- und Knochenmarkskulturen zeigen, daß die Makrophagen (Histiocyten und Monocyten) in ihrer

Funktion durch die Vergiftung nicht geschädigt werden. Beim Zusatz von Kohleteilchen weist man nach, daß die Makrophagen lebensfähig und kräftig tätig sind und den unvergifteten makrophagen Zellen gegenüber kein Abweichen von der Norm zeigen. Es phagozytieren die Histiocyten und Monocyten.

d) 4. Versuchsreihe: Wie erhalten sich die Makrophagen Staphylokokken gegenüber in vitro?

Um auch noch auf andere Weise die Funktionen der Makrophagen zu prüfen und Schlüsse hinsichtlich ihrer Bedeutung der septischen

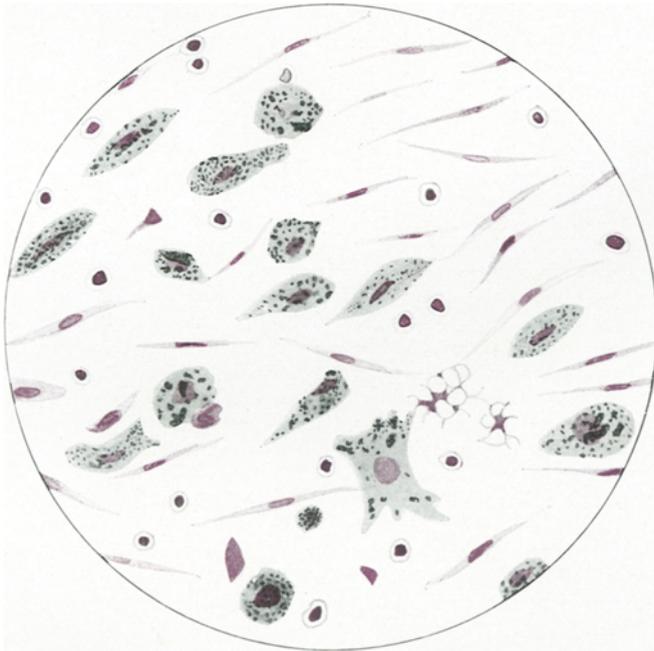


Abb. 20. Milzkultur eines benzolvergifteten Kaninchens K. 36. 5 Tage in vitro, dann in vitro Zusatz von Kohle. (Phagozytose-Versuch.) Monocyten und Histiocyten phagozytieren Kohle (schwarz), Fibroblasten und Lymphocytenformen phagozytieren nicht, vereinzelt Fettzellen sichtbar. Winkel: Fl. Syst. Obj. Öl-Imm. 1,30 mm, Comp. Ok. I, Färbung: Giemsa.

Allgemeininfektion gegenüber weiterhin zu gewinnen, um besonders zu erkennen, wie sich diese Zellen nach vorheriger vitaler Speicherung verhalten, wurde bei der folgenden Versuchsanordnung beabsichtigt, carminbeladenem Milz- und Knochenmarksgewebe in vitro Staphylokokken zuzusetzen.

α) Versuchsanordnung.

K. 39. Gewicht 2450 g.

Zunächst wurde das Versuchstier vital mit Lithioncarminlösung in der oben angegebenen Weise gespeichert.

6. IX. 1926	4 ccm	Lithioncarminlösung	intravenös
7. IX. 1926	6 „	„	„
8. IX. 1926	6 „	„	„
9. IX. 1926	8 „	„	„
10. IX. 1926	8 „	„	„
11. IX. 1926	8 „	„	„

Am 12. IX. 1926 erfolgte Auspflanzung von Milz- und Knochenmarksgewebe aseptisch entnommen in Normalkaninchenblutplasma. Es wurden je 24 Deckglaskulturen angelegt, und man sah nach 3 mal 24 Stunden deutliches Fibroplastenwachstum.

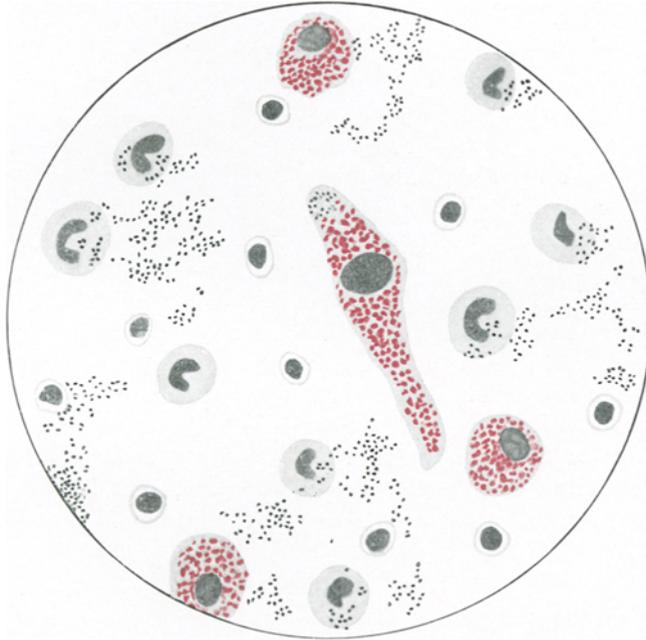


Abb. 21. Knochenmarkskultur eines vital mit Carmin gespeicherten Kaninchens K. 39 5 Tage in vitro. Dann in vitro Zusatz von „Staphylococcus pyogenes aureus“ (Phagocytose-Versuch). Die vital gespeicherten Makrophagen rot, Monocyten und Histiocyten nehmen ganz spärlich Kokken auf, Lymphocyten und Fibroplasten überhaupt nicht, dagegen sind die myeloischen Mikrophagen in außerordentlich lebhafter Aufnahme der Kokken anzutreffen, auch freie Kokkenhaufen in der Kultur. Winkel: Fl. Syst. Obj. Öl-Imm. 1,30 mm. Färbung: nur schwach Methylenblau.

Am 16. IX. 1926 wurden den Kulturen am Rande des Plasmotropfens Staphylokokken (*pyogenes aureus*) hinzugefügt, und zwar je ein Tropfen von einer Aufschwemmung von einer Öse Staphylokokken in 1 ccm Bouillon. Das Wachstum der Kulturen wurde nach 4, 6 und 8 Stunden unterbrochen. Die Kulturen wurden in Formalin gehärtet und Färbungen mit Methylenblau vorgenommen. Gleichzeitig wurden Kontrollkulturen in den gleichen Abständen beobachtet. Es war bereits nach 4 Stunden, am deutlichsten jedoch nach 8 Stunden kräftige Phagocytose der Kokken in den mikrophagen Leukocyten ausgesprochen nachweisbar. Dagegen war ein Unterschied der carminbeladenen Histiocyten und der gespeicherten Monocyten den nicht vital mit carminbeladenen Kontrollkulturen gegenüber auffallend. Wenn auch die Histiocyten des gespeicherten Ge-

webes vereinzelt Kokken phagocytiert hatten, so war doch die Phagocytose bei den nicht vital gespeicherten Kulturen in den makrophagen Zellen unvergleichlich stärker.

Die vorstehende Abb. 21 gibt ein solches Gesichtsfeld wieder. Man sieht nur ganz selten in den Makrophagen von vital gespeicherten Gewebeskulturen Kokkenaufnahme, in den ungespeicherten dagegen massig. Die Lymphocyten speichern nicht und phagocytieren selbstverständlich Kokken auch nicht. Dagegen stellt man eine außerordentlich kräftige Aufnahme von Kokken in den mikrophagen polynukleären Leukocyten fest. Eine Schädigung des myeloischen oder lymphatischen Gewebes durch die Carminspeicherung oder den Zusatz der Staphylokokken konnte in dieser Versuchsreihe nicht festgestellt werden.

β) Schlüsse.

Als Ergebnis der eben mitgeteilten Versuchsanordnung wäre somit festzustellen: die vitale Carminspeicherung schaltet die Aufnahme der Kokken in den Makrophagen nicht völlig aus. Es liegt eine funktionelle völlige Schädigung des Makrophagensystems nicht vor, dagegen ist die Aufnahme schwächer als bei unbeladenen Versuchskulturen in den Makrophagen. Die Phagocytose in den Mikrophagen ist außerordentlich lebhaft, auch in den gespeicherten Kulturen unvergleichlich lebhafter als in den Makrophagen ungespeicherter Vergleichskulturen. Im Verhalten den Mikrophagen der Versuchskulturen gegenüber zeigt sich kein Unterschied. Die Makrophagen sind durch die vitale Speicherung nicht völlig blockiert worden, eine Schädigung des myeloischen Systems konnte nicht beobachtet werden.

3. Folgerungen.

Als wichtigstes Ergebnis aller dieser Versuchsreihen in vitro ist somit anzusprechen: einmal, daß das retikuloendotheliale System in Milz- und Knochenmark durch die Benzolvergiftung nicht geschädigt wird, daß also die Histiocyten ein von dem myeloischen und lymphatischen System völlig unabhängiges System darstellen, da die Histiocyten in ihren Lebenserscheinungen und ihren Lebensäußerungen durch die Benzolvergiftung keineswegs geschädigt werden. Ferner konnte ein unmittelbar Zusammenhang zwischen Retikuloendothel und monocytären Zellformen nachgewiesen werden, worüber noch im einzelnen kurz zu reden sein wird.

Diese Untersuchungen bringen beweisend eine weitere Stütze für die Ansichten *Aschoffs*, welche die lymphatischen und histiocytären Gebilde den myeloischen an die Seite setzt und so zu einer trialistischen Anschauung über die Entstehung der Blut- und Gewebsleukocyten kommt (*Aschoff, Kiyono*^{29, 30}). So sind die Histiocyten von den übrigen

Zellen auseinanderzuhalten; sie können sich unter bestimmten Bedingungen vermehren und haben festgelegte biologische Eigenschaften. Eine Umwandlung von Histiocyten zu Lymphocyten lehnt *Aschoff* als unwahrscheinlich auf Grund seiner und *Kiyonos* Untersuchungen ab. Einen grundsätzlichen Unterschied zwischen lymphatischen Zellen und Histiocyten bildet das Speicherungsvermögen der Histiocyten, welche ihrerseits von den Fibroblasten dadurch unterschieden werden können, daß die Fibroblasten keine eigentliche Speicherung annehmen. Man hat somit unter den mesenchymalen und endothelialen Zellen ein verschieden starkes oder schwaches Speicherungsvermögen festzustellen. Am wenigsten stark ist dieses bei den gewöhnlichen Blutgefäßendothelien, bei den Fibroblasten wie gesagt so gut wie gar nicht, höchstens bei ganz hochgetriebener Speicherung findet man das eigentümliche Granuloplasma, welches aber auf dem ersten Blick von der Carminspeicherung der Histiocyten zu trennen ist. Am ausgeprägtesten zeigt sich nämlich das Speicherungsvermögen in den Retikuloendothelien der blutbereitenden Organe d. h. des Knochenmarks, der Milz, der Lymphknoten und der Leber, ferner in der Nebennierenrinde. Als eine gesonderte Gruppe sind die mesenchymalen außerordentlich makrophagen Gewebsbestandteile bekannt, welche unter den verschiedensten Namen nach verschiedensten Gesichtspunkten gruppiert wurden (Clasmatocyten, rhagiokrine Zellen, Polyblasten, ruhende Wanderzellen, Adventitialzellen). Diese mesenchymalen Zellen stehen nach ihrem Speicherungsvermögen im engsten Zusammenhang mit dem gesamten Retikuloendothel *Aschoffs*. Die bei entzündlichen Vorgängen wandernden Zellen sind im Gegensatz zu den leukocytären und lymphocytären Wanderzellen als histiocytäre Wanderzellen bezeichnet worden.

Nun können sowohl diese Gewebszellen ebenso in das Blut gelangen wie die Abkömmlinge der Retikuloendothelien. Alle diese Zellen in ihrer Gesamtheit schließt bekanntlich *Aschoff* in seinen Histiocyten zusammen. Die Bluthistiocyten sind von den Gewebshistiocyten wiederum nach *Aschoff* zu trennen (Oxydasereaktion), und die Histiocyten sind sowohl Abkömmlinge des Gewebes (Gewebshistiocyten) als auch des Endothels (Endotheliocyten). Sie sind demnach neben den (*Myelo*)leukocyten und (*Lympho*)leukocyten die (*Histio*)leukocyten als Histiocyten eine dritte farblose Zellform des Blutes.

Nach *Kiyono* sollen nun die Histiocyten in vielen Beziehungen im großen und ganzen mit den großen Mononucleären und Übergangsformen von *Ehrlich* übereinstimmen; es genügt ihm die Feststellung, daß derartige Blutzellen intravitalgefärbte Granula aufweisen, und er rechnet sie deswegen kurzweg zu den histiocytären.

Eine weitere Frage ist die: schließen die Histiocyten alle Zellformen der großen Mononucleären und Übergangsformen in sich? In dieser

Frage ist *Kiyono* der Auffassung, daß es carmingranulierte und nicht granulierte Histiocyten gibt. Die Oxydasereaktion ist zur Unterscheidung kein geeignetes Mittel, da *Kiyono Naegelis* Angaben über die Oxydase-reaktion an den Histiocyten nicht bestätigen kann. Die Unitarier leiten die Monocyten selbstverständlich von den kleinen Lymphocyten ab (*Maximow, Weidenreich, Benda, Ferrata*). Andere beobachteten nahe Beziehungen zu den Adventitialzellen, doch sollten diese Zellen wiederum zum Teil mit den Lymphocyten vereinigt werden (*Marchand, Sternberg, Helly*).

Es wäre somit kein wesentlicher Unterschied zwischen den Lymphocyten im engeren Sinne und den Makrophagen der serösen Exsudate. Die Unitarier betrachten demnach die Monocyten als Lymphocyten oder Lymphoidzellen. *Ziegler* und ursprünglich *Naegeli* bringen diese Zellen in direkten Zusammenhang zu den myeloischen Zellen, von denen sie sich kaum trennen lassen sollen. Diese Zellen sind eine reife Zellart des normalen Blutes. Nach *Pappenheim* stehen die großen Einkernigen und Übergangsformen, welche er als Monocyten zusammenfaßt, nach seinen späteren hinterlassenen Anschauungen als eigene dritte Zellart zwischen Lymphocyten und Leukocyten.

Nach *Kiyonos* Untersuchungen entstehen die Histiocyten, welche als mindestens eine Untergruppe der Mononucleären im Blute auftreten können, durch Abrundung und Loslösung von eigentümlichen fixen Mesenchymzellen, welche beim Kaninchen Karmingranulierung zeigen und in fixem und freiem Zustande als Makrophagen tätig sind. Demnach gehören Milz- und Knochenmark in erster Linie zu den histiocytenbildenden Organen. Man sieht aber auch, daß die Bluthistiocyten mit den Gewebshistiocyten in allen biologischen Eigenschaften übereinstimmen. Sie sind eine differenzierte selbständige Zellart d. h. eine dritte Zellart der Wanderzellen des Blutes und Gewebes.

In diesem Zusammenhang bedürfen, wie bereits eingangs erwähnt, noch einige wenige Arbeiten aus der Fülle der hervorragenden Untersuchungen *Maximows*³¹ einer kurzen kritischen Besprechung.

Setzte er zu lymphatischem Gewebe in den Kulturen Knochenmarksextrakt zu, so konnte er beobachten, daß in Lymphknotengewebe verschiedene Myelocytenformen, pseudoeosinophile und eosinophile, selten auch Megakaryocyten sich entwickelten. Die neuen Zellen liegen zwischen wuchernden Fibroplasten und Reticulumzellen des neugebildeten Gewebes. Sie entstehen in der Regel aus typischen großen Lymphocyten, die zum Teil von früher her im Gewebe vorhanden und ausgepflanzt sind. So sieht er auf diese Weise alle Übergangsformen der farblosen Blutzellen untereinander, nur Leukocyten konnte er nicht bemerken. Hierfür sieht er eine Erklärung darin, daß die Kulturen noch zu junge Lebensdauer hatten. Die jungen Myelocyten entstehen und liegen in der Gewebskultur immer paarweise, da die Ausarbeitung der Körner, überhaupt die Entscheidung für die neue Entwicklungsrichtung, immer mit dem Höhepunkt der Mitose verbunden ist.

Bei dem heterotop in der abgebandenen Niere sich bildenden Knochenmarksgewebe sei es andererseits der aus den Gefäßen ausgewanderte kleine Lymphocyt,

aus welchem sich alle übrigen Lymphocyten und myeloischen Zellformen auf dem Umweg über den großen Lymphocyten entwickeln sollen.

Auch im erwachsenen Organismus gebe es eine gemeinsame Stammzelle des Blutes, aus der heraus sich all die verschiedenen Blutzellarten entwickeln. Diese Stammzelle ist der Hämoctoblast, welcher selbstredend weniger ausgebildet ist als der Lymphoblast oder Myeloblast. Diese Zelle sei ein unmittelbares Verwandlungsprodukt der Mesenchymzelle, mit dem Blut aufs engste verbunden und habe, überall verbreitet, besonders bei örtlich reaktiven Vorgängen die größte Bedeutung.

Alle diese Befunde verwertet *Maximow* für die unitare Blutzelltheorie. Am bedeutsamsten sind die Ergebnisse am ausgepflanzten Lymphknotengewebe unter Zusatz von Knochenmarksextrakt. Hier ist das Entstehen von myeloischen Zellen zunächst etwas höchst Merkwürdiges und Auffallendes. Trotzdem kann man auch in diesem anscheinend entscheidenden Versuch keine Beweise für die unitare Blutzellentstehung erblicken. Die Einwände sind folgende: es ist nicht zu vergessen, daß *Maximow* das lymphatische Gewebe unter dem normalen Leben fremden Bedingungen ausgepflanzt hat. Knochenmarksextrakt wirkt außerdem außerordentlich wachstumsfördernd. Auf diese Weise werden durch einen myeloischen Reiz aus dem im Reticulum vorhandenen indifferenten Mesenchymgewebe Zellen zum Wachstum angeregt, welche von sich aus myeloische Entwicklungsmöglichkeiten in sich tragen. Er reizt somit nicht die lymphatischen Zellen, welche sich ihrerseits in myeloische umwandeln, sondern er regt die Mesenchymzellen direkt zum Wachstum an, welche ihrerseits die Entwicklungsmöglichkeiten sowohl zu lymphatischen als auch zu myeloischen Zellen in sich tragen. Es ist somit keineswegs ein Beweis für Übergänge von lymphatischen zu myeloischen Zellen im Sinne des strengen Unitarismus erbracht, es handelt sich gewissermaßen in vitro um die gleichen Vorgänge, welche wir pathologisch-anatomisch bei der Entstehung von myeloischem Gewebe in lymphatischem, bei Infektions- und Inanitionszuständen zu beobachten oft genug Gelegenheit haben, mit anderen Worten um die alte Frage: Metaplasie oder Kolonisation. *Maximow* läßt auf indifferente Mesenchymzellen im lymphatischen Gewebe myeloische Reize wirken und erreicht auf diese Weise myeloische Zellentwicklung. Es stehen somit auch diese letzten Feststellungen *Maximows* keineswegs im Widerspruch zu den in eigenen Untersuchungen erhobenen Befunden und den entsprechenden Schlüssen, sondern sie bilden eine Bestätigung der eigenen Anschauungen.

Diese Untersuchungen von *Maximow* hat neuerdings *Shiomi*⁴² unter der Leitung von *Lubarsch* nachgeprüft, indem er Explantationsversuche mit Lymphknoten auf Plasma unter Zusatz von Milz-, Nebennieren- und Knochenmarksextrakt vornahm und sein Augenmerk besonders auf die Bildung granulierter Zellen richtete. Während nach *Maximow* Übergangsformen zwischen den fixen Reticulumzellen und den Monocyten einerseits, zwischen den Reticulumzellen und Fibroplasten andererseits beobachtet werden können, gelang es *Shiomi*, deutliche Übergänge zwischen Monocyten und Reticulumzellen festzustellen, aber er fand keine Übergangsformen zwischen Fibroplasten und Reticulumzellen. Die vitale Fähigkeit der Monocyten und Reticulumzellen wird bei Zusatz von Organextrakten zum Nährmedium bedeutend erhöht; auf einen Zusammenhang zwischen Reticulumzellen und Monocyten läßt die gemeinsame Tätigkeit dieser Zellen schließen.

Wenn die Granulocyten und Megakaryocyten im Explantat wirklich aus den fortschreitend entwickelten Lymphocyten hervorgehen, wie es *Maximow* behauptet, so wäre die Einheitstheorie bewiesen. *Shiomi* indessen konnte bei seinen Versuchen nirgends einwandfreie Bilder erhalten, welche das Vorkommen typischer Granulocyten in der Gewebekultur von lymphatischem Gewebe zu beweisen imstande wären. Es kommen zwar Zellen mit körnigen Einschlüssen vor; diese sind aber erheblich von den eigentlichen Leukocyten verschieden. Aber auch das Vorkommen echter Granulocyten in diesen Explantaten würde noch keinen letzten Beweis für das Hervorgehen dieser Zellen aus den Lymphocyten erbringen, da ja auch die Endothelien und Adventitialzellen als Bildungsstätten für diese granulierten Zellen in Betracht gezogen werden müßten (*Marchand, Herzog*). Diese Erwägungen allein beweisen, wie außerordentlich schwierig es ist, das Hervorgehen der Granulocyten aus den Lymphocyten im Sinne der Einheitstheorie beweisen zu wollen (*Maximow* und seine Schule).

Shiomi kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu folgenden Schlüssen: das Wachstum des Gewebes wird begünstigt durch Zusatz von Organextrakten zum Nährboden einzelner oder mehrerer zusammen.

Die zelligen Bestandteile des lymphadenoiden Gewebes, Fibroblasten, Reticulumzellen und Lymphocyten stammen im ersten Stadium der Explantation aus ihrem Mutterboden. Sie zeigen charakteristische Eigenschaften und lassen sich voneinander unterscheiden. Schwer zu trennen sind die Fibroblasten von Endothelien, die von der Blutgefäßwand auswandern; daher kann man die beiden Zellarten Fibroblasten und Endothelien als Histioblasten bezeichnen.

Die Lymphocyten sind weniger widerstandsfähig und entwickeln sich am besten bei Zusatz von Organextrakt.

Fast alle Zellen hypertrophieren und weisen mannigfache Formdegeneration auf, sie verlieren ihre Unterscheidungsmerkmale und entdifferenzieren sich. Nur die endgültig entwicklungsgeschichtlich ausdifferenzierten Fibroblasten behalten während der Wucherung ihre Spezifität bei bis auf besondere Granulabildung.

Es bleibt dahingestellt, ob sich Fibroblasten heteroplastisch aus den Reticulumzellen bilden können.

Aus den Reticulumzellen entstehen durch Mobilisierung Monocyten und Makrophagen, die öfters miteinander zusammenfließen und Fremdkörperriesenzellen bilden können. Außerdem formen sich aus mobilisierten Reticulumzellen auf dem Wege der indirekten Metaplasie verschiedene lymphoide Zellarten von atypischer großer Form, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Megakaryocyten zeigen. Die Lymphoblasten vermehren sich nicht aus den mobilisierten Reticulumzellen durch

indirekte Hyperplasie, sondern anscheinend homoplastisch und erleiden dabei verschieden starke Gestaltsveränderungen.

Die kleinen Lymphocyten teilen sich mitotisch, sind imstande sich zu differenzieren, können sich aber nicht durch Hypertrophie zu Polyblasten umwandeln.

Die gewucherten kleinen und großen Reticulumzellen zeigen bei der Anpflanzung unspezifische Granula, welche als Degenerationsform der Chondriosomen anzusehen sind. Sie weisen eine gewisse Ähnlichkeit in ihrer Gestalt mit Myelocyten und Mikromyelocyten auf.

Zuerst gehen im Explantat die Lymphocyten zugrunde, während Reticulumzellen und Fibroblasten längere Zeit erhalten bleiben.

Die Stellung der Blutzellen und ihre biologischen Eigenschaften sind somit weniger auf rein hämatologisch-cytologischem Wege als vielmehr durch pathologisch-histologische und biologische Forschung geklärt worden. Die Monocyten sollen keinen einheitlichen Ursprung haben (*Kaufmann*³²), ein Teil soll z. B. nach *Marchand* von den Adventitialzellen abstammen. Die Vitalspeicherung ergab schlagend einen Parallelismus zwischen Makrophagen und Monocyten, aber nicht mit den Lymphocyten.

Jedenfalls hat sich immer mehr nach den Feststellungen der Monocytose in klinischem Verlauf und nach den biologischen Eigenschaften die triadistische Auffassung (*Pappenheim*, *Schilling*) Geltung geschaffen, und die in obigen Versuchen gewonnenen Erfahrungen sprechen biologisch und morphologisch durchaus beweisend in diesem Sinne.

Nur ganz wenige „in vitro Versuche“ sind auf diesem Gebiete angestellt. Auf die Monocyten wurde so gut wie gar nicht geachtet, mit dem biologischen Verhalten der Histiocyten beschäftigt sich eingehend *Rhoda Erdmann*³³ gemeinsam mit *Eisner* und *Laser*. Sie kommen bezüglich der Abstammung der Histiocyten zu dem Schluß: Endothel- und Reticulumzellen der Milz stammen vom sekundären Mesenchym ab, welches als Grundgewebe auch im erwachsenen Körper vorhanden ist. In vitro entstehen aus dem fast leer erscheinenden Gerüst der erwachsenen Milz wieder neue Reticulumzellen. Eine Endphase der Reticulumzelle ist sicher der retikuläre Makrophage und eine Endphase der Endothelzelle sei andererseits der endotheliale Makrophage. Endothel- und Reticulumzellen sind Histiocyten. Sie müssen in endotheliale und retikuläre Histiocyten geteilt werden.

Der Übergang von weißen Blutzellen beim Frosch in Makrophagen, angeblich auch in epitheloide Zellen und Hornzellen ist vereinzelt durch *Lewis*³⁴ beobachtet worden. Die präexistenten Makrophagen der Lymphe, der Peritonealflüssigkeit und der Milz sowie die Kupfferschen Sternzellen der Leber sollen sich auch in epitheloide Zellen und Riesenzellen umwandeln können.

Von Wichtigkeit sind noch die Untersuchungen von *Chlopin*³⁵. Er schließt: das Retikuloendothel und die Lymphocyten in den Explantaten der blutbereiten Organe beim Axolotl weisen engste entstehungsgeschichtliche Beziehungen zueinander auf und sind als indifferentes Zellmaterial aufzufassen, welches die Fähigkeit besitzt, sämtliche spezialisierten Zellformen des Blutes und des Bindegewebes zu liefern.

Die bei der Entzündung auftretenden sog. Polyblasten und die ruhenden Wanderzellen haben dieselbe morphologische Bedeutung wie das Retikuloendothel und seine Abkömmlinge. Die Phagocyten, welche in vitro auftreten und als Vitalstoffspeicherer arbeiten können, sind besonders aktive Modifikationen desselben indifferenten Zellmaterials. In vitro ist blutbildende Funktion des Retikuloendothels somit festgestellt. Diese dauert außerhalb des Organismus eine Zeit lang an, und es gelang *Chlopin* Erythroblasten und Myelocyten mit Mitosen nachzuweisen.

Die Einwirkung von Bakterien auf Gewebeskulturen hat *Bermann*³⁶ untersucht. Er infizierte Meerschweinchenkulturen nach 24stündiger Züchtung; früher infizierte Kulturen zeigten kein Wachstum, da sich das Gewebe den neuen Verhältnissen der Ernährung und des gefäßlosen Wachstums noch nicht soweit angepaßt habe, daß es der schweren bakteriellen Schädigung widerstehen könne. Die Stammzellen des Knochenmarks vermehrten sich bereits kurze Zeit nach dem Infekt und wanderten überstürzt aus. Diese Zellen sollen die Fähigkeit verlieren, sich zu Granulocyten umzuwandeln. Es fehlen somit völlig myeloische Zellen in den Knochenmarkskulturen, und es ergibt sich somit ein Bild, welches er mit der septischen Agranulocytose vergleicht. Das jugendliche Mark dahingegen bildet auch nach der Infektion sämtliche Formen myeloischer Zellen. Während des weiteren das ausgewachsene Knochenmark keine Veränderungen aufweist, erscheinen im jugendlichen Explantat sehr schnell stark phagocytierende mononucleäre Zellen mit lebhafter amöboider Beweglichkeit. Diese Zellen zeigen sich äußerst aktiv in der Vernichtung der Kokken. Das Knochenmark junger Meerschweinchen zeigt also größere Reaktionsfähigkeit den Staphylokokken gegenüber als das Knochenmark erwachsener Tiere.

Jones und *Peyton Rous*³⁷ stellen fest: Bakterien wurden sowohl wie Carminteilchen durch Bindegewebszellen in Gegenwart von Serum phagocytiert. In den Kulturen zeigten sich 2 Arten von Zellen, welche beide eine nahezu ähnliche Form nach Isolierung angenommen haben, aber noch trotzdem zu unterscheiden waren: eine schmalere, mehr spindelähnliche und eine weitere sternenzellenförmige Art. Die breiten sind wahrscheinlich Endothelien, während er die zahlreichen schmalen als Fibroblasten anspricht; nur die breiten haben phagocytiert, was mit dem bekannten Charakter der Endothelzellen übereinstimmt (Versuche an Herz- und Skelettmuskulatur von Hühner- und Rattenembryonen).

Die Ergebnisse dieser Züchtungsversuche passen durchweg zu den in eigenen Versuchen gezogenen Schlußfolgerungen. Von den Autoren ist wiederholt das Hervorgehen großer „lymphoider“ Zellen aus dem Retikuloendothel beobachtet worden. Die Zellen gleichen, wie es die eigenen Untersuchungen lehren, in allen Formen cytologisch und biologisch den Monocyten: in ihrer Form, Färbbarkeit und dem phagocytären Verhalten Fremdkörperteilchen gegenüber. Es konnte ein direktes Übergehen spindliger Retikuloendothelien in große einkernige Makrophagen (Monocyten) beobachtet werden. Es bleibt nun nur noch die Frage zu entscheiden, ob diese Monocyten Tochterzellen der Histiocyten sind oder gar vielleicht nichts anderes als losgelöste, aus dem Verband ausgeschaltete und dadurch abgerundete Histiocytenformen selbst. Denn gerade bei Gewebeskulturen kann es erfahrungsgemäß immer wieder erneut beobachtet werden, daß sich losgelöste spindlige Zellen überaus häufig abrunden. Jedenfalls gleichen die Monocyten den Histiocyten in allen morphologischen und biologischen Eigenschaften und sind, wofür die eigenen Gewebszüchtungsversuche beweisend sprechen, in engste Beziehungen zum retikuloendothelialen Apparat zu bringen, sei es daß sie unmittelbare Abkömmlinge des Histiocytensystems sind oder in das Blut ge-

sandte freie Histiocyten selbst; auf alle Fälle sind sie sicherlich eine selbständige dritte Form von freien wandernden, farblosen Zellen des Blutes*.

Faßt man die Ergebnisse dieser Untersuchungen nochmals kurz zusammen, so kommt man zu dem Schluß:

1. Das retikuloendotheliale (histiocytäre) System ist als völlig unabhängig vom myeloischen und lymphatischen Gewebe anzusprechen (in vitro Versuche am mit Benzol vergifteten Tiere).

2. Das Histiocytensystem wird weder morphologisch noch funktionell durch die Benzolvergiftung geschädigt (Kohleteilchenphagocytose und Bakterienphagocytose in vitro).

3. Hervorgehen von Monocyten aus Histiocyten und Übergänge zwischen ihnen in allen Formen konnten einwandfrei nachgewiesen werden.

4. Die Monocyten sind morphologisch und funktionell eine von den übrigen Blutzellen zu trennende selbständige Zellform.

* Durch einige neuere Untersuchungen, welche nach Abschluß dieser Arbeit veröffentlicht sind, wird auf Grund anderer Versuchsarrangements ebenfalls ein enger Zusammenhang zwischen Monocyten des Blutes und dem Retikuloendothel angenommen. Es handelt sich zunächst um die Versuche von *Büngeler*⁴³ im Frankfurter pathologischen Institut, welcher feststellte, daß bei Speicherung, intravenöser Zufuhr von Tusche, Eisen, Kollargol, Lipoiden und Eiweiß eine deutliche Monocytose auftritt. Nun gelang es ihm, durch Eiweißspritzen bei einem vorher gespeicherten Tier noch 4 Wochen nach der letzten Speicherung gespeicherte Monocyten im Blut nachzuweisen. Ferner konnte er die charakteristischen Veränderungen der Zellen des retikuloendothelialen Systems nach fortgesetzten Eiweißspritzen in gleichem Maße und unter denselben Umständen bei den Monocyten des Blutes nachweisen. Die Oxydasereaktion läßt keine sicheren Anhaltspunkte für die Herkunft der Monocyten erkennen, vor allen Dingen beweist sie durchaus nicht deren Zugehörigkeit zum myeloischen System.

Weiterhin hat sich über die Beziehungen zwischen Monocyten und Histiocyten jüngstens *Masugi*⁴⁸ geäußert. Auch er wendet sich gegen die Auffassung von *Naegeli* betreffs der Herkunft der Monocyten aus dem Knochenmark. *Masugi* folgert etwa folgendermaßen: die Tatsache, daß kein bestimmtes Organ für die Monocytenbildung besonders verantwortlich gemacht werden kann, spricht mehr für die ubiquitäre Entstehung der Monocyten aus dem Retikuloendothel. Auch er kommt unter *Aschoffs* Leitung zu dem Schluß, daß in die Vene eingeführte kolloidale Stoffe die Blutmonocyten vermehren. Die Zu- und Abnahme der Monocyten ist unabhängig von der Prozentzahl anderer Blutzellen. Die Monocyten können unter Umständen im Leben den Histiocyten in Tätigkeit und Gestalt weit ähneln und sich wie diese verhalten. Er spricht direkt von histiocytärer Umwandlung der Monocyten.

Die Erfahrungen der Auspflanzung (*Carrel, Fischer, Verfasser*) lehren immer wieder aufs neue, daß alle möglichen spindligen Zellformen in runde übergehen können und sich im übrigen durchaus ähnlich sehen.

Die Ergebnisse von *Büngeler* und *Masugi* über die Beziehungen zwischen Retikuloendothel und Monocyten sprechen durchaus für die oben ausgeführten Anschauungen; nur ich würde auf Grund eigener Erfahrung geneigt sein, eher von einer monocytären Umwandlung der Histiocyten als von histiocytärer Umwandlung der Monocyten zu sprechen.

Anmerkung bei der Korrektur.

5. Die Monocyten sind direkte Abkömmlinge der Histiocyten oder in das Blut übergetretene freie Histiocytenformen selbst.

6. Ein Hervorgehen von Monocyten aus myeloischen oder lymphatischen Zellen konnte nie beobachtet werden.

7. Die Monocyten sind eine dritte durchaus selbständige differenzierte Form von farblosen Wanderzellen des Blutes und des Gewebes.

8. Übergänge von Monocyten zu Lymphocyten oder myeloischen Zellen irgendwelcher Art konnten niemals festgestellt werden.

9. Für die Blutlehre gilt somit ein trialistisch überbrückter Unitarismus, da sich letzten Endes auch die Histiocyten aus der Mesenchymzelle (vermutlich über die Wanderzellen *Saxers*, primitive Mesamöboide *Minots*) herausentwickeln.

10. Soweit nachgewiesen werden konnte, haben alle Monocyten (Blut- und Gewebsmonocyten) denselben einheitlichen histiocytären Ursprung.

IV. Ablauf der septischen Allgemeininfektion am gespeicherten Kaninchenkörper.

1. Allgemeiner Teil.

Die vitale Gewebsspeicherung bedeutete für unsere Erkenntnis der einzelnen Zellen unzweifelhaft besonders methodologisch einen großen Fortschritt. Es gelang an genauen systematischen Untersuchungen durch sie der Nachweis, daß sich die verschiedensten Zellen biologisch gleich zueinander verhielten. Nachdem unter *Aschoffs* Leitung *Kiyono* die vitale Carminspeicherung eingehend geprüft hatte, konnte festgestellt werden, daß plötzlich ein Parallelismus des Geschehens in ganz verschiedenen Zellen zutage trat, nicht nur in den Zellen der Trübungen des Netzes von *v. Recklinghausen*, den Clasmatoocyten, den rhagiokrinen Zellen, dem größten Teil der Polyblasten und den Adventitialzellen, kurz den Uferzellen des Blutes dieser Organe einerseits, sondern auch den in der Milz (Splenocyten) und Leber (Kupffersche Sternzellen) andererseits. Es konnte weiterhin bewiesen werden, daß diese Zellen, welche hinsichtlich ihrer biologischen Eigenschaften am besten unter dem alten Makrophagenbegriff *Metschnikoffs* zusammengefaßt werden können, sich mit Carmin beluden, sich also ganz anders verhielten als die gewöhnlichen Lymphocyten und die mikrophagen Leukocyten. Es ist das Verdienst *Aschoffs*, die Histiocyten (Uferzellen des Blutes *Lubarsch*) als eigene Zellart des Gewebes und des Blutes hierdurch erkannt und gefördert zu haben. Die Histiocytenlehre hat seitdem zum Teil Anklang gefunden, zum Teil wurde den Histiocyten eine besondere wesentliche Rolle abgesprochen. Jedenfalls ist ihnen in neuester Zeit immer mehr Aufmerksamkeit gewidmet worden, nachdem diese Zellen auch in den verschiedensten Organen wie Hoden, Gehirn usw. von *Lubarsch*³⁸ nachgewiesen worden waren.

Erwähnt sei in diesem Zusammenhange, daß von *Möllendorff*³⁹ nicht nur die Histiocyten sondern auch alle übrigen Blutzellen aus einem indifferenten mesenchymalen *Fibrocytennetz* hervorgehen läßt. *Maximow*, der bisher als erster Nachuntersuchungen in dieser Hinsicht anstellte, konnte indessen von *Möllendorffs* Schlußfolgerungen nicht anerkennen.

Die Haupttätigkeit aller „*Makrophagen*“ ist demnach die Eigenschaft, körperliche Gebilde aufzunehmen. In der Tat bedeutet es auch für die Betrachtungsweise und die Auslegung von Versuchen etwas Neues und Förderndes, diese Fähigkeit erkannt zu haben. Wenn bisher ausgezeichnete Untersuchungen bezüglich der Gestalt der Zellen vorliegen, so ist es doch außerordentlich schwierig, zum Teil geradezu unmöglich, aus dem Nebeneinanderliegen von Zellen und Kernteilungsfiguren beweisende Schlüsse über deren Herkunft ziehen zu wollen.

Bekannt sind die Glaskammerversuche *Zieglers* am Auge, die Fremdkörperarbeiten *Marchands* am Netz und Bauchfell, welche rein morphologisch als klassisch und mustergültig angesprochen werden müssen. Ob man aber alle Schlußfolgerungen, welche aus diesen starren deskriptiven Methoden mit ihren Nachteilen gezogen zu werden pflegten, unbedingt anerkennen kann, muß dahingestellt bleiben.

Zieglers Lehre von der Fortentwicklungsfähigkeit der Leukocyten galt wohl schon 1898 als aufgegeben. Und es muß doch immerhin fraglich bleiben, ob man in den Schlüssen, welche *Marchand* und *Herzog*⁴⁰ morphologisch ziehen, daß kleine Lymphocyten, ja sogar Granulocyten aus den Adventitialzellen (große Lymphocyten usw.) stammen, diesen Forschern für alle Fälle beipflichten kann und in ihren Untersuchungen letzte Beweise für ihre Theorie erblicken darf. Daraus, daß die kleinen Lymphocyten neben den makrophagen Gebilden in ganzen Schwärmen liegen, auch wenn Kernteilungsfiguren dazwischen festzustellen sind, kann man noch nicht zwingend eine Herkunft dieser aus jenen beweisen. Wir dürfen hierbei unmöglich in der Betrachtung des Erscheinungsbildes steckenbleiben; nur biologische Methoden können hier unsere weitere Erkenntnis fördern.

Es ist auch aus allgemein biologischen Gesichtspunkten heraus gar nicht einzusehen, warum postembryonal Zellen eine Fähigkeit, welche sie besitzen z. B. die der Speicherung, bei ihrer Vorwärtsentwicklung verlieren sollten. Es wurde bei den Versuchen in vitro (Teil III) bereits darauf hingewiesen, daß niemals Übergänge von Histiocyten zu Lymphocyten im eigentlichen Sinne beobachtet werden konnten, es ist auch die Unabhängigkeit der Makrophagen von den Leukocyten und Lymphocyten bewiesen worden. Im Teil II der vorliegenden Arbeit wurde der Nachweis erbracht, daß weder die Histiocyten noch die Lymphocyten als Ersatz für die Leukocyten auftreten und deren Tätigkeit übernehmen können. Es konnte auch gezeigt werden, daß

die Makrophagen in vitro ungleich weniger Kokken phagozytieren als die mikrophagen Leukocyten.

Diese Versuchsanordnung bedeutete gleichzeitig einen Hinweis darauf, nachzuprüfen, wie die Histiocyten sich gegenüber dem septischen Allgemeininfekt im Organismus verhalten. Und so sollte nunmehr in den folgenden Versuchen der Frage nachgegangen werden, wie die septische Allgemeininfektion beim gespeicherten Organismus abläuft, ob ein anderes Verhalten dem ungespeicherten Organismus gegenüber festzustellen ist, und ob sich hieraus irgendwelche Rückschlüsse für die Histiocyten gewinnen lassen. Gleichzeitig sollte versucht werden festzustellen, ob sich bei den Eiterbildungen in den Organen die Histiocyten beteiligen, ob und welche Beziehungen sie zu den Eiterzellen haben.

2. Eigene Beobachtungen.

a) Methodik.

Die Tiere wurden durch Einspritzungen der *Aschoff-Kiyonoschen* Lithioncarminlösung in die Venen des Ohres hochgradig gespeichert. Es wurden 30—45 ccm im allgemeinen eingespritzt, dann erfolgten intravenöse Einspritzungen einer Aufschwemmung von *Staphylococcus pyogenes aureus* ($\frac{1}{2}$ Öse + 1 ccm Bouillon). Am Tage der Infektion wurden gleichzeitig Versuchstiere infiziert und die Befunde untereinander verglichen.

b) Versuche.

α) Am gespeicherten und infizierten Tiere.

K. 41.	Gewicht	2400 g.		
	30. VI.	1925	4 ccm	Lithioncarminlösung intravenös
	1. VII.	1925	5 "	" "
	2. VII.	1925	5 "	" "
	3. VII.	1925	6 "	" "
	4. VII.	1925	6 "	" "
	6. VII.	1925	8 "	" "
	8. VII.	1925		<i>Staphylokokkeninfektion</i>
	12. VII.	1925		Tod

Sektionsbefund: *Endocarditis mitralis*, *Nierenabscesse*, *Niereninfarkte*, *Herzabscesse*, *septische Milz*.

K. 42.	Gewicht	2420 g.		
	29. X.	1925	5 ccm	Lithioncarminlösung intravenös
	30. X.	1925	6 "	" "
	31. X.	1925	6 "	" "
	2. XI.	1925	7 "	" "
	3. XI.	1925	7 "	" "
	4. XI.	1925	7 "	" "
	5. XI.	1925	8 "	" "
	6. XI.	1925	8 "	" "
	7. XI.	1925		<i>Staphylokokkeninfektion</i>
	10. XI.	1925		Tod

Sektionsbefund: Endocarditis mitralis, Herzabscesse, Nierenabscesse, septische Milz.

Mikroskopisch: Typische, vorwiegend Leukocytenabscesse, bei Ölimmersion Kokkenphagocytose in den gespeicherten Makrophagen der Lunge gering, aber nachweisbar, ebenso in den Makrophagen der übrigen Organe.

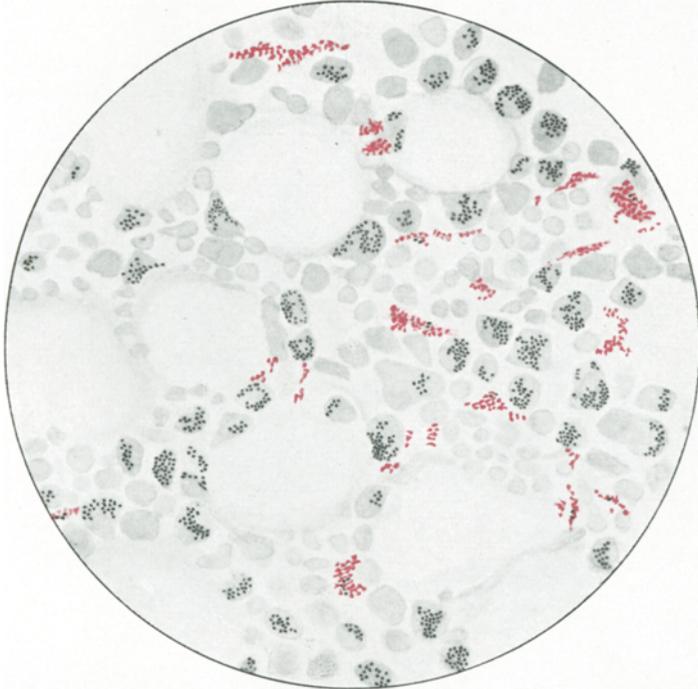


Abb. 22. Schnitt durch das Knochenmark des vital gespeicherten Kaninchens K. 55. Tod 4 Tage nach der Infektion mit *Staphylococcus pyogenes aureus*. In den mikrophagen myeloischen Zellen (ungefärbt) kräftigste Aufnahme der Kokken sichtbar in, den Carmin beladenen Makrophagen (rot) ist die Aufnahme von Kokken nur ganz spärlich. Seibert: Fl. Syst. Obj. Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ mm, Ok. 10 \times Periskop. Färbung: nur Bakteriendarstellung nach Gram.

K. 55. Gewicht 2480 g.

18. XI. 1926	4 ccm	Lithioncarminlösung	intravenös
19. XI. 1926	6	„	„
20. XI. 1926	8	„	„
21. XI. 1926	8	„	„
22. XI. 1926	8	„	„
23. XI. 1926	6	„	„
24. XI. 1926		Staphylokokkeninfektion	
28. XI. 1926		Tod	

Sektionsbefund: Endocarditis tricuspidalis, Herzabscesse, Nierenabscesse, Herzhypertrophie und Erweiterung.

Mikroskopisch: Phagocytose in den gespeicherten Makrophagen der Lunge gering, dagegen ausgesprochen deutlich in den myeloischen Zellen des Knochenmarks, wie es die obige Abb. 22 zeigt.

In den Makrophagen (carmingespeichert) des Knochenmarks ist unvergleichlich geringere Kokkenphagocytose festzustellen als in den ungespeicherten myeloischen Zellen.

K. 64. Gewicht 2350 g.

29. XI. 1926	4 ccm	Lithioncarminlösung	intravenös
30. XI. 1926	6	„	„
1. XII. 1926	8	„	„
2. XII. 1926	8	„	„
3. XII. 1926	8	„	„
4. XII. 1926	6	„	„
5. XII. 1926		Staphylokokkeninfektion	
8. XII. 1926		Tod	

Am 7. XII. 1926 wurden im Urin Staphylokokken in Mengen nachgewiesen.

Sektionsbefund: Endocarditis mitralis, Herzabscesse, Nierenabscesse, Niereninfarkte, embolisch septische Darmulcera, Muskelabscesse im Ileopsoas.

Die Endocarditis mitralis ist im allgemeinen, wie man sieht, bei den gespeicherten septisch infizierten Tieren ein eigenartiger Befund. Meistens ist die Endokarditis an der Mitralklappe lokalisiert, nur einmal (K. 55) fand sie sich an der Tricuspidalis. Die Auflagerungen sind meistens verrukös, wie es die nebenstehende Abb. 23 zeigt, doch findet sich auch ab und zu Übergang in ulceröse Form.

Mikroskopisch: In den carminbeladenen Makrophagen der Lunge, Milz, Leber und des Knochenmarks ist Phagocytose der Kokken nachzuweisen, in den myeloischen Gewebszellen des Knochenmarks wesentlich stärker als in den Makrophagen.



Abb. 23. Endocarditis mitralis beim vital mit Carmin gespeicherten, mit *Staphylococcus pyogenes aureus* septisch infizierten Kaninchen K. 64. Endokarditische Auflagerung.

β) Versuche am infizierten Normaltier.

(Vergleiche.)

1. Vergleichsversuch:

5. XII. 1926. Staphylokokkeninfektion mit gleicher Menge von gleichem Stamm wie K. 64.

K. 67. Gewicht 2375 g.

5. XII. 1926. Staphylokokkeninfektion.

11. XII. 1926. Tod.

Sektionsbefund: Herzabscesse, Nierenabscesse, Niereninfarkte.

Mikroskopisch: Typische vorwiegend Leukocytenabscesse. Die Phagocytose in den Makrophagen ist unvergleichlich stärker als in den mit Carmin gespeicherten Makrophagen bei K. 64 und anderen septisch infizierten Carmintieren. Die folgende Abb. 24 zeigt die Phagocytose der Kokken in den Makrophagen der Lunge ausgesprochen deutlich.

2. Vergleichsversuch:

K. 68. Gewicht 2320 g.

5. XII. 1926. Staphylokokkeninfektion mit gleicher Menge von gleichem Stamme wie K. 67 und 64.

Das Tier war zuerst schwach, fieberte bis 40,5°, erholte sich aber dann, Freßlust nahm zu, später Abmagerung, Verschlechterung des Befindens.

10. I. 1927 trat der Tod des Tieres ein.

Sektionsbefund: Infarktlinien in der Niere, ähnlich dem Befunde bei K. 21, Verdichtungsherde in der Lunge. Die folgende Abb. 25 zeigt diese höchst charakteristischen Infarktlinien in der Niere.

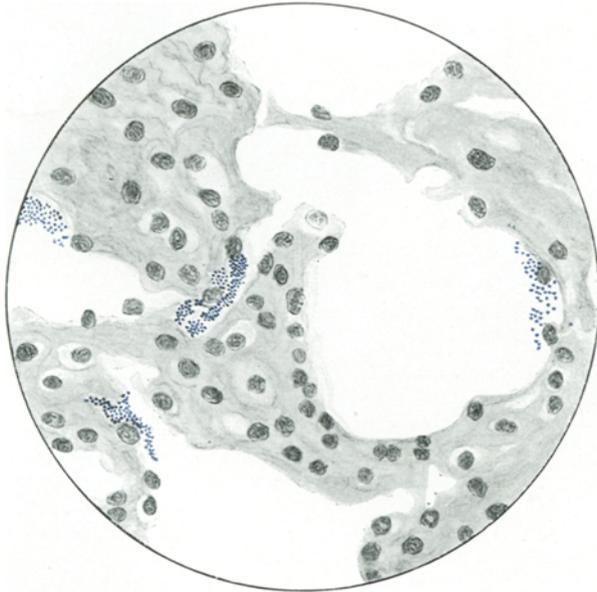


Abb. 24. Schnitt durch die Lunge des Kaninchens K. 67. Aufnahme von Kokken (blau) in den Makrophagen der Lunge. Tod 4 Tage nach der Infektion mit *Staphylococcus pyogenes aureus*. Seibert: Fl. Syst. Obj. Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ mm, Ok. 10 × Periskop. Bakteriendarstellung nach Gram, Gegenfärbung der Kerne mit Lithioncarmin. (Kerne in der Darstellung: schwarz).

α) Versuch am gespeicherten septisch infizierten Tier.

K. 66. Gewicht 2400 g.

29. XI. 1926	4 ccm	Lithioncarminlösung	intravenös
30. XI. 1926	6	„	„
1. XII. 1926	8	„	„
2. XII. 1926	8	„	„
4. XII. 1926	8	„	„
5. XII. 1926	6	„	„
5. XII. 1926		Staphylokokkeninfektion	
9. XII. 1926		Tod	

Sektionsbefund: Endocarditis mitralis, Herzabscesse, Nierenabscesse, Niereninfarkte, Muskelabscesse im Ileopsoas, Darmabscesse (septisch-embolisch), mehrfache Leberabscesse.

Mikroskopisch: Typische Leukocyten- und Lymphocytenabscesse. In den mit Carmin gespeicherten Makrophagen nur geringfügige Kokkenphagocytose nachweisbar. Die Makrophagen liegen in den Abscessen z. B. der Leber, in welcher

sie massenhaft nachzuweisen sind, zwischen den Leukocyten und Lymphocyten, haben sich aber nicht verändert und durch Teilung keinerlei nachweisbaren Lymphocyten gebildet, eine Anhäufung dieser gespeicherten Makrophagen etwa am Rande des Abscesses oder sonstwie aktive Tätigkeit dieser Zellen (Wanderung) ist nicht nachzuweisen, wie es die folgende Abb. 26 zeigt.

Vergleichsversuch:

K. 69 (ausgewachsenes Normaltier).

5. XII. 1926. Staphylokokkeninfektion von gleichem Stamm mit gleicher Menge wie K. 66.

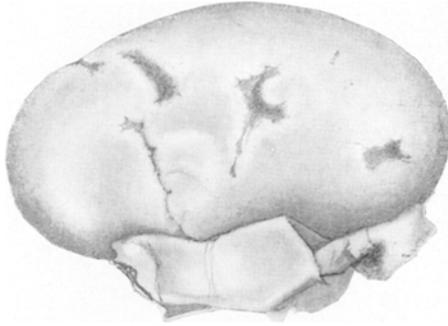


Abb. 25. Niereninfarkttnarben beim Kontrolltier K. 68. Tod 36 Tage nach der Infektion mit *Staphylococcus pyogenes aureus*.

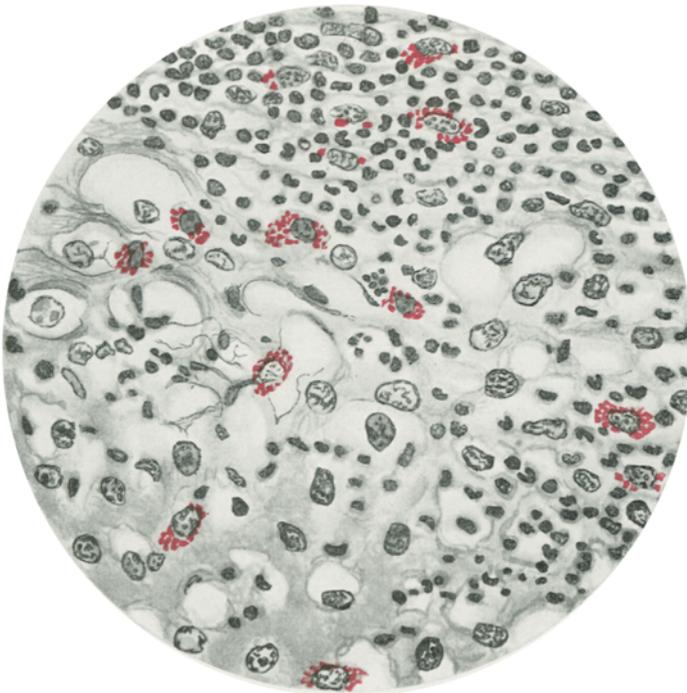


Abb. 26. Schnitt durch die Leberabscesse des vital gespeicherten Kaninchens K. 66. Tod 4 Tage nach der Infektion mit *Staphylococcus pyogenes aureus*. Vorwiegend bilden Leukocyten und Lymphocyten den Absceß im etwa oberen Viertel des Gesichtsfeldes. Die Makrophagen mit Carmin beladen liegen unversehrt dazwischen, haben durch Teilung keine Lymphocyten gebildet und sich nicht verändert. Seibert: Fl. Syst. Obj. Öl-Imm. $\frac{1}{12}$ mm, Ok. $10 \times$ Periskop. Färbung: nur schwach mit Hämatoxylin.

10. XII. 1926. Tod.

Sektionsbefund: Herzabscesse, Nierenabscesse, Niereninfarkte.

Mikroskopisch: Unvergleichlich stärkere Phagocytose in den Makrophagen der einzelnen Organe als in den mit carminbeladenen Makrophagen der Versuchstiere, typische Absceßbildung.

3. Ergebnisse.

Was lehren diese Versuche für den Ablauf der septischen Allgemeininfektion? Man stellt bei den vital gespeicherten septisch infizierten Versuchstieren fest, daß die Staphylokokkensepsis schwerer zu verlaufen scheint als beim Vergleichstier. Am Carminversuchstier sind als immer wiederkehrende Befunde Endokarditis mit ausgedehnten Absceßbildungen in verschiedensten Organen zu finden (Darm, Leber, Herz, Niere). Beim Kontrolltier konnten Abscesse in solcher Ausdehnung wie beim Versuchstier nicht beobachtet werden. Die gespeicherten septisch infizierten Tiere starben etwas früher als die Vergleichstiere. Im allgemeinen trat der Tod bei den Versuchstieren nach 3—5 Tagen ein. Kein Versuchstier überlebte 5 Tage, von Vergleichstieren starb das erste am Ende des 5. Tages spontan. In den Makrophagen der Kontrolltiere tritt die Kokkenphagocytose wesentlich kräftiger auf als in den mit Carmin beladenen Makrophagen der Versuchstiere. Man gewinnt somit den Eindruck, daß die Aufnahmefähigkeit der Makrophagen am gespeicherten Körper gehemmt ist, und daß auf diese Weise die Infektion beim Versuchstier schwerer verläuft als beim Normaltier. Beim gespeicherten Organismus ist die Phagocytose im myeloischen System (myeloische Zellen) stärker als beim Normaltier. Man findet, daß sämtliche farblose Blutzellen aufs kräftigste tätig sind, um die Infektion zu beseitigen; es ist somit vornehmliche Aufgabe des Mesenchyms und seiner Zellen, dem Körper im Kampfe gegen die Infektion zu helfen. Beim Erlahmen oder bei Beschränkung der mesenchymalen Abwehrkräfte (Speicherung?) verläuft die Infektion ungleich schwerer.

Über die Beziehung zwischen Speicherung, zelliger Reaktion und Immunität sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von *Siegmund*^{46, 47, 47a} zu nennen. Nach ihm speichern die großen „aktiven“ Endothelien der Lebercapillaren die eigentlichen „Sternzellen“ schneller und ausgiebiger als die ruhenden Endothelien. Gewisse Retikuloendothelien speichern schneller und ausgiebiger infolge Vergrößerung der Protoplasmaoberfläche (Oberflächenentwicklung). Eine absolute „Blockierung“ dieser Retikuloendothelien ist nicht zu erreichen, doch beeinflussen Menge und Teilchengröße der eingebrachten Stoffe die Aufnahmefähigkeit für die zweite andere Dispersität (Versuche bezüglich der Doppelspeicherung: *Kiyono, Schulemann* u. a. m.).

An jeder Stelle des Körpers kann nun aktives mesenchymatisches Gewebe das autochthone Keimgewebe für die verschiedensten Zell-

formen darstellen, deren Entwicklung in der einen oder anderen Richtung sei es nach der granulocytären, sei es der lymphocytären, erfolgen kann. Von der Art des einwirkenden Reizes und der Beschaffenheit der herangebrachten Substanzen ist diese Entwicklung abhängig. Was die Pathologie der chronischen Streptokokkensepsis anlangt, so sind die morphologischen in Erscheinung tretenden Veränderungen auf celluläre makrophagocytäre Leistungen des gesamten Endothelapparates gegenüber den Streptokokken mit den Bildern der endothelialen Reizung und ihren Folgen, ferner Resorptivleistung des gesamten mesenchymalen Zellsystems zurückzuführen.

Untersuchungen an Tieren und Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, daß alle Zustandsänderungen des aktiven mesenchymatischen Gewebes von Einfluß sind auf den Ablauf von Infektionen, selbstverständlich auch von Immunitätsvorgängen (Steigerung und Lähmung der zelligen Abwehr *Siegmund*).

Aus meinen vorliegenden Versuchen konnte ich nicht den Eindruck gewinnen, daß die Speicherung den Ablauf der septischen Infektion etwa im günstigen Sinne beeinflußt, wie es *Siegmund* für die Gesamtspeicherung mit Kollargol, Tusche und Carmin für den Ablauf der Pneumokokkeninfektion der Maus bespricht. Ob es sich beim Cholestearingespeicherten Kaninchen bezüglich des im Vergleich zum Normaltier günstigeren Ablaufs der Allgemeininfektion um andere Geschehnisse handelt, möge dahingestellt bleiben, ist aber nicht recht einzusehen. Jedenfalls sprechen obige Versuche am vital mit Carmin gespeicherten, mit Staphylokokken infizierten Kaninchen nicht in diesem Sinne. Weitere Untersuchungen werden imstande sein, unsere Kenntnisse über diese Fragen des aktiven mesenchymalen Gewebes zu fördern.

Ob die Farbstoffspeicherung der Phagocytose vollkommen gleichgestellt werden kann, ist noch nicht mit Sicherheit entschieden. Ein Hauptunterschied besteht anscheinend darin, daß die myeloischen Mikrophenen (Phagocytose der Mikrophenen) eine Speicherung, wie sie die Makrophagen noch außer der Aufnahme von Kokken aufweist (Phagocytose der Makrophagen), im allgemeinen nicht zeigen. Die Mikrophenen nehmen im wesentlichen keine gröberen Teilchen auf, während diese Funktion die Hauptaufgabe der Makrophagen darstellt. Zu diesem Schluß bezüglich der zelligen Abwehrkräfte des Organismus kommt auch *Breinl*⁴¹. Er ist der Ansicht, daß die Makrophagen geringe Beweglichkeit haben und erst spät am Ort der Infektion erscheinen, nämlich dann, wenn die polynucleären Zellen den größten Teil der Abwehrarbeit geleistet haben. Alle diese Untersuchungen am Makrophagenapparat beweisen, daß seine Ausschaltung die Immunisierungsvorgänge des Körpers verhindert oder zum mindesten beeinträchtigt. Die Ausschaltung durch Speicherung (von Kolloiden) ist natürlich nie-

mals vollständig. Das makrophage System ist nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse nicht nur der Ort der stärksten Keimvernichtung sondern auch die Stätte der Antikörperbildung, wofür die neueren Untersuchungen überzeugend sprechen.

Besonders beachtenswert sind die Feststellungen der Narbenbildungen in der Niere bei K. 21 und K. 68. Beidemale wurde ein Vergleichstier mit dem Versuchstier zu gleicher Zeit getötet und eins am Leben gelassen, welches im ersten Falle nach 41 Tagen und im zweiten Falle nach 36 Tagen starb. Die Narben können nicht anders denn als Ausheilungsstadien von septischen Infarkten (Abscesse) gedeutet werden, und diese Befunde beweisen, wie vorsichtig man mit der Beurteilung der Prognose einer Sepsis sein muß. Wären diese Versuchstiere mit einem Antisepticum behandelt worden, so hätte man darin, daß die Tiere länger lebten, eine günstige Beeinflussung durch das Heilmittel erblickt. Lokal sind die Prozesse zur Ausheilung gekommen. Die Tiere starben aber anscheinend an Erlahmung der mesenchymalen Abwehrkräfte. Jedenfalls waren Kokken im Blut bei beiden Tieren noch nach Wochen nachzuweisen, nachdem sich örtlich keine Eiterbildungen mehr fanden. Man sieht, wie weit der Körper auch von sich aus mit schwerer Allgemeininfektion fertig werden kann.

Für die Bedeutung der Endothelien und ihre überragende Bedeutung bei der Verarbeitung der Kokken spricht sich u. a. neuerlich *Domagk* wieder auf Grund seiner Untersuchungen und der früherer Forscher zusammenfassend aus.

Nirgends konnte ein Nachweis dafür erbracht werden, daß die Makrophagen Lymphocyten oder andere farblose Blutkörperchen bildeten. Auch eine nennenswerte Bildung von Exsudatzellen in loco konnte nicht beobachtet werden. Die Makrophagen bleiben anscheinend wenig beweglich an Ort und Stelle liegen und spielen bei der Abwehr der Infektion eine mehr passive Rolle als die unvergleichlich beweglicheren Leukocyten und Lymphocyten*.

* Meine Versuche über die septische Entzündung geben keineswegs einen Anhalt dafür, daß die Rolle der *Kupfferschen* Sternzellen so hoch zu veranschlagen ist, wie es neuerdings *Malyschew*⁴⁹ tut. Dieser nimmt an, daß bei aseptischer Leberentzündung die *Kupfferschen* Zellen als am wenigsten differenzierte, zugleich aber am meisten aktive und widerstandsfähige Zellen die Hauptrolle bei der Bildung der Exsudatzellen spielen. Die Blutbildung sei hier an die retikuloendotheliale Zellen gebunden; diese können sich in freie Stammzellen des Blutes verwandeln und sich weiter in myeloischer Richtung entwickeln. (Es handelt sich hierbei, wie man sieht, um die Fähigkeiten der Vorwärtsentwicklung des Hämocytoblasten *Maximows*.) Nach den Untersuchungen von *Malyschew* hemmt anscheinend die vorausgehende Vitalfärbung die erwähnten Zellen der myeloischen Gruppe in ihrer weiteren Entwicklung. Die Lymphocyten entstehen als Abkömmlinge der *Kupfferschen* Zellen.

Meine Untersuchungen am vital gespeicherten Körper liefern keine Stütze für diese Auffassung. Zumindest wäre es doch zu erwarten, daß beim leukocyten-

Es ergeben sich somit als wichtigste Folgerungen:

1. Am vital gespeicherten Organismus verläuft die septische Infektion schwerer als beim Normalorganismus infolge gehemmter Tätigkeit der Makrophagen.
2. Die Kokkenphagocytose in den Makrophagen der gespeicherten Tiere ist geringer als beim Normaltiere.
3. Die Phagocytose der Mikrophagen des myeloischen Gewebes ist wesentlich stärker als die Kokkenaufnahme in den Makrophagen.
4. Die myeloischen Mikrophagen sind die wichtigsten Zellen für die Verarbeitung der Kokken.
5. Die Makrophagen haben geringere Beweglichkeit als die Leucocyten und Lymphocyten.
6. Örtliche Ausheilung von Abscessen ist bei guter Reaktion des Mesenchyms weitgehend möglich.
7. Der Körper erliegt dem Infekt bei ungenügender Abwehrkraft des Mesenchyms und der von ihm gebildeten Zellen.
8. Die Makrophagen spielen keine große Rolle bei der Bildung von farblosen Blutzellen.
9. Eine wesentliche Bildung von Exsudatzellen in loco konnte nicht beobachtet werden.

C. Schlußzusammenfassung.

Was die Versuche der einzelnen Beobachtungsreihen lehren, und welche Erfahrungen man aus ihnen gewinnen kann, ist am Ende eines jeden Hauptabschnittes besprochen worden. Zum Schluß seien alle Folgerungen noch einmal kurz zusammengefaßt und zwar unter dem gemeinsamen Gesichtspunkte, was die einzelnen Untersuchungsergebnisse für die allgemeine Lehre von der Entzündung und dem Blute grundsätzlich bedeuten:

freien, septisch infizierten Tiere (Teil II der vorliegenden Arbeit) die *Kupfferschen* Zellen an 1. Stelle als Ersatz zur Lieferung von Blutzellen und Blutstammzellen hätten in Kraft treten müssen, wenn diesen Zellen eine überragende Stellung für die Lieferung von Blutzellen zukäme. Derartige Beobachtungen konnte ich indessen nicht machen. Daß die *Kupfferschen* Sternzellen blutbildende Fähigkeit besitzen, wird heute wohl kaum von irgendeiner Seite ernsthaft bestritten werden. Es handelt sich doch bei diesen Fragen immer nur wieder darum, festzustellen, welchen Zellen in erster Linie die Fähigkeit der Blutbildung zukommt.

Die neuesten Untersuchungen von *Büngeler*^{43a} sprechen auch dafür, daß die „in loco-Entstehung“ der Blutzellen keineswegs zu hoch veranschlagt werden darf, daß das ubiquitäre Fibrocytennetz (von *Möllendorff*) keine wesentliche Quelle für die Lieferung von farblosen Blutzellen darstellt, eine Auffassung, welche von *Lubarsch*⁵² und *Aschoff*⁵³ gestützt wird. Die Ergebnisse der *Büngelerschen* Untersuchungen decken sich mit den obigen Erfahrungen des Verf. sehr wohl.

Anmerkung bei der Korrektur.

Die entzündlich reaktiven Vorgänge sind für den Körper außerordentlich heilsam, sie stellen kurzweg die wichtigste Schutzmaßnahme gegenüber der einwirkenden schädigenden Ursache überhaupt dar. Grad und Stärke der reaktiven Abwehrkraft kann man gewissermaßen an der Menge der zelligen Formbestandteile messen. Die bedeutendste Rolle in dem Abwehrkampfe des Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion fällt dem gelapptkernigen neutrophilen Leukocyt zu. Er hat in erster Linie die Aufgabe der Phagocytose, der Aufnahme von Kokken (Phagocytose der Mikrophen). An seine Stelle können zur Not zum Ersatz unreife myeloische Zellen (Myelocyten) in Wirksamkeit treten. Die Lymphocyten im eigentlichen Sinne bilden eine zweite eigene scharf umrissene Klasse von Zellen. Sie treten nicht als Ersatz für Leukocyten auf, sie haben andere biologische Fähigkeiten. Eine dritte unbedingt und durchaus selbständige Zellform freier Blutzellen und Wanderzellen bilden die Monocyten. Sie leiten sich entweder direkt von den Histiocyten ab oder sind freie Histiocyten selbst, welche in die Lymph- und Blutbahn ausgeschwemmt werden und runde Formen dadurch annehmen, daß sie in andere Gewebsverhältnisse mit veränderter chemischer Beschaffenheit gelangen. Alle diese Zellen (Histiocyten und Monocyten) haben die Phagocytose als gemeinsame Funktion und sind ganz besonders dazu befähigt, größere corpusculäre Gebilde (Farbstoffe, Stoffwechselprodukte) in sich aufzunehmen (Phagocytose der Makrophagen), was den Mikrophen unmöglich ist.

Für die Blutlehre überhaupt beweisen diese Erkenntnisse die Notwendigkeit der Annahme eines trialistisch überbrückten Unitarismus im postembryonalen Leben. Trialistisch insofern, als sich im erwachsenen Körper aus der gleichen Stammzelle immer nur Zellen derselben Art herausdifferenzieren können, insofern als ein Übergang einmal differenzierter lymphatischer zu monocytären, zu myeloischen Zellen auszuschießen ist, andererseits überbrückter Unitarismus aus dem Grunde, weil sich alle diese Blutzellen letzten Endes aus dem Mesenchym entwickeln. Und diese Feststellung hat zugleich eine grundsätzliche Bedeutung für die Lehre von dem Mesenchym überhaupt. Es muß bei der Züchtung blutbereitenden Gewebs auffallen, daß nur die gleichen Zellen immer wieder wachsen, immer wieder Zellen und Gewebe, welche sich vom Mesenchym ableiten. Das Mesenchym ist eben das einzige Gewebe, welches auch im erwachsenen Organismus embryologische Entwicklungsmöglichkeiten weiter behält. Es hat ja auch die besten Lebensbedingungen, da es im Körper überall verbreitet, besonders den Gefäßen folgt. Die Tätigkeit des Mesenchyms ist hier in erster Linie die, daß es die Bildungsstätte aller Blutzellen bleibt. Wir haben also drei unter sich selbständige Systeme mit eigenen Funktionen zu unterscheiden: das myeloische, das lymphatische und das makrophage System.

1. Bildungsstätte der myeloischen Zellreihe ist das myeloische Gewebe. Die Entwicklungsreihe geht: Mesenchymzelle-Myeloblast-Myelocyt-Leukocyt.

2. Bildungsstätte der lymphatischen Zellreihe ist das mesenchymale Gewebe der blutbereitenden Organe: Milz, Lymphknoten, Knochenmark, Netz, Leber, Thymus (?). Die Entwicklungsreihe geht: Mesenchymzelle-Lymphoblast-Lymphocyt.

3. Bildungsstätte der makrophagen Zellreihe ist das mesenchymale Reticulum. Es ist wahrscheinlich, daß sich diese makrophagen Zellen direkt aus den primären Wanderzellen *Saxers* (mesamöboide Zellen *Minots*) entwickeln, ja man hat sogar zu der begründeten Annahme Berechtigung, daß die Makrophagen im alten Sinne *Metschnikoffs* als Histiocyten, Uferzellen zusammengefaßt, vielleicht gar gleichbedeutend mit den primären Wanderzellen sind.

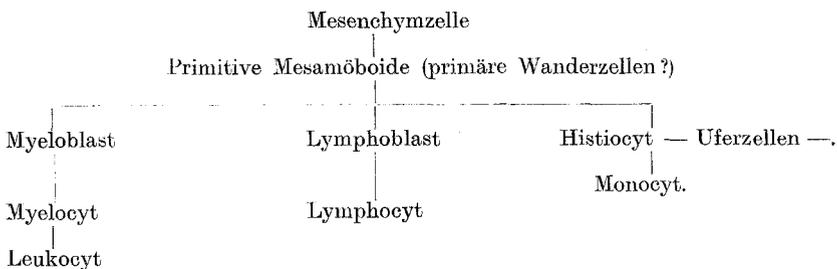
Die Entwicklungsreihe der Makrophagen geht: Mesenchymzelle (primäre Wanderzellen?) Histiocyt- Monocyt.

Hierbei ist es selbstverständlich, daß alle Gewebs- und Blutzellen bei morphologischer und biologischer Gleichheit ohne weiteres miteinander gleichgesetzt werden können.

Clasmatocyten, rhagiokrine Zellen, Polyblasten, Pericyten, leukocytoide, lymphocytoide und Adventitialzellen bedeuten dann nichts Besonderes mehr, sondern fallen als Uferzellen des Blutes oder Histiocyten unter den biologischen Gesamtbegriff der Makrophagen.

Ungranulierte ausdifferenzierte Zellen können postembryonal nicht in granulierte übergehen, ebensowenig rote Blutkörperchen in weiße oder umgekehrt. Die roten Blutkörperchen entwickeln sich weiter über den primären Erythroblasten aus der Mesenchymzelle direkt, wahrscheinlich infolge chemischer anderer Beschaffenheit zur Aufnahme von sauerem Blutfarbstoff geneigt.

Für die grundsätzliche Erkenntnis der Blutlehre ergibt sich somit folgendes Schema für die Entwicklung der farblosen Blutkörperchen.



Leukocyten, Lymphocyten und Monocyten sind somit selbständige Endglieder verschiedener Entwicklungsreihen. Übergänge von diesen ausgereiften Zellformen zueinander sind postembryonal nicht möglich

und auszuschließen. Es entspricht auch die Prozentzahl dieser Zellen der Menge des Muttergewebes im Körper: es gibt am meisten myeloisches Gewebe, somit haben wir auch das Überwiegen von myeloischen Zellen im Blute, wir haben weniger lymphatisches Gewebe, somit auch weniger lymphatische Zellen, der geringeren Menge von histiogenem Gewebe entspricht die geringere Zahl von Makrophagen-Monocyten. So findet man im Blut das Spiegelbild zu den normal anatomischen Verhältnissen. Eine namhafte Entstehung von Blut- und Exsudatzellen an Ort und Stelle (*v. Möllendorff*) konnte nicht beobachtet werden.

Lymphocyten und Monocyten, welche im Gewebe als freie Wanderzellen vorkommen, sind mit den gleichen Zellen des Blutes in an-betracht der mannigfachen Verbindungen zwischen Gewebe und Blut bei morphologischer und biologischer Gleichheit ohne weiteres gleichzustellen. Diese Zellen können ohne Auswanderung direkt von Ort und Stelle aus in den Kampf geworfen werden.

Je nach der Reaktion des Körpers und je nach der Verwandtschaft der schädigenden Ursache zu den farblosen Blutzellen kann man eine leukocytäre, lymphocytäre und monocytäre Reaktion unterscheiden.

Die septische Allgemeininfektion verläuft am vitalgespeicherten Körper schwerer als beim ungespeicherten infolge gehemmter Tätigkeit der Makrophagen. Man gewinnt den Eindruck, daß derjenige Körper am besten auf eine Infektion reagiert, welcher das bestentwickelte und entwicklungsfähigste Mesenchym hat. Dieses Gewebe und dessen Zellen organisieren die Abwehrmaßnahmen und die Immunisierungsvorgänge für den Körper. Reicht die Widerstandsfähigkeit des Mesenchyms nicht mehr aus, so erliegt der Körper der Infektion.

Liegen die Verhältnisse an den Leukocyten und Makrophagen soweit klar, so bleibt es noch durchaus rätselhaft, welche Tätigkeit die eigentlichen kleinen Lymphocyten haben; vielleicht wirken sie fermentativ und machen die Bakterien zur Phagocytose reif. Diese letztere Auffassung ist vorläufig noch rein hypothetisch. Die Lymphocytentheorie von *Bergel* gilt als widerlegt.

Es konnte nie beobachtet werden, daß die als Makrophagen zusammengefaßten Zellen nennenswert Lymphocyten bilden. Weder die Lymphocyten noch die Monocyten treten als Ersatz für die Leukocyten auf. Die Makrophagen (Histiocyten-Uferzellen) sind im Vergleich zu den Leukocyten und Lymphocyten mehr passiv, ihre aktive Bedeutung für die Beseitigung der schädigenden Ursache darf keineswegs überschätzt werden. Ebenso sind sie sicherlich keine wesentliche Quelle für die Lieferung von Lymphocyten im eigentlichen Sinne. Es gibt im erwachsenen Organismus keine gemeinsame Stammzelle (Hämo-cytoblast *Maximows*) für die farblosen Blutkörperchen, es sei denn die Mesenchymzelle selbst (primitive Mesamöboide).

Die entwicklungsgeschichtlich ältesten Zellen sind vermutlich die Makrophagen, am jüngsten die Leukocyten, dazwischen liegen die Lymphocyten. Wenn nach der übereinstimmenden Auffassung der führenden Embryologen für eine frühzeitige Trennung von myeloischen und lymphatischen Zellen kein Anhalt gewonnen werden kann, und die Lymphocyten als erste Blutzellen auftreten, so liegt das höchstwahrscheinlich daran, daß die myeloischen Zellen sich erst später herausdifferenzieren. Auch die Auspflanzungsversuche sprechen durchaus dafür.

Für die Erkenntnisse dieser Fragen wird es von grundsätzlicher Bedeutung sein, die Entwicklungsmöglichkeiten der primären Wanderzellen zu untersuchen und deren weitere Entwicklung mit der der Mesenchymzellen zu vergleichen; hier müssen die Hebel zu weiterer fördernder Forschung angesetzt werden.

Derartige Untersuchungen gewähren uns gleichzeitig einen weiteren Einblick in die Bedeutung und Tätigkeit des Mesenchyms selbst, dieses geheimnisvolle Gewebe mit seinen vielgestaltigen Funktionen: in ruhendem Zustande erfolgt hier friedlich der Abbau und Wiederaufbau, droht aber dem Körper ein Feind, so stellt es sich in allererster Linie unterstützend dem Organismus zur Verfügung, um ihm zu helfen, Herr über die schädigende Ursache zu werden. Alle diese Probleme können aber deskriptiv morphologisch nicht gelöst werden, da die Forschung nicht im Erscheinungsbilde erstarren darf. Es bleibt vornehmliche Aufgabe der Pathologie, weiterhin mit Hilfe biologischer Methoden diese schwierigen Fragen anzugehen und unsere Erkenntnis so weit zu fördern, daß auch endlich einmal eine entscheidende Antwort über Herkunft, Schicksal und Bedeutung der eigentlichen Lymphocyten gegeben werden kann, um dieses Rätsel allgemein biologischen und pathologischen Geschehens zu lösen.

Abgeschlossen: 15. Januar 1927.

Literaturverzeichnis.

A. Allgemeine Quellenangaben.

- ¹ *Aschoff*, a) Über den Entzündungsbegriff. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**, 1. b) Das retikuloendotheliale System. Pathol. Ges. 1913. c) Dasselbe. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **26**. — ² *Fischer, B.*, Über den Entzündungsbegriff. Bergmann 1924. — ³ *Fränkel, Eugen*, Über das Knochenmark bei akuten Infektionskrankheiten. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **12**. — ⁴ *Bergel*, Lymphocytentätigkeit und ihre experimentelle Begründung. Berlin 1921. — ⁵ *Gerlach*, Studien über hypergische Entzündung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **247**, 294. — ⁶ *Groll*, Experimentelle Studien über die Beziehungen der Entzündung zum nervösen Apparat. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**, 1. — ⁷ *Herzog, G.*, Granulocytenbildung bei der Entzündung. Klin. Wochenschr. 1923, H. 12. — ⁸ *Kuczynski*, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, 300. — ⁹ *Lubarsch*, a) Die allgemeine Pathologie. 1905. b) Ref. über die Ent-

zündung. Pathol. Ges. 1923. c) Entzündung; in Aschoff, Allgemeine Pathologie. 1923. — ¹⁰ *Marchand*, a) Meine Stellung zur Grawitzschen Schlummerzelltheorie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **229**, 628. b) Ref. über die Lymphocyten. Pathol. Ges. 1913. c) Über den Entzündungsbegriff. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, 245. d) Über die Entzündung. Krehl-Marchand 1924. — ¹¹ *Maximow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., Suppl. **5**. 1903. — ¹² *Minot*, in Keibel-Mall 1913. — ¹³ *Nägeli*, Blutlehre und Blutdiagnostik. 1919. — ¹⁴ *Pappenheim*, Blutatlas. Jena 1905/1909. — ¹⁵ *Ranvier*, Arch. d'anat. microsp. **3**, 122. — ¹⁶ *v. Recklinghausen*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **28**. — ¹⁷ *Renaut*, Arch. d'anat. microsp. **9**, 495. — ¹⁸ *Rössle*, a) Ref. über die Entzündung. Pathol. Ges. 1923. b) Schutzkörperbildung und Immunität in Aschoff, Allgemeine Pathologie. 1923. — ¹⁹ *Schilling, V.*, Das Blutbild und seine klinische Bedeutung. 1926. — ²⁰ *Sternberg*, Ref. über die Lymphocyten. Pathol. Ges. 1913. — ²¹ *Tannen-berg*, Gefäßnerven und lokale Kreislaufstörungen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **31** u. ff. — ²² *Ziegler*, Über die pathologische Gewebs- und Gefäßneubildung. Berlin 1876. — ²³ *Sternberg*, Referat. Pathol. Ges. 1913. — ²⁴ *Schriddle*, in Aschoffs Lehrbuch der speziellen Pathologie.

B. Spezielle Literaturangaben.

(Nach Fußnoten im Text geordnet.)

¹ *Selling*, Benzol als Leukotoxin. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**, 576. — ² *Neumann*, Experimentelles zur Wirkung des Benzols. Dtsch. med. Wochenschr. 1915, S. 394. — ³ *Pappenheim*, Experimentelle Beiträge zur Leukämiefrage. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **15**, 39. — ⁴ *Veit*, Entzündungsvorgänge beim Kaninchen, die durch Benzol aleukocytär gemacht worden sind. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**, 425. — ⁵ *Sklawunos*, Experimentell-histologische Studien bei möglichst leukocytenfrei gemachten Kaninchen. Krankheitsforschung **1**, 507. — ⁶ *Lubarsch*, Über Knochenmarksgewebsembolie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **151**, 546. — ⁷ *Mönckeberg*, Chronische Myelämie mit Benzol behandelt. Pathol. Ges. 1913, S. 150. — ⁸ *Lippmann* und *Plesch*, Studien am aleukocytären Tier. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 1394. — ⁹ *Rotter*, Beitrag zur pathologischen Anatomie der agranulocytären Erkrankungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **258**, 17. — ¹⁰ *Herzog, G.*, Über die Entstehung von Granulocyten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. — ¹¹ *Öller*, Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 218 und Krankheitsforschung **1**. — ¹² *Helly*, Lympho- und Leukocytosen. Ergebn. d. Pathol. u. pathol. Anat. Lubarsch-Ostertag, I. Abt. **17**, 1. — ¹³ *Lubarsch*, in Aschoff: Allgemeine Pathologie. Bd. I, S. 380. 1909. — ¹⁴ *Marchand*, Lehre von der Entzündung. Krehl-Marchand, Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. IV, S. 1. 192. — ¹⁵ *Lippmann* und *Brückner*, Experimentelle Untersuchungen über die lokale Entstehung lymphocytähnlicher Zellen am Kaninchenauge. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **19**, 321. — ¹⁶ *Rosenow*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **3**, 42, 385. 1914. — ¹⁷ *Hannemann*, Keratitis bei aleukocytären Tieren. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **21**, 28. — ¹⁸ *Kauffmann, Fr.* Frkf. Zeitschr. f. Path. **24**, 512. — ¹⁹ *Ehrlich*, Untersuchungen zur Herkunft und Klinik des Blutes. Berlin 1891. — ²⁰ *Askanazy*, Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen. Münch. med. Wochenschr. 1904, H. 44 u. 45 und Pathol. Ges. 1904. — ²¹ *Schindler*, Untersuchungen über das Auftreten von Myelocytin im Blut. Zeitschr. f. klin. Med. **54**. — ²² *Jungmann* und *Grosser*, Über Leukocyten und Myelocytin. Jahrb. f. Kinderheilk. **28**, 586. — ²³ *Domagk*, Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**, 594. — ²⁴ *Nägeli*, Blutdiagnostik. 1924. — ²⁵ *Pappenheim*, in Kraus-Brugsch

Bd. VIII. 1920. — ²⁶ *Schilling*, Zentralbl. f. Pathol. 1920/1921, S. 304. — ^{26a} *Wollenberg*, Beiträge zur Monocytenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. **95**, 321. — ^{26b} *Kohn*, Über monocytäre Reaktion. Wien. Arch. f. inn. Med. **117**, 123; ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 417. — ²⁷ *Maximow*, Undifferenzierte Blutzellen und perivasculäre Keimlager im erwachsenen Organismus. Klin. Wochenschr. 1926, S. 2193. — ²⁸ *Zimmermann*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **68**. — ²⁹ *Aschoff*, Pathol. Ges. 1913. — ³⁰ *Kiyono*, Die vitale Carminspeicherung. Jena 1913. — ³¹ *Maximow*, a) Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. Arch. f. mikroskop. Anat. **97**, 314. b) *ibid.* S. 283. c) *ibid.* Fortsetzungen. — ³² *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen Pathologie. S. 141 u. ff. 1922. — ³³ *Erdmann, Rh., Eisner, Laser*, Das Verhalten der fetalen, postfetalen und ausgewachsenen Rattenmilz unter verschiedenen Bedingungen in vitro. Arch. f. exp. Zellforsch. **2**, 363. — ³⁴ *Lewis*, A study of the mononuclears of the frog's blood in vitro. Arch. f. exp. Zellforsch. **2**, 228. — ³⁵ *Chlopin*, Studien über Gewebekulturen im artfremden Blutplasma. Arch. f. exp. Zellforsch. **2**, 192. — ³⁶ *Bermann*, Über die Infektion an Knochenmarkkulturen des jugendlichen und erwachsenen Meerschweinchens. Arch. f. exp. Zellforsch. **1**, 392. — ³⁷ *Jones und Peyton Rous*, The phagocytic power of connective tissue cells. Journ. of exp. med. **25**. 1917. — ³⁸ *Lubarsch*, Pathol. Ges. Jena 1921. — ³⁹ *v. Möllendorf*, Über das Zellnetz im lockeren Bindegewebe und dessen Beziehungen zum retikuloendothelialen Apparat. Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 3. — ⁴⁰ *Herzog, G.*, Über die Entstehung von Granulocyten. Zentralbl. f. Pathol. 1922, S. 680. — ⁴¹ *Breinl*, Die zellulären Abwehrkräfte des Organismus. Ref. in Die extrapulmonale Tuberkulose. Urban und Schwarzenberg. (Sonderbeilage zur Med. Klinik H. 9, S. 19.) — ⁴² *Shiomi*, Explantationsversuche mit Lymphknoten auf Plasma usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**, 714. — ⁴³ *Büngeler*, Experimentelle Untersuchungen über die Monocyten des Blutes und ihre Genese aus dem Reticuloendothel. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **76**, 182. — ^{43a} *Büngeler*, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft, Danzig 1927. — ⁴⁴ *Wentzlaff*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **72**, 710. — ⁴⁵ *Wichels und Barmer*, Münch. med. Wochenschr. 1926, S. 14. — ⁴⁶ *Siegmund*, Über die Beziehung: Speicherung und Retikuloendothel. Celluläre Reaktion und Immunität. Klin. Wochenschr. 1922, S. 2566. — ⁴⁷ *Siegmund*, Pathologische Gesellschaft, Göttingen 1923. — ^{47a} *Siegmund*, Münch. med. Wochenschr. 1925, S. 639. — ⁴⁸ *Masugi*, Über die Beziehungen zwischen Monocyten und Histiocyten. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **76**, 396. — ⁴⁹ *Malyschew*, Über die Rolle der Knopfschen Zellen bei aseptischer Entzündung der Leber. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **78**, 1. — ⁵⁰ *Schridde*, in Aschoffs Lehrbuch der speziellen Pathologie. 1923. — ⁵¹ *Kauffmann, Fr.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **24**, 1. — ⁵² *Lubarsch*, Diskussionsbemerkungen zu Büngeler. Pathol. Ges., Danzig 1927. — ⁵³ *Aschoff*, Ebenda.
