

(Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität zu
Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. Dr. *Bernh. Fischer-Wasels*.)

Beiträge zur Herkunft der polymorphkernigen Leukocyten.

IV. Mitteilung.

Entzündungsversuche unter dem Einflusse der Verteilungsleukocytose.

Von

Dr. W. Büngeler,

Assistent am Institut.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Juni 1928.)

Jeder rein morphologischen Betrachtungsweise am fixierten Präparate muß es von vornherein versagt bleiben, die zeitliche Aufeinanderfolge bestimmter Entwicklungsstadien einer Zellart restlos zu klären. Das gilt insbesondere für die meisten Untersuchungen, die die lokale Entstehung polymorphkerniger Leukocyten am Orte einer Entzündung zum Gegenstand haben. In fast allen diesen Untersuchungen — wir verweisen besonders auf diejenigen von *Oeller, Siegmund* und die späteren von *v. Möllendorff* und seiner Schüler — werden immer wieder für den Beweis der fortlaufenden Entwicklung der einen Zellart in die andere, sogenannte „*Übergangsformen*“ beschrieben, die bestimmte morphologische oder funktionelle Eigenschaften der einen mit solchen der anderen Zellart gemeinsam haben. Aus ihrem Vorkommen am Orte einer Entzündung werden dann die fließenden Übergänge gewissermaßen rekonstruiert. Alle diese Beobachtungen können — das liegt in der Natur dieser Betrachtungsweise — nie ohne eine mehr oder weniger starke subjektive Deutung gewertet werden. In der subjektiven Auffassung aller solcher Übergangsbilder ist aber auch deren geringe Beweiskraft begründet. Es gibt eigentlich nur einen Weg, diese Täuschungsmöglichkeiten auszuschließen, nämlich die *unmittelbare Beobachtung am lebenden Gegenstand*. Es zeigt sich aber gerade in allen derartigen Untersuchungen, daß eine direkte Umwandlung von Bindegewebszellen in polymorphkernige Leukocyten nie beobachtet werden konnte. Immerhin könnte man den Einwand machen, daß hier die optischen Möglichkeiten zur Beobachtung derart feiner Veränderungen an einzelnen Zellen nicht ausreichen.

Ein weiterer Weg, Klarheit in dieser Frage zu schaffen, bestand in der Möglichkeit, durch Benzolvergiftung Versuchstiere leukocytenarm oder sogar vollständig aleukocytär zu machen und dann den Ablauf der Entzündung unter besonderer Berücksichtigung der Leukocyten zu verfolgen. Wir haben vorher¹ bereits darlegen können, daß auch den Versuchen am Benzol- (oder Thorium X-) vergifteten Tier keine unbedingte Beweiskraft zukommt, da das Benzol auch Mesenchymschädigungen machen kann, die den Ablauf der Entzündung im ganzen wesentlich ändern kann. *v. Möllendorff* lehnt aus diesem Grunde auch die Nachprüfung seiner Untersuchungen am benzolvergifteten aleukocytären Tier, wie sie von *Gerlach* gemacht ist, als nicht beweisend ab.

Die Beweiskraft sogenannter „Übergangsformen“ in einem entzündlichen Exsudat für die fließende Umwandlung von Bindegewebszellen in polymorphkernige Leukocyten dürfte aus folgendem Grunde nur gering sein. Wir kennen im strömenden Blute eine auch hier als Übergangsform (im Sinne *Naegelis*) bezeichnete Zellart, deren Abstammung trotz vieler eingehender Untersuchungen auch heute noch nicht für alle unter dieser Bezeichnung zusammengefaßten Zellarten geklärt ist. Für viele Übergangsformen dürfte die Entstehung aus dem retikulo-endothelialen System bewiesen sein. Wir rechnen sie zu den Monocyten des Blutes im engeren Sinne. Doch gibt es unter ihnen noch Formen genug, die in ihrem morphologischen Aussehen jugendlichen Leukocyten ähneln, und die deshalb vielfach als Beweis für die Abstammung der Monocyten vom myeloischen System angesehen werden, ohne daß dieser Beweis in überzeugender Form je hätte geführt werden können. Gerade die Untersuchungen der letzten Jahre haben es im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, daß die großen mononukleären Zellen des Blutes und die Granulocyten Abkömmlinge zweier ganz verschiedener Zellsysteme sind, die unter normalen Bedingungen keine entstehungsgeschichtlichen Beziehungen zueinander haben. Der Befund ähnlicher Übergangsformen im Gewebe wird aber neuerdings von *v. Möllendorff* als Beweis eines fließenden Übergangs zwischen den ruhenden Bindegewebszellen und den granulierten Leukocyten angesehen. In ähnlicher Weise hatte *Siegmund* schon früher den Übergang der *Kupfferschen* Sternzellen in Leukocyten zu beweisen versucht. Wenn aber in sehr eingehenden Untersuchungen *Masugi* zeigen konnte, daß selbst zwischen den ruhenden Bindegewebszellen und den Zellen des Retikuloendothels (also auch den *Kupfferschen* Sternzellen) keine engeren Beziehungen bestehen, sondern daß beide hochdifferenzierte, aber in anderer Richtung differenzierte, Abkömmlinge des Bindegewebes sind, so werden die Angaben *Siegmunds* und *Oellers* sowie die von

¹ Vgl. *W. Büngeler* und *A. Wald*, Die Bedeutung der *Kupfferschen* Sternzellen bei der Entzündung. *Virchows Arch.* 270, 150.

v. Möllendorff und seiner Schüler uns nicht ohne weiteres überzeugen können.

Noch beweisender als die Untersuchungen *Masugis* sind die kürzlich mitgeteilten Beobachtungen von *Silberberg* für die besondere Stellung der Gewebshistiocyten und für ihre scharfe Trennung von allen Zellen des myeloischen und lymphatischen Systems einerseits und von den ruhenden Bindegewebszellen andererseits. *Silberberg* konnte zeigen, daß in Gewebskulturen bei der Auspflanzung benzolvergifteten Milz- und Knochenmarkgewebes aus Histiocyten echte Monocyten entstehen. Wenn die Versuchstiere vorher mit Carmin vital gespeichert waren, so konnte er mühelos die vital gespeicherten makrophagen Histiocyten erkennen und beobachten, wie diese Zellen sich ablösen und unter gleichzeitiger Abrundung zu typischen Monocyten mit allen deren morphologischen und funktionellen Eigenschaften wurden. *Silberberg* kommt zu dem Schluß, daß die Monocyten entweder Tochterzellen der Histiocyten oder freie Histiocytenformen sind. Seine embryologischen Untersuchungen konnten seine Auffassung bestätigen, daß wir es bei den Monocyten, den Lymphocyten und den Granulocyten mit 3 scharf zu trennenden Zellsystemen zu tun haben, die sich zwar ursprünglich aus einer gemeinsamen Stammzelle entwickelt haben, die aber nach ihrer vollendeten Differenzierung nicht mehr die Fähigkeit zur Umwandlung in eine andere Form besitzen.

Siegmund macht bei seinen Untersuchungen an der Leber des Kaninchens nach Colibacillen-Einspritzungen keine Angaben über das Verhalten des peripheren Blutbildes. Dieser Punkt erscheint uns besonders wichtig, finden wir doch gerade in der Kontrolle des Blutbildes eine verständlichere Erklärung für die starke Leukocytenanreicherung in den Lebercapillaren als diejenige ihrer lokalen Entstehung aus den Gefäßwandzellen. Offenbar handelt es sich bei diesen Beobachtungen um einfache Veränderungen in der Verteilung der Leukocyten im Sinne von *Gräff* und von *Schilling*, sowie von *Müller* und *Petersen*. Die Untersuchungen dieser Forscher, die wir bestätigen konnten, zeigen, daß Einspritzung selbst ziemlich indifferenten Stoffe in Blutadern ein Abwandern der polymorphkernigen Leukocyten in die hyperämischen inneren Organe bedingen. Es handelt sich bei diesem Vorgang um Folgen von Störungen der sehr fein abgestimmten autonomen „splanchnico-peripheren“ Steuerung.

Goldscheider und *Jacob*, *Schwenkenbecher* und *Siegel* und *Becher* sowie *Schultz* vertraten zuerst die Auffassung, daß es sich bei den Leukocytosen und Leukopenien nur um eine Abwanderung der Leukocyten nach der Peripherie oder nach den inneren Organen handelt, also nicht um absolute Zu- oder Abnahmen der Gesamtzahlen der weißen Blutkörperchen, sondern um eine Veränderung ihrer Verteilung inner-

halb des Gefäßsystems. So gibt *Heinz* an, daß die Gesamtzahl der Blutkörperchen immer gleich ist, daß aber unter bestimmten Umständen eine ungleichmäßige Verteilung stattfindet. *Schwenkenbecher* und *Siegel* fanden eine starke Leukocytenanreicherung besonders im Capillarblut der Milz und der Leber. Diese Angaben konnten in ihren wesentlichen Punkten von *Hino* bestätigt werden. *Gräff* hat dann auf Grund systematischer Untersuchungen an der Leiche für diese Erscheinung den Begriff der *Verschiebungsleukocytose* im Gegensatz zu der echten myelogenen, durch Knochenmarksreizung hervorgerufenen Leukocytose eingeführt. Statt der Bezeichnung „Verschiebungsleukocytose“ schlägt *V. Schilling* die Bezeichnung „*Verteilungsleukocytose*“ vor.

Für diese ungleichmäßige Verteilung der Leukocyten hat man verschiedene Erklärungen gegeben, so z. B. die Veränderungen der Konzentration des Blutes selbst (*Heinz*), erhöhte Funktion des betreffenden Organes (*Ruef*, *Becher*), lokale Neubildung der Leukocyten, Chemotaxis, Blutstromverlangsamung usw. Zur Kritik dieser Anschauungen möchten wir hier nur auf die Untersuchungen von *Hino* verweisen, der als wesentliche Ursache für das Zustandekommen der Verteilungsleukocytose physikalische Bedingungen ansieht: Klebrigkeit der Leukocyten in den verzweigten Capillaren der inneren Organe, besonders der Milz und der Leber.

Hino konnte weiterhin zeigen, daß es sich bei der *Leuko-Widalschen Reaktion* um eine echte Verteilungsleukocytose handelt; es zeigte sich bei seinen Untersuchungen nämlich, daß bei der Wiederherstellung des weißen Blutbildes nach der anfänglichen Verminderung der Leukocytenzahl keine Reizerscheinungen von seiten des Knochenmarks eintreten, die auf einen Untergang weißer Blutkörperchen in der Leber und der Milz hinweisen könnten. *Hino* beobachtete ferner bei Kaninchen, denen er nach Unterbrechung des Rückenmarks eine örtliche Stauung im Bereich des N. splanchnicus anlegte, eine Verminderung der Leukocyten in der Peripherie. Steigerte er umgekehrt die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, so wurden die an den Capillarwänden der inneren Organe haftenden Leukocyten frei und wanderten an die Peripherie: „In den Organen, welche normalerweise reich an Capillaren sind und wo die Strömungsgeschwindigkeit sich deutlich herabsetzt, sammeln sich die Leukocyten sehr reichlich und bewirken so die Verschiebungsleukocytose im physiologischen Zustande.“

Diese verschiedenen Verteilungszustände der Leukocyten geben uns nun eine willkommene Handhabe zum Nachweis der gleichsinnigen Verteilung der weißen Blutkörperchen innerhalb der Gefäße und außerhalb derselben in einem entzündlichen Exsudate. Wenn wirklich alle Leukocyten aus den Gefäßen stammen und ausschließlich durch aktive Auswanderung aus diesen in einen entzündlichen Herd hineingelangen, so

müßte sich in den verschiedenen Phasen der Verteilungsleukocytose regelmäßig eine gleiche prozentuale Zusammensetzung des Blutes und des Entzündungsexsudates an granulierten Leukocyten nachweisen lassen. Wir haben versucht, diesen Nachweis zu führen, und geben im folgenden unsere Versuche genau wieder. Vorher möchten wir aber noch besonders betonen, daß eine verschiedene Verteilung der Leukocyten innerhalb der Blutbahn oder die zu diesen verschiedenen Verteilungen führenden Eingriffe in keiner Weise die Funktion des Bindegewebes schädigen. Wir halten diese Feststellung für besonders wichtig, da man sonst dieser Versuchsmethode gegenüber denselben Einwand machen könnte wie bei den Versuchen mit Benzol. Wir werden am Schluß der Arbeit unter Darlegung weiterer Versuche die Richtigkeit dieser Anschauung noch zeigen können.

Wir gingen bei unseren Untersuchungen zur Erzielung deutlicher Leukocytenverschiebungen vom *Serum-Globulin aus*, über dessen Wirkungen am Blutbilde des Kaninchens wir früher bereits berichten konnten.

Darstellung des Serumglobulins:

4 l Pferdeserum (noch etwas rötlich) werden mit 1 l $\frac{1}{5}$ -Normalschwefelsäure neutralisiert. Als Indicator dient Lackmus. Durch Zusetzen von 5 l einer gesättigten Ammoniumsulfatlösung werden die Globuline ausgefällt und abfiltriert. Der Filtrückstand wird in Schwefelsäure aufgelöst. Zu der Lösung wird die gleiche Menge Ammoniumsulfatlösung zugesetzt und der dabei entstehende amorphe Niederschlag von Globulinen abgefiltriert und wieder in Schwefelsäure gelöst. Nun wird 4mal in gleicher Weise die Lösung mit Ammoniumsulfat versetzt und der Niederschlag in Schwefelsäure gelöst. Es gelingt auf diese Weise, den noch durch Verunreinigungen gelblich gefärbten Niederschlag zu entfärben. Die zuletzt erhaltene Lösung wird gegen häufig gewechseltes destilliertes Wasser dialysiert, wobei sich nach 14 Tagen ein geringer flockiger Niederschlag von Euglobulin ausscheidet. Die Lösung wird durch Filterung von diesem Niederschlag befreit und so lange gegen destilliertes Wasser dialysiert, bis sich mit Nessler's Reagens vollkommene Ammoniakfreiheit nachweisen läßt. Die Lösung wird dann zur keimfreien Aufbewahrung unter Toluol geschichtet. Die Lösung enthält 2,5% Serum-Globulin (Bestimmung mit der *Kjeldahl'schen Methode*).

Im Anschluß an die intravenöse Einspritzung von nur 2 ccm dieser Lösung kommt es zu einer hochgradigen Hypoleukocytose, die Leukocytenzahlen sinken bereits innerhalb 20 Minuten von 10 000 auf 4000 im Kubikmillimeter. Das Blutbild zeigt in diesem Stadium eine starke Verminderung der granulierten Leukocyten, die oft so hochgradig ist, daß wir im peripheren Blute überhaupt keine granulierten Zellen mehr nachweisen konnten. Die Hauptmasse der weißen Zellen besteht dann aus kleinen Lymphocyten. Dieser Zustand ist aber bei der Einspritzung so geringer Mengen nur von kurzer Dauer: bereits nach 4—6 Stunden steigen die Leukocyten wesentlich über die normalen Zahlen und erreichen mitunter das doppelte derselben. Es überwiegen dann die granulierten Leukocyten beträchtlich. *Eine Linksverschiebung tritt*

nach einer Einspritzung niemals ein, erst wenn diese mehrfach in kurzen Zeitabständen wiederholt wird, läßt sie sich nachweisen. Wir müssen deshalb annehmen, daß es sich um eine reine *Verteilungsleukocytose* handelt, die nicht mit dem Untergang von Leukocyten in den inneren Organen verbunden ist, da alle Zeichen einer Blutregeneration vermißt werden. Spritzt man größere Mengen der Globulinlösung (10—30 ccm) ein, so gelingt es in fast der Hälfte der Versuche für kürzere Zeit die Zahl der Leukocyten in der Peripherie auf 0 herabzudrücken und so die negative Phase der Verteilungsleukocytose, also die „*periphere Agranulocytose*“, wie wir sie bezeichnen wollen, bis zu einer Dauer von 1, ja 2 Stunden auszudehnen, also so lange, als man für Entzündungsversuche gebraucht. Soll sich aber ein Entzündungsversuch über mehrere Stunden erstrecken, und soll während der ganzen Dauer derselben eine vollständige „*periphere Agranulocytose*“ oder wenigstens eine sehr hochgradige periphere Leukopenie erreicht werden, so ist eine 2. Einspritzung erforderlich. Voraussetzung für die exakte Durchführung des Versuches ist selbstverständlich die laufende Beobachtung des Blutbildes. Zeigt sich dabei nach dem anfänglichen Verschwinden der polymorphkernigen Leukocyten ihr erneutes Auftreten, so muß, falls der Versuch für das Zustandekommen einer Entzündung bereits lange genug gedauert hat, das Tier getötet oder der Entzündungsherd extirpiert werden. War die Versuchsdauer jedoch noch zu kurz, so kann man in diesem Falle eine 2. Einspritzung folgen lassen.

Die Einspritzung so großer Mengen einer konzentrierten Eiweißlösung ist durchaus kein harmloser Eingriff. Wir haben bei unseren Versuchen dreimal einen sofortigen Tod nach der Einspritzung beobachten können. Gewöhnlich legen sich die Tiere nach der Einspritzung regungslos auf die Seite, die Pupillen werden auffallend weit und regelmäßig erfolgt der Abgang größerer Kot- und Urinmengen. Nach etwa 30—45 Minuten erholen sich die Tiere. Meist kann man von diesem Zeitpunkt an auch eine ständig zunehmende Vermehrung der Leukocyten im Blute der Peripherie nachweisen, wenn auch ihre Zahlen sich zunächst noch weit unter den gewöhnlichen halten.

Um einen klareren Einblick in die Leukocytenverhältnisse an den inneren Organen bei der durch eine Globulineinspritzung erzielten Verteilungsleukocytose zu bekommen, machten wir nach Abschluß unserer Entzündungsversuche Untersuchungen über den Leukocytengehalt der Organe während der peripheren Agranulocytose. Da uns die Ergebnisse dieser Untersuchungen für das Verständnis unserer weiteren Ausführungen wichtig erscheinen, wollen wir sie vor den eigentlichen Entzündungsversuchen besprechen.

Wir haben die Leukocytenzählungen an den inneren Organen nach Globulineinspritzungen an 4 Kaninchen vorgenommen. Da die Er-

gebnisse in den wesentlichen Punkten übereinstimmen, beschränken wir uns auf die Wiedergabe eines Protokolles.

Kaninchen 2. IX. 1928. Gewicht 1450 g.

Einspritzung von 13 ccm Serum-Globulinlösung in die Ohrvene. Das Tier bekommt im Anschluß daran weite Pupillen, legt sich regungslos auf die Seite und läßt spontan reichliche Mengen von Kot und Urin.

Blutbild (Ohrvene): 2 Minuten nach der Einspritzung: Zahl der weißen Blutzellen (W.) 240 im Kubikmillimeter, Zahl der roten Blutkörperchen (R.) 4 900 000 im Kubikmillimeter. Unter den Weißen finden sich ausschließlich kleine Lymphocyten, dagegen keine polymorphkernige Leukocyten;

nach 10 Minuten: W. 300, R. 5 000 000; unter den weißen Blutkörperchen keine polymorphkernigen Leukocyten;

nach 25 Minuten: W. 580, R. 4 800 000; unter den Weißen 98 % kleine Lymphocyten und 2 % polymorphkernigen Leukocyten;

nach 40 Minuten: W. 1200, R. 5 000 000; unter den Weißen 91 % kleine Lymphocyten, 1 % basophile, 2 % eosinophile und 6 % pseudoeosinophile polymorphkernige Leukocyten.

Wegen der geringen Vermehrung der polymorphkernigen Leukocyten im peripheren Blute wird bei dem Tier eine 2. Einspritzung von 8 ccm der Serum-Globulinlösung in die Ohrvene gemacht. Sofort im Anschluß an diese Einspritzung sinkt die Zahl der Leukocyten wieder auf 400 im Kubikmillimeter, dabei finden sich keine granulierten Leukocyten. 20 Minuten nach der 2. Einspritzung sind die Leukocyten wieder auf 720 gestiegen, dabei finden sich wieder 2 % polymorphkernige Leukocyten. Die Gesamtzahl der weißen Blutzellen steigt innerhalb der nächsten halben Stunde ununterbrochen bis auf 1400 im Kubikmillimeter, dabei steigt der Hundertsatz der polymorphkernigen Leukocyten von 2 % auf 7 % an. Die Leukocytenverschiebung wird durch Abbildung 1 veranschaulicht. Das Tier

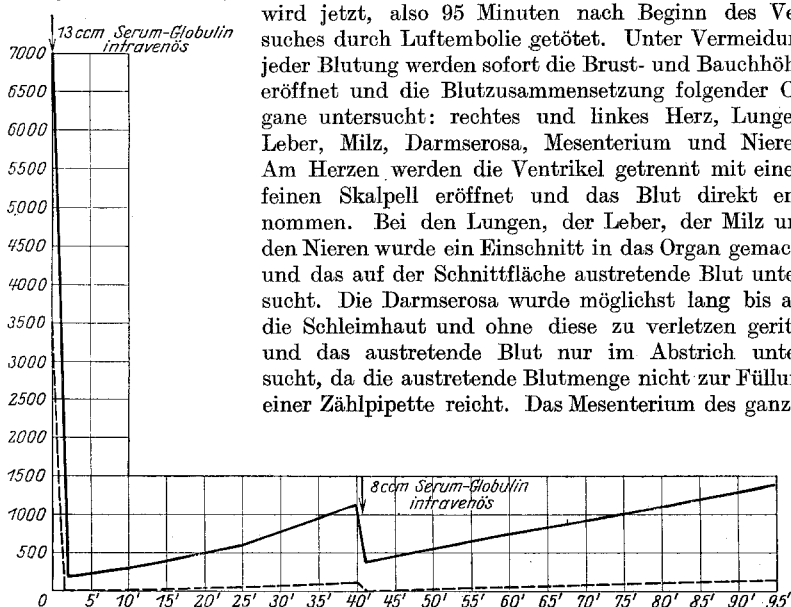


Abb. 1. Kan. 2. IX. 28.

Dünndarms wurde mit einem Scherenschlag abgetrennt und das auf der Schnittfläche des zum Darm gehörigen (abgeschnittenen) Stumpfes des Mesenteriums austretende Blut untersucht. Zum Gelingen dieser Untersuchungen ist schnellstes Arbeiten unbedingt erforderlich.

Wir sind uns klar darüber, daß diese Untersuchungen kein völlig richtiges Bild von der Zusammensetzung des Blutes innerhalb der Gefäßbahn des betreffenden Organes ergeben können. Die verlangsamte oder ganz fehlende Strömung des Blutes, Veränderungen im Tonus der Gefäße durch die Eröffnung der Körperhöhlen, vermehrte Abstoßung von Endothelzellen durch das Einschneiden in ein Organ stellen unvermeidliche Fehlerquellen dar, die sich nur durch eine nachträgliche genaue Untersuchung des betreffenden Organs im dünnen Paraffinschnitt und mit Hilfe der Oxydasereaktion am Schnitt berichtigen lassen. Andererseits gibt uns aber der Vergleich der Blutuntersuchung eines Organes mit der histologischen Untersuchung sehr wertvolle Hinweise auf besondere Funktionszustände des betreffenden Gefäßsystems.

Wir geben im folgenden die Ergebnisse unserer Organ-Blutuntersuchungen zusammen mit den histologischen Befunden bei dem zuvor beschriebenen Kaninchen wieder. Es handelt sich also um ein Tier, das durch Luftembolie getötet wurde, nachdem durch zweimalige Eiweißeinspritzung die Zahl der Leukocyten und besonders der polymorphkernigen Leukocyten bis auf ganz geringe Werte herabgedrückt worden war.

Rechte Herzkammer: W. 3800, darunter kleine Lymphocyten 59%, große Lymphocyten 4%, Eosinophile 5%, Mastzellen 7%, Monocyten 7%, polymorphkernige pseudoeosinophile Leukocyten 18%. Die Gesamtzahl der granulierten Leukocyten beträgt also 1140 im Kubikmillimeter. Unter den Monocyten finden sich auffallend zahlreiche Formen mit einem vakuoligen, schaumig aussehenden Protoplasma; die polymorphkernigen Leukocyten bestehen nur aus ausgereiften segmentierten Formen, eine Linksverschiebung fehlt.

Linke Herzkammer: W. 1800, darunter kl. Ly. 87%, gr. Ly. 2%, Monocyten 1%, Eo. 0%, Ma. 0%, polymorphkernige Leukocyten (nur segmentierte Formen) 10%. Die Gesamtzahl der granulierten Leukocyten beträgt also 180 im Kubikmillimeter.

Histologisch zeigt der Herzmuskel keine Besonderheiten, insbesondere lassen sich an den Schnitten keine Befunde über eine besondere Verteilung der Leukocyten erheben.

Lunge: W. 2900, darunter kl. Ly. 64%, gr. Ly. 3%, Eo. 5%, Ma. 2%, Mo. 6%, polymorphkernige Leukocyten (nur segmentierte Formen) 20%. Die Gesamtzahl der granulierten Leukocyten beträgt also 783 im Kubikmillimeter.

Der auffallendste histologische Befund ist die hochgradige Leukocytenanreicherung innerhalb der Lungencapillaren. Die polymorphkernigen Leukocyten liegen vielfach dicht aneinandergereiht in den Capillaren und füllen diese ganz aus. Dabei sind die Capillaren selbst eher eng und enthalten nur wenig rote Blutkörperchen. Degenerationserscheinungen lassen sich an den Leukocyten nicht feststellen. Die Alveolen sind durchweg gut lufthaltig, nur in vereinzelter findet sich spärliches Exsudat mit einzelnen desquamierten Alveolarepithelien. Bei der Oxydasereaktion wird der Leukocytenreichtum besonders deutlich. Die Alveolarepithelien erscheinen dabei als dicke blaue Stränge.

Leber: W. 11 000, darunter kl. Ly. 40%, gr. Ly. 2%, Eo. 2%, Ma. 1%, Mo. 9%, polymorphkernige Leukocyten 46% (nur segmentierte Formen). Im Abstrich fanden sich außer den angeführten Zellen einzelne Leberzellen, die nachträglich von der gezählten Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen abgezogen wurden, da sie in der Kammer weiße Blutkörperchen vortäuschen mußten. Die angegebene

Zahl von 11 000 bezieht sich also nur auf die echten Blutzellen. Unter den auffallend zahlreichen Monocyten fanden sich ziemlich häufig Formen mit vakuoligem Protoplasma.

Im Schnitt zeigt die Leber eine deutliche Hyperämie. Außerdem finden sich in den etwas weiten Capillaren zahlreiche polymorphkernige Leukocyten; doch ist diese Leukocytenanreicherung bei weitem nicht so hochgradig wie in der Lunge.

Milz: W. 17 000, darunter kl. Ly. 52%, gr. Ly. 8%, Eo. 1%, Ma. 2%, Mo. 8%, polymorphkernige Leukocyten (nur segmentierte Formen) 29%.

Histologisch erscheinen die Milzknötchen ziemlich groß, die Knötchenzellen in der Randzone geschwollen und protoplasmareich. Die Milzpulpa zeigt einen auffallenden Reichtum an polymorphkernigen Leukocyten. Ganz besonders reichlich finden sich diese in einer schmalen Zone unmittelbar um die Follikel herum, während die übrige Milzpulpa weniger Leukocyten enthält. Sehr eindrucksvoll wird der Leukocytenreichtum bei der Oxydasereaktion. Dabei erscheinen die Knötchen selbst wie ausgespart, um sie herum ein dichter blauer Saum und die Pulpa diffus durchsetzt von reichlichen oxydasereaktiven Zellen.

Darmserosa: kl. Ly. 50%, gr. Ly. 6%, Eo. 1%, Ma. 1%, Mo. 6%, polymorphkernige Leukocyten 36%.

Mesenterium: W. 14 000, darunter kl. Ly. 48%, gr. Ly. 5%, Ma. 1%, Mo. 7%, polymorphkernige Leukocyten 39%.

Histologisch finden sich keine Besonderheiten.

Niere: W. 1700, darunter kl. Ly. 85%, gr. Ly. 1%, Monocyten 2%, polymorphkernige Leukocyten 12%. Bezüglich der im Abstrich gefundenen Epithelzellen gilt dasselbe wie das bei der Leber ausgeführte. Das histologische Bild zeigte bei der Oxydasereaktion nur ganz vereinzelte Leukocyten.

Unsere Blutuntersuchungen, zusammen mit den histologischen Bildern geben uns ein einigermaßen klares Bild über die Art der Leukocytenverteilung. Zunächst fällt der deutliche Unterschied im Leukocytengehalt des Blutes aus dem rechten und linken Herzen auf: im rechten Ventrikel findet sich die 6,3fache Menge von Leukocyten wie links. Wir müssen also annehmen, daß sie in der Lunge zurückgehalten werden. Die Blutuntersuchung an der Lunge scheint diese Annahme zunächst nicht zu bestätigen, zeigt sie doch, daß das auf der Lungenschnittfläche austretende Blut 357 granulierten Leukocyten im cmm weniger enthält als das Blut aus der rechten Herzkammer. Dagegen ergibt die histologische Untersuchung die volle Bestätigung: sie zeigt eine hochgradige Leukocytenanreicherung in den Capillaren. Wir müssen also annehmen, daß die aus der unteren Hohlvene stammenden Leukocyten (da das periphere Blut eine hochgradige Leukopenie zeigt, müssen ja die meisten Leukocyten aus dem Gebiet der unteren Hohlvene stammen) zum allergrößten Teil in der Lunge zurückgehalten werden. Wodurch das geschieht, ob es auf Grund einer Gefäßreaktion oder von Endothelveränderungen zu dieser eigenartigen Leukostase kommt, können wir nicht sagen. Wir sind mit weiteren Untersuchungen zu dieser Frage beschäftigt.

Ein zweiter Ort der Leukocytenanreicherung ist nach unseren Befunden das Gebiet des Splanchnicus. Hier sind es besonders die Leber

und die Milz, die offenbar reichlich Leukocyten zurückhalten, wenn auch dieser Vorgang nicht so deutlich ausgeprägt ist wie an der Lunge.

Bemerkenswert erscheint uns noch die Feststellung, daß die Niere sich bezüglich der Verteilungsleukocytose ähnlich verhält wie die Haut, sie zeigt fast die gleichen Verhältnisse im Blute wie die Haut.

Müller und Petersen glauben auf Grund ihrer Untersuchungen, daß die plötzlichen tiefen Senkungen der peripheren Leukocytenzahlen ausschließlich auf einer parasympathischen Reaktion der Splanchnicusgefäße beruhen, und zwar sollen die reifen polymorphkernigen Leukocyten im Gebiete parasympathischen Übergewichtes zurückgehalten werden. Diese Forscher untersuchten nach intravenösen Einspritzungen zunächst das periphere Blut und stellten dort im Anschluß an die Einspritzung eine Leukocytensenkung fest. Nachdem das Versuchstier durch Luftembolie getötet war (Müller und Petersen betonen, daß nur die Tötung durch eine Luftembolie die Blutverhältnisse unbeeinflußt läßt), untersuchten sie Blut aus der Leber und aus dem Herzen. Aus der auch von uns gefundenen Tatsache, daß das Blut der Leber viel mehr Leukocyten enthält als das Herzblut, kommen sie zu dem Schluß, daß die Leukocyten in der Leber, d. h. im Gebiete des Splanchnicus, zurückgehalten werden. Wie wir aber zeigen konnten, ist diese Leukocytenanreicherung durchaus nicht auf das Gebiet des Splanchnicus beschränkt, ja sie ist in der Lunge noch hochgradiger. Nur läßt sich diese Anreicherung in der Lunge nicht durch eine gleichzeitige Vermehrung der Leukocyten im Blute des linken Herzens oder der Lunge selbst nachweisen. Offenbar haften die Leukocysten in der Lunge so fest, daß ihre Vermehrung erst bei der histologischen Untersuchung deutlich wird.

Wir müssen uns also die durch die Einspritzung von Serumglobulin erzeugte Verteilungsleukocytose derart vorstellen, daß die Leukocyten zunächst in die Bauchorgane abwandern, dort z. T. zurückgehalten werden, zum anderen Teil aber wieder abwandern um dann in der Lunge wiederum zurückgehalten zu werden.

Um bei unseren Versuchstieren während dieser Verteilungsleukocytose eine lokale Entzündung auszulösen, benutzten wir ein gereinigtes Terpentinölpräparat, nämlich unverdünntes oder emulgiertes *Terpineol* (Merck), das sich uns für Einspritzungen unter die Haut schon in früher veröffentlichten Versuchen sehr gut bewährt hatte: Es führt ohne stärkere lokale Nekrosen und ohne wesentliche Allgemeinschädigungen schnell zu einem hochgradigen entzündlichen Ödem des Bindegewebes mit rascher Ansammlung granulierter Leukocyten. Macht man den Versuch in der negativen Phase der Verteilungsleukocytose (also im Stadium der *Hypoleukocytose*), so stellt sich als zweckmäßig heraus, die Terpeneoleinspritzung unter die Haut und die Eiweißspritzung in die Blutadern gleichzeitig vorzunehmen, da jeder schmerzhafter Eingriff am Tier störend in den Ablauf der Leukocytenverschiebung eingreifen kann. Unbedingt erforderlich ist selbstverständlich eine dauernde und ganz genaue Kontrolle des Blutbildes. Wir geben im folgenden die Protokolle von 17 gut gelungenen Versuchen wieder (es wurden bei

gleicher oder ähnlicher Technik dieselben Versuche an insgesamt 30 Kaninchen durchgeführt).

In der ersten Reihe handelt es sich um Entzündungsversuche in der negativen Phase, also im Stadium der peripheren Agranulocytose.

1. *Kaninchen T. 4, Reihe 1.*

Einspritzung von 20 ccm Globulinlösung, gleichzeitig 0,5 ccm Terpeneol in die Bauchdeckenmuskulatur (M. rectus).

Blutbild: Nach 1 Minute: Rote 4 800 000, weiße 4300.

Große Lymphocyten (gr.) 2%.

Kleine Lymphocyten (kl.) 70%.

Pseudoeosinophile, Jugendliche (J.) 0%.

Pseudoeosinophile, Stabkernige (St.) 2%.

Pseudoeosinophile, Segmentkernige (S.) 25%.

Eosinophile Leukocyten (Eo.) 0%.

Basophile Leukocyten, Mastzellen (Ma.) 0%.

Monocyten (Mo.) 1%.

Nach 8 Minuten: W. 2400, gr. 4%, kl. 87%, S. 8%, Mo. 1%.

Nach 17 Minuten: gr. 3%, kl. 97%, R. 4 640 000, W. 1900.

Nach 30 Minuten: gr. 4%, kl. 92%, S. 2%, Mo. 2%, W. 1500.

Nach 45 Minuten: gr. 3%, kl. 94%, S. 1%, Mo. 2%, W. 1700.

Nach 55 Minuten: Einspritzung von 8 ccm Globulinlösung in die Ohrvene.

Nach 1 Stunde: R. 3 800 000, W. 900, gr. 2%, kl. 93%, Mo. 5%, keine granulierten Zellen auf 200 weiße Zellen!

Nach 90 Minuten: gr. 3%, kl. 89%, Ma. 1%, S. 2%, Mo. 5%, W. 2000.

Nach 130 Minuten: gr. 4%, kl. 86%, S. 3%, Ma. 1%, Mo. 6%, W. 2000.

Nach 180 Minuten: gr. 2%, kl. 86%, S. 5%, Mo. 7%, W. 2100.

Der Ablauf der Leukocytenbewegung wird durch Abbildung 2 dargestellt.

Das Tier wird unmittelbar im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung getötet. An der Stelle der Terpeneoleinspritzung erscheint die Bauchmuskulatur blaßrot, etwas gequollen. Mikroskopisch findet sich eine starke Quellung der Muskelfasern und vielfach Verlust der Querstreifung, so daß ein der wachartigen Degeneration ähnliches Bild entsteht. Deutliches Ödem des interstitiellen Bindegewebes, starke Hyperämie. *Es werden weder innerhalb der Gefäße noch außerhalb davon polymorphkernige Leukocyten angetroffen.*

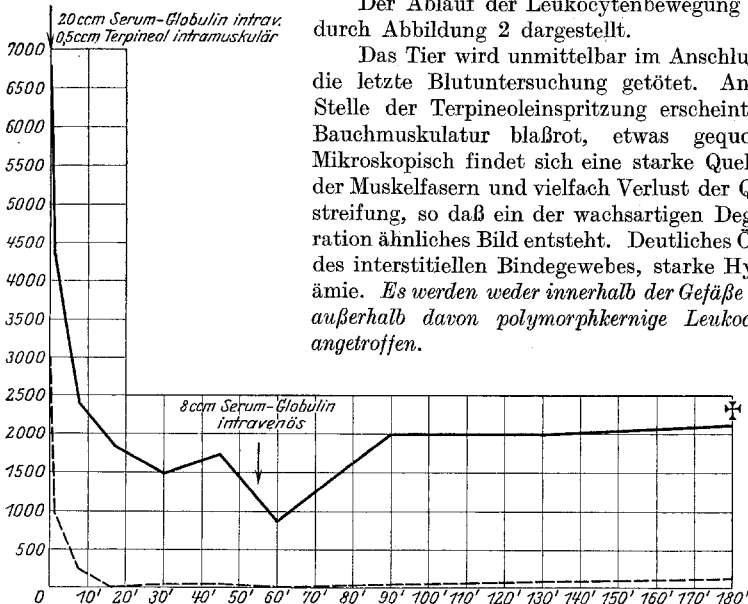


Abb. 2. Kan. T. 4. Reihe 1.

In der Leber und in der Milz findet sich eine hochgradige Leukocytenanreicherung in den Capillaren. Die Kupfferschen Sternzellen der Leber und die Reticuloendothelien der Milz sind stark geschwollen und vielfach in Ablösung begriffen; sie wölben sich dann knopfförmig in das Lumen der Capillaren vor und nehmen rundliche Gestalt an. Bei vereinzelteten Reticuloendothelien wird auch Phagocytose von weißen Blutkörperchen beobachtet. Dieser Befund erklärt uns auch, warum wir in einzelnen großen Makrophagen staubförmige Oxydasegranula sowie auch spärliche pseudoeosinophile Granula nachweisen können: Diese Granula sind keine Bestandteile der Zelle selbst, sondern durch Phagocytose in sie hineingelangt.

Wir sehen also bei einem Tier, bei dem es im Anschluß an eine Eiweißeinspritzung zu einer hochgradigen Verminderung und zu einem vorübergehenden vollständigen Verschwinden der granulierten Zellen im peripheren Blute gekommen war, *keine Beteiligung dieser Zellen an der peripheren Entzündung.*

2. Kaninchen T. 3/12. Reihe 1.

Einspritzung von 25 cem Globulinlösung, gleichzeitig 1 cem einer 20proz. Emulsion von Terpeneol in die Bauchdeckenmuskulatur.

Blutbild: Nach 5 Minuten: R. 6 760 000, W. 900, gr. 2%, kl. 98%. Keine granulierten Zellen auf 200 weiße Zellen nachgewiesen.

Nach 30 Minuten: gr. 3%, kl. 96%, Mo. 1%. Keine granulierten Zellen auf 200 weiße Zellen im Abstrich nachgewiesen.

Nach 1 Stunde: gr. 3%, kl. 93%, S. 3%, Mo. 1%, W. 1400.

Nach 2 Stunden: gr. 2%, kl. 90%, S. 6%, Mo. 2%.

Nach 3 Stunden 20 Minuten: gr. 3%, kl. 87%, S. 6%, Mo. 4%, W. 1740.

Das Tier wird im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung getötet. Makroskopisch findet sich an der Injektionsstelle nur ein leichtes Ödem der Muskulatur. Mikroskopisch ist die Muskulatur überall tadellos erhalten und läßt durchweg noch deutlich Querstreifung erkennen. Das interstitielle Bindegewebe ist stark hyperämisch und ödematös. In der Umgebung von kleineren Venen finden sich *ganz vereinzelt polymorphkernige Leukocyten*, diese werden vereinzelt auch in der Venenwand selbst nachgewiesen.

In der Leber und in der Milz findet sich im wesentlichen der gleiche Befund wie wir ihn vorher beschrieben haben.

In diesem Versuche kam es nach der Eiweißeinspritzung zunächst zu einem vollständigem Verschwinden der granulierten Zellen im strömenden Blute der Peripherie. Aber schon nach 1 Stunde können diese wieder *vereinzelt* nachgewiesen werden, ohne jedoch nach weiteren 2 Stunden auch nur annähernd normale Werte zu erreichen. Es bleibt während der ganzen Versuchsdauer bei einer hochgradigen Verminderung der Blutleukocyten. Diesem Befunde vollständig entsprechend sind die Veränderungen am Orte der Entzündung: Hier werden nur ganz vereinzelt granulierten Zellen angetroffen; sie sind um die kleineren Venen gruppiert, das übrige, durch ein frisches Ödem stark veränderte Muskelgewebe ist *gänzlich leukocytenfrei.*

Wir geben nun im folgenden noch einen Versuch an der Muskulatur wieder, bei dem es zum Schluß zu einer stärkeren Leukocytenanreicherung im Blute und gleichfalls am Orte der Entzündung gekommen ist.

3. Kaninchen T. 6. Reihe 1.

Einspritzung von 30 ccm Globulinlösung in die Vene, gleichzeitig $\frac{1}{2}$ ccm reines Terpeneol in die Bauchmuskulatur (M. rectus).

Blutbild: Nach 3 Minuten: gr. 5%, kl. 76%, St. 1%, S. 15%, Eo. 1,5%, Ma. 0,5%, Mo. 1%, R. 4 200 000, W. 2400.

Nach 15 Minuten: gr. 2%, kl. 95%, S. 2%, Mo. 1%, W. 1900.

Nach 45 Minuten: gr. 4%, kl. 84%, S. 9%, Eo. 1%, Mo. 2%.

Nach 1 Stunde: gr. 3,5%, kl. 85%, S. 8,5%, Eo. 2%, Mo. 2%, W. 2300.

Nach 95 Minuten: gr. 5%, kl. 77%, St. 1%, S. 10%, Eo. 3%, Mo. 4%.

Nach 130 Minuten: gr. 4%, kl. 73%, St. 1%, S. 14%, Eo. 3%, Mo. 5%, W. 3000.

Nach 155 Minuten: gr. 2%, kl. 45%, St. 2%, S. 44%, Eo. 2%, Ma. 0,5%, Mo. 4,5%, W. 5300.

8 Minuten nach der letzten Blutuntersuchung wird das Tier getötet. Makroskopisch findet sich an der Einspritzungsstelle ein starkes Ödem und eine ziemlich verwaschene Zeichnung der Rectusmuskulatur. *Mikroskopisch:* Hochgradiges Ödem des Zwischengewebes, wodurch die Muskelfasern zum Teil weit auseinandergedrängt werden. Capillaren und kleine Venen strotzend mit Blut gefüllt und enthalten in randständiger Stellung und vielfach auch in der Venenwand selbst sehr zahlreiche vielgestaltigkernige Leukocyten. Im Bindegewebe Leukocytenansammlung nur in der unmittelbaren Umgebung dieser Venen, übriges Bindegewebe nur stark ödematös, ohne leukocytaire Infiltration. Das ganze Bild macht den Eindruck, als ob es sich erst um eine ganz frische Leukocytenauswanderung handelte, die noch nicht in die von den kleineren Gefäßen weiter entfernten Gebiete des Bindegewebes gedrungen ist.

Wir finden also bei diesem Tier, das erst nach einiger Zeit eine Annäherung der Blutleukocytenzahl an die Norm zeigte, gleichfalls am Orte einer Entzündung eine entsprechende Beteiligung granulierter Zellen am Exsudat. Immerhin steht diese leukocytaire Durchsetzung noch in gar keinem Verhältnis zu derjenigen bei einem normalen Vergleichstier oder gar zu der starken leukocytairen Entzündung bei einem Tiere im Stadium der absoluten und relativen Vermehrung der Granulocyten im peripheren Gefäßgebiet.

Wir geben nun im folgenden einige Befunde wieder, die wir am *Unterhautbindegewebe* des Kaninchens ebenfalls bei der Entzündung im Stadium der peripheren Agranulocytose erheben konnten.

4. Kaninchen 3/10, Reihe 2.

Einspritzung von 35 ccm der Globulinlösung und gleichzeitig 1 ccm reines Terpeneol unter die Rückenhaut.

Blutbild: Nach 10 Minuten: gr. 2%, kl. 95%, S. 2%, Mo. 1%, W. 2000.

Nach 35 Minuten: W. 1100, gr. 2,5%, kl. 96%, Ma. 0,5%, Mo. 1%. Außer einer Mastzelle auf 200 weiße Zellen keine Granulocyten im Blute nachgewiesen.

Nach 55 Minuten: gr. 2%, kl. 94%, S. 2%, Mo. 2%.

Nach 2 Stunden: gr. 4%, kl. 90%, S. 2,5%, Ma. 0,5%, Mo. 3%, W. 1600.

Nach 2 Stunden 50 Minuten: gr. 4%, kl. 94%, Mo. 2%.

Tod des Tieres unter schweren Krämpfen 10 Minuten nach der letzten Blutuntersuchung. An den Organen makroskopisch keine Besonderheiten. Unterhautgewebe am Orte der Einspritzung etwas ödematös, sonst o. B. Mikroskopisch: An Stelle der Einspritzung starkes Ödem mit ziemlich ausgedehnten Nekrosen; einzelne quergestreifte Muskelfasern lassen nur noch eben Kerne erkennen, zeigen

aber sonst vollständig homogenen Bau; abgesehen von dem starken Ödem des Bindegewebes keine entzündlichen Veränderungen, insbesondere *fehlt jede Leukocytenansammlung*.

In der Leber und in der Milz ungewöhnlich hochgradige Schwellung der histiocytären Gebilde und eine hochgradige Leukocytenanreicherung in den Capillaren. Besonders die Kupfferschen Sternzellen lassen vielfach große Bläschen im Zellleib erkennen, an deren Rand mitunter noch deutliche Kernreste von polymorphkernigen Leukocyten erkennbar sind. Oft buchten sich die Sternzellen knopfartig in das Lumen der Capillaren vor, vielfach sind sie nur noch durch eine feine Protoplasmabrücke mit dem übrigen Endothelverband verbunden, so daß das Bild einer Ablösung entsteht.

Wir sehen bei diesem Tiere bei einer fast vollständigen peripheren Agranulocytose auch eine *aleukocytäre Entzündung* im Unterhautbindegewebe. Trotz der bereits vorhandenen Nekrosen und trotz des starken Ödems treten *keine Leukocyten im Gewebe* auf.

Bei dem nächsten Versuche gelang es uns, das Stadium der peripheren Agranulocytose über mehrere Stunden auszudehnen und es erscheint uns dieser Versuch deshalb von besonderer Wichtigkeit.

5. Kaninchen 3/12, Reihe 2.

1. Einspritzung von 15 ccm der Globulinlösung in die Vene und gleichzeitig 2 ccm einer 10proz. Emulsion von Terpeneol unter die Rückenhaut.

Blutbild: Nach 15 Minuten: R. 4 700 000, W. 1840, gr. 3,5%, kl. 92%, S. 4% Mo. 0,5%.

Nach 35 Minuten: gr. 5%, kl. 93%, S. 1,5%, Mo. 0,5%, W. 1400.

Nach 1 Stunde: gr. 2%, kl. 91%, S. 4%, Mo. 3%, W. 1500.

Nach 70 Minuten erneute Einspritzung von 10 ccm der Globulinlösung in die Vene.

Blutbild: Nach 10 Minuten: R. 4 550 000, W. 1200, gr. 3%, kl. 94%, S. 1,5%, Eo. 1%, Mo. 0,5%.

Nach 30 Minuten: W. 1000, gr. 4%, kl. 94%, Mo. 2%. Keine granulierten Zellen unter 200 weißen Zellen im Abstrich nachgewiesen.

Nach 55 Minuten: gr. 2%, kl. 95%, Mo. 3%. Keine Granulocyten.

Nach 1 Stunde 20 Minuten: W. 1300, gr. 3%, kl. 89%, S. 2%, Mo. 7%.

Nach 2 Stunden: gr. 4%, kl. 86%, S. 1,5%, Eo. 0,5%, Mo. 7%.

Nach 2 Stunden 35 Minuten: W. 1300, gr. 3,5%, kl. 83%, S. 2%, Eo. 5%, Mo. 6,5%.

Wegen des Anstiegs besonders der Zahl der Eosinophilen im Blute wird das Tier sofort nach der letzten Blutentnahme operiert, also insgesamt 3 Stunden 45 Minuten nach der 1. Einspritzung. Das ödematöse Unterhautbindegewebe am Orte der Terpeneoleinspritzung wird herauspräpariert.

Makroskopisch ist das Unterhautbindegewebe an der Einspritzungsstelle schmutziggrau verfärbt. Mikroskopisch sehr starkes Ödem des ganzen Bindegewebes, durchsetzt von einzelnen kleinen Blutungen und umschriebenen kleinen Nekrosen. Hier und da einzelne Muskelbündel, die zwar noch erhaltene Kerne, aber keine Querstreifung mehr erkennen lassen und so an das Bild der wachartigen Degeneration erinnern. In dem ödematösen Bindegewebe besonders um die kleinen Venen herum spärliche Rundzellanhäufungen. Diese Rundzellen entsprechen den kleinen Lymphocyten des Blutes. *Polymorphkernige Leukocyten lassen sich im Bereich der Einspritzung, die in mehreren Stufen untersucht wurde, in keinem Schnitt nachweisen.*

Wir sehen also bei einer bereits fast 4 Stunden dauernden heftigen Entzündung, die bei einem Vergleichstier schon zu einer starken Leukocytenansammlung geführt hat, hier keinen einzigen Leukocyten im Gewebe.

Es folgen jetzt noch einige Befunde an der Brustdrüse des Kaninchens, dessen lockeres Bindegewebe zu derartigen Entzündungsversuchen sehr geeignet ist. Hier kommt es infolge der sehr lockeren Anordnung des Bindegewebes sehr schnell zur Ausbildung eines mächtigen entzündlichen Ödems. Der ganze Herd läßt sich außerdem auch am lebenden Tier leicht im Ganzen herauspräparieren und zu Häutchen verarbeiten. Obwohl die Häutchenpräparation schöne histologische Bilder ergeben kann, sehen wir in dieser Methode doch keinen wesentlichen Vorteil vor dem dünnen Paraffinschnitt, denn zur Erklärung des Nebeneinanders von verschiedenen Zellformen und ihrer entstehungsgeschichtlichen Beziehungen leistet sie nicht mehr als das Schnittpräparat und eher weniger als Reihenschnitte. Immerhin haben wir besonders mit Rücksicht auf die Arbeiten von v. Möllendorff hin und wieder von der Methode Gebrauch gemacht.

Wir lassen nunmehr das Wesentliche einiger Niederschriften folgen.

6. *Kaninchen 19/2. T. Reihe 3.*

Einspritzung von 20 ccm der Globulinlösung in die Vene und gleichzeitig 1 ccm reines Terpeneol in eine Mamma.

Blutbild: Nach 3 Minuten: R. 4 700 000, W. 4300, gr. 2,5%, kl. 87%, S. 10%, Mo. 0,5%.

Nach 15 Minuten: gr. 3%, kl. 94%, S. 2%, Mo. 1%, W. 2700.

Nach 45 Minuten: gr. 2,5%, kl. 91%, S. 3%, Eo. 0,5%, Mo. 3%.

Nach 75 Minuten: gr. 3%, kl. 90%, S. 5%, Mo. 2%, W. 2400.

Nach 95 Minuten: gr. 4%, kl. 90%, S. 5%, Mo. 1%.

Nach 2 Stunden: gr. 3%, kl. 85%, St. 1%, S. 7%, Mo. 4%, W. 3000.

Das Tier wird 10 Minuten nach der letzten Blutuntersuchung operiert, die eingespritzte Mamma herauspräpariert

Brustdrüse sulzig, ödematös, durchsetzt von zahlreichen Blutungen. Mikroskopisch hochgradiges Ödem und zahlreiche kleine Blutungen, dazwischen kleinste Nekrosen. Auch bei Durchsicht zahlreicher Stufen werden in jedem Gesichtsfeld *höchstens 1—2 Leukocyten* angetroffen, die meist in der Adventitia einer kleineren Vene oder unmittelbar um eine Vene herum angetroffen werden.

7. *Kaninchen 5/12. T. Reihe 3.*

Vorbehandlung wie bei dem vorhergehenden Versuch.

Blutbild: Nach 30 Minuten: R. 7 460 000, W. 1700, gr. 1,5%, kl. 96%, S. 2%, Mo. 0,5%.

Nach 1 Stunde: gr. 1%, kl. 93%, S. 4%, Mo. 2%, W. 1900.

Nach 95 Minuten: gr. 2,5%, kl. 89%, S. 6%, Mo. 2,5%.

Nach 2 Stunden: gr. 2%, kl. 84%, St. 1%, S. 8%, Mo. 5%, W. 2700.

Im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung wird dem Tier in Narkose die Mamma herauspräpariert

Brustdrüse makroskopisch sulzig, ödematös. Mikroskopisch hochgradiges Ödem und beträchtliche Hyperämie. Ganz vereinzelt werden in der Umgebung von sonst unveränderten Drüsenläppchen in dem hier etwas weniger ödematösen

Bindegewebe einzelne polymorphkernige Leukocyten angetroffen. Doch ist ihre Zahl außerordentlich gering, es finden sich höchstens in einem Gesichtsfeld 3 bis 4 Leukocyten.

8. Kaninchen 17. T. Reihe 3.

Einspritzung von 18 ccm Serumglobulinlösung in die Ohrvene und gleichzeitig 1 ccm der Terpeneol-Olivenölemulsion in die Mamma.

Blutbild: Nach 5 Minuten: W. 400, po. Leukocyten 0%.

Nach 20 Minuten: W. 400, po. Leukocyten 2%.

Nach 40 Minuten: W. 500, po. Leukocyten 4%.

Nach 1 Stunde: W. 800, po. Leukocyten 5%.

Nach 1 Stunde 20 Minuten: W. 1700, po. Leukocyten 9%.

Wegen des Anstiegs der polymorphkernigen Leukocyten im peripheren Blute wird bei dem Tier eine 2. Einspritzung von 10 ccm Serumglobulin in die Ohrvene gemacht. Im Anschluß daran, also 1 Stunde 30 Minuten nach der 1. Einspritzung, fällt die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen auf 300 im Kubikmillimeter, die der polymorphkernigen Leukocyten auf 0%.

Blutbild: Nach 2 Stunden: W. 400, po. Leukocyten 2%.

Nach 2 Stunden 20 Minuten: W. 500, po. Leukocyten 4%.

Nach 2 Stunden 35 Minuten: W. 600, po. Leukocyten 5%.

Jetzt 3. Einspritzung von 4 ccm Serumglobulinlösung in die Ohrvene. Im Anschluß daran Abfall der polymorphkernigen Leukocyten auf 0%, während die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen auf 650 weiterstieg. Nach 3 Stunden im peripheren Blut 900 weiße Blutkörperchen im Kubikmillimeter, darunter 10% polymorphkernige Leukocyten. Wir haben den Ablauf der Leukocytenverschiebung in Abbildung 3 dargestellt.

Im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung wird das Tier getötet. Mamma sulzig ödematös, durchsetzt von zahlreichen kleinen Blutungen und einzelnen bräunlichen schmierigen Herdchen (Nekrosen). Mikroskopisch hochgradiges Ödem der ganzen Mamma; Bindegewebszellen weit auseinandergedrängt, ihre aufgequollenen Fasern ein weites Maschenwerk bildend, in dessen Lücken sich reichliche große histiocytäre Gebilde mit zahlreichen Protoplasmavakuolen finden. Gefäße strotzend mit Blut gefüllt, aber nur ganz vereinzelt Leukocyten in Randstellung zeigend. Das ödematöse Bindegewebe selbst fast vollständig leukocytenfrei. Nur bei Durchsicht zahlreicher Schnitte ganz vereinzelt, meist unmittelbar in der Umgebung kleinerer Venen, Leukocyten nachweisbar.

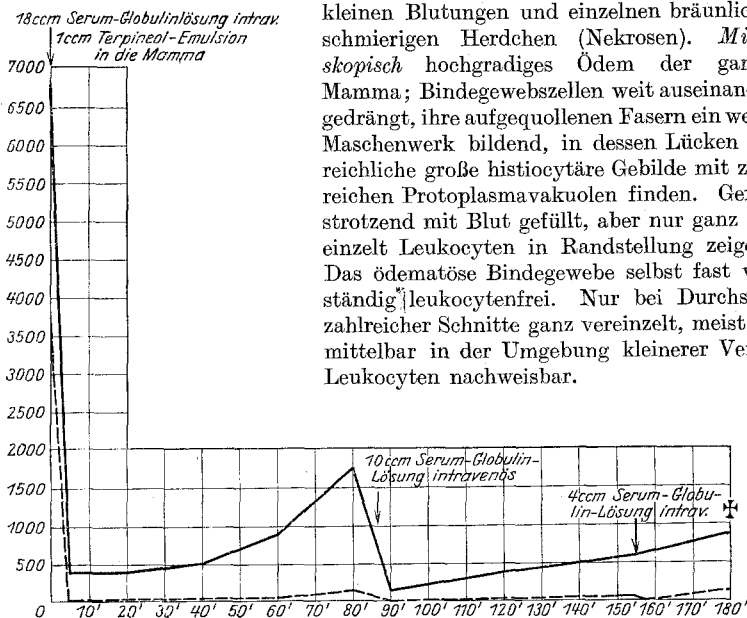


Abb. 3. Kan. 17 T. Reihe 3.

In den beiden letzten Versuchen gelang es uns nicht, die Tiere peripher ganz leukocytenfrei zu machen. Immerhin genügte die hochgradige absolute und relative periphere Leukopenie, um eine stärkere Beteiligung von granulierten Leukocyten an der Entzündung der Brustdrüse zu verhindern. Wenn auch in dem hochgradig ödematösen Bindegewebe einzelne polymorphkernige Leukocyten angetroffen wurden, so steht ihre Zahl doch in keinem Verhältnis zu der bei einem Vergleichstier oder bei einem Tier, das eine gleich lange Entzündung in dem Stadium der polynucleären Hyperleukocytose durchgemacht hat. Es läßt sich in völlig beweisender Regelmäßigkeit feststellen, daß *die Zahl der Entzündungsleukocyten unmittelbar proportional ist der Zahl der Blutleukocyten*. Aus dieser Tatsache dürfen wir schließen, daß *alle Entzündungsleukocyten ausgewanderte Blutzellen sind. Eine örtliche Entstehung müssen wir ablehnen*.

Wir müssen nunmehr noch auf die Ergebnisse unserer Entzündungsversuche während des **Stadiums der polynucleären Hyperleukocytose** eingehen. Wir gingen bei diesen Versuchen so vor, daß wir den Versuchstieren 10—20 ccm Globulinlösung oder statt dessen 2 ccm einer 10% igen Lösung von *Natrium nucleinicum* in die Vene einspritzten und dann unter genauer Beobachtung des Blutbildes den Eintritt einer deutlichen Vermehrung der weißen Blutkörperchen und eine verhältnismäßige Zunahme der granulierten Zellen im Blute abwarteten. War diese eingetreten, so spritzten wir die gleichen Mengen von Terpeneol wie in den früheren Versuchen — entweder rein oder in Form einer Emulsion — in die Bauchmuskulatur oder unter die Rückenhaut oder in eine Brustdrüse. Besonders die Versuche an der Brustdrüse ergaben sehr schöne und eindeutige Bilder.

9. Kaninchen T. 5. Reihe 4.

Einspritzung von 15 ccm der Globulinlösung in die Vene.

Blutbild: Nach 12 Stunden: R. 5 200 000, W. 18 000, gr. 1%, kl. 11%, J. 1%, St. 4%, S. 69%, Eo. 4%, Ma. 2%, Mo. 8%.

Nach 14 Stunden: gr. 1%, kl. 10%, J. 1%, St. 3%, S. 73%, Eo. 3,5%, Ma. 1,5%, Mo. 7%, R. 5 200 000, W. 19 500.

Im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung Einspritzung von 1 ccm einer 20proz. Terpeneolemulsion in die Bauchmuskulatur (M. rectus).

Blutbild: 1 Stunde nach der Terpeneoleinspritzung: R. 5 100 000, W. 19 000, gr. 2%, kl. 8%, J. 2%, St. 4%, S. 75%, Eo. 2%, Ma. 1%, Mo. 6%.

Blutbild: 2 Stunden nach der Terpeneoleinspritzung: R. 5 000 000, W. 18 400, gr. 1%, kl. 9%, J. 1%, St. 3%, S. 80%, Eo. 1%, Ma. 0,5%, Mo. 4,5%.

20 Minuten nach der letzten Blutuntersuchung wird das Tier getötet. Makroskopisch an der Einspritzungsstelle nur geringgradiges Ödem und nur wenig deutliche trübe Schwellung der Rectusmuskulatur. Mikroskopisch nicht besonders hochgradiges Ödem im Zwischengewebe und eine ganz geringgradige diffuse Leukocytenansammlung im Bindegewebe. Kleine Venen sehr blutreich und viele Leukocyten in randständiger Stellung und vielfach auch in der Wand selbst enthaltend.

Die leukocytaire Durchsetzung des Bindegewebes im Bereiche der Venen ungleich stärker als im übrigen Bindegewebe.

Wir sehen bei diesem Tier bereits einen deutlichen Unterschied bezüglich der Beteiligung der granulierten Zellen gegenüber den früheren Untersuchungen. Dieser Unterschied wird noch deutlicher im nächsten Versuch, bei dem wir statt der Terpeneolemulsion reines Terpeneol genommen haben, dessen entzündliche Reizwirkung wesentlich stärker ist.

10. *Kaninchen T. 15. Reihe 4.*

Einspritzung von 2 ccm einer 10proz. Lösung von Natrium nucleicum in die Vene.

Blutbild: Nach 7 Stunden: R. 4 870 000, W. 27 400, gr. 2%, kl. 7%, St. 2%, S. 85%, Eo. 1%, Mo. 2%.

Im Anschluß an diese Blutuntersuchung Einspritzung von 1 ccm reinen Terpeneols in den M. rectus.

Blutbild 2 Stunden 30 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 4 900 000, W. 28 000, gr. 2%, kl. 9%, St. 4%, S. 80%, Eo. 2%, Mo. 3%.

15 Minuten nach der letzten Blutuntersuchung wird das Tier getötet. Makroskopisch die Rectusmuskulatur stark ödematös, trüb geschwollen. Mikroskopisch hochgradiges Ödem des Interstitiums. Die einzelnen Muskelbündel dadurch weit auseinandergedrängt. Das ganze ödematöse Bindegewebe hochgradig diffus durchsetzt von pseudoeosinophilen Leukocyten, kleine Venen sind mit diesen Zellen zum Teil strotzend angefüllt und ihre Wand diffus davon durchsetzt.

Wir finden ganz der Vermehrung der Blutleukocyten entsprechend eine sehr starke Beteiligung polymorphkerniger Leukocyten an der Entzündung.

Den Befunden an der Muskulatur entsprechen diejenigen am unterhäutigen Gewebe:

11. *Kaninchen T. 11. Reihe 5.*

Einspritzung von 20 ccm der Globulinlösung in die Vene.

Blutbild: Nach 13 Stunden: R. 6 500 000, W. 33 200, gr. 3%, kl. 7%, St. 2%, S. 74%, Eo. 1%, Ma. 4%, Mo. 9%.

Im Anschluß an die Blutuntersuchung Einspritzung von $\frac{1}{2}$ ccm Terpeneol unter die Rückenhaut.

Blutbild 1 Stunde nach der Terpeneoleinspritzung: R. 6 000 000, W. 32 000, gr. 2%, kl. 8%, St. 2%, S. 78%, Eo. 1%, Ma. 3%, Mo. 6%.

Blutbild 80 Minuten später: R. 6 200 000, W. 30 000, gr. 3%, kl. 8%, St. 3%, S. 78%, Eo. 0,5%, Ma. 2,5%, Mo. 5%.

Nach der letzten Blutuntersuchung wird das Tier getötet. Makroskopisch Unterhautgewebe der Einspritzungsstelle schmutzig graurot verfärbt, von sulziger Beschaffenheit. Mikroskopisch hochgradiges Ödem und starke *diffuse Leukocyten*durchsetzung. Hochgradige Hyperämie, starke Füllung der kleinen Venen mit Leukocyten, die vielfach die ganze Venenwand diffus durchsetzen.

Auf einen Befund, der uns bei diesem Tier noch von besonderer Wichtigkeit erscheint, möchten wir noch kurz eingehen. Die Milz fiel uns bei der Sektion durch ihre Größe (6 g) und ihr trübes verwaschenes Aussehen auf. Mikroskopisch zeigte sie noch gut erkennbaren Knötchenbau. In der Pulpa fand sich ein hochgradiges Ödem und starke Erweiterung der Milzsinus. Die Reticulumzellen und besonders die Sinusendothelien zeigten eine hochgradige Schwellung und vielfach Vakuolenbildung

im Protoplasma. Besonders bei den Sinusendothelien fanden sich zahlreiche Zellen, die sich knopfförmig in das Lumen der Sinus vorbuchteten und manchmal nur noch durch eine schmale Protoplasmaabücke mit dem Endothel in Verbindung standen. Bei dieser Ablösung nehmen die Zellen runde bis ovale Formen an. Sie entsprechen in allen morphologischen Eigenschaften vollständig den Monocyten des Blutes. Irgendwelche Formen, die man als Übergangsformen zu polymorphkernigen Leukocyten hätte deuten können, konnten wir auch bei Durchsicht zahlreicher Reihen nicht finden. Dem Tier spritzten wir 14 Tage vor diesem Versuche 10 ccm einer 5% igen Lösung von Ferrum Oxydatum saccharatum in die Vene. Dementsprechend fand sich jetzt noch eine ganz feinkörnige Eisenablagerung in den Reticuloendothelien der Milzpulpa. Die gleiche Eisenablagerung konnten wir auch fast ausnahmslos in den abgestoßenen Sinusendothelien (Monocyten) nachweisen.

Wir berichten nun noch über einige Entzündungsversuche an der *Brustdrüse* des Kaninchens.

12. *Kaninchen* 17. *Reihe* 6.

Einspritzung von 10 ccm der Globulinlösung in die Vene.

Blutbild nach 13 Stunden: R. 3 240 000, W. 40 000, gr. 1%, kl. 7%, St. 3%, S. 82%, Eo. 2%, Ma. 1%, Mo. 4%.

Nach der Blutuntersuchung Einspritzung von 3 ccm einer 20proz. Emulsion von Terpeneol.

Blutbild 35 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 3 200 000, W. 38 000; gr. 1%, kl. 8%, St. 2%, S. 84%, Eo. 1%, Ma. 1%, Mo. 3%.

Blutbild 2 Stunden 40 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 3 400 000, W. 40 500; gr. 2%, kl. 9%, J. 2%, St. 3%, S. 81%, Eo. 0,5%, Mo. 1,5%.

Nach der letzten Blutuntersuchung wird bei dem Tier die Brustdrüse in Narkose herauspräpariert.

Mamma im Bereich der Einspritzung sulzig, ödematös und trotz kleiner herdförmiger Trübungen im allgemeinen klar durchscheinend. Mikroskopisch ungeheueres Ödem des Bindegewebes. Bindegewebszellen stark geschwollen, sehr protoplasmareich. Zwischen ihnen nur ganz vereinzelte Histocyten und Makrophagen, die zum Teil typische Verdauungsvakuolen erkennen lassen. Das ganze Bindegewebe außerdem *gleichmäßig durchsetzt von sehr zahlreichen polymorphkernigen pseudoeosinophilen Leukocyten*. Diese werden außerdem sehr zahlreich in längsgetroffenen Capillaren sowie im Lumen kleiner Venen wandständig angetroffen. Vielfach auch die Wand kleinerer Venen durchsetzt von zahlreichen Leukocyten; das unmittelbar um die Vene liegende Bindegewebe dann gewöhnlich etwas stärker leukocytär durchsetzt. Stellenweise werden pseudoeosinophile Leukocyten auch in der Wand kleinerer Arterien angetroffen.

Bei dem Entzündungsvorgang wird auch das Drüsenparenchym geschädigt. Wir finden gerade in der unmittelbaren Umgebung der einzelnen Läppchen ein etwas geringeres Ödem als im übrigen Bindegewebe, dagegen regelmäßig eine stärkere Leukocytenansammlung. Die pseudoeosinophilen Leukocyten durchsetzen gewöhnlich das ganze Epithel und werden vielfach gehäuft im Lumen der Drüsenläppchen angetroffen.

13. *Kaninchen* 23. *Reihe* 6.

Einspritzung von 3 ccm einer 10proz. Lösung von Natrium nucleinicum in die Vene.

Blutbild nach 6 Stunden: R. 3 740 000, W. 16 000; gr. 4%, kl. 12%, St. 2%, S. 79%, Eo. 1%, Mo. 2%.

Blutbild nach 7 Stunden: R. 3 560 000, W. 16 400; gr. 3%, kl. 15%, St. 3%, S. 77%, Eo. 0,5%, Mo. 1,5%.

Im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung Einspritzung von 1 ccm reinen Terpeneols in eine Mamma.

Blutbild 20 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 3 700 000, W. 18 000; gr. 4%, kl. 14%, St. 4%, S. 76%, Mo. 2%.

Blutbild 80 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 3 400 000, W. 17 000; gr. 2%, kl. 9%, St. 5%, S. 81%, Mo. 3%.

Blutbild 2 Stunden 40 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 3 250 000, W. 18 400; gr. 2%, kl. 9%, St. 5%, S. 81%, Mo. 3%.

Die Leukocytenbewegung wird in Abbildung 4 dargestellt.

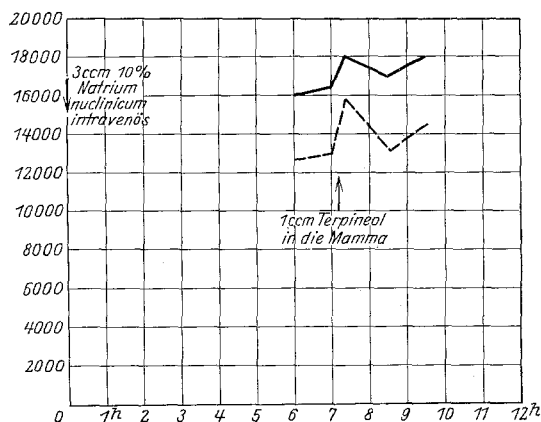


Abb. 4. Kan. 23. Reihe 6.

Im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung wird das Tier operiert und die Mamma im ganzen herauspräpariert.

Brustdrüse makroskopisch sulzig und klar durchscheinend. Mikroskopisch starkes Ödem und diffuse Durchsetzung des Bindegewebes mit pseudoeosinophilen Leukocyten. Starke Leukocytenanreicherung im Lumen kleinerer Venen, vielfach diffuse leukocytaire Durchsetzung einer ganzen Venenwand (vgl. Abb. 5).

14. Kaninchen 24. Reihe 6.

Einspritzung von 10 ccm der Globulinlösung in die Vene.

Blutbild nach 6 Stunden: R. 6 440 000, W. 7800.

Blutbild nach 7 Stunden 30 Minuten: R. 4 400 000, W. 8900; gr. 1%, kl. 27%, St. 1%, S. 70%, Eo. 0,5%, Mo. 0,5%.

Nach der letzten Blutuntersuchung Einspritzung von 2 ccm einer 20proz. Emulsion von Terpeneol in eine Mamma.

Blutbild 10 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 4 500 000, W. 9000; gr. 1%, kl. 25%, St. 2%, S. 71%, Mo. 1%.

Blutbild 2 Stunden 30 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 4 300 000, W. 13 000; gr. 2%, kl. 16%, St. 3%, S. 75%, Eo. 1%, Ma. 1%, Mo. 2%.

Nach der letzten Blutuntersuchung wird bei dem Tier in Narkose die Mamma herauspräpariert.

Im Bereiche der Einspritzung die Brustdrüse sulzig, ödematös, von herdförmigen Trübungen und zahlreichen Blutungen durchsetzt. Mikroskopisch wieder starkes

Ödem, daneben aber ausgedehnte Blutungen und kleine herdförmige Nekrosen. Bindegewebe durchweg stark aufgelockert, Bindegewebszellen stark geschwollen, protoplasmareich, histiocytäre Gebilde treten an Zahl stark zurück, nirgends Phagocytosen. Das ganze Bindegewebe hochgradig und diffus durchsetzt von pseudoeosinophilen, besonders stark um die kleineren Venen gruppierten Leukocyten. Diese selbst enthalten im Lumen ungewöhnlich viele Leukocyten, auch ist ihre Wand regelmäßig diffus leukocytär durchsetzt. An einzelnen Drüsenläppchen geringe Leukocytenwanderung ins Epithel und den Drüsenlichtungen.

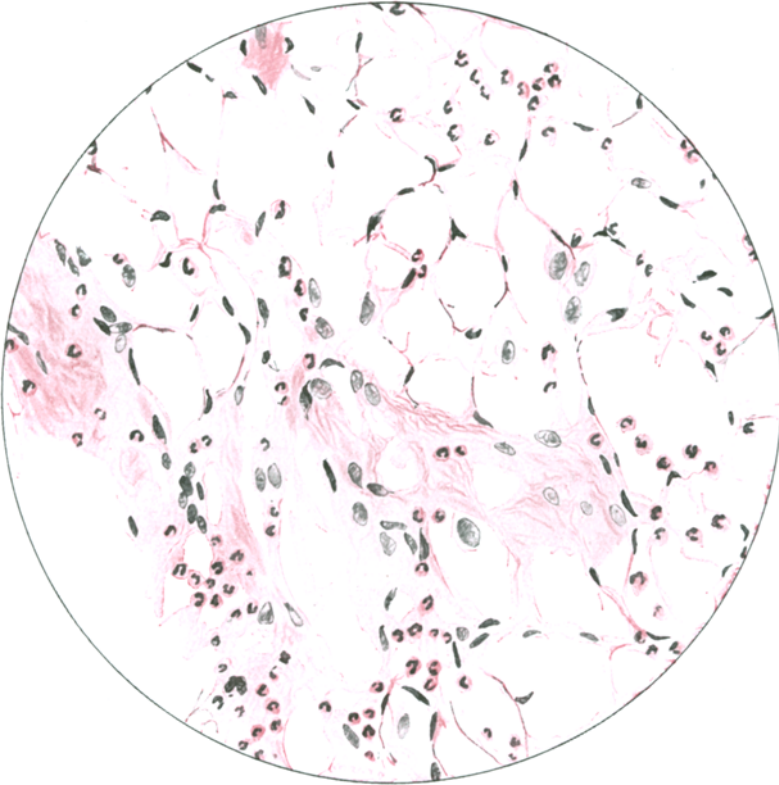


Abb. 5. Kan. 23. Reihe 6.

15. *Kaninchen T. 4. Reihe 6.*

Einspritzung von 20 cem der Globulinlösung in die Vene.

Blutbild nach 15 Stunden: R. 5 650 000, W. 47 400; gr. 3%, kl. 7%, J. 1%, St. 3%, S. 72%, Eo. 3%, Ma. 4%, Mo. 7%.

Sofort im Anschluß an die Blutuntersuchung Einspritzung von 3 cem einer 20proz. Emulsion von Terpeneol in eine Mamma.

Blutbild 1 Stunde 45 Minuten nach der Terpeneoleinspritzung: R. 5 400 000, W. 43 000; gr. 2%, kl. 11%, St. 2%, S. 74%, Eo. 2%, Ma. 4%, Mo. 5%.

Nach dieser Blutuntersuchung wird dem Tier in Narkose die Mamma herauspräpariert.

Makroskopisch trübe, sulzig ödematöse Beschaffenheit der Brustdrüse. Mikroskopisch außerordentlich hochgradiges Ödem des Mamma- und Muskelzwischen- gewebes. Dabei das ganze Bindegewebe diffus durchsetzt von ziemlich zahlreichen polymorphkernigen pseudoeosinophilen Leukocyten. Venen, Capillaren und auch kleinere Arterien strotzend mit Blut gefüllt, zum Teil massenhaft, gewöhnlich an der Wand gelagerte Pseudoeosinophile enthaltend. Diese durchsetzen vielfach die ganzen Gefäßwände derart, daß ihr Bau nicht mehr erkennbar bleibt. Auch das Epithel der Drüsenläppchen der Mamma ist vielfach stark von Leukocyten durch- setzt, sie enthalten zum größten Teil in ihrem Lumen reichlich Leukocyten. In dem ganzen Bilde überwiegt die leukocytaire Durchsetzung bei weitem die hyper- plastischen Vorgänge am Bindegewebe. Phagocytose von polymorphkernigen Leukocyten in Histiocyten und Makrophagen nur ganz vereinzelt angetroffen.

Wir können in allen diesen Versuchen mit größter Regelmäßigkeit feststellen, daß immer zahlenmäßig eine weitgehende Übereinstim- mung zwischen den Blutleukocyten und den Entzündungsleukocyten besteht, beide Zahlen gehen völlig parallel. Dabei ist die Ausbildung eines entzündlichen Ödems im Bereiche der lokalen Entzündung in beiden Versuchsserien ziemlich gleichmäßig, die makroskopischen Veränderun- gen sind gleich. Mikroskopisch ist dagegen der Unterschied, ob es sich um ein Tier in der positiven oder in der negativen Phase der Vertei- lungsleukocytose handelt, immer so deutlich, daß man mit einiger Sicher- heit aus der Anzahl der an der Entzündung beteiligten Leukocyten auf die Verteilungsverhältnisse im Blute schließen kann.

Gerlach, der ebenfalls die Arbeiten von *v. Möllendorff* nachgeprüft hat, kommt besonders auf Grund seiner Versuche am benzolvergifteten Tier gleichfalls zu einer völligen Ablehnung der *v. Möllendorffs*chen Schlußfolgerungen. *Gerlach* konnte zeigen, daß bei dem benzolvergifteten Tier, das keine Leukocyten innerhalb der Gefäßbahn aufweist, auch jede Entzündung leukocytenfrei verläuft. Er kommt also mit einer anderen Versuchsanordnung zu dem gleichen Ergebnis wie wir: Die Entzündungsleukocyten stammen aus dem Blute und sind ausschließlich durch Auswanderung in den Entzündungsherd hineingelangt. *v. Möllen- dorff* macht aber den Versuchen *Gerlachs* gegenüber den Einwand, daß es durchaus nicht bewiesen sei, daß das Benzol nur eine Schädigung des Knochenmarks bzw. der polymorphkernigen Leukocyten mache; es könne sich sehr leicht auch um eine schwere Schädigung des Binde- gewebes handeln, wodurch die Bindegewebszellen nicht mehr in der Lage sein könnten, sich zu polymorphkernigen Leukocyten umzuwandeln. Wenn auch *Silberberg* zeigen konnte, daß Gewebsauspflanzungen von Milz und Knochenmark, die benzolvergifteten Kaninchen entnommen waren, in der Kultur im Wachstum nicht verändert erscheinen und daß sich bei diesen Kulturen leicht alle Übergänge von Histiocyten zu ty- pischen Monocyten nachweisen lassen (eine Umwandlung zu polymorph- kernigen Leukocyten konnte auch *Silberberg* nicht beobachten), so scheinen doch ältere Untersuchungen von *Sklawunos* an der Kaninchen-

hornhaut dafür zu sprechen, daß durch das Benzol auch eine Mesenchym-schädigung hervorgerufen wird. In eigenen, gemeinsam mit *A. Wald* durchgeführten Untersuchungen konnten wir zeigen, daß eine wichtige Funktion des Mesenchyms durch die Benzolvergiftung sicher beeinflußt wird, nämlich die Fähigkeit zur vitalen Farbstoffspeicherung. Wie wir bei diesen Untersuchungen ausführlicher darlegten, speichert das benzolvergiftete Tier wesentlich träger als das normale Vergleichstier. Wenn unsere Untersuchungen über den Ablauf der Entzündung unter dem Einfluß der Verteilungsleukocytose eine Beweiskraft dafür haben sollen, daß bei einem in der Peripherie aleukocytären Tier eine Umwandlung von Bindegewebszellen zu polymorphkernigen Leukocyten nicht vorkommt, so müßten wir auch nachweisen können, daß durch die Eingriffe, durch die wir in unseren Versuchen eine Verteilungsleukocytose erzeugten, keine funktionelle Beeinflussung der Zellen des aktiven Mesenchyms zustande kommt. Daß es nicht zu morphologischen Veränderungen kommt, konnten wir aus unseren Untersuchungen ohne weiteres ersehen. Um den Nachweis zu erbringen, daß auch keine funktionelle Beeinträchtigung vorliegt, machten wir Speicherungsversuche mit Trypanblau unter dem Einfluß der Verteilungsleukocytose in gleicher Weise wie vorher beim benzolvergifteten Tier.

Die ersten orientierenden Versuche machten wir an Mäusen. Es gelingt bei diesen leicht, durch eine einmalige Einspritzung von 0,2—0,4 ccm der Serumglobulinlösung eine Verteilungsleukocytose zu erzeugen, bei der die negative Phase, also die periphere Agranulocytose oder hochgradige Verminderung der polymorphkernigen Leukocyten im peripheren Blute bis zu 1 Stunde dauert. Da aber diese Zeit nicht ausreicht, um überhaupt mit Trypanblau eine granuläre Farbstoffaufnahme in den reticulo-endothelialen Zellen zu erzielen, mußten wir unsere Versuche darauf beschränken, mit Eiweiß vorbehandelte Tiere und normale Vergleichstiere zu speichern und die Tiere in verschiedenen Zeitabständen nach der Farbstoffeinspritzung zu untersuchen.

Wir spritzten 12 weißen Mäusen von gleichem Gewicht je 0,3 ccm der Serumglobulinlösung in die Schwanzvene und unmittelbar im Anschluß daran 0,5 ccm einer 1proz. Trypanblaulösung unter die Rückenhaut. 12 andere weiße Mäuse, ebenfalls von gleichem Gewicht, bekamen kein Globulin, sondern nur dieselbe Menge Trypanblau unter die Rückenhaut. Die Tiere wurden in Abständen von 40 Minuten, und zwar je ein mit Globulinlösung vorbehandeltes und ein normales Vergleichstier getötet. Im Verlaufe der 8 Stunden konnten wir dabei weder makroskopisch bei den lebenden Tieren an der Haut und bei den getöteten an den inneren Organen noch mikroskopisch einen regelmäßigen Unterschied bezüglich der Farbstoffaufnahme in den Zellen des Reticuloendothels bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Tieren feststellen. Im Gegensatz zu unseren früheren Beobachtungen bei benzolvergifteten Mäusen trat hier in beiden Versuchsreihen bereits innerhalb einer viertel bis einer halben Stunde eine deutliche Blaufärbung der Haut ein, die gleichfalls in beiden Reihen in den nächsten Stunden an Stärke zunahm. Das Auftreten von Farbstoffgranula in den Kupfferschen Sternzellen sahen wir zuerst nach 6 Stunden bei einer Maus, die mit Eiweiß vorbehandelt war, während das Vergleichstier noch keine granuläre Speicherung nachweisen ließ. Nach 8 Stunden fanden wir bei beiden Tieren, bei dem mit Globulin

vorbehandelten und bei dem Vergleichstier, eine äußerst spärliche Ablagerung von Farbstoffgranula in den Kupfferschen Sternzellen.

Wir konnten also bei der Maus eine deutliche Beeinflussung der Speicherkapazität durch eine Globulineinspritzung nicht feststellen. Wir haben diese Untersuchungen noch an Kaninchen weitergeführt. Zunächst spritzten wir einem Tier von 1200 g Gewicht 14 ccm der Globulinlösung in die Ohrvene und unmittelbar im Anschluß daran 10 ccm einer 1 proz. Trypanblaulösung ebenfalls in die Ohrvene. Der Einspritzung folgte eine hochgradige Leukocytenenkung im peripheren Blut, vorübergehend bis auf 0 polymorphkernige Leukocyten. Nach 45 Minuten zeigte sich ein geringer Anstieg der Leukocytenzahl (auf 1300 im Kubikmillimeter) und eine Zunahme der polymorphkernigen Leukocyten bis auf 7%. Wir machten deshalb eine 2. Einspritzung von 8 ccm der Globulinlösung in die Ohrvene. Es gelang uns dadurch, die Leukocytenzahl 90 Minuten lang (vom Beginn des Versuches gerechnet) unter 1800 und den Prozentsatz der polymorphkernigen Leukocyten unter 9% zu halten. Das Tier wurde dann getötet und die Organe auf ihre Farbstoffspeicherung untersucht. Dabei zeigte es sich, daß keinerlei Unterschiede bestanden gegenüber einem Vergleichskaninchen, das nur 10 ccm einer 1 proz. Trypanblaulösung und kein Eiweiß intravenös erhalten hatte. Die makroskopisch deutlich bläulich gefärbten Organe zeigten bei beiden Tieren mikroskopisch eine im frischen Präparat eben erkennbare diffuse Blaufärbung der Kupfferschen Sternzellen, ein Unterschied im Grad der Färbung ließ sich bei den Tieren nicht feststellen.

Da also die Untersuchung in den ersten Stunden nach der Farbstoffspeicherung wegen der noch ganz fehlenden körnigen Aufnahme des Farbstoffes in den Zellen keinen Anhaltspunkt für eine vergleichende Untersuchung bietet, machten wir einen weiteren Versuch derart, daß wir bei 2 Kaninchen zunächst durch Globulineinspritzungen eine hochgradige periphere Leukopenie hervorriefen und dann diese Tiere sowie 2 weitere von gleichem Gewicht mit je 10 ccm einer 1 proz. Trypanblaulösung speicherten. Alle 4 Kaninchen wurden zur gleichen Zeit nach der Trypanblaeinspritzung, und zwar 24 Stunden nach dieser getötet und die Leber, Milz, Nieren und das Bindegewebe der Mamma auf ihre Speicherung untersucht. Wir beschränken uns hier auf die Wiedergabe eines Versuches, da der zweite in seinen wesentlichen Punkten gleich verlief. Aus der Abbildung 6 ist die Bewegung

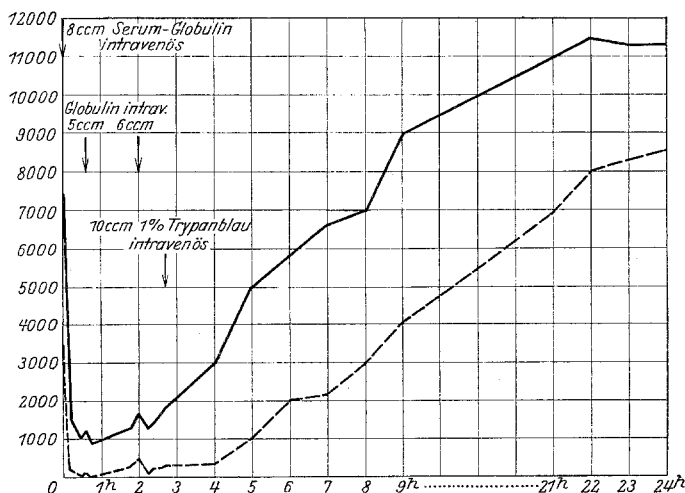


Abb. 6.

der Leukocyten im peripheren Blute bei dem mit Globulin vorbehandelten Kaninchen ohne weiteres ersichtlich. Das Tier erhielt 3 Einspritzungen von Serumglobulin, wodurch es uns gelang, 160 Minuten lang eine hochgradige Leukopenie mit besonderer Verringerung der polymorphkernigen Leukocyten zu erzielen. Es folgt dann die Einspritzung der Trypanblaulösung. Bereits 7 Stunden nach der Globulineinspritzung sind die Leukocytenzahlen wieder bis zur Norm gestiegen und es folgt dann bis zur Tötung eine deutliche periphere Hyperleukocytose. Bei dem Vergleichstier, das zur gleichen Zeit wie das andere mit Trypanblau gespritzt war, folgte der Einspritzung ebenfalls eine — allerdings weit geringere — periphere Leukocytensenkung, die aber bereits nach 25 Minuten wieder ausgeglichen war.

Bei der Tötung der Tiere fand sich eine, bei allen ziemlich gleichmäßig starke Blaufärbung der Leber, der Milz und besonders der Nieren. Das Unterhautbindegewebe war nur leicht blau verfärbt. Mikroskopisch fand sich nun bei den mit Eiweiß vorbehandelten Tieren in den Kupfferschen Sternzellen der Leber eine deutlich stärkere granuläre Farbstoffspeicherung als bei den Vergleichstieren. An den anderen Organen war dieser Unterschied nicht deutlich. Das Brustdrüsenbindegewebe ließ bei den Tieren in beiden Versuchsreihen eine nur im frischen Präparat eben erkennbare granuläre Farbstoffspeicherung in ganz vereinzelt histiocytären Gebilden nachweisen. Ein Unterschied zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Kaninchen ließ sich nicht feststellen.

Es zeigen also diese Versuche, daß eine der Farbstoffeinspritzung unmittelbar vorausgehende Behandlung der Tiere mit Serumglobulin das Mesenchym eher zu einer gesteigerten Tätigkeit — die sich in einer stärkeren Speicherung erkennen läßt — veranlaßt. Für eine Mesenchymschädigung, wie sie sich bei der gleichen Versuchsanordnung für die Benzolvergiftung wahrscheinlich machen läßt, spricht in unseren Versuchen nichts.

Aus diesen Speicherungsversuchen geht eindeutig hervor, daß die Verschiebungen im Blutbilde keinen Einfluß auf die Funktion des Bindegewebes haben, so daß der Einwand, die Bindegewebszellen hätten sich nur deshalb bei diesen Versuchen unter dem Reize der Entzündung nicht zu polymorphkernigen Leukocyten umgewandelt, weil sie in ihrer Funktion schwer geschädigt seien, widerlegt ist.

Wir haben bereits vorher darauf hingewiesen, daß die Einspritzung so großer Mengen einer konzentrierten Globulinlösung für ein Kaninchen durchaus kein harmloser Eingriff ist und daß einzelne Tiere sogar unmittelbar nach der Einspritzung sterben. Wir haben zwar zeigen können, daß das Mesenchym bezüglich seiner Fähigkeit Farbstoffe zu speichern in keiner Weise durch die Eiweißeinspritzung gehemmt wird, ja daß sogar bei einzelnen Tieren eine deutliche Beschleunigung der Farbstoffspeicherung vorkommt. In dieser Beobachtung erblickten wir den Beweis dafür, daß eine Beeinträchtigung der Entzündungsvorgänge bei den fixen Gewebsbestandteilen durch die Eiweißeinspritzung nicht hervorgerufen werden kann. In unseren vorher besprochenen Versuchen zeigte sich ja auch einwandfrei, daß die entzündlichen Veränderungen an den Bindegewebszellen bei den Tieren während der negativen Phase

(periphere Agranulocytose) und der positiven Phase (periphere Hyperleukocytose) vollständig gleiche sind. Ein Unterschied zeigt sich in beiden Versuchsreihen ausschließlich bezüglich der Anwesenheit und der Zahl der im entzündlichen Exsudat auftretenden vielgestaltigkernigen Leukocyten. Den exakten Beweis dafür, daß die Eiweißeinspritzung auf die Entzündung unmittelbar keinen Einfluß ausübt, haben wir aber durch eine andere Versuchsanordnung einwandfrei erbringen können. Wenn es richtig ist, daß in der negativen Phase der Verteilungsleukocytose die Leukocyten aus der Peripherie in die inneren Organe abwandern und dort zurückgehalten werden, so müßte eine Entzündung in dieser Zeit in der Peripherie leukocytenfrei, in den inneren Organen jedoch mit einer besonders starken leukocytären Beteiligung verlaufen.

Um diese Annahme zu beweisen, haben wir bei 4 Kaninchen zu gleicher Zeit Terpeneoleinspritzungen, unter die Serosa des Wurmfortsatzes und in das Mammabindegewebe oder unter die Serosa der Leber und ebenfalls in das Mammabindegewebe gemacht und unmittelbar im Anschluß daran 15—30 ccm Globulinlösung in die Ohrvene eingespritzt. Die Prüfung des Blutbildes wurde hier genau so durchgeführt wie in unseren früheren Versuchen. Zeigte sich dabei ein auch nur geringer Anstieg der Leukocyten im Ohrblut während des Versuchs, so wurde sofort eine 2. Globulineinspritzung gemacht. Die Tiere wurden dann 2—3 Stunden nach Beginn des Versuchs getötet. Wir geben im folgenden 2 Niederschriften aus dieser Versuchsreihe in ihren wesentlichen Einzelheiten wieder.

Bei der Terpeneoleinspritzung in die Leber gingen wir so vor, daß wir die Tiere in Äthernarkose laparotomierten. Mit einer möglichst feinen Nadel spritzten wir das unverdünnte Terpeneol unter die Leberkapsel, möglichst weit vom Orte des Einstichs aus, ein. Das Terpeneol verbreitet sich fast augenblicklich landkartenförmig unter der Kapsel, die befallenen Lebergebiere sind schon in wenigen Sekunden gelb verfärbt und zeigen schon nach einer halben Minute einen deutlichen dunkelroten blutüberfüllten Hof. Nach der Einspritzung wurde die Bauchdecke durch Naht geschlossen und jetzt sofort die Terpeneoleinspritzung in die Mamma und die Globulineinspritzung in die Ohrvene vorgenommen.

16. Kaninchen 8. Reihe 7.

Laparotomie in Äthernarkose, Einspritzung von 0,2 ccm reinen Terpeneols unter die Leberkapsel. Bauchdeckennaht. Einspritzung von 0,5 ccm reinen Terpeneols in die Mamma, gleichzeitig 16 ccm Serumglobulin in die Ohrvene. Im Anschluß an die Globulineinspritzung sinken die Gesamtzahlen der weißen Blutkörperchen auf 200 im Kubikmillimeter, dabei verschwinden die polynucleären Leukocyten ganz.

Blutbild 15 Minuten nach der Einspritzung: W. 140, po. Leukocyten 0%.

Nach 40 Minuten: W. 500, po. Leukocyten 2%.

Nach 60 Minuten: W. 1000, po. Leukocyten 5%.

Nach 80 Minuten: W. 1500, po. Leukocyten 4%.

Nach 100 Minuten: W. 1500, po. Leukocyten 7%.

Nach 2 Stunden: W. 2000, po. Leukocyten 10%.

Den Verlauf der Leukocytenverschiebung im peripheren Blute haben wir in Abbildung 7 dargestellt.

Im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung wird das Tier getötet.

Makroskopisch Mamma hochgradig ödematös, sulzig, durchsetzt von zahlreichen punktförmigen und streifenförmigen Blutungen und einzelnen schmierigen bräunlichen Nekrosen.

Mikroskopisch hochgradiges Ödem des ganzen Mammabindegewebes. Die einzelnen Bindegewebszellen weit auseinandergedrängt, ihre aufgequollenen Fasern bilden ein sehr weitmaschiges Netz. In einzelnen Bindegewebszellen im Protoplasma kleine Vakuolen, histiocytäre Zellen nur vereinzelt frei in den Maschen des Fibrocytennetzes liegend. Sie zeigen durchweg deutliche Vakuolenbildung im Protoplasma. Gefäße strotzend mit Blut gefüllt, enthalten jedoch weder im Lumen noch in ihrer Wand polymorphkernige

Leukocyten. Bindegewebe ebenfalls vollständig frei von polymorphkernigen Leukocyten. Diese werden auch in den Bezirken vermißt, in denen sich kleinere oder größere Blutungen vorfinden.

Makroskopisch zeigt die *Leber* unter der Kapsel einen etwa pfennigstückgroßen, unregelmäßig landkartenförmig begrenzten, bräunlich-gelblichen, von dem angrenzenden Lebergewebe durch einen etwa 1 mm breiten dunkelroten Hof abgegrenzten Bezirk. Im Bereich dieser hyperämischen Zone feine, eben erkennbare fädige Auflagerungen. Auf dem queren Durchschnitt erstreckt sich dieser gelbe Herd zackig bis zu 4 mm tief in das Lebergewebe, von dem er ebenfalls durch eine blutüberfüllte Randzone abgegrenzt ist. Der Herd selbst läßt eben noch Leberzeichnung erkennen, die einzelnen Acini erscheinen etwas vergrößert, die Zentralvene ist nicht mehr erkennbar.

Mikroskopisch das Lebergewebe im Bereich der Einspritzung stark verändert. Leberzellkerne zum größten Teil pyknotisch, zum Teil wie ausgelaugt, durchsichtig mit nur noch eben erkennbarem Kernrand. Leberzellgrenzen nicht mehr oder nur noch sehr schwer erkennbar, Zelleib aus zahlreichen bizarren Körnchen bestehend. In vereinzelter Leberzellen feinste Fetttröpfchen. Kupffersche Sternzellen sind durchweg besser erhalten als die Leberzellen, sie erscheinen vor allem am Rande, an der Grenze zum normalen Gewebe, geschwollen, ihr Protoplasma ist vielfach von Vakuolen durchsetzt; in vielen Sternzellen außerdem reichliche kleine Fetttröpfchen. Am Rande der Nekrose eine etwa 2—4 Zelllagen dicke Schicht mit geschwollenen Leberzellen, die ausnahmslos feintropfig verfettet sind. Hier die Kupfferschen Sternzellen besonders stark geschwollen und vielfach knopf-

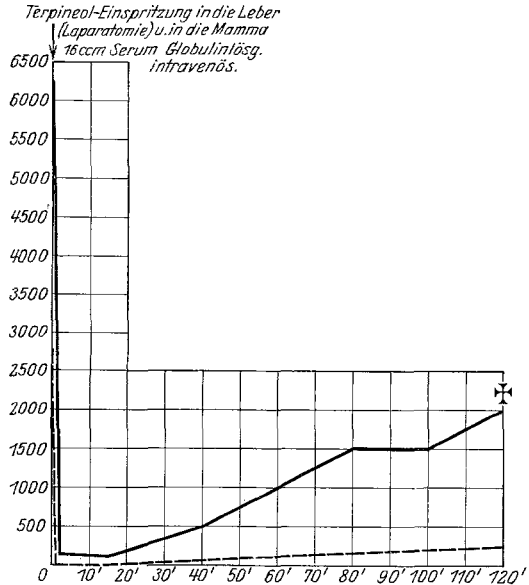


Abb. 7. Kan. 8. Reihe 7.

förmig in das Lumen der Capillaren vorgebuchtet; ihr Leib enthält reichlich Bläschen, einzelne Fetttropfchen und Zelltrümmer. Die Capillaren bis weit in den nekrotischen Bezirk hinein stark erweitert, sie enthalten reichliche Erythrocyten und besonders zahlreich polymorphkernige Leukocyten, die oft zu dichten Säulen geschichtet das Lumen einer Capillare ganz ausfüllen. Neben diesen Leukocyten finden sich auch vereinzelte große protoplasmareiche Rundzellen mit Protoplasmavakuolen und einzelnen Kerntrümmern. Diese Zellen geben zum Teil Oxydasereaktion, zum Teil nicht. Es handelt sich hier um typische Monocyten.

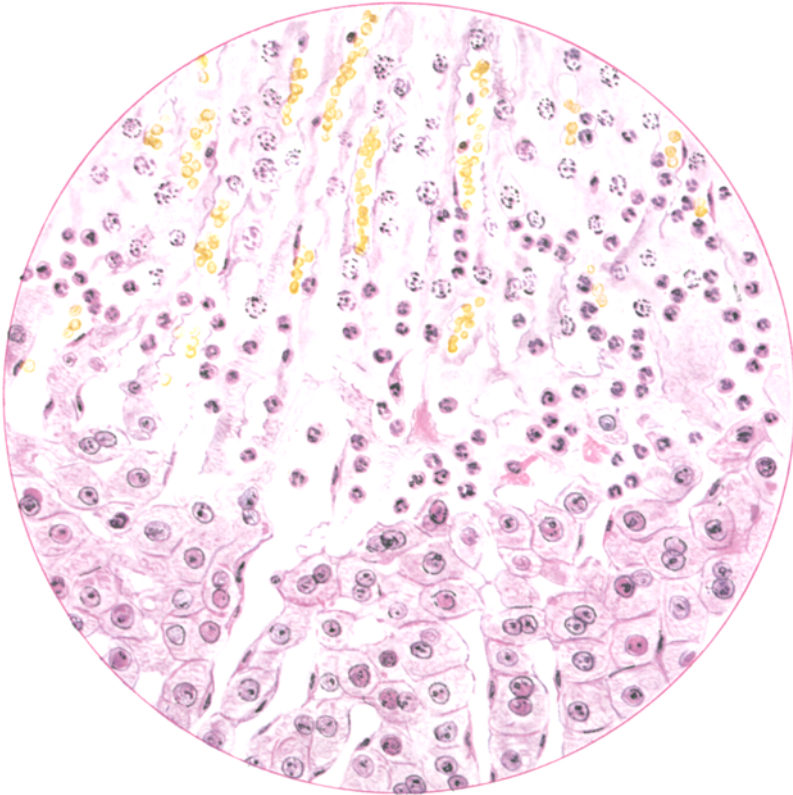


Abb. 8. Kan. 8. Reihe 7.

In dem angrenzenden unveränderten Lebergewebe deutliche Hyperämie und Leukocytenanreicherung in den erweiterten Capillaren. (Vgl. Abb. 8.)

Wir sehen also in diesem Versuch, daß die Entzündung in der Peripherie des globulinbehandelten Tieres vollständig leukocytenfrei, an der Leber desselben Tieres jedoch mit einer besonders hochgradigen Beteiligung von polymorphkernigen Leukocyten verlaufen ist. Ein zweiter, mit der gleichen Technik ausgeführter Versuch hatte das völlig gleiche Ergebnis, so daß an der Gesetzmäßigkeit dieses Befundes kein Zweifel sein kann.

Zum Schluß geben wir noch die Niederschrift eines Versuches wieder, bei dem wir gleichzeitig eine Entzündung in der Mamma und am Blinddarm während der peripheren Agranulocytose hervorgerufen haben.

17. *Kaninchen 7. Reihe 8.*

Laparotomie in Äthernarkose. Der Blinddarm wird vorgelagert und unmittelbar am Ansatz am Coecum eine lange dünne Kanüle unter der Serosa bis in die Spitze des Blinddarms vorgeschoben. Von hier aus wird ein etwa pfennigstückgroßer Bezirk mit wenigen Tropfen reinen Terpeneols infiltriert. Sofort nach der Einspritzung verfärbt sich die Blinddarmserosa gelblich; nach einer halben Minute zeigt der infiltrierte Herd bereits einen dunkelroten hyperämischen Hof. Alle Gefäße der Serosa des Blinddarms sind hochgradig gefüllt. Naht der Bauchdecken. Einspritzung von 0,5 ccm reinem Terpeneol in die Mamma und gleichzeitig 20 ccm Globulin intravenös.

Blutbild nach 5 Minuten: W. 200, po. Leukocyten 0%.

Nach 35 Minuten: W. 600, po. Leukocyten 5%.

Nach 1 Stunde: W. 1500, po. Leukocyten 8%.

Wegen des Anstiegs der polymorphkernigen Leukocyten im peripheren Blut wird jetzt eine 2. Einspritzung von 15 ccm Serumglobulin in die Ohrvene gemacht. Im Anschluß daran (1 Stunde 30 Minuten nach Beginn des Versuchs) sinkt die Zahl der weißen Blutkörperchen in der Peripherie auf 180, die der polymorphkernigen Leukocyten auf 0%.

Blutbild nach 1 Stunde 50 Minuten: W. 500, po. Leukocyten 4%.

Nach 2 Stunden: W. 800, po. Leukocyten 6%.

Nach 2 Stunden 20 Minuten: W. 950, po. Leukocyten 14%.

Der Verlauf der Leukocytenkurve ist in Abbildung 9 dargestellt.

Im Anschluß an die letzte Blutuntersuchung wird das Tier getötet. Der Blinddarm an der Spitze mißfarben, gelblichrot. Dieser Bezirk ist durch einen

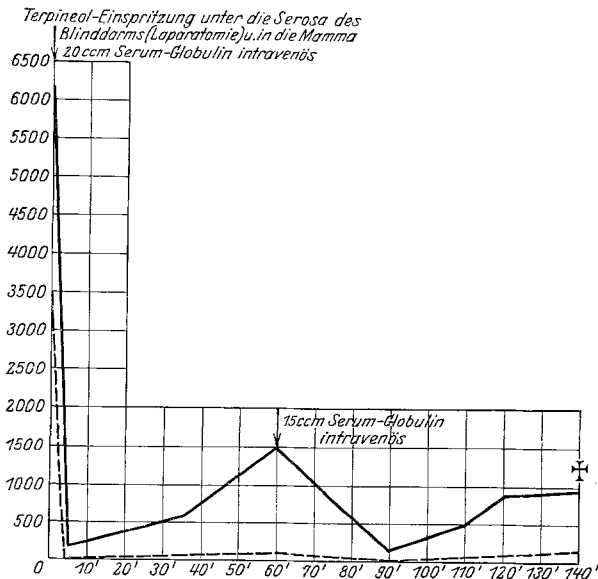


Abb. 9. Kan. 7. Reihe 8.

etwa 1 mm breiten dunkelroten Hof von dem auch in den übrigen Teilen stark hyperämischen Blinddarm abgegrenzt. Unmittelbar in der Umgebung des mißfarbenen Bezirkes finden sich auf der Serosa feine, eben erkennbare fädige Auflagerungen. *Mikroskopisch* an der Spitze des Blinddarms eine ausgedehnte, bis tief in das lymphatische Gewebe reichende Nekrose der ganzen Serosa. An der Grenze dieser Nekrose die Serosa des Blinddarms außerordentlich hyperämisch. Die kleinen Venen strotzend mit Blut gefüllt, in Randstellung massenhaft polymorphkernige Leukocyten enthaltend, die dann oft die ganze Gefäßwand diffus

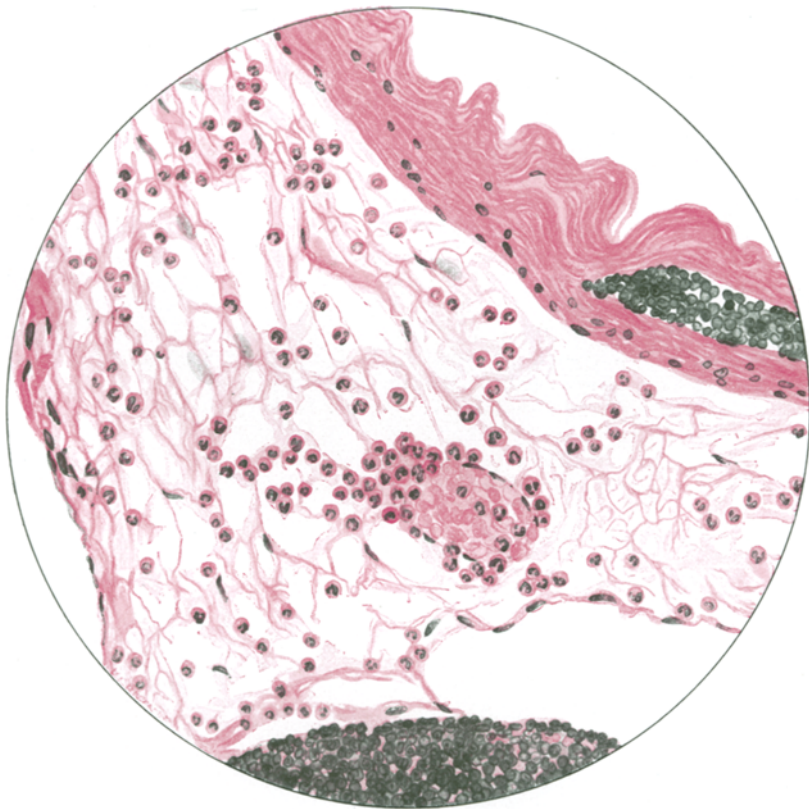


Abb. 10. Kan. 7. Reihe 8.

durchsetzen und mantelförmig dicht gelagert um das Gefäß liegen. Das lockere subseröse Gewebe stark ödematös, die Bindegewebsfasern gequollen, bilden ein weites Maschenwerk, in dessen Lücken massenhaft polymorphkernige Leukocyten lagern. Histiocytäre Gebilde nur vereinzelt angetroffen; Bindegewebszellen sehr protoplasmareich und zeigen vereinzelte feine Protoplasmavakuolen (vgl. Abb. 10).

Die *Brustdrüse* zeigt im wesentlichen makroskopisch und mikroskopisch das gleiche Bild wie bei dem vorhergehenden Versuch. Betonen möchten wir hier nur nochmal, daß wir auch in dem ödematösen Bindegewebe Leukocyten nur höchst selten bei Durchsicht zahlreicher Schnitte gefunden haben (vgl. Abb. 11).

Die Ergebnisse der beiden letzten Versuchsserien sind für die Anschauung, daß alle polymorphkernigen Leukocyten, die bei der Entzündung im Gewebe auftreten, ausnahmslos aus den Blutgefäßen ausgewandert sind, beweisend. Wir sehen **bei demselben Tier**, daß die Entzündung *dort, wo die Leukocyten im Blut fehlen*, leukocytenfrei verläuft. Während sie *in Körpergegenden, in denen das Blut reichlich poly-*

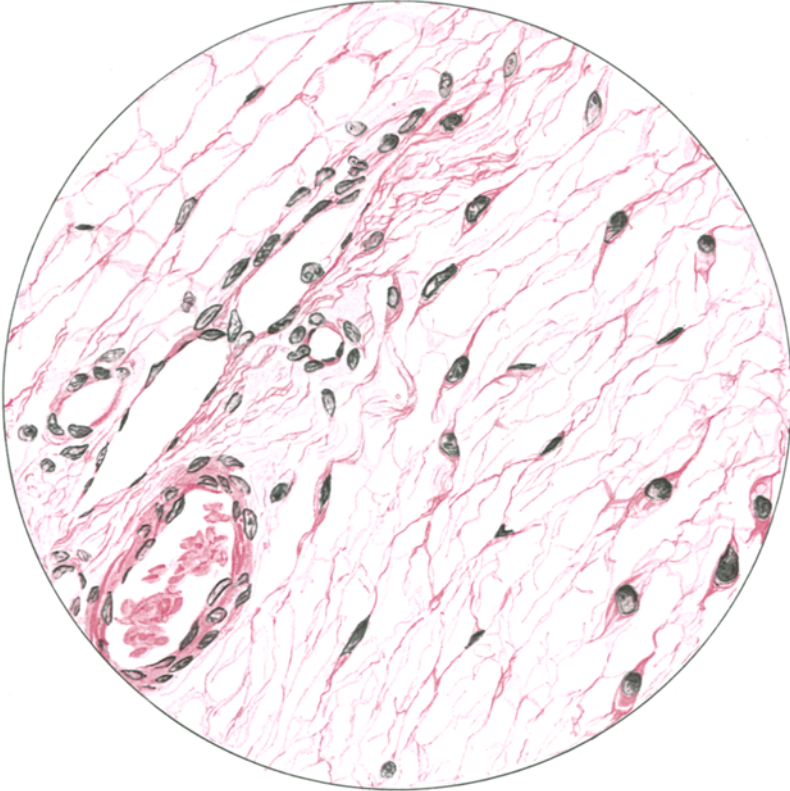


Abb. 11. Kan. 7. Reihe 8.

morphkernige Leukocyten enthält, auch mit einer starken leukocyitären Infiltration verläuft. Ferner zeigen diese beiden Versuchsreihen einwandfrei, daß von einer Mesenchymschädigung durch die Eiweißeinspritzung keine Rede sein kann, daß sie in jedem Falle für das Auftreten der Leukocyten im Entzündungsherde völlig gleichgültig und belanglos wäre.

Ergebnisse.

1. Der theoretische Einwand *v. Möllendorffs*, daß den Versuchen mit durch Vergiftung (Benzol, Thorium-X) aleukocytär gemachten Tie-

ren eine unbedingte Beweiskraft für die hämatogene Entstehung der Entzündungsleukocyten nicht zukomme, weil das Benzol auch eine Mesenchymanschädigung machen könne, durch welche die Umwandlung der Bindegewebszellen zu Leukocyten verhindert wird, wird als grundsätzlich berechtigt anerkannt.

2. Daß diesem theoretischen Einwand eine Berechtigung zukommt, wird experimentell durch den Nachweis sichergestellt, daß die Mesenchymzellen des benzolvergifteten Tieres in ihrer Speicherungsfähigkeit beeinträchtigt, also funktionell geschädigt sind. Das Ausbleiben der örtlichen Leukocytenbildung am benzolvergifteten Tier könnte daher durch diese schwere Schädigung der Mesenchymzellen bedingt sein.

3. Es wird ein neuer Weg gezeigt, der die Abhängigkeit des örtlichen Auftretens der Entzündungsleukocyten von dem Leukocytengehalt des Blutes einwandfrei zu prüfen gestattet. Durch Einspritzung von Eiweißlösungen (Serumglobulin) in die venöse Blutbahn gelingt es mit Sicherheit, eine hochgradige Verteilungsleukocytose derart hervorzurufen, daß das periphere Blutbild für etwa 2—3 Stunden ganz oder fast ganz leukocytenfrei wird durch Festhalten der Leukocyten in den inneren Organen. Auf diese aleukocytäre Phase folgt eine bis zu 24 Stunden dauernde hyperleukocytäre Phase im peripheren Blutbild durch Abwandern der Leukocyten in die Gefäße der Peripherie.

4. In beiden Phasen dieser experimentellen Verteilungsleukocytose fehlt jede Beteiligung des Knochenmarks, wie aus der völlig fehlenden Linksverschiebung im Blute einwandfrei hervorgeht. Es handelt sich also nur um verschiedenartige Verteilungen der Leukocyten innerhalb der Gefäße der Peripherie und der inneren Organe.

5. Zugleich wird der Nachweis erbracht, daß durch die experimentelle Erzeugung dieser Verteilungsleukocytose irgendeine Schädigung der Mesenchymzellen nicht eintritt; ihre Speicherungsfähigkeit ist selbst in der aleukocytären Phase normal oder leicht erhöht.

6. Die Zeitdauer sowohl der aleukocytären wie der hyperleukocytären Phase in unseren Versuchen ist vollkommen hinreichend, um die Beziehung zwischen der Menge der auftretenden Leukocyten und den beiden Phasen im Entzündungsversuch zu prüfen. Beim unvorbehandelten Tier zeigt sich in der Peripherie im Entzündungsversuch bereits nach 2—3 Stunden eine hochgradige leukocytäre Durchsetzung z. B. nach Einspritzung von Terpeneol.

7. In dieser Weise durchgeführte Entzündungsversuche bei ständiger und genauester Überprüfung des Blutbildes ergeben völlig einwandfrei, daß die im Entzündungsherd auftretende Zahl von Leukocyten immer, gesetzmäßig und ganz ausschließlich abhängig ist von der Zahl der gleichzeitig im peripheren Blute kreisenden Leukocyten. Ist dieses Blut frei von polymorphkernigen Leukocyten, so werden diese auch

im Entzündungsherd völlig vermißt. Enthält das periphere Blut wenige Leukocyten, so treten ebenfalls vereinzelte im Entzündungsherd auf. Ist das periphere Blut sehr reich an Leukocyten, so ist auch der Entzündungsherd von ihnen überschwemmt.

8. Da zur Zeit der peripheren Agranulocytose die Blutgefäße der Eingeweide die gesamte normale Leukocytenmenge des Körpers enthalten, so müßte eine zu gleicher Zeit hier erzeugte Entzündung im Gegensatz zur Peripherie besonders reich an polymorphkernigen Leukocyten sein. Dieses Experimentum crucis haben wir in mehreren Versuchen an ein und demselben Tier mit dem Ergebnis durchgeführt, daß während der Verteilungsleukocytose der periphere Entzündungsherd (Brustdrüse) völlig frei von polymorphkernigen Leukocyten bleibt, während der zentrale Entzündungsherd (an der Darmserosa oder in der Leber) zu gleicher Zeit von polymorphkernigen Leukocyten ganz überschwemmt ist.

9. Dieses ganz gesetzmäßige Verhalten der vollständigen Abhängigkeit des Leukocytengehaltes des Entzündungsherdes vom Leukocytengehalt des den Herd zur Zeit der Entzündung durchströmenden Blutes schließt eine örtliche Entstehung polymorphkerniger Leukocyten in den ersten Stadien der akuten Entzündung entgegen den Behauptungen v. Möllendorffs völlig aus.

10. Unsere Versuchsergebnisse bringen einen weiteren einwandfreien Beweis dafür, daß auch der örtliche entzündliche Prozeß bis in feine Einzelheiten unter dem beherrschenden Einfluß des Gesamtorganismus und seiner Veränderungen steht.

Literaturverzeichnis.

Siehe bei den Mitteilungen von *Falk*, *Fuchs*, *Büngeler* und *Wald* in dieser Zeitschrift 1928, ferner: *Becher*, Dtsch. Arch. klin. Med. **70** (1901). — *Büngeler*, Frankf. Z. Path. **34** (1927). — Beitr. path. Anat. **76** (1927). — *Gerlach*, Virchows Arch. **267**, H. 2. — *Goldscheider* und *Jacob*, Z. klin. Med. **25**, 373. — *Graeff*, Berl. klin. Wschr. **1921**, 4, S. 84. — *Heinz*, Beitr. path. Anat. **29** (1901). — *Hino*, Virchows Arch. **256**, 39 (1925). — *Müller* und *Petersen*, Klin. Wschr. **1926**, 4. — Münch. med. Wschr. **1924**, 672. — *Ruef*, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **34**, 601 (1922). — *Schwenkenbecher* und *Siegel*, Dtsch. Arch. klin. Med. **92**, 303 (1908). — *Silberberg*, Virchows Arch. **267**, H. 2.