

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Barmbeck-Hamburg.
Prosektor Dr. Gerlach.)

Die Herkunft der Exsudatleukocyten bei der akuten Entzündung.

Von

W. Gerlach und A. Jores.

(Eingegangen am 8. Oktober 1927.)

Vor kurzem hat *v. Möllendorff*¹ dem einen von uns (*Gerlach*) den Vorwurf gemacht, er habe bei seinen Untersuchungen über hyperergische Entzündung, d. h. jene extrem zeitlich und qualitativ gesteigerte Reaktion auf das spezifische Antigen, die Möglichkeit gar nicht in Erwägung gezogen, daß die massenhaft auftretenden Leukocyten an Ort und Stelle gebildet sein könnten. Die Lehre von der örtlichen Entstehung der Exsudatleukocyten bei der akuten Entzündung, die *v. Möllendorf*^{2, 3} in seinen letzten Arbeiten vertritt, hat bisher besonders in den Kreisen der Pathologen noch wenig Anklang gefunden, ein Teil seiner Ergebnisse konnte von nachprüfenden Untersuchern nicht bestätigt werden. *v. Möllendorf* glaubt den Hauptwiderstand gegen die neue — doch schon so alte — Lehre von der örtlichen Entstehung der Leukocyten — es handelt sich bei den folgenden Ausführungen, wohlgemerkt, ausschließlich um die massenhaft auftretenden polynucleären, oxydasepositiven Leukocyten der akuten Entzündung, nicht um die Frage der Fähigkeit des Mesenchyms, Granulocyten zu bilden —, daß wir Pathologen dem „Dogma“ der Emigrationstheorie *Cohnheims* unterworfen sind. Dem können wir nicht beipflichten. Unter „Dogma“ versteht man doch wohl einen Glaubenssatz, dessen Giltigkeit *ohne Beweis*, auf Grund der Autorität dessen, der ihn ausgesprochen hat, hingenommen wird (*D. Fr. Strauss* hat sogar das Dogma die „Weltanschauung des idiotischen (d. h. nichtwissenden) Bewußtseins“ genannt). Davon kann aber bei der *Cohnheimschen* Lehre von der Auswanderung der Leukocyten gar keine Rede sein. Wie der eine von uns (*Gerlach*⁴) kürzlich gezeigt hat, handelt es sich bei dieser Lehre um eine fest begründete, auf einer großen Anzahl einwandfreier Versuche beruhende Tatsache. Diese Tatsache ist auch dadurch nicht zunichte geworden, daß eine Anzahl von Untersuchern feststellten oder feststellen zu können glaubten, daß im Gewebe liegende

granulierte Leukocyten nicht unter allen Umständen aus dem strömenden Blute stammen müssen, sondern auch an Ort und Stelle entstehen können. Wenn *v. Möllendorffs* Versuchsergebnisse das Ergebnis gehabt hätten, daß bei der akuten Entzündung auch Leukocyten an Ort und Stelle gebildet werden, so hätte es sich darum gehandelt, zu klären, wie groß der Prozentsatz der aus den Gefäßen ausgewanderten gegenüber den an Ort und Stelle gebildeten wäre. Dadurch aber, daß *v. Möllendorff* die Gefäße und alles, was in ihnen vor sich geht, alles, was über die Strömungsverhältnisse in capillaren und präcapillaren Gefäßen in ganz ausgedehntem Maße am *lebenden* Tier — wir erinnern nur an die Untersuchungen *Rickers* und seiner Schule — beobachtet worden ist, ganz vernachlässigt, hat sich die Fragestellung verschoben. *v. Möllendorff* lehnt die Auswanderungstheorie heute rundweg ab, und glaubt in einer Reihe von Arbeiten gezeigt zu haben, wie die Leukocyten auf einem ganz bestimmten Umwandlungswege über basophile Vorstufen aus den Fibrocyten des Bindegewebes gebildet werden. Auch die Zellen der Gefäßwände sollen sich an der Bildung der Leukocyten beteiligen.

Ein Wort ist noch über die Technik *v. Möllendorffs* zu sagen. Der einzige, der die Häutchenmethode zur Nachprüfung der Ergebnisse *v. Möllendorffs* anwandte, ist, soweit wir sehen, *Maximow*⁵, der jedoch zu einer Ablehnung der Deutung *v. Möllendorffs* kam. Der Methode der Schnittuntersuchung haften selbstverständlich Mängel an. Aber darin, daß sie nur Zustandsbilder geben, kann ich gegenüber der Häutchenmethode keinen Nachteil sehen. Einen wirklichen Vorsprung vor allen diesen Methoden verdient doch wohl nur die Beobachtung am *lebenden* Organismus, und gerade auf dieser einwandfreisten Methode beruht die Lehre von der Leukocytenauswanderung! Wir haben bisher die Häutchenmethode nicht angewandt, sondern uns darauf beschränkt, durch möglichst zahlreiche Schnittuntersuchungen in möglichst kurzen Zeitabständen eine möglichst geschlossene Reihe von Zustandsbildern zu erhalten, die uns den Fluß lebendigen Geschehens wenigstens bis zu einem gewissen Grade geben kann, allerdings nicht annähernd so eindrucksvoll, wie etwa der klassische *Cohnheim*sche Versuch. Die *v. Möllendorffschen* Häutchen sind außerordentlich zarte und empfindliche Gebilde, und es will von vornherein scheinen, als ob sie künstlichen Veränderungen in viel höherem Maße ausgesetzt wären, als etwa ein in sich fester Gewebsblock, der im ganzen, d. h. unter Erhaltung der Beziehungen der einzelnen Gewebsschichten gegeneinander, fixiert wird, insbesondere, wenn es sich um so empfindliche Dinge wie feinste Protoplasmaausläufer, Granula u. dgl. handelt. Gewiß hat *v. Möllendorff* recht, wenn er seine Untersuchungen nicht nur auf einer Methode aufbaut, sondern noch eine weitere zu vergleichenden Untersuchungen

heranzieht, ob aber die Häutchenmethode hierfür geeignet ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Aus eigener Erfahrung können wir hier nicht urteilen. Auch darin sind wir mit *v. Möllendorff* einig, daß nur neue exakte Untersuchungen in der Frage der Leukocytenherkunft weiter bringen werden. Er glaubte neues Tatsachenmaterial für die Leukocytenentstehung aus Gefäßwandzellen an Ort und Stelle des Entzündungsreizes erbracht zu haben, durch eine gemeinschaftlich mit *Bürger* durchgeführte Versuchsreihe, die an der Vena jugularis des Meerschweinchens angestellt wurde. Da uns die Versuchsergebnisse auf Grund früherer Versuche, die der eine von uns (*Gerlach*, gemeinsam mit *Finkeldey*⁶) angestellt hatte, sowie aus theoretischen Erwägungen heraus unwahrscheinlich waren, gingen wir an eine exakte Prüfung der *v. Möllendorff-Bürgerschen* Versuche heran, deren Ergebnisse den 1. Teil dieser Arbeit darstellen. Den 2. Teil der Arbeit bilden neue Versuche, die ebenfalls, wenn auch auf ganz anderem Wege, zur Klärung der Frage der Leukocytenherkunft bei der akuten Entzündung beitragen sollen.

1. Nachprüfung der *v. Möllendorff-Bürgerschen Jugularisversuche am Meerschweinchen*.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit *v. Möllendorff's*³ findet sich die Behauptung, daß bei der akuten Entzündung neben den Fibrocyten die Gefäßwandzellen lebhaft Leukocyten bilden. Er stützte sich dabei auf neue, gemeinsam mit *Bürger* unternommene Versuche, bei denen die Vena jugularis beim Meerschweinchen doppelt unterbunden wurde, nachdem sie vorher vom umgebenden Bindegewebe befreit worden war. In die Vene wurden dann verschiedene Füllungen hereingebracht, die Entzündungsreize darstellten, die Präparate teilweise herausgenommen und in normalem Meerschweinchenserum im Brutschrank bebrütet. Schon innerhalb einer Stunde kam es zu einer starken Leukocytose der Wand und des Gefäßbinnenraumes mit sehr starker Umwandlung des Endothels und der Bindegewebsszellen der Venenwand, und zwar war die Leukocytose an bebrüteten und nicht bebrüteten Venen gleich stark. Sensibilisierte Tiere reagierten anders, doch soll hierauf nicht eingegangen werden, da wir nur an normergischen Tieren arbeiteten. Nach *v. Möllendorff* kann als Quelle der Leukocytose, besonders bei den außerhalb des Tierkörpers aufbewahrten Venen nur die Venenwand in Betracht kommen. An Stellen der Wand, die besonders leukocytenreich sind, fehlen die Endothel- und Fibrocytenkerne oder sind äußerst spärlich. Aus der Tatsache, daß der Befund an nicht bebrüteten und bebrüteten Venen der gleiche war, schließt *v. Möllendorff*, daß der Fremdstoffreiz der Operation keine wesentliche Zuwanderung von Leukocyten aus der Umgebung bewirkt hat. Hier setzen unsere Ver-

suche ein. Verwandt wurden durchweg ausgewachsene kräftige norm-
ergische Meerschweinchen. Die Tiere wurden in der üblichen Weise
aufgespannt, enthaart und leicht mit Äther narkotisiert. Der Haut-
schnitt wurde mit dem Messer angelegt, die Vene auf verschiedene
Weise präpariert und herausgenommen. In allen Versuchen wurde
selbstverständlich streng aseptisch gearbeitet. Um die Reaktion des
Gewebes auf die Operation kennen zu lernen, wurden zunächst eine
Anzahl von Tieren unter verschiedenen Bedingungen operiert. Weitere
Tiere wurden im Hauptversuch verwandt, indem verschiedene ent-
zündungserregende Stoffe — inaktiviertes Hammelserum, Terpentinöl,
Jequiritol III Merk — in die Vene eingeführt wurden. Die Vene ver-
blieb zum Teil im Tierkörper, zum Teil wurde sie sogleich in Serum
eingelegt und bebrütet. Alle Versuche wurden doppelt an zwei ver-
schiedenen Tieren ausgeführt. Die Einzelheiten ergeben sich aus den
jetzt folgenden Versuchsniederschriften.

Meerschweinchen 1 (weiblich).

Rechts: Hautschnitt, Abpräparieren der Haut. Herausschneiden des Gewebs-
blockes, in dem die Vene liegt, mit dem Messer. Operationsdauer 1 Minute. (Die
Zeiten sind vom ersten Sichtbarwerden der Vene an gerechnet.) Formol.

Links: Hautschnitt. Oberflächliches Herauspräparieren der V. jugularis.
Unterbindung oben und unten. Herausnahme der Vene. Operationsdauer 3 Minuten.

Mikroskopischer Befund. Rechts: Die Vene ist zusammengefallen, mit wenig
Blut gefüllt. Die Endothelkerne sowie die Kerne der Wand gefaltet, im Blute
selbst, und zwar frei zwischen den Blutkörperchen eine mittlere Menge von Leuko-
cyten, die im Blute schwimmen, nur ganz gelegentlich liegt ein Leukocyt der Wand
an. Innerhalb der Venenwand selbst nicht ein einziger Leukocyt. Auch die Venen
des umliegenden Binde- und Fettgewebes zeigen keinerlei Leukocytose oder Wand-
veränderung.

Links: Die Jugularis ist vollkommen zusammengefallen, hat sich etwas ge-
bogen, so daß das Gefäß stellenweise nur angeschnitten ist. Im Innern ein Rest
Blut, dem Leukocyten etwa in gleicher Menge beigemengt sind, wie auf der andern
Seite. Auch hier liegen die Endothelkerne sehr dicht, die Muskelkerne sind nicht ge-
streckt, sondern gefaltet, erscheinen zum Teil sogar eingeknickt. Vereinzelt liegen
Leukocyten der Gefäßwand an, doch fehlen an den Gefäßendothelen alle Verände-
rungen, etwa im Sinne einer Umwandlung zu Granulocyten. Vielmehr findet sich
insbesondere da, wo der Schnitt die Wand einwandfrei getroffen hat, eine lücken-
lose Reihe von, dem Kollaps entsprechend, dicht aneinander liegenden Endothelen.
Die Wand der Vene ist vollkommen frei von Leukocyten. In der Nachbarschaft
der Vena jugularis zeigen 2 kleine Venen eine Leukocytose, d. h. ihr Lumen wird
fast vollkommen ausgefüllt durch 3—4 polymorphe Leukocyten, während
sich nur 1—2 Erythrocyten finden. In der weiteren Umgebung der Jugularis
ist die Leukocytose der präcapillaren Venen ausgesprochen vorhanden, auch
findet sich hier eine ganz deutliche Randstellung der Leukocyten. Im Gewebe
liegen noch keine Leukocyten. In der Umgebung solcher Venen mit Leukocytose
finden sich Gewebszerreibungen und Blutaustritte auch in der zum Teil mit herau-
genommenen Speicheldrüse finden sich solche Leukocytenansammlungen mit
Randstellung in den präcapillaren Venen.

Der Versuch zeigt, daß beim schnellen schlagartigen Herausschneiden
des ganzen die Jugularis enthaltenden Gewebsblockes sich keinerlei

Reaktion, weder an der Jugularis selbst, noch an den benachbarten kleinen Venen findet. Das im Lumen der Vene liegende Blut enthält nur einige Leukocyten, entsprechend der vorhandenen Blutmenge, ohne irgendwelche Beziehungen zur Wand.

Wird die Vene dagegen im Körper herauspräpariert und dauert diese Operation, wie im vorliegenden Falle, auch nur 3 Minuten, so treten in den präcapillaren Venen der Umgebung vermehrt Leukocyten auf, die Randstellung zeigen, notabene, ohne daß sich im Endothelbelag der betreffenden Gefäße irgendwelche Lücken zeigten. Das Endothel der Jugularis zeigt keinerlei Veränderungen. Die Vene ist zusammengefallen und zeigt infolgedessen dichtstehende Endothel- und Muskelkerne.

Meerschweinchen 2 (weiblich).

Links: Hautschnitt, Unterbindung der Vene oben und unten, Exstirpation. Operationsdauer 3 Minuten. Formol.

Mikroskopischer Befund: Jugularis zusammengefallen, leer. Wand ganz frei von Leukocyten. Muskelkerne zum Teil spirillenartig aufgedreht. Endothelien dicht stehend, völlig unverändert. In den benachbarten und weiter entfernt liegenden präcapillaren Venen ganz deutliche Leukocytose, teilweise mit ausgesprochener Randstellung.

Der Versuch bestätigt das Ergebnis von Meerschweinchen 1.

Meerschweinchen 3 (weiblich).

Rechts: Hautschnitt, Auseinanderziehen der Muskulatur, Freipräparieren der V. jugularis. Unterbindung oben und unten. Exstirpation. Operationsdauer 5 Minuten 45 Sekunden. Formol.

Links: Gleiche Operation. Operationsdauer 3 Minuten 25 Sekunden. Formol.

Mikroskopisch. Rechts: Vene vollständig kollabiert, völlig leer, ganz ver-einzelte der Wand anhaftende Leukocyten. Die Wand ist fast vollkommen von dem umliegenden Fett- und Bindegewebe frei präpariert. Die Endothelzellen stehen ganz dicht und regelmäßig in Form und Stellung, keinerlei Abweichung gegenüber den normalen Vergleichsbildern. Seltene, der Jugularis unmittelbar benachbart liegende, kleine Venen zeigen eine nicht sehr hochgradige Leukocytose.

Links: In zahlreichen Schnitten ist die Jugularis selbst nicht getroffen, sondern nur größere und kleinere Äste. Dagegen findet sich hier reichlicher Fettgewebe in der Umgebung, welches teils mechanisch zertrümmert, teils von Blutungen durchsetzt ist. Die Venen zeigen mäßige Leukocytose, zum Teil deutliche Randstellung, in einem Blutungsherd vermehrt Leukocyten.

Der Vene haften stellenweise vereinzelt Leukocyten an, ohne in irgendwelchen Beziehungen zu ihr zu stehen, die Jugulariswand ist unverändert, die nur ganz spärlich anhaftenden kleinen Gefäße zeigen Randstellung von Leukocyten. In der weiteren Umgebung Blutaustritte und innerhalb dieser vermehrte Leukocyten. Ein nennenswerter Unterschied zwischen rechts und links findet sich nicht, die Präparate ergänzen sich, da links nicht die Vene getroffen wurde, sondern umgebendes Gewebe, rechts die Vene so gut wie ganz von diesem befreit war.

Meerschweinchen 4 (männlich).

Rechts: Freipräparieren wie im vorigen Versuch. Versuchsdauer 4,45 Minuten. Formol.

Links: Operation wie rechts, die durch eine stärkere Blutung aus einem Nebenast der Jugularis verzögert wird. Die Vene wird in breiter Ausdehnung freigelegt. Exstirpationsdauer 10 Minuten 7 Sekunden. Formol.

Mikroskopischer Befund. Rechts: Vene mittelweit, mit Blut gefüllt. In der Jugularis selbst Leukocyten, die zum Teil auch der Wand anhaften. Endothelbelag regelrecht, Muskelkerne mittelgestreckt. In den kleinen Venen der Umgebung wandständige Leukocyten, während die Wand der Jugularis selbst frei von Leukocyten ist, finden sich solche ziemlich reichlich in dem umgebenden lockeren Bindegewebe, und zwar in der weiteren Umgebung in größerer Menge als in unmittelbarer Nähe der Jugularis.

Links: Das Gefäß ist leer und durch die Operation fast ganz vom umgebenden Fett- und Bindegewebe isoliert. Es ist in allen untersuchten Schnitten völlig frei von Blut. In einem Schnitt finden sich der Wand anliegend 1—2 Leukocyten. Kleine Venen in der nächsten Umgebung, die infolge des glatten Freipräparierens nur sehr spärlich vorhanden sind, zeigen deutliche Leukocytose. Das Endothel ist völlig normal. In der Umgebung der Vene liegen in dem spärlichen Bindegewebe vereinzelte, jedoch nicht zahlreiche polymorphekernige Leukocyten.

Der Versuch zeigt, daß bei der langsam herauspräparierten Vene, bei über 10 Minuten Operationsdauer, die vom Blut leere Vene auch frei von Leukocyten ist, und zwar in einer Reihe von Stufenschnitten vollkommen leer. Die mit umgebendem Gewebe herausgenommene Vene dagegen ist nicht leer, sie enthält eine mittlere Menge von Blut und in diesem Leukocyten, und zwar, wie uns scheint, mehr Leukocyten, als der Blutmenge entsprechen. Dies Tier ist offenbar empfindlicher gewesen, als die vorher operierten, da es bei einer Operationsdauer von fast 5 Minuten bereits außer der Leukocytose und Randstellung der Leukocyten auch schon ausgewanderte Leukocyten im Gewebe erkennen läßt.

Meerschweinchen 5 (männlich).

Rechts: Langsames und sorgfältiges Freilegen der Vene, die sich beim Berühren stark zusammenzieht. Doppelte Unterbindung oben wie unten. Exstirpation des mit Blut nicht gut vollgelaufenen Stückes. Formol. Operationsdauer 10 Minuten 45 Sekunden.

Links: Freilegen der Vene wie rechts. Unterbindung oben und unten, Herausnahme, Ausspülen mit physiologischer Kochsalzlösung. Formol. Operationsdauer versehentlich nicht gemessen.

Mikroskopischer Befund. Rechts: Vene nicht gefüllt, enthält nur wenig Blut, in diesem jedoch sehr zahlreiche Leukocyten, welche teilweise deutliche Randstellung zeigen. Die Wand der Jugularis selbst ist völlig frei von Leukocyten, auch finden sich keinerlei Bilder, die als Umwandlungsbilder gedeutet werden könnten. Benachbart der Jugularis liegt ein Venenast, welcher besonders deutliche Leukocytose zeigt; aber auch hier ist die Wand noch frei von Leukocyten. Dagegen finden sich in der Umgebung der Jugularis präcapillare Venen mit Randstellung und zahlreichen „Durchwanderungsbildern“. Leukocyten liegen in der Umgebung solcher Venen und nur an solchen Stellen frei im Gewebe. In den größeren Gefäßen liegen die Leukocyten nicht immer der Wand dicht an, sondern sind häufig um ein kleines von ihr abgerückt. In der Umgebung der V. jugularis

findet sich eine Blutung, Fibrinausschwitzung und im Bereich derselben massenhafte polymorphe kernige granulierte Leukocyten. In den Venen des Fettgewebes starke Hyperämie und randgestellte Leukocyten.

Links: Die Jugularis ist im Schnitt nicht ideal getroffen (in der Gegend einer Teilungsstelle). Sie ist frei von roten Blutkörperchen; enthält aber besonders deutlich in einem Präparat reichliche Leukocyten. Diese liegen jedoch nicht der Venenwand an, sondern anscheinend frei in der Mitte des Gefäßes, wie man bei stärkeren Vergrößerungen erkennt, in einem feinen netzartigen Gerüst gefangen. Dieses netzartige Gerüst hat sich von der Wand zurückgezogen und in der Peripherie der angehäuften Leukocyten finden sich einige guterhaltene von der Wand offenbar losgerissene Endothelkerne. Innerhalb der Wand oder an ihr haftend nicht ein einziger Leukocyt. In dem sehr spärlichen anhaftenden Fett-Bindegewebe stellenweise einige frei im Gewebe liegende Leukocyten, wo sich in dem Gewebe feinere Venen finden, zeigen sie Leukocytose, eine auch bereits Stase, mit starker Dehnung der Wand und regelrecht liegendem gespannten Endothelbelag.

Die Deutung dieser Versuche erscheint von Wichtigkeit. Der Versuch, der an beiden Venen etwa gleichlang dauerte, im einen Falle wurden $10^{3/4}$ Minuten gemessen, unterscheidet sich von anderen dadurch, daß in der Vena jugularis Leukocyten auftreten. Rechts finden sie sich im Blute teilweise randgestellt, aber nirgends in der Venenwand, und ohne daß diese verändert wäre. Wir nehmen an, daß die Manipulation an der Vene, die erst unten, dann oben unterbunden wurde, so daß Blut einströmen konnte, zu der Leukocytose führt. Daß in der Umgebung der Jugularis sich Stase, Leukocytose, Leukocyten innerhalb und außerhalb der Venenwand finden, kann bei der langen Dauer des Versuches und den instrumentellen Gewebsschädigungen nicht wundernehmen. Der Erklärung bedarf die Leukocytenanhäufung in der Vena jugularis links, welche mit Kochsalz durchspült wurde. Hat doch gerade bei Kochsalzfüllung v. Möllendorff stärkste Leukocytose gefunden. Wir halten es für ausgeschlossen, daß das Kochsalz die Bildung der Leukocyten verursacht hat. Die Spülung wurde innerhalb weniger Sekunden an der herausgenommenen Vene ausgeführt, und diese sofort in Formol eingelegt. Die Leukocyten müssen also, als die Vene durchspült wurde, bereits in der Vene gewesen sein. Offenbar ist es hier zu einer geringfügigen Fibrinausscheidung gekommen, und die an der Venenwand haftenden Fibrinfäden fingen die Leukocyten ein und hielten sie im Gefäßinnern. Dafür spricht auch, daß sich in dem Fibrinnetz rote Blutkörperchen finden. Die Reaktion der Umgebung ist in beiden Versuchen die gleiche.

Meerschweinchen 6 (weiblich).

Rechts: Freilegen der Vene, doppelte Unterbindung oben wie unten. Bei Herausnahme des blutgefüllten Stückes läuft das Blut durch einen Nebenast aus. Lösen der Unterbindung am herausgenommenen Stück. Spülen in physiologischer Kochsalzlösung. Formol. Operationsdauer 6 Minuten 30 Sekunden.

Links: Freilegen der Vene, doppelte Unterbindung beiderseits. Exstirpation des gut mit Blut gefüllten Stückes. Formol. Operationsdauer 8 Minuten 7 Sek.

Mikroskopischer Befund. Rechts: Das ganze Präparat ist stark von Blutungen durchsetzt. Die Vene ist zusammengefallen, enthält noch etwas Blut und eine mittlere Zahl von Leukocyten. Das rote Blut hat sich von der Wand zurückgezogen, dabei bleiben nur hier und da Leukocyten an der Venenwand haften. Die Mehrzahl rückt mit dem roten Blut von der Wand ab. Die Wand der Jugularis ist vollkommen unverändert. In einem anderen Präparat ist das Gefäß so gut wie ganz leer gespült. Hier finden sich Leukocyten überhaupt nicht mehr.

Links: Die Vene ist höchst erweitert und ganz mit Blut gefüllt. In dem Blut finden sich Leukocyten entsprechend der Menge der roten Blutkörperchen, nur einzelne liegen der Wand an. Die Endothelkerne, ebenso die Muskelkerne und die Muskelfasern sind maximal gestreckt, das Gefäß ist fast völlig vom umgebenden Fettbindegewebe befreit. Die unmittelbar benachbarten Venen zeigen keine Veränderungen, sie sind prall mit Blut gefüllt, ganz nahe benachbart der Jugularis liegt eine größere Blutung im Fettgewebe.

Der Versuch zeigt, daß sich Leukocyten dann finden, wenn Blut vorhanden ist. Ist die Vene leer gespült, so fehlen auch die Leukocyten und der regelrechte lückenlose Endothelbelag der Wand tritt hervor, dessen Zellen keinerlei Verwandlungsbilder zu Leukocyten erkennen lassen. Das maximal mit Blut gefüllte Gefäß zeigt die möglichste Streckung der Endothel- und Muskelkerne. Gerade an diesem Präparat erkennt man das völlige Unversehrtheit des Endothelbelages und die längsspindelige Gestalt der Endothelkerne, die weder Einbuchtungen noch Kerben noch beginnende Lochbildung oder Basophilie zeigen, sondern *das lehrbuchmäßige Bild des normalen Gefäßendothels*.

Die Versuche wurden in der gleichen Weise an 6 weiteren Tieren ausgeführt, die Venenstücke sofort nach der Herausnahme in frisch gewonnenes Meerschweinchenserum eingelegt und bis zu 24 Stunden bei 37° bebrütet. Die Bebrütungszeiten wurden verschieden lang gewählt, doch ist es überflüssig, auf die einzelnen Zeiten einzugehen, da sich keinerlei Unterschiede ergaben, ob die Venenstücke kürzer oder länger im Meerschweinchenserum lagen. Höchstens wäre zu bemerken, daß nach 24ständigem Liegen im Meerschweinchenserum die Färbbarkeit der Kerne nachläßt.

Es erübrigts sich hier, ebenso wie es vorher geschah, die einzelnen Versuchsniederschriften anzuführen, da die bebrüteten Kontrollen gegenüber den nicht bebrüteten keinerlei Unterschiede boten. Auch hier zeigten sich die gleichen Bilder der mehr oder weniger völligen Unbeteiligung der Vena jugularis, der Beteiligung der umliegenden kleinen Venen und Capillaren an der Reaktion gegenüber dem Operationsreiz. Auch hier bei den ganz kurzen Operationszeiten keinerlei Reaktion, bei einer Operationsdauer von 3—5 Minuten Leukocytose der kleinen Venen und Capillaren mit Randstellung der Leukocyten und jenseits von 5-Minuten-Auswanderung der Leukocyten.

Durch ein kleines technisches Mißgeschick erhielten wir gerade bei diesen Vergleichen sehr überzeugende Bilder von der völligen Unver-

sehrtheit des Endothelsaumes der Vena jugularis, auch nach der Bebrütung. Aus einigen Präparaten von strotzend mit Blut gefüllten Venen, aber auch von kleinen Venen der Umgebung war die füllende Blutsäule beim Schneiden herausgefallen. Gerade diese Schnitte zeigen in vorbildlich schöner Weise, daß die Venenwand an dem ganzen Vorgang völlig unbeteiligt ist, daß sich die Anhäufung der Leukocyten ausschließlich in der Blutbahn abspielt.

Betrachten wir kurz zusammenfassend das Ergebnis der bisherigen Versuche, so ergibt sich als Folge der Operation eine entzündliche Reaktion in der näheren und weiteren Umgebung der Vena jugularis. Dadurch, daß wir die Operationszeiten änderten vom schlagartigen Herausschneiden des die Jugularis enthaltenden Gewebsblockes bis zu über 10 Minuten langer Operationsdauer, können wir auf das deutlichste verfolgen, wie sich die Wände der Venen verhalten. Vor allem ist bei der Beurteilung der Füllungsgrad der Venen, insbesondere der Vena jugularis, in Betracht zu ziehen. Eine zusammengefallene oder zusammengezogene Jugularis zeigt naturgemäß ein völlig anderes Bild als eine höchstgefüllte, deren Wand gedehnt ist. Während bei dieser die Endothelkerne ganz schmal, langgestreckt voneinander entfernt liegen, stehen sie bei der zusammengefallenen dicht nebeneinander fast wie eine Basalzellenschicht mit zur Lichtung senkrecht stehenden Kernen, welche dann auch Einknickungen, Faltungen und ähnliche Bilder zeigen können. Doch sind diese Bilder unmöglich etwa mit Leukocyten zu verwechseln, insbesondere zeigt die Füllung der Vene, daß es sich um rein mechanisch bedingte Kernveränderungen handelt. Das gleiche gilt von den Bindegewebskernen und den Kernen der glatten Muskulatur in der Gefäßwand.

Um es kurz zu sagen, beteiligen sich die Wände der Venen an dem Vorgang nur insoweit, als die Leukocyten lose an ihnen haften und in späteren zeitlichen Stadien durch die Wand ins Gewebe wandern. Wir können den gesehenen Bildern keine andere Deutung geben. Wie wäre es denkbar, daß die innerhalb von 3 Minuten im Gewebe oder der Gefäßwand gebildeten Leukocyten in die Gefäße einwanderten, im Blute frei liegen, ohne daß sie der Blutstrom verschleppt, dann wieder durch die Gefäßwand auswandern, ins Gewebe hinein? Man müßte schon seinem Denken Zwang antun, wenn man die Bilder anders deuten wollte, als es bisher stets geschehen ist, daß es unter dem Reiz der Operation mit ihren Kreislaufsstörungen zur Verlangsamung des Blutstromes, unter Umständen Stase, kommt, zum Haften der Leukocyten an der Gefäßwand und zum Durchwandern durch die Gefäßwand in das gereizte Gewebsgebiet.

Das Ergebnis der bisherigen Versuche stellt also eine Ablehnung der Annahme von der ortständigen Bildung der Leukocyten dar,

man muß im Gegensatz dazu aus den zeitlichen Verhältnissen eine erneute Bestätigung der Auswanderungstheorie ablesen.

Die weiteren Versuche bestehen darin, in gleicher Weise, wie es *v. Möllendorff* tat, entzündungserregende Stoffe in die Vena jugularis von Meerschweinchen im Tierkörper einzuführen, und die Gefäße in verschiedenen Zeitabständen zu untersuchen, sei es, daß die Venen sofort herausgenommen und bebrütet wurden, sei es, daß sie eine bestimmte Zeit im Tierkörper verblieben und dann untersucht oder erst bebrütet und nach der Bebrütung in Meerschweinchenserum untersucht wurden.

Meerschweinchen 13 (weiblich).

Rechts: Freilegen der Vene, doppelte Unterbindung oben und unten, Entleeren der Vene im abgebundenen Stück. Einspritzen von Hammelserum in die Vene, Abbinden. Sofortige Herausnahme. Einlegen in Meerschweinchenserum, 1 Stunde 5 Minuten. Formol.

Links: Gleiche Operation, Füllung gelang nicht so gut. Aufenthalt im Serum 2 Stunden. Formol.

Mikroskopischer Befund. Rechts: Die Jugularis ist sehr stark durch die Füllung mit Hammelserum gedehnt. Im Zentrum und nirgends mit der Wand zusammenhängend findet sich ein Rest Blut, welcher auch Leukocyten enthält. Diese sind sämtlich vollkommen zerfallen. Die Wand der Jugularis ist völlig unverändert, nur scheint an einzelnen Stellen das Endothel zugrunde gegangen zu sein. Leukocyten finden sich nicht, die Wand ist vollkommen reaktionslos. In der Umgebung der Jugularis findet sich ein kleines Gefäß mit stärkster Leukocytose, zerfallenden Leukocyten, ausgetretenen Leukocyten und roten Blutkörperchen. In einem andern Schnitt, an dem ein größeres Stück des umgebenden Fett-Bindegewebes hängt, finden sich Blutungen und reichlich ausgetretene Leukocyten.

Links: Die Operation ist nicht ganz geglückt. Die Vene ist zusammengefallen, enthält nur etwas Serum. Ganz besonders deutlich ist hier die Leukocytose von Gefäßen der Umgebung, sowie das Vorhandensein von ziemlich reichlichen Leukocyten im Gewebe. Die Wand der Jugularis selbst ist wieder frei von Leukocyten. An einer Stelle findet sich innerhalb der Vene ein kleinster Blutpfropf aus Fibrin, Plättchen und Erythrocyten bestehend. Die Wand der Jugularis ist hier nekrotisch, die Kerne nicht oder kaum mehr gefärbt. Außerhalb dieses Herdes eine Anhäufung von Leukocyten. Tiefer liegende Schnitte, welche nicht mehr den Blutpfropf enthalten, lassen die völlig unveränderte Vene erkennen.

Beim Einspritzen von Hammelserum in die Vene zeigen vor allem die Venen der Umgebung starke Leukocytose und Randstellung sowie freiliegende Leukocyten im umgebenden Gewebe. Dies deckt sich völlig mit den Bildern, wie sie *Gerlach*⁷ bei früheren Versuchen sah. Das Hammelserum ist ein primär giftiges Serum, für Kaninchen und Meerschweinchen, im Gegensatz z. B. zum Pferdeserum, das von normergischen Tieren viel besser vertragen wird und viel geringere entzündliche Reaktionen macht. Die Endothelzellen der Venen, einschließlich der Vena jugularis, zeigen auch in diesen beiden Versuchen ihre völlige Unversehrtheit. Zu erklären wäre der kleine Thrombus der Jugularis. Ob er überhaupt mit der Hammelserumumfüllung

in Verbindung steht, muß bezweifelt werden. Wahrscheinlich ist er das Ergebnis technischer Maßnahmen bei der Freilegung der Vene. Doch ist dies für die Fragestellung ohne Belang. Wenn wirklich das Hammelserum die Veränderung verursacht hätte, dann hätte man Endothelnekrosen im Bereich des ganzen Gefäßstückes ebenso wie eine leukocytäre Reaktion erwarten müssen. Wie aber ein paar Schnitte distal von dem kleinen Thrombus zeigen, ist die Wand der Jugularis völlig unverschont.

Meerschweinchen 14 (weiblich).

Rechts: Freilegen der Vene, doppelte Unterbindung, Füllung mit Hammelserum. Füllung gelingt gut. Das Gefäß bleibt, nachdem die Wunde mit wenigen Klemmen geschlossen ist, $1\frac{1}{4}$ Stunde im Tierkörper, wird dann exstirpiert und in Formol fixiert.

Links: Gleiche Operation, doch gelingt die Füllung nicht gut. Die Vene ist, als sie mit Hammelblut gefüllt wird, noch nicht ganz blutleer. Die Vene bleibt wie auf der anderen Seite im Tierkörper, und zwar 50 Minuten.

Mikroskopischer Befund. Rechts: Vene mit Serum gefüllt, in dem sich noch geringe Reste von Blut mit zerfallenen Leukocyten und Lymphocyten finden. Die Endothelauskleidung der Wand ist lückenlos, die Endothelien sind stark gestreckt, ebenso die Muskelkerne. Die Jugularis ist fast ganz vom umgebenden Gewebe befreit. An einer Stelle, die etwas mehr Fett-Bindegewebe zeigt, finden sich neben mäßiger Leukocytose der Gefäße auch Leukocyten frei im Gewebe. Einzelne der Jugularis unmittelbar benachbarte Capillaren zeigen ebenfalls eine starke Leukocytose. Hier finden sich gelegentlich typische Durchwanderungsbilder. Die Wand der Jugularis selbst ist frei von solchen Veränderungen.

Links: Der Versuch ist nicht sichereglückt, die Vene ist zusammengefallen. Sehr ausgesprochen ist die Leukocytose der Umgebung.

Der Versuch zeigt, daß die Venenwand bei Hammelserumfüllung, selbst wenn sie über eine Stunde im Tierkörper verbleibt, keinerlei Veränderungen aufweist, die auch nur entfernt an eine Umwandlung der Wandzellen zu Leukocyten denken ließen. Daß die leukocytäre Reaktion der Umgebung eine sehr heftige ist, bedarf keiner weiteren Erklärung.

Meerschweinchen 15.

Operation wie bei den vorigen Tieren.

Rechts: Füllung der Vene mit Terpentin. Sofortige Herausnahme, 2ständiges Bebrüten in Meerschweinchenserum. Formol.

Links: Füllung der Vene mit Terpentin. Sofortige Exstirpation, 1ständiges Bebrüten in Serum.

Mikroskopischer Befund. Links: Vene stark gedehnt, enthält nur Spuren von Blut mit spärlichen Leuko- und Lymphocyten. Wand völlig unverändert, bei der starken Dehnung des Gefäßes sehr gut zu übersehen. Das Gefäß ist so gut wie ganz von dem umgebenden Gewebe befreit. In den Capillaren der nächsten Umgebung vermehrte Leukocyten, auch schon spärliche ausgetretene Leukocyten.

Rechts: Gefäß ebenfalls stark gedehnt. In der Umgebung Blutungen, das Gefäß selbst ist leer von Blut. Die Wand erweist sich als vollkommen unverändert. An Stellen, an denen sich Reste von Blut finden, liegen auch einzelne Leukocyten. Die kleinen Gefäße der Umgebung und das Gewebe zeigen Leukocytose.

Auch bei diesen Versuchen dasselbe Ergebnis: Die Vena jugularis ist an dem ganzen Vorgang völlig unbeteiligt.

Meerschweinchen 16 (männlich).

Operation wie bei den vorigen Tieren. Die Vene wird mit Terpentin gefüllt und verbleibt.

Rechts: 2 Stunden.

Links: 1 Stunde im Tierkörper. Exstirpation. Formol.

Mikroskopischer Befund. Links: Vene höchstgradig erweitert, nicht ganz frei von Blut. Es zeigt sich, daß der Endothelbelag an einer Stelle gerissen ist und sich dahinter Blut abgesackt hat. Da, wo die Venenwand glatt und entfaltet ist, finden sich gestreckte, völlig unveränderte Endothelkerne. Vereinzelt liegen auch einmal 2—3 Leukocyten der Gefäßwand an. An der Vene hängt nur noch an einer Seite Fett-Bindegewebe in geringer Menge und auf dieser findet sich an den kleinen präcapillären Venen des Bindegewebes eine höchstgradige Leukocytose der Gefäße, Wandstellung der Leukocyten und Durchsetzung der Wand und der nächsten Umgebung mit Leukocyten. Auch einzelne kleine Arterien lassen deutlich eine Leukocytose erkennen. An der Innenwand der Jugularis liegen auch hier in gehäufterem Maß, d. h. verglichen mit den andern Stellen, nebeneinander etwa ein Dutzend Leukocyten der Wand an. Sie stecken zum Teil zwischen den Endothelien, zum Teil ist das Endothel an diesen Stellen in Verlust geraten. Umwandlungsbilder, wie sie Möllendorff beschreibt, konnten nirgends beobachtet werden. Ein anderes Präparat des gleichen Blockes, welches dieselben schweren Veränderungen an den kleinen Venen der Umgebung erkennen läßt, aber von Blut ganz befreit ist, zeigt eine völlig unversehrte Jugulariswand.

Rechts: Die Jugularis ist maximal gedehnt, ganz leer, die Kerne des Endothels gestreckt, ebenso die der Muskulatur. In einer Ecke der Vene ein kleines Blutgerinnsel, in dem sich Leukocyten und Lymphocyten finden. Im übrigen ist die Wand, ebenso wie in den bisherigen Fällen, unverändert, vollkommen frei von Leukocyten. In der Umgebung im Fett-Bindegewebe stärkste Leukocytose kleinster Venen, sowie massenhafte Leukocyten frei im Gewebe.

Auch dieser Versuch ergibt nichts Neues zu unserem Thema. Wir haben absichtlich die kleinsten Veränderungen an der Wand der Jugularis beschrieben, um dadurch hervorzuheben, daß solche Vorkommnisse nur einen sehr geringen Bruchteil der Venenwand betreffen, die mit dem Terpentin in Berührung kam. Abgesehen von dem kleinen Herdchen mit Nekrose der Endothelien und Leukocytose der Wand, ist die ganze Venenwand völlig unversehrt. Von besonderer Bedeutung erscheint es, daß auch an den kleinen Venen mit stärkster Leukocytose der Endothelbelag unversehrt ist.

Meerschweinchen 17 (männlich).

Operation wie bei den vorigen Tieren. Füllung der Vene mit Terpentin.

Rechts gelingt die Füllung nicht.

Links: Nach der Füllung wird die Vene herausgenommen und 2 Stunden in Serum bebrütet. Formol.

Mikroskopischer Befund. Links: In der Vene an einer Stelle der Wand ein Fibrinblutpfropf. Hier finden sich der Venenwand anliegend massenhaft Leukocyten. Es fehlt der Endothelbelag. Auch in der Reihenfolge und Schicht der Muskelkerne sind Lücken. An den Stellen der Wand, die frei von dem Blutpfropf sind — es ist dies der bei weitem größere Teil der Peripherie —, sind die Endothelien

vollkommen unverändert, langgestreckt, nirgends finden sich hier der Wand anliegend Leukocyten, vielmehr ist die Leukocytose streng begrenzt, auf die Stelle der oben beschriebenen Wandnekrose. Das Gefäß ist so gut wie ganz von dem umgebenden Fett-Bindegewebe befreit. An tieferen Stellen des Blockes ist der Inhalt des Gefäßes von der Wand abgerückt, hier zeigen sich völlig unveränderte Wandverhältnisse.

Der in der Vene gebildete Blutpfropf mit Endothelverlust kann wohl nur auf Rechnung der Operation gesetzt werden. Gerade in den Versuchen, bei denen die Ausschäulung der Vene aus dem umgebenden Gewebe besonders gut gelang, wie hier, liegt die mechanische Schädigung der Wand besonders nahe. Daß es sich mit Sicherheit nicht um eine Allgemeinreaktion der Gefäßwand handelt, zeigen die unzähligen anderen Bilder, bei denen weder an noch in der Venenwand Leukocyten liegen. Eine solche Stelle, wie sie bei diesem Versuche beschrieben wurde, wäre, wenn wir nicht stets die Blöcke in zahlreichen Stufen durchgeschnitten hätten, überhaupt der Untersuchung entgangen, und nur die unveränderte Gefäßwand wäre registriert worden. Eine Reaktion aber, die auf das eingefüllte Mittel, welches die Gefäßwand ja überall berührt, zurückzuführen ist, und wie sie *v. Möllendorff* beschreibt, liegt bei diesem Versuch nicht vor.

Meerschweinchen 18 (männlich).

Operation wie bei den vorigen Tieren. Füllung der Vene mit Jequiritol III. Rechts: Exstirpation der gut gefüllten Vene. Sofortiges Einlegen in Serum für 1 Stunde. Formol.

Links: Die gut gefüllte Vene verbleibt 1 Stunde im Tierkörper. Herausnahme. Formol.

Mikroskopischer Befund. Rechts: Vene weit mit körnigen Massen gefüllt. In der Mitte liegt ein Fibrinleukocytengerinnsel, das mit der Wand nicht in Zusammenhang steht. Wand vollkommen unverändert. In der Umgebung des im ganzen gut herauspräparierten Gefäßes stellenweise Leukocytose kleiner Venen. Links: Vene fast frei von Blut, mit mehr fädig erscheinendem Inhalt gefüllt. Hier und da spärliche Leukocyten im Bereich von Blutschatten. Die Venenwand ist ganz unverändert, insbesondere völlig frei von Leukocyten, abgesehen von den spärlichen hier und da mit gelöstem Blut der Wand anliegenden.

Auch dieser Versuch zeigt deutlich, daß die Venenwand durch die Versuche nicht zu irgendeiner Reaktion zelliger Art angeregt wird.

Wir hätten damit die Nachprüfung der *v. Möllendorff'schen Jugularisversuche* abgeschlossen. Bei der Besprechung wollen wir streng trennen, was wir an der Jugularis sahen und die Veränderungen, welche sich am Gefäßapparat des umgebenden Gewebes abspielten. Es geht wohl mit aller Deutlichkeit aus den Versuchen hervor, daß die Vena jugularis sich nach keiner Richtung, weder an der Leukocytose überhaupt noch an der Bildung von Leukocyten, beteiligt. Bei der Art der Versuchsanordnung wurde von dem Reiz nicht nur ein kleines Gebiet der Venenwand betroffen, sondern ein Stück von etwa $\frac{1}{2}$ bis 1 cm Länge. Will man nicht sehr brüsk vorgehen, so ist es nicht möglich,

die Vene ganz von Blut zu befreien. Diesem Blute sind ganz selbstverständlich Leukocyten und Lymphocyten in wechselndem Mengenverhältnis beigemischt. Es ist auch ohne weiteres verständlich, daß in einem solchen Gerinnsel einmal ein paar Leukocyten mehr als ein anderes Mal enthalten sein können, da wir ja die Wirkungen der Kreislaufstörungen, die wir bei der Operation voraussetzen — man denke nur an das häufige Erschlaffen oder Zusammenziehen der Venenwand unter dem Berührungsreiz —, nicht abschätzen können. Als grundsätzlich wichtig ist hervorzuheben, daß sich Leukocyten in nennenswerter Anzahl nur dann finden, wenn auch rotes Blut in der Vene zurückgeblieben ist. Man wäre gezwungen, anzunehmen, daß die Gefäßwand, die den Erythrocyten beigemischten Leukocyten gebildet haben soll, wenn man nicht auch die Bildung der ersten der Gefäßwand zuschreiben will. Gegen irgendeine Beteiligung der Gefäßwand sprechen die zahllosen Schnitte von Venenstücken, an denen der Reiz gleichmäßig angriff und die weder Veränderungen der Wandzellen noch auch Leukocyten im Lumen zeigten.

Die kleinen Gefäße in der Umgebung der Vena jugularis zeigen, wie nicht anders zu erwarten war, eine lebhafte Reaktion. Es bleibe dahingestellt, ob diese Reaktion auf den Reiz der Operation oder den Reiz des entzündungerregenden Mittels zurückzuführen ist. Der Gradunterschied spricht für die letztere Auffassung, doch ist dies für unsere Frage ohne Bedeutung. Das grundsätzlich Wichtige wurde schon oben bei Besprechung der 1. Versuchsserie hervorgehoben. *Die zeitliche Aufeinanderfolge des Geschehens ist Hyperämie bzw. Stase, Randstellung der Leukocyten, Auswanderung der Leukocyten durch die Venenwand, ohne daß die Endothelzellen der Gefäße irgendwelche Umwandlungsbilder zeigten.*

Wenn v. Möllendorff in seinem Jugularisversuch eine neue tatsächliche Stütze seiner Lehre von der örtlichen Entstehung der Granulocyten sieht, so können wir dem nicht beipflichten. *Die Nachprüfung der Versuche ergab uns nicht nur eine völlige Ablehnung der v. Möllendorffschen Behauptung von der Umwandlung der Gefäßwandzellen zu Leukocyten, sondern im Gegenteil eine erneute Bestätigung der Auswanderungslehre**. Für uns war das Versuchsergebnis deshalb von besonderer Bedeutung, weil wir damit an einem ganz anderen Gefäßgebiet zu dem gleichen Ergebnis kamen wie bei den Untersuchungen von Gerlach und Finkelday⁶ an der Lunge des Meerschweinchens (im Gegensatz zu Töppich⁸, Oeller⁹), daß nämlich die Endothelien der Gefäße nicht imstande sind, sich zu Leukocyten umzuwandeln. Darüber, ob die Reticuloendo-

* *Anmerkung.* Außer auf den Jugularisversuch stützt v. Möllendorff die Lehre der lokalen Granulocytentstehung selbstverständlich noch auf andere, die wir ebenso wie den Jugularisversuch durch neue Untersuchungen zu entkräften hoffen.

thelien der Leber, wie dies kürzlich von *Malyschew*¹⁰ behauptet wurde, dazu imstande sind, können wir noch nichts aussagen, Untersuchungen in dieser Richtung sind zur Zeit im Gange.

2. Neue Versuche am aleukocytären Tier.

Da für die Herkunft der in Gefäßen und Gewebe liegenden Leukozyten zwei Möglichkeiten in Frage kommen, nämlich die Bildung an Ort und Stelle und der Antransport aus dem Knochenmark durch die Blutbahn, so mußte der Weg gangbar sein, eine der beiden Möglichkeiten im Versuch auszuschließen. Hierfür kommt nur die Absperrung der Leukocyten des Knochenmarkes und der Blutbahn in Frage. Verschiedene Wege sind vorhanden und bereits begangen worden. Die Untersuchung an isolierten überlebenden Organen hat niemals Ergebnisse irgendeiner Zellneubildung gehabt (*Gerlach*¹¹, *Rössle*¹², *Klinge*¹³). Diese Versuche können also für uns nichts aussagen, da ja auch andere Zellvermehrungen, etwa der Histiocyten oder der Adventitialzellen, nicht beobachtet wurden. Anders liegen die Verhältnisse aber schon, wenn Versuche an abgebundenen Körperteilen gemacht werden. So hat *Gerlach*¹¹ vor einigen Jahren Entzündungsversuche an sensibilisierten Kaninchen gemacht, denen er für wenig Stunden den Löffel oder eine Extremität abschnürte und in die abgeschnürteten Körperteile das spezifische Antigen einspritzte. Hier kam es während der Absperrung unter dem Reiz des Antigen zu sicheren Zellreaktionen am Bindegewebsgefäßapparat, zu Neubildung von Zellen, zur Ausbildung von Zellwällen um die Gefäße herum — aber niemals zur Bildung von polymorph-kernigen Leukocyten. Ähnliche Versuche machte *Gerlach*¹¹ später am aleukocytären Tier. Kaninchen wurden mit der Technik von *Schminke* und *Veit* aleukocytär gemacht, nachdem sie hochsensibilisiert waren. Durch die Erfolgseinspritzung kam es, nachdem die Blutbahn ganz frei von Leukocyten war, zu einer lebhaften Reaktion an den Zellen des Bindegewebes, zur Bildung dichter perivasculärer Zellwälle, nur die Leukocytenabgrenzung fehlte vollkommen.

Wir unternahmen nun neue Versuche an sensibilisierten Kaninchen, die wir ebenfalls aleukocytär machten, bei denen wir aber nicht mit unseren Versuchen warteten, bis das strömende Blut ganz von Leukocyten befreit war. Wir verwandten zu den Versuchen sensibilisierte Tiere, aus 2 Gründen: einmal wollten wir auf den stärksten Entzündungsreiz des spezifischen Antigens nicht verzichten und 2. lag uns daran, festzustellen, ob die entzündliche Reaktion auf unspezifische Reize in anderen Formen verliefe als beim normergischen Tier. (Versuche unter gleichen Gesichtspunkten hat *v. Möllendorff*¹ ebenfalls kürzlich veröffentlicht.) Außer dem spezifischen Antigen verwandten

wir Stoffe, die besonders stark leukocytotaktisch wirkten: Staphylokokken, Jequiritol I und Terpentinöl.

Die Kaninchen waren durch 5 intraperitoneale Pferdeserumeinspritzungen von je 2 ccm sensibilisiert. Nach der letzten sensibilisierenden Einspritzung wurden die Tiere durch subcutane Benzol-Olivenöl-injektionen stufenweise aleukocytär gemacht, so daß am Versuchstag folgende Leukocytenwerte im Blute gezählt wurden: Kaninchen 1 = 1800, Kaninchen 2 = 4100, Kaninchen 3 = 2800 und Kaninchen 4 = 8700 Leukocyten. Im Vorversuch wurden einem nicht vorbehandelten Kaninchen an 3 verschiedenen Hautstellen eingespritzt: 1 ccm Terpentinöl, 0,5 ccm Jequiritol I, 1 ccm Staphylokokkenaufschwemmung (10000000 Keime).

Mikroskopischer Befund:

a) Terpentin: Im lockeren Bindegewebe der Grenze zur Hautmuskulatur liegt frei im Gewebe eine breite Schicht von Leukocyten, die hier liegenden Gefäße zeigen randgestellte Leukocyten in großer Menge und massenhafte Leukocyten in und außerhalb der Wandschichten.

b) Jequiritol I: Leukocytose von Unterhautzelligewebe und Gefäßen im ganzen nicht annähernd so hochgradig wie bei Terpineinspritzung. An einzelnen Stellen allerdings ist sowohl die Leukocytose als auch die Leukocytendurchsetzung im Gewebe eine sehr erhebliche.

c) Staphylokokken: In der Umgebung der Einspritzung, aber auch außerhalb dieser, dichteste Leukocytose, sowohl der Gefäße als auch des Gewebes. Leukocyten finden sich in weitester Umgebung in großen Mengen. Im Zentrum der Einspritzung ist das Gewebe zerrissen, nekrotisch, es finden sich massenhaft Bakterien aber noch keine Leukocyten. In der Umgebung dieser zentralen Nekrosen ist die Leukocytenansammlung bei weitem am dichtesten, die Leukocyten haben hier, wie die Gramfärbung zeigt, Kokken in großer Menge phagocytiert.

Die Kaninchen des Hauptversuches sind sämtlich in der gleichen oben angeführten Weise sensibilisiert. Allen 4 Tieren werden an 4 voneinander möglichst weit entfernten Stellen des Rückens folgende Lösungen eingespritzt:

- a) 1 ccm Terpentinöl;
- b) 2 ccm Pferdeserum;
- c) 0,5 ccm Jequiritol I;
- d) 1 ccm Staphylokokken (10 Millionen Keime).

Die Einspritzungsstellen wurden nach 4 Stunden ausgeschnitten. Bei Staphylokokken und spezifischem Antigen fanden sich die stärksten Reaktionen, bei den ersten vor allem Hyperämie, bei den letzteren ein starkes ausgebreitetes Ödem.

Kaninchen 1 (2,9 kg).

Erhält 2,9 ccm Benzol-Olivenöl zu gleichen Teilen unter die Haut, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Am 27. VI. 1. Einspritzung

28. VI. 2.	"	.	.	.	Leukocyten	19 000
29. VI. 3.	"	.	.	.	"	9 200
30. VI. 4.	"	.	.	.	"	4 600
1. VII. 5.	"	.	.	.	"	2 100
2. VII.	"	1 800

Mikroskopischer Befund:

a) Terpentinöl: Im Gegensatz zu dem Vergleichsbild ist die Einspritzungsstelle, die deutlich erkennbar ist, außerordentlich arm an Leukocyten. Ansamm-

lungen in Gefäßen oder außerhalb derselben, wie beim Vergleichstier, finden sich überhaupt nicht. In der unmittelbaren Nähe des Stichkanals, der zufällig an einer Stelle tangential getroffen ist, finden sich einige polymorphekernige Leukocyten, doch ist ihre Zahl schwer zu beurteilen, weil sie fast alle in Zerfall begriffen sind. Ein Teil der hier liegenden Kernträümmer in der Umgebung des Stichkanals stammt aber auch zweifellos von den zerfallenden Gewebskernen her. Die Färbarkeit der letzteren ist im Bereich der Einspritzungsstelle deutlich herabgesetzt.

b) Pferdeserum: Im Zentrum Nekrose des Coriums, starke Verquellung und einzelne Blutaustritte. Hier finden sich sowohl in den Gefäßen als in der Subcutis zerstreut eine mittlere Menge von Leukocyten, daneben aber auch zahlreiche mobilisierte Zellen des Bindegewebes, neben großkernigen Rundzellen.

c) Jequiritol: Erst bei genauerem Suchen finden sich ganz vereinzelte im Gewebe zerstreut liegende Leukocyten, ebenso einzelne solche innerhalb der Capillaren. Verglichen mit dem Vergleichspräparat kann die Leukocytose als 0 bezeichnet werden.

d) Staphylokokken: Man kann im subcutanen Bindegewebe das Staphylokokkenlager deutlich erkennen. Die leukocytäre Reaktion fehlt so gut wie vollkommen. Bei sorgfältigem Suchen findet man peripher im Gewebe hier und da einmal einen zerfallenden Leukocyt. Bei Gramfärbung finden sich die Staphylokokken in gewaltigen Haufen, die spärlichen vorhandenen Leukocyten haben nur teilweise Kokken aufgenommen. Dagegen ist die Phagocytose in ortständigen Zellen sehr deutlich ausgesprochen.

Kaninchen 2 (3,4 kg).

Erhält 3,4 ccm Benzol-Olivengemisch subcutan an folgenden Tagen:

28. VI.	1. Einspritzung	Leukocyten	25 000
29. VI.	2. "	"	11 400
30. VI.	3. "	"	8 200
1. VII.	4. "	"	6 700
2. VII.	"	4 100

Mikroskopischer Befund:

a) Terpentinöl: Zahl der Leukocyten gegenüber dem Vergleichspräparat außerordentlich gering, einzelne Gefäße zeigen eine geringgradige Leukocytose mit Randstellung, deren Zahl im ganzen kaum größer ist als wie bei Kaninchen 1.

b) Pferdeserum: Hochgradige Leukocytose der Gefäße des Corium und der obersten Subcutis. An der Grenze zur Hautmuskulatur starkes Ödem, welches ziemlich gleichmäßig von nicht allzureichlichen Leukocyten durchsetzt ist. Die Zahl der Leukocyten ist erheblich größer als bei Tier 1.

In der Nähe der Oberhaut ganz geringfügige Leukocytose, im übrigen auch hier wenig Leukocyten, mehr als bei Tier 1.

d) Staphylokokken: In der Umgebung der Staphylokokken ein deutlicher Leukocytenwall, wenn auch an Menge erheblich geringer als beim Vergleichstier und besonders bei Tier 1. Reichlich wandständige Leukocyten in den Gefäßen, Leukocyten diffus verteilt frei im Gewebe. Bei Gramfärbung erkennt man, daß die vorhandenen Leukocyten in großer Menge Staphylokokken gefressen haben.

Kaninchen 3 (3,4 kg).

Erhält 3,4 ccm Benzol-Olivengemisch an folgenden Tagen:

29. VI.	1. Einspritzung	Leukocyten	18 500
30. VI.	2. "	"	11 200
1. VII.	3. "	"	7 500
2. VII.	"	2 800

Mikroskopischer Befund:

- a) Terpentinöl: Die Leukocyten sind außerordentlich spärlich innerhalb wie außerhalb der Gefäße. Ihre Zahl ist geringer als bei Kaninchen 2.
- b) Pferdeserum: Starke Gewebsverquellung, spärliche Leukocyten in und außerhalb der Gefäße. Die Zahl der Leukocyten im Gewebe ist etwa gleich wie in Fall 1.
- c) Jequiritol: Befund der gleiche wie bei Kaninchen 1 und 2. Äußerst spärliche Leukocyten.
- d) Staphylokokken: Das Staphylokokkenlager ist durch einen Leukocytenwall abgegrenzt, auch hier Leukocytose mäßigen Grades, lange nicht in dem Maß wie bei dem Vergleichstier, an Quantität geringer als Kaninchen 2. Die Gramfärbung ergibt, daß die vorhandenen Leukocyten Staphylokokken reichlich phagocytiert haben.

Kaninchen 4 (2,7 kg).

Erhält 2,7 ccm Benzol-Olivenöl subcutan an folgenden Tagen:

30. VI.	1. Einspritzung	Leukocyten	12 000
1. VII.	2.	"	16 700
2. VII.	"	8 700

Mikroskopischer Befund:

- a) Terpentinöl: Die Injektion liegt offenbar höher im Corium und in den obersten Subeutisschichten. Hier findet sich eine sehr starke Leukocytose der Gefäße, sowie reichliche Leukocyten frei im Gewebe.
- b) Pferdeserum: Dichteste Leukocytose des Unterhautzellgewebes, insbesondere an der Grenze zur Hautmuskulatur; massenhaft Leukocyten in der Peripherie der Gefäße, die Gefäßwände dicht durchsetzend.
- c) Jequiritol: Der Injektionsherd liegt ganz am Rande des Präparates. Es findet sich eine geringe Leukocytose im Gewebe und in den Gefäßen.
- d) Staphylokokken: Die leukocytäre Reaktion ist annähernd in der gleichen Stärke ausgebildet wie beim Vergleichstier, jedenfalls ganz erheblich stärker als beim Kaninchen 1—3. Bei Gramfärbung reichliche Phagocytose auch in Leukozyten.

Bevor wir auf die Besprechung der Ergebnisse eingehen, sei darauf hingewiesen, daß wir uns hier nicht mit den Reaktionen am ortsständigen Zellapparat befassen wollen. Wir haben auch absichtlich keine verschiedenen Zeiten zum Ausschneiden gewählt, da wir keine zeitlichen Verhältnisse prüfen wollten. Wir schnitten alle Gewebsstücke 4 Stunden nach der Einspritzung aus, da uns aus früheren Untersuchungen bekannt war, daß wir zu dieser Zeit bei akuter Entzündung, hervorgerufen durch starke entzündliche Reize, mit großen Leukocytenmassen in Gefäßen und im Gewebe rechnen können. Und nur darauf kam es uns bei unserer Versuchsanordnung an, weil wir feststellen wollten, ob sich zahlenmäßige Vergleiche zwischen Leukocytendurchsetzung des Gewebes und der Leukocytenzahl im Blute finden. Selbstverständlich war eine exakte Zählung der Leukocyten in den Gewebsschnitten unmöglich und wurde auch gar nicht erst versucht, sondern wir waren auf die Schätzung angewiesen. Diese ist allerdings dadurch leicht, daß die Unterschiede ganz in die Augen springende sind. Um aber den subjektiven Einfluß ganz auszuschalten, wurden die Feststellungen der

Leukocytenmenge von verschiedenen Untersuchern ohne Kenntnis der Versuchsbedingungen vorgenommen. Diese deckten sich in ganz ungewöhnlich hohem Maße. Das Ergebnis dieser „blindnen“ Untersuchung ist in der folgenden kleinen Tabelle niedergelegt:

	Kan. 1	Kan. 2	Kan. 3	Kan. 4
Blutleukocyten	1800	4100	2800	8700
bei Injektion				
a)	++	++	+	+++
" " b)	+	++	+	+++
" " c)	+	+	+	++
" " d)	+	+++	++	++++

Wenn auch bei einzelnen Einspritzungen die Unterschiede, entsprechend dem geringen Unterschied zwischen den Blutleukocytenwerten, nicht sehr hochgradig sind, so geht doch aus den Versuchen eine ganz außerordentlich weitgehende Parallelität zwischen den Zahlenwerten der Leukocyten im Blute und denen im Gewebe bei den Entzündungsversuchen hervor. Berücksichtigt man noch die Tatsache, daß die einzelnen Tiere gegenüber den einzelnen eingespritzten Stoffen individuelle Reaktionsunterschiede zeigen, berücksichtigt man weiterhin die wechselnde Art und vor allem Stärke der Reize, so muß die Parallelität geradezu außerordentlich erscheinen.

Wenn man den Dingen keine Gewalt antun will, so lassen die eben besprochenen Versuche keine andere Deutung zu, als daß die bei den angewandten Reizen stürmisch einsetzende akute entzündliche Reaktion ihre Leukocyten aus der Blutbahn bezieht. So lange das strömende Blut überhaupt noch über Leukocyten verfügt, werden sie an den Ort des Entzündungsreizes festgehalten. Der Einwand, daß das Knochenmark gar nicht so schnell Leukocyten liefern könne, wie wir sie bei der akuten Entzündung im Gewebe finden, ist keineswegs stichhaltig, seitdem wir die gewaltigen Leukocytenverschiebungen kennengelernt haben, die durch geringste intracutane Einspritzungen hervorgerufen werden können. Es ist auch der Einwand abzulehnen, daß etwa das mesenchymale Gewebe genau parallel dem Leukocytenuntergang in seiner Fähigkeit, Leukocyten zu bilden, geschwächt würde. Diesen Einwand hat der eine von uns schon früher zurückgewiesen, mit der Begründung, daß ja an dem mesenchymalen Apparat die gleichen, sogar noch stärkere Veränderungen auftreten, die als Reaktion auf den Entzündungsreiz aufzufassen sind. Nur Leukocyten bilden sie nicht! Auch hier sahen wir die gleichen Reaktionen am mesenchymalen Apparat, wie sie *Gerlach*¹¹ früher beim aleukocytären Tier und an abgebundenen Gliedern beobachtet hat. So sehen wir auch in diesen Versuchen am aleukocytären Tier, insbesondere wenn wir sie mit den oben erwähnten früheren vergleichen, einen neuen Beweis dafür, daß die Leukocyten bei der akuten Entzündung dem strömenden Blute entstammen.

Fassen wir noch einmal unsere Ergebnisse zusammen, so haben uns die Nachprüfung der *v. Möllendorff'schen* Versuche als auch neue eigene Versuche am aleukocytären Tier keinerlei Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Lehre von der ortsständigen Entstehung der Leukozyten bei der akuten Entzündung geben können. Im Gegenteil, auch diese Versuche sprechen wieder, wie uns scheint, eindeutig für die *Herkunft der Leukocyten aus dem strömenden Blute und damit dem Knochenmark*. Ob und inwieweit das Mesenchym in der Lage ist, Leukocyten zu bilden, wird dadurch nicht berührt.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Möllendorff, W. v.*, Bindegewebsstudien V. Die Ableitung der entzündlichen Gewebsbilder aus einer den Bindegeweben gemeinsamen Zellbildungsfolge. *Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. B: Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat.* **6**. 1927. —
 - ² *Möllendorff, W. v.* und *M. v.*, Das Fibrocytennetz im lockern Bindegewebe; seine Wandlungsfähigkeit und Anteilnahme am Stoffwechsel. *Ebenda* **3**. 1926. —
 - ³ *Möllendorff, W. v.*, Die örtliche Zellbildung in Gefäßwänden und im Bindegewebe. *Münch. med. Wochenschr.* 1927, Nr. 4. — ⁴ *Gerlach, W.*, Zur Granulocytenfrage. *Münch. med. Wochenschr.* 1927, Nr. 34. — ⁵ *Maximow, A.*, Über undifferenzierte Blutzellen und mesenchymale Keimlagen im erwachsenen Organismus. *Klin. Wochenschr.* 1926, Nr. 47. — ⁶ *Gerlach, W.*, und *W. Finkelday*, Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. I. Die morphologisch faßbaren, biologischen Abwehrvorgänge in der Lunge normergischer und hyperergischer Tiere. *Krankheitsforschung* **4**. 1927. — ⁷ *Gerlach, W.*, Studien über hyperergische Entzündung. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **241**. 1923. — ⁸ *Töppich, G.*, Die cellulären Abwehrvorgänge in der Lunge bei Erst- und Wiederinfektionen mit Tuberkelbacillen. *Krankheitsforschung* **2**. 1925. — ⁹ *Oeller, H.*, Experimentelle Studien zur pathologischen Physiologie des Mesenchyms und seiner Stoffwechselleistungen bei Infektionen. *Krankheitsforschung* **1**. 1925. — ¹⁰ *Malyschew, B.*, Über die Rolle der Kupffer-schen Sternzellen bei aseptischer Entzündung der Leber. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **78**. 1927. — ¹¹ *Gerlach, W.*, Neue Versuche über hyperergische Entzündung. *Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges.*, Würzburg 1925. — ¹² *Rössle, R.*, *Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges.* 1926 (Disk.-Bemerkung). — ¹³ *Rössle, Klinge* und *Werhemann*, Das Überleben menschlicher Organe. *Handb. d. biol. Arbeitsmethoden von Abderhalden*. Abt. VIII, Teil I/II. 1927.
-