

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

## Versuche über die örtliche Entstehung von Blut- und Entzündungszellen.

Von

Priv.-Doz. Dr. Martin Silberberg und Dr. Gerhard Orzechowski.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. März 1928.)

### Inhaltsverzeichnis.

- A. Fragestellung (S. 290).
- B. Versuche über die örtliche Entstehung von Blut- und Entzündungszellen (S. 292).
  - I. Untersuchungen über die Entwicklung des Blutes (S. 292).
    - 1. Schrifttumsübersicht (S. 292).
    - 2. Eigene Versuche (S. 295).
      - a) Methodik (S. 295).
        - $\alpha$ ) Beim Huhn (S. 295).
        - $\beta$ ) Beim Kaninchen (S. 296).
      - b) Beobachtungen (S. 296).
        - $\alpha$ ) Beim Vogel (S. 296).
        - $\beta$ ) Beim Säugetier (S. 300).
      - c) Beurteilung (S. 301).
  - II. Versuche über die Weiterentwicklung der Blutzellen am ausgepflanzten embryonalen Gewebe mit besonderer Berücksichtigung von Auftreten und Herkunft der Makrophagen (S. 303).
    - 1. Quellenübersicht (S. 303).
    - 2. Versuche (S. 304).
      - a) Allgemeiner Teil (S. 304).
      - b) Methodik (S. 305).
      - c) Auspflanzungsversuche (S. 306).
        - $\alpha$ ) Explantation von Lebergewebe (S. 306).
        - $\beta$ ) Explantat von Milzgewebe (S. 308).
        - $\gamma$ ) Gefäßauspflanzung (S. 308).
        - $\delta$ ) Vergleichsversuche (S. 309).
      - d) Ergebnisse (S. 309).
- III. Entzündungsversuche in vitro am blutbereitenden Gewebe (S. 311).
  - 1. Literaturverzeichnis (S. 311).
  - 2. Eigene Versuche (S. 314).
    - a) Versuchsanordnung (S. 314).
    - b) Versuchsniederschriften (S. 315).
      - $\alpha$ ) Vergleichsversuche (S. 315).
      - $\beta$ ) Entzündliche Reizung von Milzgewebeskulturen (S. 315).
      - $\gamma$ ) Knochenmarkskulturen (S. 318).
  - 3. Folgerungen (S. 319).
- C. Schlußzusammenfassung (S. 321).

### A. Fragestellung.

Die alten Streitfragen über die Herkunft der farblosen Blutkörperchen und der Zellen der entzündlichen Ausschwitzung sind durch die neuesten fortlaufenden Untersuchungen von v. Möllendorff wiederum in den Vordergrund der Beachtung der Biologie und der allgemeinen Pathologie getreten. Es handelt sich darum, festzustellen, ob überhaupt und inwieweit das Bindegewebe zur Lieferung von Entzündungszellen befähigt ist, unabhängig von den Zellen des Blutes und ohne Beteiligung der blutbereitenden Organe. Bei allen diesbezüglichen Untersuchungen ist als selbstverständliche Forderung anzunehmen, daß Blut und Bindegewebe etwas Einheitliches darstellen und bei diesen Fragen gemeinsam betrachtet werden müssen. Die Abstammung von Blut- und Bindegewebe gemeinsam aus dem Mesenchym ist an sich eine Stütze für diese Anschauung, ganz abgesehen von den vielfachen Verbindungen zwischen Blut und Bindegewebe. Schon hieraus ergibt sich, wie schwierig es ist, eine Entstehung von Entzündungszellen an Ort und Stelle unabhängig von den Zellen des Blutes zu beweisen.

Die Lehre von der Fortentwicklungsfähigkeit der Leukocyten zu Lymphocyten, Riesenzellen und Fibroblasten, die ursprünglich durch Ziegler auf Grund seiner klassischen Glaskammerversuche vertreten wurde, gilt in ihrer Form heute als längst überwunden.

Nach den grundlegenden Untersuchungen von Marchand, Lubarsch, Aschoff, Maximow und ihren Schulen hat man gelernt, immer mehr das Augenmerk auf die Uferzellen des Blutes, ihr Schicksal bei entzündlichen Vorgängen und ihre weiteren Entwicklungsmöglichkeiten zu richten. Aus dem umfangreichen, kaum übersehbaren Schrifttum sei betreffs dieser Fragen, abgesehen von der Fülle von ausgezeichneten Einzelarbeiten, auf die kritisch zusammenfassenden Darstellungen u. a. von Marchand, Lubarsch, Rössle, Maximow und Herzog verwiesen. Daß diesen Uferzellen eine wesentliche Bedeutung beim biologischen und pathologischen Geschehen im Körper zukommt, dürfte heute wohl von niemandem mehr ernstlich in Zweifel gezogen werden. Es handelt sich vielmehr bei allen diesen Fragen lediglich darum, festzulegen, einmal, welchen Anteil diese Zellen im einzelnen an den reaktiven Vorgängen nehmen, und zweitens woher sie stammen. Das gleiche gilt auch für die übrigen farblosen Blutzellen.

Die Versuche am leukocytenfreien Tier haben Beweise dafür erbracht, daß die überragende Stellung bei den Zellen der entzündlichen Ausschwitzung den gelapptkernigen Leukocyten zukommt. Weiterhin ist es durch wiederholte Untersuchungen festgestellt worden, daß die Lymphocyten die Auswanderung der Leukocyten begleiten. Ja es gibt sogar akute entzündliche Vorgänge, bei denen die Lymphocytenformen unter den Zellen der Ausschwitzung überwiegen können, Tatsachen, welche

heute als feststehend anzusehen sind. Ebenso ist es durch Versuche sichergestellt und durch Arbeiten aus der neuesten Zeit immer mehr festgelegt worden, welche Bedeutung den Uferzellen und ihren Abkömmlingen, den Monocyten, bei den Abwehrmaßnahmen des Körpers zukommt. Freilich hat man hierbei gelernt, die Rollen gerade dieser histiocytären Wanderzellen auf das ihnen zukommende Maß hinsichtlich ihrer Fähigkeit farblose Blutzellen zu bilden, zu beschränken, andererseits die Bedeutung dieser Zellen hinsichtlich ihrer Tätigkeit gebührend zu würdigen. Die Frage, woher die farblosen Blutzellen geliefert werden, ist neuerdings durch die Untersuchungen von *v. Möllendorff* wieder in den Mittelpunkt der Forschung gerückt.

Schon früher wollte *Grawitz* und seine Schule die örtliche Entstehung von farblosen Blutkörperchen außerhalb der Gefäßbahnen und blutbereitenden Gewebe im Gegensatz zur Lehre *Cohnheims* anerkannt wissen. Und er glaubte Beweise dafür erbringen zu können, daß aus den Schlummerzellen beim Abbau von fibroelastischen Fasern Rundzellen und alle möglichen Formen von Blutzellen entstehen. Diese Lehre in ihrer phantastischen Form ist mit aller Entschiedenheit von *Marchand*, *Orth* und *Lubarsch* zurückgewiesen und in die richtige Bahn gelenkt worden. Dabei wurde das Hauptaugenmerk in dieser Fragestellung auf die Uferzellen gerichtet.

Ebenfalls auf eine örtliche Entstehung der farblosen Blut- und Entzündungszellen laufen die bekannten systematischen Untersuchungen von *v. Möllendorff* hinaus, indem er den Nachweis dafür erbracht zu haben glaubt, daß diese Zellen sich aus dem überall vorhandenen Fibrocytennetz heraus entwickeln. Und zwar sollen diese Zellen nicht nur vereinzelt an Ort und Stelle gebildet werden, sondern in Menge aus den Fibrocyten entstehen. Voraussetzung für alle diese Untersuchungen und Lehren ist, daß bei völliger Gleichheit der Gestalt und Aufgabe Zellen des Gewebes und des Blutes einander gleichgesetzt werden können. Diese Forderung gilt solange, als unsere Erkenntnis keine anderen Unterscheidungsmerkmale bezüglich der Zellen des Blutes und des Gewebes sieht. Bei der Frage, ob es erlaubt ist, Zellen bei biologischer und morphologischer Gleichheit einander gleichzusetzen, bedeutet die Endothelfrage einen Prüfstein. Es scheint doch aus den Ergebnissen der Pathologie nicht so ohne weiteres klar, ob das, was von uns als Endothel gesehen wird, stets die Leistungen und andererseits auch nur die Aufgaben des Endothels hat. Es ist eine schwierig zu klärende Frage, warum dann Endotheliome mit Blutbildung so selten sind.

Selbstverständlich stehen die angeschnittenen Fragen sämtlich in engstem Zusammenhang mit der Entwicklungsgeschichte des Blutes überhaupt, einer Frage, die auch heute noch nicht restlos geklärt ist und je nach ihrer Beantwortung zu den verschiedensten Lehren geführt hat. Auf diese Weise werden Untersuchungen

und Anschauungen über die Entwicklung des Blutes und die weiteren Entwicklungsmöglichkeiten der Blutzellen zur Vorbedingung für die Beurteilung des krankhaften Geschehens und somit die Standpunkte in der Pathologie. Und so haben wie auch sonst in der Forschung häufig Erkenntnisse am kranken Körper gerade in diesen Fragen grundsätzliche Fortschritte für die normale Anatomie und Entwicklungsgeschichte gebracht.

Weiterhin muß folgender Erwartung Ausdruck gegeben werden: können sich örtlich farblose Blutzellen überhaupt oder in nennenswerter Weise bilden, so ist es anzunehmen, daß auf entzündliche Reize eine Lieferung von Blut- und Entzündungszellen aus den retikulierten mesenchymalen Geweben erfolgen kann. Ein gegebenes Beispiel für eine derartige Versuchsanordnung bietet neben anderen vorzüglich das lymphatische Gewebe. Für Versuche in dieser Richtung ist die Auspflanzung von Gewebsstücken und deren Beobachtung *in vitro* ein ausgezeichnet geeignetes Hilfsmittel, um weiteren Einblick in diese Grundfragen zu gewinnen.

Besitzt das retikulierte Gewebe (Fibrocytennetz) die Fähigkeit zur Lieferung von Exsudatzellen, so muß diese Eigenschaft deutlich werden bei der entzündlichen Reizung von Gewebsstückchen in erster Linie blutbereitender Organe und es müßte, wie schon angedeutet, nachgeprüft werden, wie das lymphatische Gewebe sich entzündlichen Reizen gegenüber verhält, und ob es in seinem Verhalten myeloischem Gewebe gegenüber Unterschiede aufweist.

Insbesondere sollte weiterhin darauf geachtet werden, bis wieweit eine Weiterentwicklung des blutbereitenden, embryonalen Gewebes *in vitro* zu verfolgen ist, und ob es möglich ist, Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob überhaupt und zu welchem Zeitpunkt der Entwicklung makrophage Zellen im Körper auftreten, welche Zellen dazu befähigt sind, beim Embryo als Freßzellen tätig zu sein. Denn gerade diese Fähigkeit ist ein Hauptkennzeichen der Histiocyten.

Es ergab sich somit zwanglos folgende Fragestellung für die im einzelnen mitzuteilenden Untersuchungen:

1. Untersuchungen über die Entwicklung des Blutes.
2. Versuche über die Weiterentwicklung der Blutzellen am ausgepflanzten embryonalen Gewebe mit besonderer Berücksichtigung von Auftreten und Herkunft der Makrophagen.
3. Entzündungsversuche am blutbereitenden Gewebe *in vitro*.

## **B. Versuche über die örtliche Entstehung von Blut- und Entzündungszellen.**

### **I. Untersuchungen über die Entwicklung des Blutes.**

#### **1. Schrifttumsübersicht.**

Die Entwicklungsgeschichte des Blutes ist eine der schwierigsten und strittigsten Grundfragen der vergleichenden Biologie schon deshalb,

weil genaue fortlaufende Beobachtungen mit großen methodologischen Schwierigkeiten verknüpft sind. Häufig sind durch Feststellungen am kranken Körper wichtige Aufschlüsse und weitere Anregung für die normalen Verhältnisse geschaffen worden. Die Ansichten über die Entwicklung des Blutes gehen weit auseinander. Zum Teil sind die Auffassungen zu gegensätzlichen Lehren ausgebaut worden, welche sich scharf bekämpfen, zum Teil suchen sie die einander entgegenstehenden Anschauungen zu überbrücken. Gegenüber den früheren Lehren von der entodermalen Entstehung der Blutkörperchen ist man neuerdings einigermaßen darüber einig geworden, die Blutzellen aus dem Mesenchym (Mesoblast) herzuleiten. Wie aber die Entwicklung der Gefäßwandzellen und der ersten Blutzellen aus dem Mesenchym heraus erfolgt, welche Zellen die ersten Stammzellen des Blutes sind, und welche Entwicklungsmöglichkeiten diese in sich tragen, ist auf Grund mühevollster Untersuchungen Gegenstand begründeter Theorien geworden. Freilich mußten die Unterlagen für manche Lehren bei näherer Prüfung als unzureichend begründet oder falsch gedeutet angezweifelt werden.

Die verschiedenen Anschauungen in der Entwicklungsgeschichte des Blutes sind in der Hauptsache mit den Untersuchungen und Namen von *van der Stricht*, *Marchand*, *Saxer*, *Schridde*, *Maximow*, *Dantschakoff* und *Minot* verknüpft. In den ausführlichen Übersichten dieser Forscher finden sich kritische Quellenangaben über die einschlägigen Streitfragen.

Nach der wohl allgemein herrschenden Lehre (*Hertwig*, *Minot*) sollen Zellen aus dem Mesenchym entstehen, die sich meistens in spindelförmiger Form in Ketten nebeneinander legen, aussprossen und zur Anlage der sog. Gefäßinseln führen (area vasculosa, Gefäßhof). Ob die Blutzellen sich vom Gefäßendothel ableiten (*Schridde*) oder aus dem Mesenchym selbst stammen, ist nicht festgelegt. Es muß erst festgestellt werden, ob die ersten Blutzellen aus dem Mesenchym auswandern (*Saxer*, *Maximow*) oder ob sie in das Mesenchym hineinwandern (*Minot*). Die Mehrzahl der Forscher steht jetzt auf dem Standpunkt, daß die Blutzellen sich aus dem Mesenchym heraus entwickeln. Wie bei den Gefäßinseln sollen sich die ersten Blutzellen nach den Untersuchungen von *Dantschakoff* in Blutinseln anordnen und aus dem Zellverbände sich lösen. Jetzt erst beginnt die fortschreitende Differenzierung. *Maximow* ist es zu verdanken, daß weitere Einblicke in die Entwicklung der farblosen Blutzellen gewonnen wurden. Nach seinen Untersuchungen soll frühzeitig eine Scheidung zwischen den ersten Blutbildungszellen in gefärbte und ungefärbte eintreten. Bei den Vögeln geht nach den Arbeiten von *Dantschakoff* die Entstehung von roten und farblosen Blutkörperchen gesondert vorstatten in der Weise, daß alle Blutbildungszellen innerhalb der Gefäße zu Stammzellen der roten Blutkörperchen werden, während die eigentliche Entwicklung der weißen außerhalb der Gefäße erfolgen soll. *Maxi-*

*mow* stellte für das Säugetier die Lehre auf, daß die ersten Blutzellen nicht nur Mutterzellen der roten, sondern auch der farblosen Blutzellen sind. Ein Teil dieser ersten Blutkörperchen soll imstande sein, Hämoglobin aufzunehmen, während der kleinere Teil farbstofffrei bleibt. Alle primitiven Blutzellen sind zu amöboider Beweglichkeit befähigt, die ersten farblosen Stammzellen haben basophile Neigung, der Kern hat Nucleolen und ähnelt in jeder Beziehung dem späteren Lymphocytentypus.

*Timofejewski* behauptet auf Grund seiner Auspflanzungsversuche mit Myeloblasten, daß die erste Stammzelle der farblosen Blutzellen der Myeloblast sei.

Es gelang nicht, Beweise für eine frühzeitige Trennung in der Entwicklung der farblosen Blutstämme im Sinne *Ehrlichs* zu erbringen.

*Minot* nimmt auf Grund eigener Untersuchungen und aus dem Schrifttum heraus eine neue Bezeichnung vor. Er benennt die anfangs gleichartigen, ersten „primitiven Blutzellen“ „primitive *Mesamöboide*“. Sie sollen frühzeitig aus der Gefäßbahn auswandern, sich fortgesetzt teilen und kleiner werden. Der Kern ist meist groß. Diese Zellen sind weitgehend den indifferenten Wanderzellen *Saxers* ähnlich, vielleicht sogar diesen gleichzustellen. Jedenfalls entstehen nach *Minot* und *Maximow* die roten und weißen Blutzellen aus einer Stammzelle.

Hiermit taucht im Schrifttum die Frage der Wanderzellen des Gewebes auf. Es handelt sich um die grundsätzliche Fragestellung: entstehen diese Zellen an Ort und Stelle aus den mesenchymalen Geweben oder liegen eingewanderte Zellen vor? Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß diese Zellen eingewandert sind. Diese Frage ist nur im Zusammenhang mit der Herkunft der primitiven mesamöboiden Zellen zu lösen. Nach *Minot* sprechen die Verhältnisse zugunsten der Annahme, daß sämtliche freie Zellen aus den Gefäßen in das Mesenchym wandern, daß es eine fortschreitende Entwicklung im Mesenchym selbst nicht gibt. Allerdings gibt er selbst zu, daß diese Behauptung nicht einer völligen Verneinung der Möglichkeit einer fortschreitenden Entwicklung im Mesenchym gleichkommen soll. Außerdem bemerkt er im Gegensatz zu *Maximow* und seiner Schule, daß er niemals eine Umwandlung von Mesenchymzellen in freie Wanderzellen hat beobachten können.

*Maximow* sucht immer wieder die Entstehung von Wanderzellen aus Mesenchymzellen zu beweisen und bringt Stützen für die Anschauung, daß sich Mesenchymzellen zu Stammzellen des Blutes entwickeln können. Es sei an seine Untersuchungen über die Entstehung von Knochenmarkgewebe in fremden Organen erinnert. Natürlich nimmt er an, daß sich aus mesenchymalen „Lymphocyten“ sämtliche Markzellen entwickeln, ganz unabhängig von den blutbereitenden Geweben.

Was die Bildung von Blutzellen aus dem Gefäßendothel (*Schridde*) anlangt, so könnten die Gefäßwandzellen ganz allgemein als Zellen meso-

blastisch-mesenchymalen Ursprungs ebenfalls die Fähigkeit Blutzellen zu bilden, besitzen. Die Mehrzahl der führenden Forscher vertritt den Standpunkt, daß die primären Blutzellen ihre Bildungsstätte im Mesenchym besitzen und sich nicht in der Hauptsache vom Gefäßendothel herleiten; freilich kann grundsätzlich wohl auch das Endothel in Anbetracht seiner mesenchymalen Entstehung auch einmal Blutzellen bilden; ebenso können die mesenchymalen Keimlager besonders im Verlaufe der Gefäße mit ihren günstigsten Lebensbedingungen Blutzellen liefern. Diese Vorstellungen haben die Voraussetzungen für die Lehren von den Adventitialzellen (*Marchand-Herzog*) und den Uferzellen (*Lubarsch*) gebildet. Diese Gesichtspunkte sind als Arbeitsgrundlage für alle Forscher maßgebend gewesen, die die örtliche Entstehung von Blutzellen beweisen wollen. Daß dem Angioblasten den Blutzellen gegenüber eine große Selbständigkeit unter normalen und krankhaften Verhältnissen zukommt, ist aus Erfahrung der pathologischen Anatomie eine allgemein anerkannte Tatsache. Ob aber trotz alledem Blut, Gefäßendothel und perivaskuläres Gewebe ohne weiteres miteinander gleichgesetzt werden können (*Maximow*), bedarf noch weiterer Aufklärung.

Bei einer kritischen Übersicht über die eben angedeuteten Streitfragen ergibt sich also, daß folgende Fragen noch der endgültigen Lösung bedürfen:

1. Welches sind die ersten Stammzellen des Blutes?
2. Woher stammen sie?
2. Wie entwickeln sie sich weiter?
4. Welche Bedeutung kommt dem Gefäßendothel für die Lieferung von Blutzellen zu?

## 2. Eigene Untersuchungen.

### a) Methodik.

#### α) *Beim Huhn.*

Zur Beobachtung der Entwicklung der ersten Gefäßanlagen wurden, soweit dies technisch möglich war, die Keimscheiben von Hühnerembryonen verwandt. Die Eier wurden im ganzen mit 10% Formalin gehärtet. Dabei erschien es gut, das Formalin etwas länger einwirken zu lassen, als es bei dem dünnen Objekt an sich notwendig gewesen wäre. Es stellte sich nämlich heraus, daß der Keimteil dann leichter abzupräparieren war und besser von Dotteranteilen befreit werden konnte. Es hat sich uns als brauchbar erwiesen, die Objekte über Nacht in der fixierenden Lösung stehen zu lassen. Darauf ließ sich die Keimscheibe leicht mit einer kleinen Schere umschneiden und mit einem Metallspatel abheben. Von da brachten wir sie in Wasser, unter vorsichtigem Bewegen mit einer kleinen spitzen Pinzette unschwere Entfernung der glashellen leicht knitternden Dotterhaut. Die ganz jungen Keimscheiben wurden nun zunächst in ein Gemisch von Alkohol und Äther zu gleichen Teilen gebracht, um die fettigen, die Sicht erschwerenden Substanzen des Dotters zu entfernen. Zum Schluß erfolgte die panoptische Färbung nach *Pappenheim*. Vorfärbung 8—20 Minuten mit *May-Grünwald*, in der *Giemsa*-Verdünnung über Nacht. In späteren Stadien hatte die Gefäßanlage

bereits den ganzen Dotter umwachsen, außerdem hatte sie eine Dicke angenommen, die es unmöglich machte, sie unverändert zu verarbeiten. Daher wurden die Embryonen, die an Größe ebenfalls erheblich zugenommen hatten, herauspräpariert, gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Färbung erfolgte nach den Vorschriften von *Pappenheim*.

### β) *Beim Kaninchen.*

Die Methodik der Gewinnung möglichst junger Embryonen mußte beim Säugetier naturgemäß eine andere sein. Nach Eröffnung der Bauchhöhle ließ sich der gravide Uterus mit seinen charakteristischen, rosenkranzartigen Auftreibungen leicht finden. Ein Horn des schwangeren Uterus wurde an der Stelle des Abganges von dem Scheidenoberteil mit langer Klemme gefaßt. Dann wurde durch aneinandergelegte Umstechungen die Blutzufuhr abgesperrt, das Uterushorn abgetragen und die Stümpfe peritonealisiert, Verschluß der Bauchdecken. Wir erreichten in allen Fällen das Austragen der Früchte im anderen Uterushorn. Der Gebärakt verlief anscheinend normal.

Hierauf Eröffnung der Fruchtblasen, Härtung der Embryonen den einzelnen Färbungen entsprechend, Einbettung in Paraffin; Verarbeitung in Serienschritten; bevorzugte Färbung: panoptisch nach *Pappenheim*.

### b) *Versuche.*

#### α) *Vogel (Huhn).*

Was die allgemeine Entwicklung des Hühnerembryos anlangt, so sieht man nach Ablauf des ersten Bebrütungstages einen kaum linsengroßen weißlichen Fleck, aus dem später die Keimscheibe entsteht. Einzelheiten lassen sich im Anfange nicht erkennen, auch nicht mit Hilfe der gebräuchlichen Binocularlupen. Erschwert wird die Untersuchung derart kleiner Keimscheiben durch die Unmöglichkeit, sie abzupräparieren und auf diese Weise einer Untersuchung mit stärkeren optischen Systemen zugänglich zu machen. Am Ende des zweiten Bebrütungstages gelingt es im allgemeinen, die erste Gefäßanlage in Form von wabigen Aufhellungen im Gefäßhof festzustellen. Nach kurzer Zeit d. h. meistens im Verlaufe des dritten Bebrütungstages beginnt gewöhnlich im äußeren Rande die Bildung von Blut sichtbar zu werden, kenntlich an dem Auftreten kleiner, kommaförmiger Gebilde von intensiv roter Farbe. An den nächsten Tagen kann man strahliges Auftreten von roten Farbstoffstrichen durch die Gebiete der schon anfangs festgestellten wabigen Aufhellungen verfolgen. Diese roten Striche hatten zunächst höchstens die Dicke eines feinsten Fadens. Allmählich wurden sie dicker, mündeten sichtbar in die Mitte des Embryos (Herzanlage) und bildeten ein zusammenhängendes Netz. Am 5. Tage konnte bereits mit unbewaffnetem Auge deutliche Schlagfolge der Herzanlage beobachtet werden.

Diese Stufen der Entwicklung wurden im einzelnen an Keimscheiben, die nach obiger Methode hergestellt waren, mikroskopisch untersucht. Bemerkt sei, daß es unter Umständen kaum möglich ist, das Alter einer Keimscheibe lediglich nach der Zeit der Bebrütung festzulegen, da die Eier sehr ungleichmäßige Fortschritte unter der Bebrütung machen.



Die folgende Abbildung (Abb. 1) stammt von der Keimscheibe eines 48 Stunden lang bebrüteten Hühnereies:

Man sieht in der Mitte den Embryo mit Kopf- und Schwanzanlage, Neuralrohr und 12 Urwirbeln, um den Kopf- und die Urwirbel herum die area pellucida, darum angeordnet die area opaca. In dieser stellt man schon bei Lupenvergrößerung Andeutung von kleinen, zum Teil mit stark blaugefärbten Zellen erfüllten Hohlräumen, fest. Ein großer Teil der Hohlräume enthält zu der Zeit noch keine Zellen. Ganz beson-

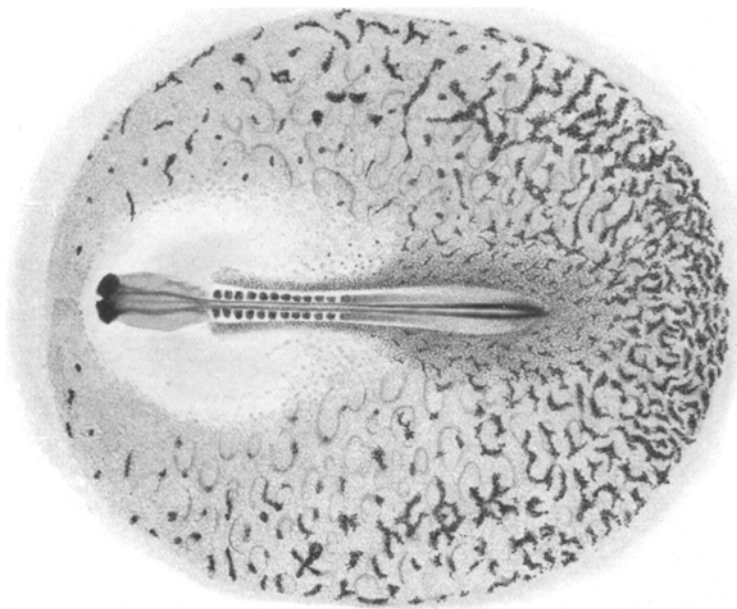


Abb. 1. *Keimscheibe* eines *Hühnerembryos* nach 48stündiger Bebrütung: Blutinseln, Gefäßinseln, in der Mitte der Embryo. Färbung: panoptisch nach *Pappenheim*. Darstellung: einfarbig. Seibert: Lupe 0, Ok. 10× periskop.

ders starke Zellansammlungen im Gebiete des Schwanzteiles des Embryos. Hier handelt es sich um vom Mesoderm ausstrahlende Wachstumszüge von Mesenchymzellen.

Die Betrachtung bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 2) zeigt gegen den Dotter vorgewachsene schmale, spindlige Zellen, die die stehengebliebenen Dotterpfeiler umspannen und die Wandung eines in sich geschlossenen Systems von Hohlräumen darstellen. In den Hohlräumen in Haufen beieinander liegende bläulich gefärbte Zellen. Die Hauptmasse dieser Zellen macht ein heller, sehr großer Kern aus, der von basophilem, stark blau gefärbtem Protoplasmasaum gleichmäßig umgrenzt ist. Betrachtet man eine solche Zellinsel bei stärkster Vergrößerung (Abb. 3), so werden

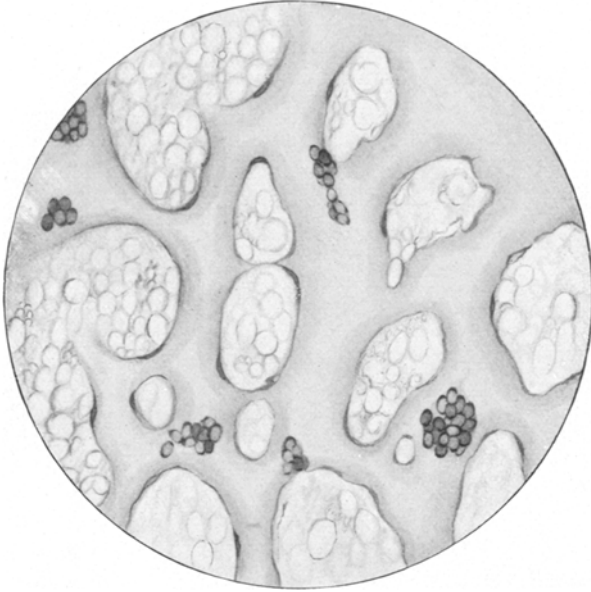


Abb. 2. Keimscheibe eines Hühnerembryos nach 48stündiger Bebrütung. In den mit Endothel ausgekleideten Gefäßen finden sich Blutinseln. Färbung: panoptisch nach Pappenheim. Darstellung: einfarbig. Seibert: Obj.  $5\frac{1}{2}$  mm, Ok.  $10\times$  periskop.

die feineren Einzelheiten des Baues sichtbar: der Kern besteht aus einer hellen, blassen, eigentümlich strukturlosen Kernsubstanz, die nur von einem fädigen Chromatingerüst durchzogen wird und bei etwas weiter fortgeschrittenem Alter der Bebrütung wie im vorliegenden Falle nach 54 Stunden zum Teil einen etwas rötlicheren Farbton des Kernes anzunehmen beginnt. Das Protoplasma ist auch hier stark blau gefärbt.

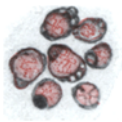


Abb. 3. Präparat aus einer Keimscheibe eines Hühnerembryos im Ausschnitt. 54 Stunden bebrütet. Färbung: panoptisch nach Pappenheim. Eine Blutinsel aus primitiven mesamöboiden Zellen in beginnender Differenzierung zu primären Erythroblasten. Seibert: homogene Öl-Imm.  $\frac{3}{12}$  mm, Ok.  $10\times$  periskop.

Bei den ersten untersuchten Stadien sieht man nur diese blau bis leicht violett gefärbten Zellen, die keinerlei Unterschiede untereinander aufweisen. Bei fortschreitender Entwicklung nimmt ein Teil dieser eben beschriebenen Zellen dabei einen, wie eben mitgeteilt, mehr roten Farbton an. In diesen Stadien (3.—4. Tag der Bebrütung) sieht man in aufgelockertem Dottermaterial neben den eben geschilderten blauen und leicht rötlichen Zellen stark rote liegen, insgesamt von spindligen Zellen vom obig beschriebenem Typus eingerahmt (Abb. 4).

Die roten Zellen nehmen allmählich immer mehr an Zahl zu und unterscheiden sich vorläufig nur in der Färbung von den ersten zelligen

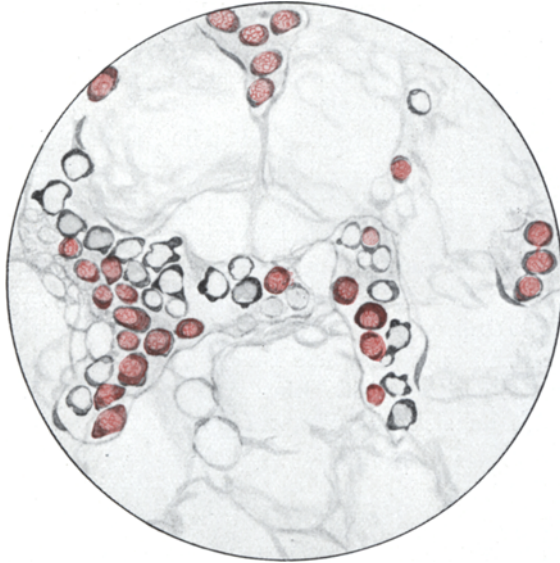


Abb. 4. Aus einer Keimscheibe eines Hühnerembryos am Ende des 3. Bebrütungstages. In den Gefäßen: primitive Mesamöboide, primäre Erythroblasten. Färbung: panoptisch nach Pappenheim. Seibert: homogene Öl-Imm.  $\frac{1}{12}$  mm, Ok.  $10\times$  periskop.

Gebilden. Die meisten von den blau gebliebenen Zellen zeigen klumpige Ausbuchtungen ihres stark basophilen Protoplasmas.

Zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung kann man kleinste Gefäße aus der Keimscheibe herausgreifen und gesondert genauestens betrachten (Abb. 5).

Man findet alle notwendigen Kennzeichen der Capillare bereits ausgeprägt: die Wand durch eine einschichtige Lage von blassen, großen spindelförmigen Zellen gebildet, in der Lichtung die schon geschilderten 2 Arten von Blutkörperchen: vornehmlich rote Blutzellen, daneben blaufärbte, die bis auf die eigentümlichen plumpen Fortsätze ihres Protoplasmas an die ersten Blutzellen des Hühnerembryos erinnern (5. Tag der Bebrütung). Im Bau auch hier noch keine wesentlichen Unterschiede zwischen rot- und blau-

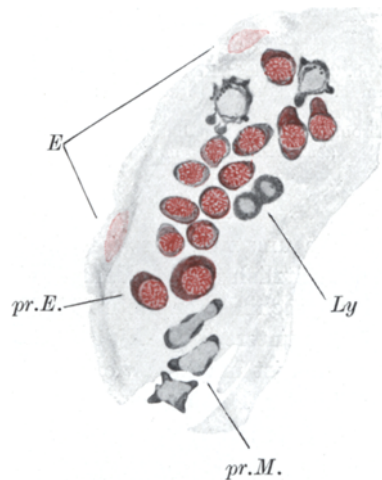


Abb. 5. Aus einer Keimscheibe eines Hühnerembryos am 5. Bebrütungstage. Neben primitiven Mesamöboiden und primären Erythroblasten beginnende Differenzierung lymphatischer Zellen. Färbung: panoptisch nach Pappenheim. Seibert: homogene Öl-Imm.  $\frac{1}{12}$  mm, Ok.  $10\times$  periskop. E = Endothelzellen der Gefäße, pr.M. = primitive Mesamöboide, pr.E. = primäre Erythroblasten, Ly = beginnende „Lymphocyten“-differenzierung.

gefärbten (lymphoiden) Zellen. Doch weichen einige dieser Zellen insofern ab, als sie nicht mehr die Protoplasmafortsätze aufweisen, sondern einen gleichmäßigen Protoplasmasaum zeigen und lymphocytären Zellformen durchaus ähnlich werden.

Daneben (Abb. 6) zahlreiche rote Zellen im Zustande der mitotischen Kernteilung.

Neben den laufenden Reihen der nach *Pappenheim* panoptisch gefärbten Präparate wurden dauernd Vergleichspräparate auf Oxydase-Fermente untersucht, um zu prüfen, zu welchem Zeitpunkt dieses wesentliche, beweisende Merkmal der myeloischen Stammreihe auftritt. (Fixierung nach *Orth* oder Formalin mit Zusatz von Karlsbader Salz.)

Nun hat allerdings das normale Blut erwachsener Hühner erheblich weniger Oxydase-positive weiße Blutkörperchen als das Säugetier, da das Hühnerblut an sich ein stärkeres Überwiegen der Oxydase-nega-

tiven lymphatischen Zellen zeigt (bis zu 75%). Es konnte bei möglichst genauer Untersuchung ganzer Keimscheiben nie die Oxydasereaktion in den früheren Stadien als positiv festgestellt werden. Erst am 13. Tage der Bebrütung wurde an Reihenschnitten das Positivwerden der Oxydase-reaktion vereinzelt beobachtet.

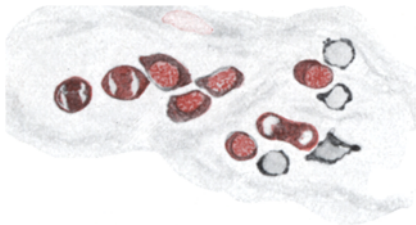


Abb. 6. Aus einer Keimscheibe eines Hühnerembryos am 5. Bebrütungstage. Färbung: panoptisch nach *Pappenheim*. Primitive Mesamöboide, primäre Erythroblasten mit Kernteilungsfiguren. Seibert: homogene Öl-Imm.  $\frac{1}{12}$  mm, Ok. 10 $\times$ periskop.

### *β) Säugetier (Kaninchen).*

Um uns zu vergewissern, ob die Blutbildung beim Säugetier etwa grundsätzlich andere Bahnen einschlägt als beim Vogel, haben wir mit oben geschilderter Methodik Embryonen von etwa 6 Tagen Alter zunächst untersucht. Eine genaue Altersbezeichnung von Säugetierembryonen ist noch schwieriger als beim Vogel, da man ja über den Zeitpunkt der Befruchtung völlig im unklaren ist.

Bei derartigen Embryonen konnte man an Reihenschnitten bezüglich der Stammzellen keine wesentlichen Abweichungen gegenüber den Befunden beim Vogel rein morphologisch jedenfalls feststellen. Es sei dabei gleich erwähnt, daß wir derartig lückenlose Reihen wie beim Huhn aus den oben besprochenen Gründen unmöglich untersuchen konnten. Denn erst am 6. Tage waren die Ergebnisse der Entwicklung mit unserer Methodik einigermaßen einer systematischen Untersuchung zugänglich.

Bei Embryonen in diesen Stufen der Entwicklung erkennt man Zellen (Abb. 7), die in der Form den primitiven Mesamöboiden beim Vogel

ähneln. Allerdings sieht man bei diesen Embryonen vereinzelt weitere Differenzierung nach der roten und weißen Reihe; nach der weißen zeigen sie ein blaßblaues Protoplasma und einen stark blauen Kern, welcher deutlich Vakuolen aufweist (Schnittpräparat). Es ist aber trotz aller histologischen Kennzeichen nicht möglich, zu entscheiden, welcher Reihe von farblosen Blutzellen diese Zellen angehören (Lymphoblast oder Myeloblast). Die Oxydasereaktion fiel an Schnitten ähnlicher Entwicklungsstufen immer negativ aus. Es besteht somit kein Grund zur Annahme einer frühzeitigen Trennung myeloischer Zellen. Somit dürfte es sich der allergrößten Wahrscheinlichkeit nach um Lymphoblasten handeln als Zeichen einsetzender fortschreitender Differenzierung der lymphatischen Zellreihe.

### c) Beurteilung.

Diese orientierenden embryologischen Untersuchungen haben gezeigt, daß die ersten Stammzellen des Blutes beim Huhn schon sehr frühzeitig auftreten nämlich am 2. Bebrütungstage. Die zuerst sämtlich farblosen Blutzellen ähneln in ihrem Bau durchaus den Zellen, die *Minot* als primitive Mesamöboide beschreibt und abbildet. Die primären Blutzellen liegen in Inseln beieinander und lösen sich im Verlauf der Entwicklung in einzelne Zellen auf. Zu gleicher Zeit und unabhängig von den ersten Blutzellansammlungen (Blutinsekeln) geht die Entwicklung der ersten Gefäßanlagen (Gefäßinseln) vonstatten. Die Gefäßentwicklung geht folglich zu der Blutentwicklung parallel. Die Gefäßschläuche sind mit schmalen Endothelzellen ausgekleidet. Es konnte nie mit Sicherheit festgestellt werden, daß diese Endothelzellen sich ablösen und Blutzellen bilden (*Schridde*). Mithin sind Blut- und Endothelzellen Geschwisterzellen mesenchymalen Ursprungs. Viele primitive Blutzellen beladen sich aus dem Inselverbande losgelöst, zum weitaus größten Teile allmählich mit rotem Blutfarbstoff. Dabei ist es immer aufgefallen, daß die unvermeidlich mitgefärbten Dotterkugeln bei der Giemsaefärbung den gleichen roten Farbton annehmen. An sich ist es eine zwingende Annahme, daß das Hämoglobin, mit dem sich diese Zellen beladen, aus den eisenhaltigen Dotterbestandteilen herausgebildet wird. Vielleicht ist die Rotfärbung, die immer wieder beobachtet werden kann, ein färberischer Hinweis hierfür.

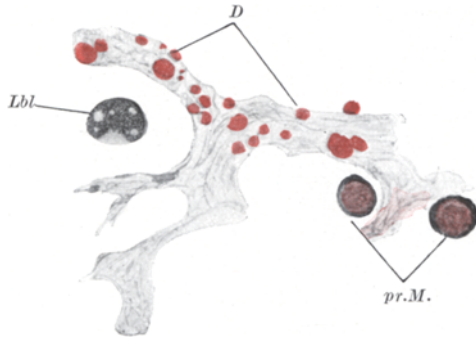


Abb. 7. Schnittpräparat von einem etwa 6tägigen Kaninchenembryo. Färbung: panoptisch nach Pappenheim. D = Dotter, pr.M. = primitive Mesamöboide, Lbl = Lymphoblasten (?) differenzierung. Primitive Mesamöboide in beginnender Differenzierung. Seibert: homogene Öl-Imm.  $\frac{1}{12}$  mm, Ok. 10 $\times$  periskop.

Diese primären Erythroblasten vermehren sich mitotisch. Für eine amitotische Vermehrung konnte bei der histologischen Untersuchung keinerlei Anhaltspunkt gewonnen werden. Aus diesen primären Erythroblasten bilden sich allmählich die eigentlichen, beim Huhn kernhaltigen, roten Blutkörperchen des Hühnerembryos. Es ist auffällig, daß zu jeder Zeit der Entwicklung des roten Blutbildes farblose Zellen (in bezug auf Hämoglobin farblos) wenn auch in der Minderzahl anzutreffen sind. Die Differenzierung dieser Zellen erfolgt zunächst nach der Seite der von uns als lymphatisch gesehenen Zellen hin, während die Entwicklung zu myeloischen Elementen wesentlich später vor sich geht. Eine Trennung von myeloischen Zellen von andersartigen farblosen Blutzellen läßt sich beim Hühnerembryo rein histologisch lange Zeit nicht mit Sicherheit ermöglichen, die Oxydasereaktion mußte als oberstes Entscheidungsmerkmal herangezogen werden. Es wäre somit aus obigen Untersuchungen festzustellen, daß die Entwicklung des roten Blutes entgegen der Ansicht von *Dantschakoff* von der der weißen Blutzellen nicht getrennt verläuft, daß ferner eine Entwicklung weißer Blutzellen außerhalb der Gefäßbahnen von uns nicht mit Sicherheit festgestellt werden konnte. Es ist wohl anzuerkennen, daß auch außerhalb der Blutbahn Zellen, die in ihrer Gestalt den primitiven Mesamöboiden ähneln, zu jeder Zeit der Entwicklung angetroffen werden können. Eine Entscheidung, welcher Gruppe von Zellen diese aber angehören, erscheint uns auf Grund der zur Zeit vorhandenen Untersuchungsmethoden kaum möglich. Endlich konnten wir das Positivwerden der Oxydasereaktion beim Hühnerembryo erst nach 12 Tagen der Bebrütung feststellen. Wenn es uns auch immerhin möglich erscheint, daß gewisse Unterschiede bei der Feststellung eines solchen Zeitpunktes stets auftreten werden und müssen, so erscheint uns doch die Spanne von 5 Tagen (*Dantschakoff*) bis zu 12 Tagen (*eigene* Untersuchungen) zu groß, als daß wir in dieser Zwischenzeit keine Oxydase-positiven Granula hätten sehen sollen. Andererseits erscheint es uns bei der großen Ähnlichkeit der ersten Vorstufen der lymphatischen und myeloischen Reihe als unerläßliche Forderung, im Zweifelsfalle die Oxydasereaktion zu Rate zu ziehen.

Aller Wahrscheinlichkeit nach sind die von uns als „primitive Mesamöboide“ beobachteten Zellen mit den „primären Wanderzellen“ (*Marchand-Saxer*) gleichzusetzen. Im wesentlichen ergeben die oben mitgeteilten Untersuchungen eine Übereinstimmung mit der Ansicht von *Minot*. Es sind wohl auch die „primitiven Mesamöboiden“ mit den „ersten Lymphocyten“ *Maximows* als identisch anzusprechen. Doch sei ausdrücklich daran erinnert, daß es sich hier keineswegs um echte Lymphocyten im eigentlichen Sinne handelt, und wir es daher vorziehen, der Bezeichnung von *Minot* zu folgen, um Mißverständnissen vorzubeugen, oder nach den neuesten Vorschlägen von *Maximow* die Stammzellen des Blutes als „Hämocytoblast“ zu bezeichnen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen verschiedener Stufen beim Säugetier ergaben keinen Anhaltspunkt für die Ansicht, daß die Entwicklung beim Säugetier wesentlich verschieden ist von der beim Vogel. Obgleich vorläufig größere Versuchsreihen von uns nicht angelegt worden sind, so erwähnen wir doch diese Tatsachen lediglich des Interesses wegen. Weitere Untersuchungen der vergleichenden Entwicklungsgeschichte werden unsere Erkenntnis auch in diesen Fragen fördern.

Als Ergebnis der mitgeteilten entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen kann kurz festgestellt werden:

1. *Die Blut- und Gefäßinseln entwickeln sich gleichmäßig aus dem Mesenchym.*
2. *Gefäßwandzellen und Blutzellen sind Geschwisterzellen.*
3. *Die ersten Stammzellen des Blutes sind die primitiven Mesamöboiden Minots = Hämocytoblasten Maximows.*
4. *Der größte Teil dieser primären Blutzellen belädt sich mit rotem Blutfarbstoff und entwickelt sich zu den roten Blutkörperchen weiter.*
5. *Aus den farblos bleibenden ersten Stammzellen entwickeln sich zunächst die lymphatischen, wesentlich später die myeloischen Zellen.*
6. *Es konnte nicht beobachtet werden, daß das Gefäßendothel in nennenswerter Weise blutbildende Fähigkeiten besitzt.*

## II. Versuche über die Weiterentwicklung der Blutzellen am ausgepflanzten embryonalen Gewebe mit besonderer Berücksichtigung von Auftreten und Herkunft der Makrophagen.

### 1. Quellenübersicht.

Bei einem Überblick über die Quellen finden sich hierüber kaum irgendwelche Angaben, und doch ist die Makrophagenfrage bei dem Embryo schon deshalb von Bedeutung, weil sie darüber Aufschluß geben kann, ob der Embryo in seiner Entwicklung auch von sich aus Kräfte zur Verfügung hat, die ihn gegen Schädigungen schützen, oder ob er lediglich in der Placenta sein Schutzorgan besitzt.

Die Schutzwirkung der Placenta wird im Tierversuch bei der vitalen Speicherung besonders anschaulich. Wir wissen aus den Untersuchungen von Goldmann und Kiyono, daß die Placenta ein Filter allerersten Ranges ist, und der Speicherungsfarbstoff in ihr zurückgehalten wird, und zwar in denselben Zellen, die Fett und Glykogen speichern, bevor sie in den fetalen Kreislauf übergehen. Der Farbstoff wird also tatsächlich an der Grenze zwischen Mutter und Embryo zurückgehalten. Alle Versuche, Farbstoff in das embryonale Blut einzuführen und damit eine Vitalfärbung der Feten zu erreichen, sind mißlungen. Bei den Versuchen über die Benzolvergiftung gelang es im ausgepflanzten Gewebe festzustellen, daß die Makrophagen in ihren Lebenserscheinungen nicht geschädigt werden. Wir suchten damals für diese merkwürdige Tatsache einem

alten pathologischen Grundsatz zufolge eine Erklärung darin, daß die Makrophagen vielleicht die entwicklungsgeschichtlich ältesten und daher widerstandsfähigsten Zellen darstellen.

Beobachtungen über die Aufnahme von körperlichen Teilchen durch Zellen (also makrophage Tätigkeit) beim Embryo durch bestimmte Zellen sind nur ganz vereinzelt gelegentlich mitgeteilt. So ist es *Marchand* aufgefallen, daß beim Embryo ausgetretene kernlose oder kernhaltige rote Blutzellen von Wanderzellen aufgenommen wurden, daß sogar die spindligen Gewebszellen des Netzes hierzu imstande sind. *Kölliker* hat bereits in der Mitte des vorigen Jahrhunderts blutkörperchenhaltige Zellen beim Embryo feststellen können. Ebenso haben *Saxer* und *Rinaldi* darauf hingewiesen, daß die aus den embryonalen Blutkörperchen ausgetretenen Kerne von einkernigen Wanderzellen aufgenommen werden.

Es ist also anzunehmen, daß beim Embryo Zellen mit makrophager Tätigkeit vorhanden sind. Es fragt sich, zu welchem Zeitpunkt der Entwicklung sie auftreten. Die Tatsache, daß der embryonale Körper der Speicherung nicht zugänglich ist, beweist keineswegs das Nichtvorhandensein von Makrophagen, da ja der Farbstoff in der Placenta zurückgehalten wird. Jedenfalls ist in der Aufnahme von kleinen Teilchen durch bestimmte Zellen beim Embryo ein Beweis für das Vorhandensein von Makrophagen im alten Sinne *Metschnikoffs* zu sehen. Ein wichtiges biologisches Merkmal dieser Zellen ist ihre Fähigkeit der Speicherung von Vitalfarbstoffen.

Gegenstand der im folgenden mitzuteilenden Untersuchungen sollte es nunmehr sein, nach den eben dargelegten Gesichtspunkten mit Hilfe der vitalen Speicherung im ausgepflanzten embryonalen Gewebe zu prüfen, ob der Embryo Makrophagen besitzt, und ob es möglich ist, einen Aufschluß darüber zu gewinnen, wann in der Entwicklung diese Makrophagen aufzutreten pflegen, ob und welche weiteren Entwicklungsmöglichkeiten ihnen im einzelnen zukommen.

## 2. Versuche.

### a) Allgemeiner Teil.

Im allgemeinen wurden nach der bekannten Methodik bei den einzelnen Versuchsanordnungen etwa je 30 Kulturen angelegt, grundsätzlich Deckglaskulturen auf ausgeschliffenen Objektträgern. Um möglichst aseptisch zu arbeiten, wurde von einer Umrandung der Kultur mit Vaseline, wie es sonst meistens Brauch ist, Abstand genommen. Dafür wurde um den Ausschnitt des Objektträgers ein Paraffinrand gegossen und darauf das Deckglas mitsamt der Kultur gebracht. Jetzt erst endgültige Umrandung des Deckglases mit Paraffin. Dieser kleine Kunstgriff erwies sich als außerordentlich brauchbar. Es wurde dadurch die Infek-



tionsquelle auf ein Mindestmaß von kaum 1 % herabgedrückt. Es gelingt auch unschwer, die Deckgläser mit den Kulturen von der Paraffinumrandung abzuheben.

Um die Fähigkeit der makrophagen Histiocyten auch biologisch leicht zu erkennen, wurde den Kulturen in vitro Lithioncarmin zur Aufnahme angeboten.

Zu diesem Zwecke wurde nach der von *Aschoff-Kiyono* angegebenen Methode zu einer gesättigten Lösung von Lithium carbonicum 5 Gewichtsprozent Carminum rubrum hinzugefügt, diese Lösung im Wasserbade erhitzt, sorgfältig filtriert und vor Gebrauch peinlichst sterilisiert. Einem Teil der angelegten Kulturen wurde nun vorsichtig am Rande des Plasmahofes ein Tropfen mit einer fein ausgezogenen Pipette hinzugefügt.

Es erwies sich als vorteilhaft, ausgepflanztes Leber- und Milzgewebe in vitro zu züchten. Und zwar sollte versucht werden, nicht nur in fortgeschrittenen Stufen der Entwicklung von Hühnerembryonen diese Gewebe auszupflanzen, sondern möglichst früh schon zu der Zeit, in der die Leber sich aus Capillaranlagen bildet. Es sollten nicht nur morphologisch diesbezügliche Untersuchungen erfolgen, sondern die biologischen Fähigkeiten der Makrophagen, ihre Zugänglichkeit gegenüber der vitalen Speicherung sollte für die Beurteilung als entscheidende Richtlinie maßgebend sein.

Aufgabe der Untersuchungen war es, diese Feststellungen zunächst gerade an den Geweben vorzunehmen, die auch in dem entwickelten Körper in vorzüglicher Weise makrophage Histiocyten aufweisen: die Leber mit den *Kupfferschen* Sternzellen, die Milz mit den Histiocyten. Gleichzeitig erschienen diese Auspflanzungsversuche geeignet, weiteren Einblick in die Frage der Blutbildungstätigkeit der Leber und die weiteren Entwicklungsmöglichkeiten der Wanderzellen in diesem Organ zu gewinnen.

Um der Frage nachzugehen, ob und inwieweit die Gefäßwand selbst, bzw. die die Gefäße umgebenden Keimlager zur Bildung von Makrophagen oder farblosen Blutzellen befähigt sind, wurden Auspflanzungsversuche von Gefäßstückchen vorgenommen sowie Explantate der allerersten Gefäßanlagen angelegt. Hierzu wurden die kleinen Gefäße aus dem Gefäßhof schon am Ende des zweiten Bebrütungstages des Hühner-eis verwandt.

#### b) Methodik.

Für die jungen Gefäßanlagen wurde die Bebrütung bereits am Ende des zweiten Tages unterbrochen. Für die Auspflanzungszwecke des Leber- und Milzgewebes wurden Hühnerembryonen verwandt, welche 7 bzw. 12 Tage lang im Brutschrank bei 39° bebrütet waren.

Um eine Infektion der Kulturen möglichst zu vermeiden, wurde weitgehend nach den Erfahrungen der klinischen Asepsis gearbeitet:

Die frisch dem Brutschrank entnommenen Eier wurden in der Schale gut mit Jod angestrichen. Eröffnung des Eies mit keimfreien Instrumenten, indem es peinlich vermieden wurde, die Dotterhaut anzureißen. Alsdann in keimfreien Schalen Präparation der auszupflanzenden Gewebsteile: jüngste Gefäßanlage aus der area vasculosa von Embryonen am Ende des 2. Bebrütungstages, ältere Gefäßanlage von den Gefäßen der älteren Embryonen sowie Leber- und Milzteilchen.

Das Wachstum sämtlicher Kulturen wurde regelmäßig verfolgt. Nach Unterbrechung des Wachstums Abtötung der Kulturen in 10 % Formalin. Färbungen beider gespeicherten Kulturen nur als Kernfärbungen schwach mit Hämatoxylin, bei den übrigen Doppelfärbungen, abwechselnd mit Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Goldorange. Für die Untersuchungen der Blutzellen Färbung der Kulturen panoptisch nach *Pappenheim* (Vorfärbung mit *May-Grünwald*, anschließend *Giemsa*).

### c) Auspflanzungsversuche.

#### α) *Explantation von Lebergewebe.*

Als Auspflanzungszeitpunkt wurden vornehmlich 2 Abschnitte während der Bebrütung gewählt, an denen erfahrungsgemäß Höhepunkte der Blutbildung im embryonalen Lebergewebe anzutreffen sind (*Haff*): der erste Zeitabschnitt dauert vom 7.—9. Bebrütungstag, der zweite vom 11. ab. Dieser hat seinen Höhepunkt beim Huhn am 14. Tag. Daher wurden vom 9.—14. Tag der Bebrütung Leberstückchen ausgepflanzt.

Es wurden insgesamt 30 Kulturen angelegt, von diesen 15 vital gespeichert, die übrigen blieben ungespeichert. Bereits am nächsten Tage überall deutliche Lebenserscheinungen: Fibroplastenwachstum und Zellwanderung; in den gespeicherten Kulturen alsdann in Mengen ausgewanderte, lebende „Carminzellen“ in den Randteilen des Wachstumshofes. Die ungespeicherten Kulturen wurden im allgemeinen als Vergleichspräparate verwandt. Als Prüfungsmöglichkeit der embryonalen Verhältnisse gegenüber den Ergebnissen der Untersuchungen am erwachsenen Körper galt grundsätzlich die Fähigkeit der Speicherung. Es konnte in Übereinstimmung mit dem fertig entwickelten Gewebe des erwachsenen Körpers festgestellt werden, daß die Fibroplasten an sich nicht speicherten, nur bei ganz hochgetriebener Speicherung die eigentümliche feine Granulierung des Protoplasmas, welche grundsätzlich von der Phagocytose größerer Körperteilchen durch die Makrophagen zu unterscheiden ist (*Aschoff-Kiyono*).

Die Kulturen wurden täglich untersucht, etwaige Infektionen ausgeschaltet und das Wachstum nach 3mal 24 Stunden zuerst unterbrochen: in den Kulturen eine zeitliche Zunahme an gespeicherten Zellen, gleichzeitig aber fortschreitende Verfettung, welche dem embryonalen Gewebe besonders eigen ist, sodaß der Endtermin des Wachstums nach 3 Tagen für die Untersuchungen am günstigsten erschien. In weiteren

Abständen von je einem Tage wurden die Kulturen bis zu  $8 \times 24$  Stunden wachsen gelassen.

Die Untersuchungen am mit Hämatoxylin gefärbten Präparat zeigten schon bei schwacher Vergrößerung ein höchst bezeichnendes Bild (Abb. 8):

Die Hauptmasse der Kultur erscheint in der Tönung des Carmins, im Wachstumshofe neugebildete spindlige Zellen mit schlankem, stäbchenförmigem, blaufärbtem Kern und schmalem, hellem, schwachblauem Protoplasmasaum, in diesem ab und zu Aufhellungen. Der gesamte Plasmotropfen hat, da er ja aus geronnenem Eiweiß besteht, etwas von

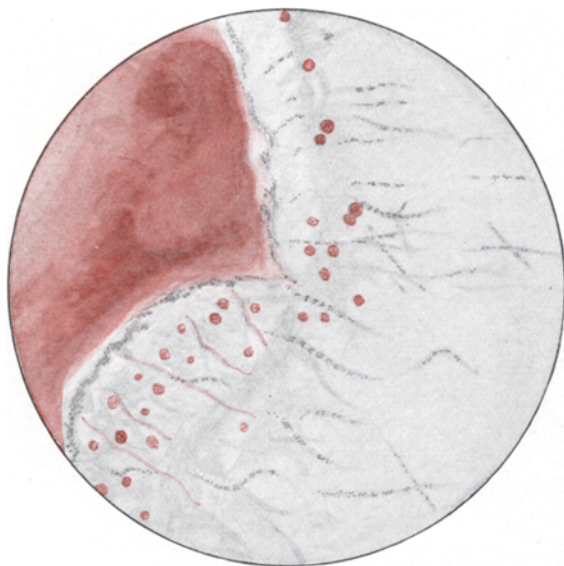


Abb. 8. *Kultur* von embryonaler *Leberanlage* eines Huhnes mit Zusatz von *Carminlösung* am Ende des 8. Wachstumstages: Fibroplastenwachstum, ausgewanderte „makrophage Histiocyten“ im Wachstumshofe. Färbung: schwach mit Hämatoxylin. Seibert: Fl. Syst. Obj. 2, Ok.  $10\times$  periskop.

dem zur Kernfärbung verwandten Hämatoxylin zurückgehalten. Der auffallendste Befund sind Zellen von runder, vieleckiger und spindlicher Form, deren Kern bei dieser Vergrößerung kaum sichtbar ist, da er durch die starke Körnelung mit dem roten gespeicherten Farbstoff überdeckt wird.

Bei stärkster Vergrößerung (Abb. 9) zeigen die „Carminzellen“ einen schwach blau gefärbten, meist an den Rand gedrängten verhältnismäßig kleinen Kern. Das Protoplasma ist gebläht und über und über mit einzelnen deutlich erkennbaren Carminteilchen erfüllt. Diese Zellen überwiegen. Man findet in verschiedenen Abschnitten verschiedenartig gestaltete Carminzellen: runde und vieleckige in erster Reihe, daneben auch unschwer breitere spindlige Formen erkennbar. Außerdem sieht man neugebildete ungespeicherte, spindlige Bindegewebszellen mit stäbchen-

förmigem Kern und schmalem, spindligem Protoplasma, ab und zu kleine runde Zellen mit tiefblau gefärbtem, großem, rundem Kern und schmalem, blassem Protoplasmasaum, wie man ihn bei Lymphocyten zu sehen gewohnt ist. Als seltener Befund vereinzelte ausgewanderte rote Blutkörperchen, dagegen einwandfrei reichliche Kernteilungsfiguren, vornehmlich Doppelstern.

β) *Explantat von Milzgewebe.*

In gleicher Weise und zu gleicher Zeit, wie bei den Leberstückchen soeben mitgeteilt, wurden Teilchen von Milzgewebe ausgepflanzt. Auch

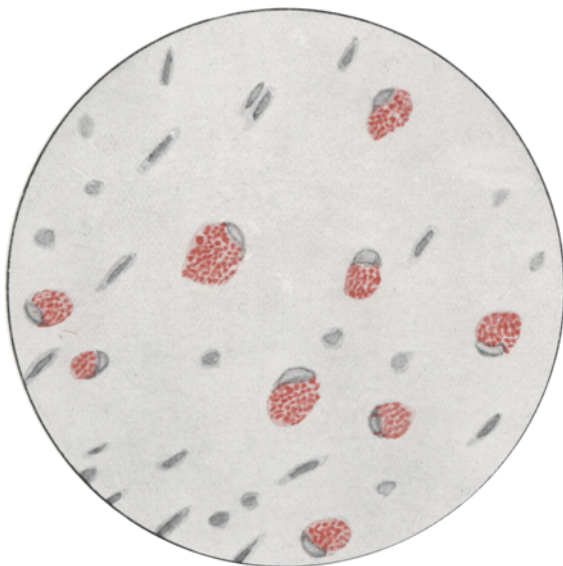


Abb. 9. *Kultur einer embryonalen Leberanlage vom Huhn mit Zusatz von Carminlösung am Ende des 3. Wachstumstages: Fibroblasten, mit Carmin beladene „Histiocytenformen“ am Rande des Wachstumshofes. Färbung: schwache Kernfärbung mit Hämatoxylin. Seibert: homogene Öl-Imm.  $\frac{1}{12}$  mm, Ok. 10×periskop.*

diese Kulturen zeigten bereits am nächsten Tage Lebenserscheinungen. Die Befunde am gehärteten und gefärbten Präparat sind in jeder Hinsicht den eben beschriebenen Lebergewebskulturen entsprechend. Daher sei, um Wiederholungen zu vermeiden, auf obige Darstellung verwiesen. Nicht unerwähnt soll es bleiben, daß in den ungespeicherten Vergleichskulturen bei einer panoptischen Färbung nach Pappenheim Granula bei den in Frage stehenden Zellen nicht nachzuweisen waren. Ebensowenig gelang es, myeloische Zellen festzustellen.

γ) *Gefäßauspflanzung.*

Um das Verhalten einer jungen Gefäßanlage mit ihren mesenchymalen Keimlagern bezüglich ihrer Fähigkeit zur Lieferung von Blutzellen und

Makrophagen zu prüfen, wurde ein größeres Gefäß aus der Area vasculosa am 18. Tage der Bebrütung ausgepflanzt. Dabei ergab sich, daß auch hier in gleicher Weise, wie bei den soeben beschriebenen Gewebsarten, neben spindligen und runden, ungespeicherten Zellen die carmintragenden Zellen in nennenswerter Anzahl anzutreffen waren.

Um nun die Gleichartigkeit der als Makrophagen anzusprechenden Zellen mit den speichernden embryonalen festzustellen, um weiterhin zu sehen, zu welchem Zeitpunkt der Entwicklung Zellen mit Speichermöglichkeit überhaupt auftreten können, wurde eine Gefäßsprosse zu einer Zeit ausgepflanzt, da sich gerade im Gefäßhof die allerersten Gefäße zu bilden beginnen (Ende des 2. Bebrütungstages).

Es muß hierbei darauf hingewiesen werden, daß dies zarte Gewebe die Vornahme der Auspflanzung nur selten überlebt. In den meisten Fällen stört aus dem Dotter ausgeschwemmtes Fett die Übersicht derartig stark, daß Wachstum nicht festgestellt werden kann und Erhebungen von einwandfrei zu deutenden Bildern unmöglich werden. In seltenen Fällen gelang es uns, wachsende, brauchbare Kulturen zu erhalten, und dann zeigte sich auch hier Wachstum und Auswanderung von speichernden Zellen, die körperliche Farbstoffteilchen aufnehmen, diese Zellen sind in Form und Größe den bisher beschriebenen durchaus ähnlich.

Da sämtliche Kulturen der einzelnen ausgepflanzten Gewebsstückchen im wesentlichen den gleichen Befund ergeben, sei hier mit der Beschreibung einiger typischer, überall gleicher Feststellungen abgeschlossen.

#### δ) Vergleichsversuche.

Die ungespeicherten Kulturen zeigen bei panoptischer Färbung nach *Pappenheim* deutliches Fibroblastenwachstum und Auswanderung von Lymphocyten, vereinzelt rote Blutkörperchen sowie das Auftreten ganz besonders großer Zellen, welche alle Formen des Überganges von großen, breiten, spindligen Zellen bis zu vieleckiger und großer runder Gestalt erkennen lassen. Der Kern dieser Zellen liegt meistens fast in der Mitte. Der Zelleib zeigt keine Granulationen. Außerdem sei bemerkt, daß sich nirgends in den Kulturen weder in Leber noch in Milz oder Gefäßpräparaten myeloische Zellen nachweisen ließen.

#### d) Ergebnisse.

Die soeben mitgeteilten Versuche ergeben einen einwandfreien Befund. Man sieht in den verschiedenen ausgepflanzten Geweben echtes Wachstum mit Zellwanderung und Kernteilung. Es wachsen und wandern Fibroblasten, Lymphocytenformen, rote Blutkörperchen und in Mengen makrophage Zellen. Diese Makrophagen haben spindlige, vieleckige, sonst meistens runde Gestalt und zeigen verschiedene Größe. Diese Zellen von histocytärem Typus haben die sichere Tätigkeit, zu

fressen, durch die Carminspeicherung unzweifelhaft erwiesen. Es ist von grundsätzlicher Wichtigkeit, daß Makrophagen bereits zur allerersten Zeit der Entwicklung auftreten und sich bilden können (2. Bebrütungstag). Dieser Zeitpunkt liegt wesentlich früher als der der Entstehung myeloischer Zellen und der eigentlichen Lymphocytenformen, da zur Zeit der Auspflanzung des jüngsten Gefäßes (aus der area vasculosa nach 2 mal 24 Stunden der Bebrütung) noch keine differenzierten Lymphocyten anzutreffen sind. Dagegen sind nach den entwicklungsgeschichtlichen Feststellungen (im Teil I) zu dieser Zeit bereits in Mengen die primitiven Mesamöboiden vorhanden. Man ist daher zu der Annahme berechtigt, daß die Makrophagen die ersten Zellen in der weiteren Entwicklung der mesenchymalen Zellen darstellen. Das zeitige Auftreten dieser Zellen einerseits, andererseits ihr Verhalten bei der Entzündung am leukocytenfreien Tier scheint darauf hinzuweisen, daß wir in diesen Zellen ihrer Funktion nach mehr Gewebszellen als Blutzellen im eigentlichen Sinne werden sehen müssen (*Schridde*). In diesem Sinne sprechen nicht nur die Ergebnisse der Speicherungsversuche, welche eine außerordentliche Ausschwemmung dieser mit Farbstoff vollgepfropften Zellen in die Blutbahn erkennen lassen, sondern auch die klinischen Erfahrungen, daß besondere Erkrankungen, die die Gewebe durch chronische Infekte in Mitleidenschaft ziehen (Tuberkulose, Malaria u. a.) mit einer ausgesprochenen Monocytose einherzugehen pflegen. Da die Monocyten infolge des allseits gleichen Oberflächendrucks im flüssigen Medium als abgerundete Histiocytenformen zu gelten haben, muß man es danach als naheliegend erachten, daß es sich bei den Monocyten im Blutbild um einen Index für stattgehabte Gewebsreaktion (histiogene Reaktion) handelt. Im Anschluß daran erscheint die Annahme keineswegs gezwungen, daß die Monocyten Histiocytenformen sind, die ihre Pflicht als makrophage Zellen im Haushalt des Körpers getan haben und nun in das Blut ausgeschwemmt dem Untergange verfallen.

Entgegen den Auffassungen von v. Möllendorff konnten wir auf Grund eigener Versuche nur den alten Eindruck gewinnen, daß die makrophagen Carminzellen Freßzellen im alten Sinne *Metschnikoffs* darstellen. Außerdem ist es unserer Meinung überaus schwierig, den Begriff „Reizform“ für das Körpergewebe scharf zu umgrenzen.

Als Ergebnis der mitgeteilten Versuchsreihen ist somit festzustellen:

1. *Makrophage Zellen treten in der allerfrühesten Zeit der Entwicklung auf (2. Bebrütungstag des Hühnereis).*

2. *Die makrophagen Zellen sind am zeitigsten anzutreffen, lange bevor die Zellen der myeloischen und auch der lymphatischen Reihe sich zu entwickeln beginnen.*

3. *Diese Makrophagen haben Gestalt und Tätigkeit von Histiocyten und Monocyten.*

4. Eine Weiterentwicklung dieser makrophagen Zellen zu Blutzellen konnte nicht beobachtet werden.

5. Die makrophagen histiocytären Zellen sind keine Blutzellen im eigentlichen Sinne.

6. Eine Weiterentwicklung von embryonalem, blutbereitendem Gewebe (Milz, Leber, Gefäßwand) zu Blutzellen konnte in der Gewebeskultur nicht festgestellt werden.

### III. Entzündungsversuche in vitro am blutbereitenden Gewebe.

#### 1. Literaturverzeichnis.

Die Frage über die örtliche Entstehung von Zellen der entzündlichen Ausschwitzung ist ebenso alt wie die Lehre von der Auswanderung der farblosen Blutzellen (*Waller-Cohnheim*). Bezüglich der außerordentlich zahlreichen Quellen sei vor allem auf die kritischen Übersichten von *Lubarsch*, *Marchand* und *Herzog* verwiesen. Die neuerlichen Streitfragen über die örtliche Entstehung der farblosen Blutzellen sind insbesondere mit dem Namen von *Grawitz* und dessen Schule, jüngstens mit *v. Möllendorff* verknüpft. Es sei kurz daran erinnert, daß schon *Virchow* davor warnte, alle Rundzellen, die in der entzündlichen Ausschwitzung vorkommen, für ausgewanderte farblose Blutzellen oder gar alles für Lymphzellen zu halten. Die neueren Lehren von *Aschoff* (Histiocyten), *Lubarsch* (Uferzellen) und *Marchand-Herzog* (Adventitialzellen) haben erst wieder bewiesen, daß außer der vasculär-hämatogenen Reaktion die örtliche (histiogene Bindegewebsreaktion) beim Ablauf des entzündlichen Geschehens besonders beachtet werden muß. Freilich wird die Fähigkeit dieser makrophagen Zellen, Exsudatzellen zu liefern, von den einzelnen Forschern verschieden beurteilt. Zweifelsohne steht bisher fest, daß diese Zellen, sämtlich makrophage, sich der entzündlichen Ausschwitzung beimengen. Daß bis zu einem gewissen Grade an Ort und Stelle Exsudatzellen entstehen können, ohne aus der Blutgefäßbahn ausgewandert zu sein, ist also wohl bewiesen; ebenso hat die Deutung des *Cohnheimschen* Versuches und die von ihm aufgestellte Entzündungslehre in ihrer starren Form: akute Entzündung: Auswanderung von Leukocyten, chronische Entzündung: Lymphocyten, mit voller Berechtigung auf Grund neu herangebrachter Tatsachen die notwendig gewordenen Einschränkungen erfahren.

Es fragt sich nur, woher die Zellen der entzündlichen Ausschwitzung stammen, wenn sie an Ort und Stelle entstehen. Es gibt grundsätzlich folgende Möglichkeiten:

1. Entstehung in den mesenchymalen Keimlagern aus indifferenten Stammzellen des Blutes.

2. Entstehung aus den Gefäßwandzellen.

3. Entstehung aus dem überall vorhandenen Fibrocytennetz.

Im Gegensatz zu diesen Lehren wendet sich die von *Grawitz* und seinen Anhängern *Busse*, *Hannemann* und anderen vertretene Schlummerzelltheorie gegen die allgemein herrschende Anschauung. Sie geht auf die Vorstellungen der alten Wiener Schule unter Führung von *Stricker* zurück. Auf Einzelheiten dieses erbitterten Kampfes bezüglich der Schlummerzelltheorie einzugehen erübrigt sich (*Marchand*, *Lubarsch*, *Weigert* gegen *Grawitz*). Es genügt die Feststellung, daß heute eine örtliche Entstehung von farblosen Blutzellen von den meisten Forschern grundsätzlich zugegeben wird, freilich nicht im Sinne von *Grawitz*.

Bei der Einheilung von Fremdkörpern im Netz (*Marchand*) hat sich eine örtliche Entstehung von farblosen Blutzellen deutlich nachweisen lassen. Ja es sprechen sogar die Beobachtungen dafür, daß sich nicht nur Lymphocyten und Monocyten, sondern auch Granulocyten bilden können (*Herzog*). Diese Tatsachen, die bisher fast durchweg morphologisch angegangen wurden, versucht man neuerdings mehr biologisch mit Hilfe der Gewebsauspflanzung zu beweisen. In erster Linie sei an die Versuche von *Maximow* erinnert, der bei Zusatz von Knochenmarksextrakt zu lymphatischem Gewebe schon nach 3 Tagen zwischen den wuchernden Fibroblasten und Reticulumzellen pseudoeosinophile und eosinophile Zellen beobachten konnte. Für ihn ist die Entstehung sämtlicher farbloser Blutzellen aus den Lymphocyten über alle Zweifel erhaben.

*Shiomi* nahm unter Leitung von *Lubarsch* eine Nachprüfung dieser Untersuchungen vor, konnte seine Angaben aber nicht bestätigen. Nur die Bildung von Histiocyten, großen, wandernden, mesenchymalen phagocytischen Zellen ist in Auspflanzungsversuchen jederzeit unschwer nachzuweisen, wie auch bei eigenen Explantationsversuchen die völlige Selbständigkeit dieser histiogenen Zellen den übrigen farblosen Blutzellen gegenüber bei der Benzolvergiftung festgestellt werden konnte.

Indessen muß man sich davor hüten, die örtliche Entstehung der Entzündungszellen zu überschätzen, wie es neuerdings im Verfolg der Gedankengänge von *Marchand* *Malyschew* tut, der bei der blanden Entzündung der Leber eine Entstehung von massenhaften farblosen Blutzellen aus den *Kupfferschen* Sternzellen nachzuweisen sucht.

*v. Möllendorff* kommt von anderen Voraussetzungen und Vorstellungen zu ähnlichen Schlüssen und tritt für die örtliche Entstehung namhafter Mengen farbloser Blutzellen ein. Nach ihm bilden sich alle farblosen Blutzellen örtlich aus dem Fibrocytennetz. Das gesamte lockere Bindegewebe soll die gleichen Fähigkeiten wie das reticulo-endotheliale System *Aschoffs* besitzen. In der Tat können die unter den verschiedensten Namen im Bindegewebe festgestellten ruhenden Zellen (ruhende Wanderzellen *Maximows*, Clasmatoocyten *Ranviers*, rhagiokrine Zellen *Renauts*, Adventitialzellen *Marchands* usw.) neuerdings als Histiocyten



*Aschoffs* oder Uferzellen *Lubarschs* zusammengefaßt ähnliche Reaktionen geben wie das Reticuloendothel.

Nun fällt es *v. Möllendorff* auf, daß im lockeren Bindegewebe nur einzelne Zellen reagieren sollen, während die Uferzellen der Blutbahn als ganzes System an den verschiedensten Abwehr- oder Aufbaumaßnahmen des Körpers teilnehmen. Mit der vitalen Speicherung wurde das Reticuloendothel erfaßt und abgegrenzt. *v. Möllendorff* geht der Verarbeitung des Farbstoffes im Bindegewebe, den Veränderungen der Bindegewebszellen und Zellumwandlungen nach und gelangt zu wesentlich anderen Auffassungen über die Vorgänge im lockeren Bindegewebe. Durch eine besondere Änderung der Eisenhämatoxylinfärbung gelang es ihm, in mit Trypanblau behandeltem Bindegewebe der weißen Maus die feinsten plasmatischen Ausläufer der Bindegewebszellen darzustellen. Er glaubt einwandfrei feststellen zu können, daß das ungereizte Bindegewebe ein einheitliches Zellnetz darstellt, nämlich das Fibrocytennetz, überall mit Verbindungen zwischen den „Fibrocyten“. Wo sich nun ruhende Wanderzellen finden, also besonders um die Gefäße, bestehe eine leichte Reizung. Solange diese Zellen ruhen, also gestreckte Gestalt haben und amöboide Form besitzen, sind sie Bestandteile des Fibrocytennetzes und in Form von Fortsätzen mit dem Cytoplasma dieses Netzes verbunden. Gereizte Fibrocyten und Histiocyten sind ein und dieselbe Reizform, da sich bei hochgradiger Reizung des Bindegewebes eine starke Anhäufung von Histiocyten findet. Diese Reizung gibt sich auch durch die Anwesenheit von oxydasepositiven Gewebsleukocyten zu erkennen, die unmittelbar aus dem Fibrocytennetz hervorgehen sollen. Demnach sind die Histiocyten keine freie Zellform mehr, sondern leicht zusammengezogene Teile des Netzes. Reizzustände finden sich schon beim normalen Tier, um so mehr beim vital gespeicherten. Demnach wären alle vital gespeicherten Histiocyten Reizformen als Folge der Speicherung selbst. Nach den Vorstellungen von *v. Möllendorff* stellt somit das lockere Bindegewebe keine Anhäufung von verschiedenen Zellen dar, sondern ein eigenes System mesenchymaler Herkunft, das alle blutbereitenden Fähigkeiten in sich trägt durch Lieferung von Histiocyten, Gewebsleukocyten, wahrscheinlich auch von Lymphocyten, eine Fähigkeit, wie sie von manchen Forschern auch dem Reticuloendothel zugeschrieben wird.

Es handelt sich hier um ähnliche Vorstellungen, wie sie *Marchand* und *Herzog* für die Entstehung von Lymphocyten und Granulocyten aus Adventitialzellen und großen lymphoiden Zellen haben. Ebenso sei in diesem Zusammenhange darauf hingewiesen, daß die Einspritzung des Vitalfarbstoffes eine schwere örtliche Schädigung darstellt, und das Auftreten der farblosen Blutzellen zwanglos eine Erklärung in einer örtlichen Entzündung findet. Ob nun diese Entzündungszellen durchaus aus dem Fibrocytennetz stammen müssen, bleibe zunächst dahingestellt.

Bisher haben sich nur wenige Untersuchungen mit der Nachprüfung befaßt: *Maximow* bestätigt die Anschauungen über das Fibrocytennetz nicht. Mit der Frage der örtlichen Entstehung der Entzündungszellen aus Histiocyten beschäftigt sich neuerdings *Büngeler*. Er stellte Versuche (Entzündung) an stark gespeichertem Gewebe an und beobachtete, daß in den seßhaften Zellen der Farbstoff lange zurückgehalten wurde. Entzündliche Reize wurden in Abständen von 2 Stunden bis zu 8 Tagen, schließlich 3 Monaten verfolgt, es waren niemals gespeicherte

Leukocyten zu sehen, dagegen massenhafte Leukocytenansammlungen, zwischen diesen zahlreiche Histiocyten. Eine Umwandlung gespeicherter Zellen in polynucleäre wurde nie festgestellt.

Auch in eigenen Versuchen über den Ablauf der septischen Allgemeininfektion am vitalgespeicherten Körper konnte auf Grund ähnlicher Beobachtungen niemals eine Umwandlung von Histiocyten zu Leukocyten bemerkt werden.

*Masugi* fiel unter Leitung von *Aschoff* nie eine Umwandlung von Histiocyten zu Leukocyten auf. Auspflanzungsversuche von *Fischer*, *Carrel* und *Ebeling* haben ergeben, daß sich sehr wohl Fibroblasten in Makrophagen umwandeln können, eine weitere Entwicklung in Leukocyten konnte nicht nachgewiesen werden.

*Lubarsch* und *Aschoff* können sich auf Grund eigener Erfahrungen den Schlußfolgerungen von *v. Möllendorff* nicht anschließen, auch *Gerlach* steht den Deutungen von *v. Möllendorff* abwartend gegenüber<sup>1</sup>.

## 2. Eigene Versuche.

### a) Versuchsanordnung.

Entfernung der Milz vom erwachsenen gesunden Kaninchen, von Knochenmark aus dem Oberschenkelknochen des gleichen Tieres. Verwahrung der Gewebstückchen in *Ringerscher* Lösung, Zerkleinerung für die Kulturen, gleichzeitig Plasmabereitung aus dem Blute desselben Kaninchens, aus der Carotis entnommen, Gefrieren in Kältemischung. Von jeder Gewebsart etwa je 40 Deckglaskulturen auf ausgeschliffenen Objektträgern, 15 davon Vergleichspräparate. Die Kulturen wurden in der in Teil II angegebenen Weise angelegt, täglich beobachtet und, nachdem deutliches Wachstum festgestellt war, entzündliche Reizung an den Kulturen einzeln vorgenommen.

Entzündliche Reize mit Crotonöl und Terpentinöl folgendermaßen: vorsichtiges Abheben des Deckglases mitsamt der Kultur. In die Aushöhlung des Objektträgers 1 oder 2 Tropfen Crotonöl oder Terpentinöl; wiederum sofortiges Aufsetzen des Deckglases, erneute Paraffinumrandung, weiteres Wachstum im Brutschrank. Verschieden lange Einwirkung des Entzündungsreizes durch das ätherische Öl, um einen Eindruck

<sup>1</sup> Die neuesten Versuche von *Gerlach* und *Jores* haben bei einer Nachprüfung der *v. Möllendorffs* Versuche keine Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Lehre von der ortsständigen Entstehung der weißen Blutkörperchen aus dem Fibrocytennetz ergeben. — Ebenso führen die verschiedentlichen Nachuntersuchungen aus dem Institut von *B. Fischer-Wasels* zu einer Ablehnung der Ansichten von *v. Möllendorff* und zu einer Bestätigung der eigenen Auffassungen, daß sich Fibrocyten nicht in Leukocyten, Lymphocyten oder Histiocyten umwandeln können (im Gegensatz zu *Schultz*) (vgl. Diskuss.-Bem. *B. Fischer-Wasels* Patholog. Gesellsch. 1928, Wiesbaden zu *Silberberg* und *Schultz*). (Ebenso kommt *Maximow* auf Grund umfassender fortlaufender Versuchsergebnisse zu einer Ablehnung der Anschauungen von *v. Möllendorff* und zu erneuter Stütze der Auswanderungslehre von Blutzellen (Gastvortrag in der Berliner Med. Ges. 27. 6. 28 und Diskussion). *Anmerkung bei der Korrektur.*

zu gewinnen, ob dieser Reiz stark genug ist. Die ersten Kulturen wurden in ihrem Wachstum nach einer Viertelstunde, dann nach einer halben, weiter nach 1, 2, 8 und 14 Stunden unterbrochen; Härtung für die histologische Untersuchung. Da es sich herausstellte, daß selbst dann noch keine Nekrose der ausgepflanzten Stückchen eingetreten war, noch weitere Einwirkung des Entzündungsreizes bis zu 65, ja bis zu 110 Stunden.

Wenn sich aus den retikulierten mesenchymalen Geweben Granulocyten bilden könnten, so stand es zu erwarten, daß bei einem so lange und so stark wirkenden entzündlichen Reiz zur Bildung von Granulocyten Zeit genug vorhanden war, da ja *v. Möllendorff* in Mengen und recht bald nach entzündlicher Reizung das Auftreten von typischen Leukocyten feststellen konnte. Mit Hilfe der Vergleichskulturen sollte geprüft werden, ob sich Entzündungszellen überhaupt bilden, ob der Reiz zur Wirkung gelangt. Weiterhin sollte darauf geachtet werden, ob sich das myeloische Gewebe (Knochenmark) anders verhält als das lymphatische (Milz). Zu diesem Zweck Vergleichen der Knochenmarkskulturen mit den Milzkulturen, außerdem Oxydasereaktion, um mit Sicherheit Zellen als myeloisch nachzuweisen. Deshalb Härtung der Kulturen in 10% Formalin und für die Oxydasereaktion in *Orthschem* Gemisch. Oxydasereaktion nach *W. H. Schultze*, vereinzelte Doppelfärbungen mit Hämatoxylin-Eosin, im übrigen durchweg panoptisch nach *Pappenheim*.

#### b) Versuchsniederschriften.

##### α) Vergleichsversuche.

Um festzustellen, bis wieweit Zellwachstum und Zellwanderung am normalen Explantat zu gewisser Zeit vorhanden ist, seien die Vergleichsversuche vorweggenommen. Da die Erfolge der entzündlichen Reizung nach 65 Stunden sehr anschauliche Bilder gaben, sei eine etwa gleichaltrige Kultur (3 plus 2 $\frac{1}{2}$  Tage Wachstum) kurz beschrieben. Schon am ungefärbten Präparat sieht man bei mittlerer Vergrößerung bei starker Abblendung neugebildete Fibroplasten, aber nur wenige ausgewanderte Zellen. Ein gefärbtes Präparat zeigt die folgende Abb. 10, die Art und Menge des Wachstums veranschaulicht. Bei stärkster Vergrößerung sieht man vorwiegend schmale spindlige Zellen mit stäbchenförmigem Kern und schmalem Protoplasmasaum sowie eine gewisse Anzahl ausgewanderter kleiner runder Zellen mit großem, rundem Kern und relativ schmalem Protoplasma neben roten Blutkörperchen, daneben Kernteilungsfiguren als Zeichen echten Wachstums. Wir stellen als Ergebnis dieser Kontrollversuche fest: Fibroplastenwachstum und Lymphocytenwanderung in mäßiger Anzahl.

##### β) Entzündliche Reizung von Milzgewebeskulturen.

Befund einer entzündlich gereizten Milzkultur, wie er als typisch zu erheben war: während 3 Tagen in den angelegten Kulturen sicheres

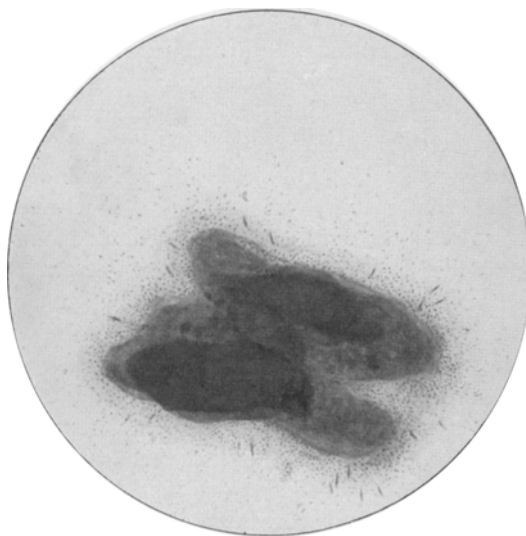


Abb. 10. Vergleichspräparat einer wachsenden Milzkultur nach 3 Tagen Wachstum, weiteres Wachstum von 65 Stunden: Fibroplastenwachstum, geringe Lymphocytenwanderung. Färbung: panoptisch nach Pappenheim. Darstellung: einfarbig. Seibert: Fl. Syst. Obj. 2, Ok. 10×periskop.

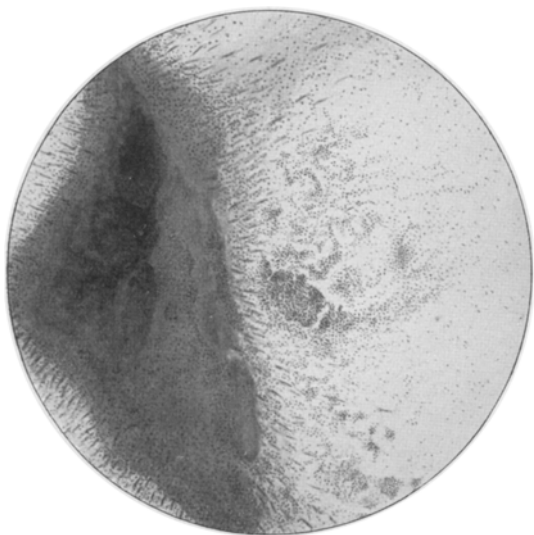


Abb. 11. Milzkultur: 3 Tage lang gewachsen, dann mit Crotonöl 65 Stunden lang entzündlich gereizt: stärkeres Wachstum und reichliche Wanderung von Entzündungszellen (vgl. Kontrolle: Abb. 10). Färbung: panoptisch nach Pappenheim. Seibert: Fl. Syst. Obj. 2, Ok. 10×periskop.

Leben: Zellwanderung und Zellwachstum; entzündliche Reizung der Kulturen mit Crotonöl in der oben besprochenen Weise. Entzündungsreiz 65 Stunden. Härtung und Färbung. Dem soeben besprochenen Vergleichspräparat (Abb. 10) gegenüber fällt bei gleicher Vergrößerung deutlich auf, daß sowohl das Wachstum von Fibroplasten als auch die Zellwanderung überhaupt wesentlich stärker ist. Die folgende (Abb. 11) zeigt eine gleichaltrige, 65 Stunden lang mit Crotonöl entzündlich gereizte Kultur.

Gleichaltrige, 65 Stunden mit Terpentinsöl entzündlich gereizte Kultur, vorher 3 Tage Wachstum: ebenfalls ungleich stärkere Zellwanderung und stärkeres Zellwachstum. Bei stärkster Vergrößerung (Abb. 12) neben Kernteilungsfiguren (Diaster) und Fibroplasten runde Lymphocytenformen, ferner eigentümliche vieleckige bis runde Zellen mit überwiegendem Zellleib und kleinen häufig randständigen Kernen mit verschiedensten Formen. Kernform im Verhältnis zum Zell-

leib an menschliche Normoblasten erinnernd, an anderen Stellen mit mehr spindlicher Form. Besonders auffallend Kerne in ihrer Gestalt den gelappten Kernen der Leukocyten ähnlich. Es muß aber gleich festgestellt werden, daß sie stets kleiner waren als echte Leukocytenkerne; außerdem war niemals eine Granulierung des Protoplasmas sichtbar. Es handelt sich also nicht um Leukocyten, sondern um Zellen vom histiogenen Typus.

Bei der Durchsicht der verschiedenen zum Teil mit Crotonöl, zum Teil mit Terpentinöl entzündlich gereizten Präparate ergab sich untereinander kein wesentlicher Unterschied. Selbstverständlich war

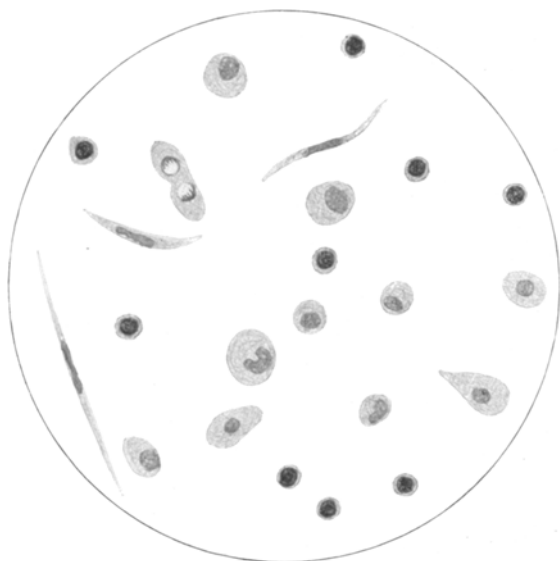


Abb. 12. Milzkultur: 3 Tage lang gewachsen, dann mit *Terpentinöl* entzündlich gereizt. Entzündungsreiz 65 Stunden: Fibroblasten, Diaster, Lymphocyten, Histiocyten überwiegen, vereinzelt Leukocyten. Färbung: panoptisch nach *Pappenheim*. Darstellung: einfarbig. Seibert: homogene Öl-Imm.  $\frac{1}{12}$  mm, Ok. 10× periskop.

bei geringerer Einwirkung des Entzündungsreizes Zellwachstum und Wanderung nicht so stark. Bei Einwirkung des Entzündungsreizes während einer Stunde kaum nennenswerte Befunde, nach 110 Stunden ähnlich wie nach 65 (soeben beschrieben); deswegen wurde von noch längerer entzündlicher Reizung Abstand genommen, ebenso genügt die Mitteilung der vorliegenden Befunde als charakteristisch durchaus. Es sei noch erwähnt, daß ganz selten eine Kultur der Nekrose anheim fiel, nämlich dann, wenn zuviel von den ätherischen Ölen der Kultur zugesetzt war und der Reiz zu lange eingewirkt hatte.

Dagegen ist es von grundsätzlicher Wichtigkeit, festzustellen, daß die in diesen Stadien angestellte Oxydasereaktion keinen positiven Ausfall ergab.

γ) *Knochenmarkskulturen.*

Hatte man nach den vorliegenden Untersuchungen durchaus den Eindruck, daß der entzündliche Reiz stark genug war und zur Lieferung von Entzündungszellen hätte ausreichen müssen und auch ausgereicht hat (Versuchsordnung β), so sollte an Hand der Knochenmarkskulturen geprüft werden, ob sich hier andere Entzündungszellen als in den retikulierten Geweben der ausgepflanzten Milzstückchen bilden können, insbesondere ob Lymphocyten in großer Menge auftreten können, oder ob Übergänge zwischen den einzelnen Zellformen zu sehen sind oder aber

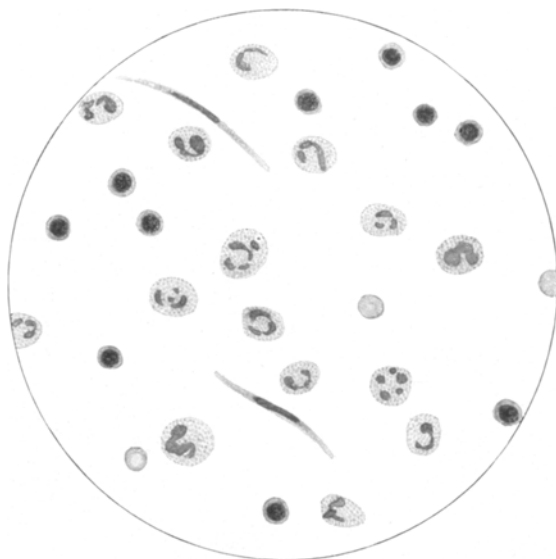


Abb. 13. *Knochenmarkskultur*: 3 Tage Wachstum, dann *Entzündungsreiz* mit *Crotonöl* 65 Stunden: Fibroblasten, Lymphocyten, rote Blutkörperchen, massenhaft Spezialleukocyten. Färbung: panoptisch nach *Pappenheim*. Darstellung: einfarbig. Seibert: homogene Öl-Imm.  $\frac{1}{12}$  mm, Ok. 10×periskop.

ob das myeloische Gewebe dem entzündlichen Reiz gegenüber sich anders verhält als das lymphatische.

Die obige Abb. 13 zeigt ein für die Versuchsanordnung bezeichnenden Befund. Bei stärkster Vergrößerung neben den in derartigen Kulturen stets wiederkehrenden Zellformen: Fibroblasten und Kernteilungen vorwiegend Zellen des myeloischen Gewebes, d. h. Leukocyten in allen Stadien der Reifung, daneben rote Blutkörperchen und Lymphocytenformen, die aber normalen Befunden gegenüber keine wesentliche Vermehrung aufweisen. Pathologische Formen so gut wie gar nicht feststellbar.

Um die Menge der dem myeloischen System angehörigen Zellen einigermaßen schätzen zu können, wurde die Oxydasereaktion angestellt; hierbei deutlicher positiver Ausfall der Reaktion.

Die folgende Abb. 14 zeigt in Mengen Oxydase-positive Zellen, wobei mit Sicherheit ausgesagt werden kann, daß ein Teil der großen einkernigen Zellen, die im Pappenheim-Präparat unwillkürlich zu den Lymphocyten gestellt wurden, sich als Vorstufen in der myeloischen Reihe erwiesen.

Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, haben wir uns bemüht, die wesentlichen Befunde aus allen Versuchsergebnissen herauszuheben und als Gesamtheit mitzuteilen.

### 3. Folgerungen.

Was lehren die soeben mitgeteilten Befunde für die allgemeinbiologischen Erkenntnisse?

Gegenüber den unge reizten Vergleichspräparaten steht einwandfrei fest, daß die entzündlichen Reize eine deutliche Zellvermehrung auf Grund stärkeren Wachstums in den Kulturen ausgelöst haben. Ein wesentlicher Unterschied besteht zwischen entzündlich gereiztem lymphatischem Gewebe (Milz) und myeloischem Gewebe (Knochenmark) insofern nicht, als in beiden Fällen die ortsansässigen Zellen reagiert haben: Milz ergibt Lymphocyten als Entzündungszellen, Knochenmark Granulocyten.

Diese Befunde sprechen dafür, daß eine örtliche Entstehung von Entzündungszellen überhaupt auf einen Reiz hin sich nicht völlig leugnen läßt. Was nun die Entstehung von farblosen Blutzellen aller Art bis zu Spezialleukocyten aus den retikulierten, mesenchymalen Geweben anlangt, so gewinnt man folgenden Eindruck: es scheint, als ob für die Zusammensetzung der entzündlichen Ausschüttung 2 Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung seien. Einmal müssen wir auf Grund unserer Versuche annehmen, daß zur Lieferung spezialisierter Zellen doch gewisse festliegende Vorstufen als notwendig anerkannt werden müssen, insofern als bei lymphatischem Gewebe auf einen unspezifischen Entzündungsreiz hin eine vermehrte Lymphocytenbildung erfolgt, was in ähnlicher Weise auch für myeloisches Gewebe Geltung hat. Anderer-

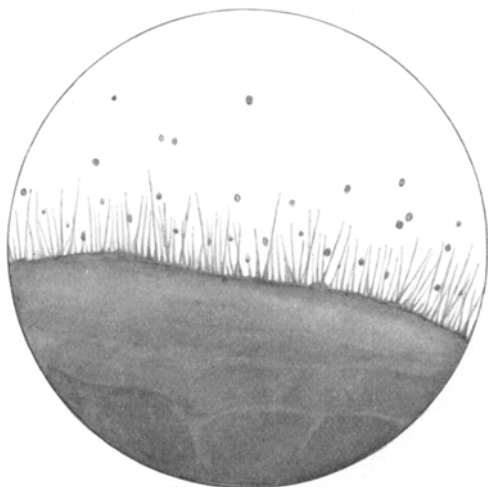


Abb. 14. *Knochenmarkskultur*: 3 Tage Wachstum. *Entzündungsreiz* mit *Terpentinöl* 65 Stunden: Fibroplastenwachstum, massenhaft myeloische Zellen. *Oxydase-reaktion*: nur Darstellung der oxydasepositiven Zellen. Darstellung: einfarbig. Seibert: Fl. Syst. Obj. 2 mm, Ok. 10×periskop.

seits ist es sehr wohl möglich, daß es verschiedenartige humorale Reize gibt, die im einzelnen Falle einmal mehr lymphatische, ein andermal eine mehr myeloische und 3. eine histiogene Reaktion hervorrufen können. Die lymphatische und myeloische Reaktion ist mit der vaskulären gleichbedeutend. Nur mit der Annahme des Vorhandenseins verschiedenartiger Reize läßt sich die verschiedenartige Reaktion des Gewebes im Zusammenhang mit dem Körper und vom Körper getrennt (Gewebspflanzung) einigermaßen erklären.

Für die Lehre von der örtlichen Entstehung der farblosen Blut- und Entzündungszellen ergeben die mitgeteilten Versuche einige weitere Einblicke in das organische Geschehen. So ist es auffallend, daß wir bei unseren Versuchen nie eine Bildung von Granulocyten aus lymphatischem Gewebe erkennen konnten, wie es *Maximow* bei seinen Versuchen beschreibt. Unsere Versuchsanordnung wich zwar von der *Maximows* ab. Wir wurden jedoch von dem Gedankengange geleitet, falls es überhaupt möglich sein sollte, die örtliche Entstehung farbloser Blut- und Entzündungszellen in nennenswerter Weise zu unterstützen oder gar zu erzwingen, daß dann eine so hochgradige entzündliche Reizung nach unseren heutigen Vorstellungen die größten Aussichten auf Erfolg versprechen müßten. Wenn *v. Möllendorff* in so kurzer Zeit eine derartig hohe Lieferung von Spezialleukocyten erreichen konnte, liegt der Gedanke nahe, daß sein Reiz gegebenenfalls geeigneter gewesen ist. Das gleiche gilt in ähnlicher Weise für die oben bereits erwähnten Versuche von *Maximow*, wenn auch gerade für dessen Versuchsanordnungen unsere obige Auseinandersetzung über die beiden notwendigen Faktoren (myeloischer Reiz auf lymphatisches Gewebe) die Möglichkeit grundsätzlich zuläßt. *Shiomi* konnte unter *Lubarschs* Leitung *Maximows* Angaben nicht bestätigen. Jedenfalls erfordern diese Fragen auch weiterhin genaue Beachtung und weitere Prüfung.

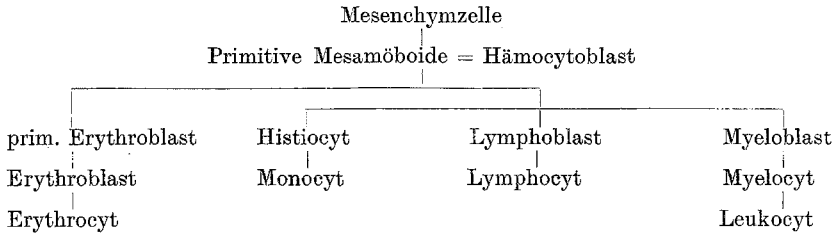
Als Ergebnis dieser Versuchsanordnung läßt sich somit feststellen:

1. Bei unspezifisch entzündlich gereizten Gewebeskulturen konnte den normalen gegenüber eine deutliche Zellvermehrung festgestellt werden.
2. Bei lymphatischem Gewebe sind Lymphocyten, bei myeloischem Gewebe myeloische Zellen die Entzündungszellen.
3. Eine Umwandlung der einmal fertig entwickelten Zelltypen untereinander findet nicht statt.
4. Eine örtliche Entstehung der verschiedenartigen Blutzellen aus vorhandenen Stammzellen läßt sich demnach nicht nachweisen.
5. Den mesenchymalen retikulierten Geweben des erwachsenen Körpers kommt im Vergleich zum Blut und den blutbildenden Geweben kein wesentlicher Anteil an der Lieferung von Blut und Entzündungszellen zu.



### C. Schlußzusammenfassung.

Faßt man die am Ende eines jeden Abschnittes besprochenen Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt, was die mitgeteilten Untersuchungen für die Erkenntnisse der Biologie und allgemeinen Pathologie lehren, nochmals kurz zusammen, so kommt man zu folgenden Schlüssen: alle Blutzellen entwickeln sich aus den mesenchymalen Stammzellen. Frühzeitig differenzieren sich die Mesenchymzellen zu den primitiven mesamöboiden Zellen, die basophil sind und sich erst später in verschiedener Richtung weiter entwickeln. Sie sind zum größten Teil zur Differenzierung in der Richtung der roten Blutzellen über die primären Erythroblasten befähigt. Der geringere Teil liefert die farblosen Blutzellen, unter denen sich zuerst die lymphatischen, wesentlich später die myeloischen herausbilden. Die vergleichend embryologischen Untersuchungen geben im wesentlichen eine Bestätigung der Lehren *Minots* und *Maximows* über die Blutbildung. Was die grundsätzlichen Erkenntnisse für die Lehre vom Blut anlangt, so folgt, wie schon früher auseinandergesetzt, die Aufstellung einer trialistisch gegliederten Einheitslehre. Die Entwicklungsgeschichte lehrt ganz im Sinne *Maximows*, daß die Einheitslehre durchaus zu Recht besteht. Wir müssen uns aber dessen bewußt sein, daß diese Theorie nur für den sich entwickelnden Körper gilt. Haben sich die Stammzellen einmal in dieser oder jener Richtung differenziert, so ist eine Rückentwicklung ebensowenig anzunehmen wie eine Umdifferenzierung dieser Zellen nach einer anderen Seite hin. Niemals wandeln sich lymphatische Zellen in myeloische um oder umgekehrt. Wurde schon früher bei der Besprechung der Benzolversuche der Vermutung Ausdruck gegeben, daß die von den myeloischen und lymphatischen Zellen als dritte selbständige Zellform des Blutes und Gewebes abzugrenzenden Histiocyten die stammesgeschichtlich ältesten Zellen sein könnten, so wurde durch die vorliegenden Versuche ein Beweis dafür erbracht. Die makrophagen Zellen vom histiocytären Typus, die die Fähigkeit der Speicherung zeigen, sind die ältesten Zellen in der embryonalen Differenzierung. Da eine Umwandlung dieser Zellen untereinander nicht möglich ist, ist die Einheitslehre als trialistisch gegliedert anzusprechen, da wir es im Blut unter normalen Verhältnissen mit vollkommen differenzierten Zellen zu tun haben. Die retikuloendothelialen Zellelemente mesenchymalen Ursprungs stellen die entwicklungsgeschichtlich ältesten Zellen dar und besitzen die größte Widerstandsfähigkeit gegenüber schädigenden Ursachen. Es erklärt sich somit zwanglos die Tatsache, daß die Monocyten, Histiocyten und Retikuloendothelien bei der Benzolvergiftung nicht wesentlich geschädigt werden. Für die Entwicklung der Blutzellen ergibt sich somit etwa folgendes Schema:



Was die Frage der örtlichen Entstehung der farblosen Blut- und Entzündungszellen anlangt, so konnten keine Beweise dafür erbracht werden, daß sich aus den retikulierten mesenchymalen Geweben der blutbereitenden Organe artfremde Entzündungszellen bilden. Die Schlummerzelltheorie von *Grawitz* ist abzulehnen. Was nun die Entstehung von Blutzellen aller Art an Ort und Stelle aus dem Fibrocytennetz nach den Vorstellungen von *v. Möllendorff* betrifft, so geben die mitgeteilten Versuche keine Stütze für seine Lehre. Als Exsudatzellen treten bei lymphatischen Geweben in erster Linie lymphocytäre Zellen auf, während bei der Entzündung von myeloischem Gewebe alle möglichen myeloischen Zellen bis zu segmentierten Spezialleukocyten anzutreffen sind. Dem Fibrocytennetz kann als Bildungsstätte von granulierten Blut- und Entzündungszellen eine wesentliche Bedeutung nicht zugesprochen werden. Eine Aufstellung von Lehrsätzen muß nach dem regelmäßigen Geschehen erfolgen. Unter diesen Gesichtspunkten kommt man zu dem Schluß, daß die örtliche Entstehung von Entzündungszellen nicht zu hoch veranschlagt werden darf, was in neuester Zeit häufiger geschehen ist. Selbstverständlich werden sich aus den mesenchymalen Keimlagern auch an Ort und Stelle Entzündungszellen bilden können. Dies sind aber zweifellos Fälle, die zu den Ausnahmen gehören. Es liegt keine Veranlassung vor, mit der althergebrachten und von namhaften Forschern immer wieder gestützten Auffassung zu brechen, daß die Hauptsache beim entzündlichen Geschehen des Körpers die Gefäßreaktion ist. Verschiedene Reize rufen eine verschiedene Reaktion hervor. Als Zeichen des vaskulären eine *leuko-lymphocytäre*, als Zeichen des Gewebsreizes eine *histio-monocytäre*.

Die Hauptmasse der Leukocyten stammt aus dem myeloischen Gewebe, die Monocyten aus den Histiocyten, die Lymphocyten aus den lymphbereitenden Geweben und Lymphgefäßen. Und hier liegt der Grund dafür, daß wir so häufig Lymphocyten auch bei akuter Entzündung antreffen. Wir wissen über den Bau und die Beschaffenheit der Lymphcapillaren heute noch sehr wenig. Wir müssen es aber als feststehend betrachten, daß das Lymphgefäßnetz weiter ausgebreitet ist als man anzunehmen geneigt ist. Bei einem entzündlichen Reiz werden aber mit den Gefäßen und Capillaren auch die kleinen Lymphgefäße gereizt, die

im histologischen Bilde kaum zu sehen sind, und aus diesen kleinsten Lymphbahnen wird ein großer Teil der Lymphocyten stammen, wie schon *Ribbert* annahm, daß die Gefäße gewissermaßen von Lymphscheiden umgrenzt werden. Zu diesen beiden geschilderten Möglichkeiten kommt noch als dritte die neuerdings von den Forschern immer wieder festgestellte Gebundenheit der Hauptmasse der mesenchymalen Keimlager an den Blutgefäßapparat mit seinen ausgesprochen günstigen Lebensbedingungen. Betrachtet man diese 3 Systeme im Zusammenhang, so wird durch das Zusammentreffen von Blutgefäß, Lymphgefäß und mesenchymalen Keimlagern ein besonders weiter Spielraum für das biologische und pathologische Geschehen gegeben sein. In dieser Weise würde sich unsere Auffassung über das Vorkommen verschiedenartigster Zellen bei akuter und chronischer Entzündung ohne großen Zwang erklären lassen.

Wir sind uns sehr wohl dessen bewußt, daß Untersuchungen hier fortfahren müssen, es wird somit Aufgabe weiterer Versuche sein, diese Fragen durch Entzündungsversuche am embryonalen Gewebe weiter zu klären.\* Wir glauben dadurch unter Umständen besonders günstige Versuchsbedingungen zu erlangen, da es sich bei embryonalem Gewebe um entwicklungsgeschichtlich jüngstes Gewebe handelt, das aller Voraussicht am ehesten auf einen entzündlichen Reiz mit einer örtlichen Aus- oder Umdifferenzierung der Zellen antworten müßte, wenn überhaupt das embryonale mesenchymale Gewebe zu einer derartigen Reaktion befähigt ist. Ebenso bedarf die Frage des Zeitpunktes des Entstehens der Makrophagen noch weiterer Untersuchungen. Wir wissen, daß makrophage Zellen beim Vogel eine andere wesentlich größere Rolle spielen als beim Säugetier. Um so beachtenswerter dürften für die „Makrophagenfrage“ die Ergebnisse der Untersuchungen beim Säugetier werden. Es ist aus allgemein biologischen Erwägungen heraus kaum anzunehmen, daß die Verhältnisse hier wesentlich anders liegen als beim Vogel.\*\*

Der Ablauf des entzündlichen Geschehens ist je nach den Reizen verschieden. Nach dem augenblicklichen Stande der Wissenschaft sind wir nicht in der Lage, mehr über die Reize auszusagen, geschweige sie zu erfassen. Aufgabe weiterer Untersuchungen wird es sein, an diese Fragen mit biologischen Arbeitsmethoden heranzugehen, um diese Reize, wenn möglich, zu bestimmen. Heute kennen wir aus Erfahrungen der Pathologie einzelne Reize mit ihrer Neigung, im einzelnen Falle besonders zu reagieren (Lues, Tuberkulose, Nephritis usw.). Wir werden bei weiteren Untersuchungen in dieser Richtung darüber Aufschluß geben können,

---

\* Im Druck in *Virchows Archiv*.

\*\* Unterdessen haben Versuche beim Kaninchenembryo eine Bestätigung der beim Hühnerembryo gewonnenen Erfahrungen ergeben. (Mitgeteilt in den Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft 1928, Wiesbaden. *M. Silberberg*.)

*Anmerkung bei der Korrektur.*

warum im einzelnen Falle die entzündliche Reaktion verschieden verläuft.

Abgeschlossen 10. I. 1928.

### Literaturverzeichnis.

(Alphabetisch geordnet. Bei den mit einem \* versehenen Autoren sind weitere Quellen im einzelnen zu finden.)

- \*<sup>1</sup> *Aschoff*, Pathol. Ges. 1913, S. 107; *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 1924. — <sup>2</sup> *v. Baumgarten*, Zeitschr. f. klin. Med. **15**, 1; Lehrbuch der pathologischen Bakteriologie. 1911. — <sup>3</sup> *Büngeler*, Pathol. Ges. 1927, S. 243. — <sup>4</sup> *Carrel* und *Ebeling*, Std. fr. the Rockefeller inst. f. med. res. **45**, 1923; Journ. of exp. med. **36**, 365. — <sup>5</sup> *Dantschakoff*, Arch. f. mikroskop. Anat. **73**, 117 und **87**, 497. — <sup>6</sup> *Gerlach*, Pathol. Ges. 1927, S. 249; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **247**, 294. — <sup>7</sup> *Goldmann*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 36. — <sup>8</sup> *Grawitz*, P., Über Abbau und Entzündung der Herzklappen. Berlin 1914. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **118** und **232**, 35; Verhandl. d. med. intern. Kongr. Berlin; Dtsch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 4. — <sup>9</sup> *Haff*, Arch. f. mikroskop. Anat. **84**, 321. — <sup>10</sup> *Hertwig*, Handbuch der Entwicklungsgeschichte. — <sup>11</sup> *Herzog*, G., Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**, 325; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**, 481; Pathol. Ges. 1921, S. 114; Klin. Wochenschr. 1923, S. 684. — <sup>12</sup> *Höber*, Handbuch der physiologischen Chemie. 1926. — <sup>13</sup> *Kiyono*, Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914. — <sup>14</sup> *Kölliker*, Mikroskopische Anatomie II, 2. 1852 (zit. nach *Marchand*). — <sup>15</sup> *Lubarsch*, Pathologie der Zelle. In Aschoffs Lehrbuch Bd. I; Dtsch. med. Wochenschr. 1898, Nr. 32—35; *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **3**, 611; Pathol. Ges. 1921, S. 63; 1923; 1927, S. 249. — <sup>16</sup> *Malyschew*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **78**. — <sup>17</sup> *Marchand*, Pathol. Ges. 1898, S. 62; 1901, S. 124; 1913, S. I; Med. Klinik 1912, **50**; Hamatologica **5**, 304; Krehl-Marchand IV, 1. — <sup>18</sup> *Masugi*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **78**. — <sup>19</sup> *Maximow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Suppl. **5**, 1903; **34**, **35**, **38**, **39** u. **41**, 122; Arch. f. mikroskop. Anat. **73**, **74**, **96** u. **97**; Klin. Wochenschr. 1926, S. 2193. — <sup>20</sup> *Minot*, In Keibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte. Leipzig 1910. — <sup>21</sup> *v. Möllendorff*, Münch. med. Wochenschr. 1926; 1927; Zeitschr. f. wiss. Biol. Abt. B: Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. 1926—1927; *Ergebn. d. Physiol.* 1920, S. 141. — <sup>22</sup> *Orzechowski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **267**, H. 1, S. 63. — <sup>23</sup> *Ribbert*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1891, Nr. 21. — <sup>24</sup> *Rinaldi*, Folia med. ital. emat. **26** (zit. nach *Marchand*). — <sup>25</sup> *Rössle*, Pathol. Ges. 1923. — <sup>26</sup> *Saxer*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1895, S. 421; Merkel-Bonnet, Anat. Hefte **19**. — <sup>27</sup> *Schilling*, V., Das Blutbild. 1926. — <sup>28</sup> *Schridde*, Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. II. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, 284; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**; 55, 344; Studien und Fragen der Entzündungslehre. — <sup>29</sup> *Shiomi*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**, 714. — <sup>30</sup> *Silberberg*, Med. Klinik 1927, Nr. 31; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **267**, H. 2, S. 483; Dtsch. med. Wochenschr. 1928, Nr. 11. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1928, Wiesbaden. Med. Kl. 1928, Nr. 27. — <sup>31</sup> *Timofojewski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**. — <sup>32</sup> *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **4**, 515; **5**, 405. — <sup>33</sup> *Ziegler*, E., Über die pathologische Gewebs- und Gefäßneubildung. — <sup>34</sup> *B. Fischer-Wasels*, Diskuss.-Bem. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1928, Wiesbaden (zu *Silberberg* und *Schultz*). — <sup>35</sup> *Gerlach* und *Jores*, Virchows Arch. **267**, 551 (Diskuss.-Bem. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1928, Wiesbaden) *ibid.* — <sup>36</sup> Krankheitsforschung Bd. VI. Zur Frage mesenchymaler Reaktionen.