

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

Beiträge zur Herkunft der polymorphkernigen Leukocyten.

V. Mitteilung.

Die Bedeutung der Kupfferschen Sternzellen bei der Entzündung.

Von

Dr. W. Büngeler und A. Wald.

(*Eingegangen am 4. Juni 1928.*)

Immer wieder ist der Versuch gemacht worden, die fortlaufende Umwandlung von ruhenden Bindegewebszellen über die wuchernden Formen bis zum gelapptkernigen Leukocyten unter dem Reiz einer Entzündung nachzuweisen. So überzeugend auch die letzten Arbeiten von *Möllendorffs* und seiner Schüler auf den ersten Blick erschienen, so haben sie doch einer genaueren Kritik nicht standhalten können. An unserem Institut sind seine Untersuchungen mit der gleichen, von ihm angegebenen Technik nachgeprüft worden, und wir haben seine Schlüsse völlig ablehnen müssen. Alle Tatsachen beweisen uns, daß eine ausdifferenzierte Bindegewebszelle unter dem Reiz einer Entzündung sich niemals in eine myeloische Zelle umwandeln kann. *Falk*, der an unserem Institut die Versuche an der Vena jugularis nachgeprüft hat, kommt mit Recht zu dem Schluß, daß man die von *v. Möllendorff* angegebenen Versuche hätte erfinden müssen, um seine Anschauungen gänzlich zu widerlegen. Weitere Nachprüfungen, die ebenfalls an unserem Institut von *Fuchs* und *Chassel* durchgeführt werden, kommen zu dem gleichen ablehnenden Ergebnis.

Ebenso wichtig wie die Untersuchungen *v. Möllendorffs* scheinen uns für diese Frage solche Entzündungsstudien, die an mit Vitalfarbstoffen vorbehandelten Tieren von *Büngeler* angestellt wurden; besitzen wir doch in der einfachen Methode der Tuschespeicherung ein sehr zuverlässiges Mittel, um die Bindegewebszellen durch aufgenommene Tuscheteilchen während ihrer ferneren Entwicklung genau zu kennzeichnen. Wenn wir davon ausgehen, daß in den Versuchen *W. v. Möllendorffs* für den Beweis der fortlaufenden Umwandlung der Bindegewebszellen nur bestimmte Zustandsbilder angesehen werden, aus denen dann die fließenden Übergänge gewissermaßen rekonstruiert werden, so kann

durch eine der Entzündung zeitlich vorausgegangene Tuschespeicherung die Bindegewebszelle so gekennzeichnet werden, daß man auch nach der erfolgten Umwandlung in eine myeloische Zelle in den neugebildeten Zellformen ihren Ursprung aus Bindegewebs teilen nachweisen kann. Voraussetzung für derartige Untersuchungen war es, erst längere Zeit (bis zu 4 Wochen) nach der letzten lokalen (subcutanen) Tuschespeicherung mit einem Entzündungsversuch zu beginnen; dann kann man nämlich, wie die Vergleiche zeigen, mit großer Sicherheit damit rechnen, daß nunmehr keine tuschebeladenen polymorphkernigen Leukocyten im Gewebe oder Blut vorhanden sind. Die in den fixen Bindegewebszellen abgelagerte Tusche wird darin sehr lange zurückgehalten; außerdem scheint sie die Funktion der Bindegewebszelle bezüglich der Bildung von Granulationsgewebe und von Exsudatzellen in einem länger dauernden Entzündungsversuch nicht wesentlich zu beeinträchtigen. Wenn auch *Klinge* in seinen Untersuchungen über die Beeinflussung der lokalen Serumüberempfindlichkeit durch die Vitalspeicherung und ferner *Lehmann* und *Tammann* sowie *Tammann* und *Patrikalakis* in ihren Untersuchungen über Gewebsüberpflanzung und ferner *Büngeler* in seinen Untersuchungen über die Geschwulstüberpflanzung am vitalgespeicherten Tier zu dem Schlusse kommen, daß eine vorausgegangene hochgradige Speicherung die Abwehrvorgänge des Organismus im nachteiligen Sinne sehr stark beeinflussen kann, so müssen wir doch bei diesen Untersuchungen einmal berücksichtigen, daß es sich stets um hochgradige Allgemeinspeicherungen handelt, die unter Umständen eine schwere Allgemeinschädigung für das betreffende Tier bedeuten kann; außerdem aber handelt es sich ja bei diesen Untersuchungen weniger um das örtliche Verhalten des Bindegewebes am Orte des Eingriffs als um die veränderte Allgemeinreaktion des Organismus bei einem anaphylaktischen Zustande. *Büngeler* konnte zeigen, daß die Neubildung eines Granulationsgewebes und der ganze Ablauf einer akuten Entzündung in einem zuvor stark lokal gespeicherten Bindegewebe unter denselben Bedingungen vor sich geht wie beim normalen Vergleichstier. Diese Beobachtungen wurden uns in einer brieflichen Mitteilung von *Klinge* bestätigt. Ein Unterschied ergibt sich nur insofern, als bei dem gespeicherten Tier das neugebildete Granulationsgewebe ebenfalls eine deutliche Tuschespeicherung in fast allen seinen Zellen erkennen läßt; was jedoch in diesen Versuchen niemals gelingt, ist der Nachweis von *speichernden polymorphkernigen Leukocyten*. Wichtig erscheinen uns hier die Ergebnisse der Untersuchungen *Büngelers* bezüglich des Verhaltens einer eitrigen Entzündung im Bereich eines tuschegespeicherten Bindegewebes. Die einfachste Methode bei der Maus eine starke eitrige (phlegmonöse) Entzündung zu erzeugen, ist die Einspritzung eines kleinsten Tröpfchens von Terpeneol (*Merck*)

unter die Haut. 2—5 Stunden nach der Einspritzung findet man das ganze Gewebe stark aufgelockert, die vorher eng zusammenliegenden, hochgradig gespeicherten Bindegewebszellen sind durch ein entzündliches Ödem weit auseinandergedrängt, so daß man jetzt ihre Ausläufer gut erkennen kann. Zwischen ihnen findet man zahlreiche *Histiocyten* und *Makrophagen*. Alle diese Zellen zeigen fast ausnahmslos eine mehr oder weniger hochgradige Tuschespeicherung. Zwischen ihnen finden sich, manchmal diffus verstreut, dann wieder in großen oder kleinen Gruppen zusammenliegend reichlich polymorphkernige Leukocyten. Wir haben in einem Stadium, in dem es am Orte der Entzündung nicht zu einem Gewebszerfall bzw. zu einem Zerfall von gespeicherten Fibrocyten, Histiocyten oder Makrophagen gekommen war, *niemals gespeicherte Leukocyten* nachweisen können. Dieser Befund war immer wieder so eindeutig, daß an seiner Regelmäßigkeit kein Zweifel bestehen kann. (Abbildungen siehe bei *Büngeler*, Dtsch. Path. Ges., 22. Tag, 1927, S. 243.) Gewöhnlich sieht man einen umschriebenen nekrotischen Bezirk, in dem sich reichlich Zelltrümmer aller Art und freie Tusche, sowie auch einzelne Tuschekörnchen in erhaltenen polymorphkernigen Leukocyten befinden. Immerhin ist auch hier die weitaus größte Zahl der Leukocyten frei von Tusche. Diejenigen Leukocyten, die Tuschekörnchen aufgenommen haben, finden sich stets nur unmittelbar in der Umgebung von frei in dem nekrotischen Material liegenden Tuschekörnchen. Ähnliche Befunde konnte *Büngeler* auch in Versuchen mit Verbrennungen erheben: Verbrennt man die Haut bis tief in das stark gespeicherte Unterhautbindegewebe, so sieht man wenige Stunden später zwar im Bereich der an freier Tusche reichen Nekrose selbst einige gespeicherte Leukocyten, in den tiefer gelegenen Bezirken jedoch findet man zwischen den durch ein entzündliches Ödem weit auseinandergedrängten, hochgradig gespeicherten Bindegewebszellen nur tuschefreie Leukocyten. Untersucht man vollends in einem Stadium, in dem die durch eine Verbrennung erzeugte Nekrose bereits durch einen breiten Leukocytenwall gut abgegrenzt ist, so findet man in diesem Wall von Leukocyten nur Formen, die nicht gespeichert haben. Dagegen zeigen die gewucherten fixen Teile des Granulationsgewebes reichlich Speicherung. Es ergeben sich also aus diesen eindeutigen Untersuchungen keinerlei Anhaltspunkte für die Umwandlung von Fibrocyten, Histiocyten oder Makrophagen in polymorphkernige Leukocyten unter dem Reiz der Entzündung.

v. Möllendorff macht gegenüber den Untersuchungen mit Speicherung den Einwand, daß der Farbstoff deshalb in den Granulocyten fehlt, weil er durch den oxydoreduktiven Stoffwechsel der Leukocyten zerstört sei. Danach könnte also trotzdem eine Abstammung aus reticulo-endothelialen Gebilden nicht abgelehnt werden. Diese Angaben

von Möllendorffs haben Paschkis und Kulka in Versuchen in vitro nachgeprüft. Sie konnten zeigen, daß tatsächlich eine Trypanblaulösung wesentlich abbläßt, wenn man Eiter zusetzt. Die gleiche Wirkung konnten sie mit gewöhnlichem Serum erzielen. Beim Lithioncarmin konnten sie dieselben Veränderungen wohl mit Eiter, nicht aber mit Serum nachweisen, wohingegen H_2O_2 weder Trypanblau, noch Carmin verändert. Ferner konnten sie eine tryptische Zerstörung des Trypanblau mit Trypsin beobachten.

Unseren Versuchen gegenüber dürfte aber der Einwand von v. Möllendorffs schon deshalb hinfällig sein, weil eine Zerstörung des Tusche-farbstoffes durch den oxydoreduktiven Stoffwechsel der Leukocyten auszuschließen ist.

Wenn wir nach diesen Untersuchungen also ablehnen müssen, daß die ruhende Bindegewebszelle die Fähigkeit zu fortlaufender Differenzierung zu polymorphkernigen Leukocyten besitzt, so wäre dieser Schluß auch auf andere Zellarten des Mesenchyms ohne weiteres zu übertragen, wenn diese anderen Zellen — wir denken hier in erster Linie an die Zellen des reticulo-endothelialen Systems — auf der gleichen Stufe der Gewebsspezifizierung ständen wie die Fasern bildende Bindegewebszelle. Es handelt sich also bei der Frage, ob eine Umwandlung der reticulo-endothelialen Zellen in Leukocyten möglich wäre, wie dies z. B. Malyschew für die Kupffersche Sternzelle der Leber bewiesen zu haben glaubt, zunächst für uns um die Frage: „Wie weit ist überhaupt das reticulo-endotheliale System im engeren Sinne mit den ruhenden Bindegewebszellen zu vergleichen?“

Aus dem Studium des Schrifttums ist diese Frage nur sehr schwer zu beantworten, einmal deshalb, weil man vielfach den Übergang der wuchernden Bindegewebszelle — des Fibroblasten — in den Histocyten als etwas ganz Selbstverständliches angenommen und diese Frage nicht eingehender untersucht hat; außerdem besteht vielfach eine gewisse Verwirrung in der Namengebung: dieselbe Zelle, die von dem einen Untersucher als Fibroblast bezeichnet wird, wird von einem anderen Histocyt genannt. Diese Feststellung gilt besonders für viele Untersuchungen über die Gewebskultur. Hier drängt sich oft genug die Vermutung auf, daß es sich bei der beobachteten Umwandlung von Monocyten in Fibroblasten eigentlich um eine Umwandlung in Histocyten oder Makrophagen handelt. Immerhin geben uns neuere Untersuchungen Anhaltspunkte genug dafür, daß wir es bei den Histocyten und Makrophagen des Bindegewebes um eine ganz besonders geartete Bindegewebszelle zu tun haben, die von der ruhenden und wuchernden, faserbildenden Bindegewebszelle scharf zu trennen ist.

Bewiesen ist heute nur der enge Zusammenhang der Gewebshistocyten mit den Monocyten des Blutes einerseits und mit den Zellen des

reticulo-endothelialen Systems andererseits. *Carrel* und *Ebeling* konnten zeigen, daß Monocyten und Gewebsmakrophagen in ihrem morphologischen Verhalten gleich werden, wenn sie unter den gleichen Bedingungen leben. Andererseits bekommen Makrophagen, die unter verschiedenen Bedingungen und in verschiedenen Medien gezüchtet werden, ein ganz verschiedenes Aussehen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich der Schluß, daß die Monocyten und die Gewebsmakrophagen nur funktionelle Spielarten desselben Zelltyps sind. *Masugi* kommt auf Grund seiner Untersuchungen mit Hilfe der Supravitalfärbung, der Oxydasereaktion und der Gewebskultur zu dem Schluß, daß die Histiozyten und die Monocyten des Blutes Abkömmlinge des gleichen Muttergewebes darstellen, nämlich Abkömmlinge des Reticuloendothels sind. In der Kultur beobachtete *Masugi* nur eine histiocytäre Umwandlung der Monocyten. Nach andersartigen experimentellen und zum Teil klinischen Beobachtungen werden die Blutmonocyten als geradlinige Abkömmlinge des Reticuloendothels angesehen u. a. von *Aschoff*, *Holler*, *Schilling*, *Schittenhelm*, *Paschkis* und *Büngeler*.

MacJunkin hält die Monocyten des Blutes für granulaführende Abkömmlinge der myeloischen Reihe, die mit den Übergangsformen *Nägels* verwandt sind. Außer diesen erkennt er aber noch Monocyten im engeren Sinne an, die von den Reticuloendothelien abstammen und die sich durch ihr besonderes Verhalten bei der supravitalen Neutralrotfärbung kennzeichnen und die er „Lymphendotheliocyten“ bezeichnet. Es dürfte sich also der scheinbare Gegensatz in den Angaben *MacJunkins* gegenüber zahlreichen anderen Untersuchern als eine Frage der verschiedenen Namengebung erweisen.

Unter den Blutmonocyten unterscheiden ferner *Sabin* und *Doan* noch verschiedene Gruppen. Sie glauben, daß es eine beständige Abschuppung endothelialer Zellen im strömenden Blute gibt. Diese endothelialen Zellen lassen sich in Größenunterschieden von sehr kleinen Zellen (möglicherweise Capillarendothelien) bis zum Typ der großen Kupfferschen Sternzellen nachweisen. Sie sind aber nicht übereinstimmend mit den gewöhnlichen Monocyten, von denen sie sich unterscheiden lassen. Gemeinsame morphologische und funktionelle Eigenschaften besitzen nach ihren Untersuchungen nur folgende Zellen: 1. die Klasmatoocyten aus den verschiedenen spezifischen Endothelien, z. B. der Leber, der Milz und des Knochenmarks; 2. die Klasmatoocyten der diffus zusammenhängenden Gewebe und 3. die abgestoßenen endothelialen Zellen, die im normalen und pathologischen Blute vorkommen. Wir finden also auch bei diesen Forschern den engen Zusammenhang der Blutmonocyten mit den Reticuloendothelien und Gewebshistiozyten betont, wenn wir auch die Trennung von endothelialen Phagocyten und den Monocyten für praktisch nicht immer möglich halten.

Auch *Silberberg* (dessen sehr eingehende Studien zu dieser Frage erschienen, nachdem diese Arbeit bereits abgeschlossen war und auf die wir deshalb nur noch kurz verweisen möchten) kommt zu dem Schluß, daß wir es bei den Blut- und Gewebsmakrophagen mit einer ganz besonderen, hochdifferenzierten Zellart zu tun haben, die einer weiteren Umdifferenzierung nicht mehr fähig sind.

Es geht also aus den meisten Untersuchungen, die sich genauer mit dieser Frage beschäftigt haben, einwandfrei hervor, daß die Histocyten des Bindegewebes Zellen einer ganz besonderen Eigenart darstellen; ihre Abstammung von den ruhenden Bindegewebszellen ist durchaus nicht bewiesen. Mit der Klärung dieser Frage sind wir noch beschäftigt. Immerhin erscheint es uns nicht ohne weiteres berechtigt, unsere Erfahrungen über das Unvermögen der ruhenden und wuchernden Bindegewebszellen, myeloische Zellen zu bilden, auch ohne weiteres auf die Histocyten zu übertragen.

Für uns ist heute die Frage von großer Wichtigkeit, ob als Bildner der Granulocyten im ausgereiften Organismus außer den Knochenmarksmyeloblasten, die durch die positive Oxydasereaktion als myeloische Zellen gut charakterisiert sind, noch andere vom Mesenchym abstammende Zellen vorhanden sind, die zur Bildung von polymorphkernigen Leukocyten fähig sind. Früher nahm man an, daß alle Herde extramyoelischer Blutbildung, wie wir sie bei manchen Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe vielfach beobachten können, von eingeschleppten Knochenmarkszellen abstammen. Gegen diese Ansicht haben sich zuerst *Naegeli*, *M. B. Schmidt*, *Marchand* und *Herzog* gewandt. Diese Forscher glauben, daß es sich um autochthon aus den adventitiellen Zellen der Blutgefäße entstandene myeloische Herde handelt. *Paschkis*, der gleichfalls die Ansicht vertritt, daß die adventitiellen Gefäßwandzellen zur Markbildung fähig sind, sieht im Auftreten der Oxydasereaktion einen Beweis für die myeloische Umwandlung dieser Zellen. Dagegen lassen sich jedoch viele Einwände erheben. Zunächst können wir aus eigenen Untersuchungen feststellen, daß eine positive Oxydasereaktion nicht nur in myeloischen Gebilden vorkommt, sondern auch gelegentlich in Blut- und Gewebsmonocyten (Histocyten und Reticuloendothelien) gefunden wird. Ferner, und das dürfte wohl der wichtigste Einwand gegen die Beweiskraft der Oxydasereaktion im Sinne der Markabstammung der Reticuloendothelien sein, müssen wir immer daran denken, daß es sich bei diesen Zellen um „fakultative Phagocyten“ (*Lubarsch*) handelt, die leicht oxydasepositives Material aufnehmen und deshalb selbst eine positive Oxydasereaktion geben können. Für diese Anschauung spricht auch die Tatsache, daß sich die Oxydasereaktion in den Reticuloendothelien und den Gewebshistocyten stets grundsätzlich von derjenigen

der polymorphkernigen Leukocyten unterscheidet: Sie ist stets viel spärlicher, feinkörniger und hinfälliger.

Von besonderer Wichtigkeit für die Frage der Fortdifferenzierung der Kupfferschen Sternzellen zu myeloischen Zellen sind die Untersuchungen *Siegmunds*. *Siegmund* glaubt, daß die Bildung von Blutzellen überall an Ort und Stelle aus einem undifferenzierten mesenchymalen, retikulären Gewebe erfolgen kann, und zwar sollen sich daraus sowohl Granulocyten wie Lymphocyten als auch rote Blutkörperchen bilden können. Seine Angaben stimmen in dieser Hinsicht mit denen *Kuczynskis* überein. Sie bestätigen ferner die Untersuchungsergebnisse von *Herzog*. *Siegmund* glaubt, daß nicht nur die Endothelien und die Adventitiazellen als Muttergewebe für diese Zellneubildungen anzusehen sind, sondern daß eine Blutbildung auch überall im Bindegewebe vorkommen könne. Er versuchte experimentell den Beweis für seine Anschauung dadurch zu erbringen, daß er Kaninchen lebende Colibacillen in die Blutadern einspritzte und dann in kurzen Zeitabständen nach der Einspritzung die Veränderungen am Reticuloendothel der Leber untersuchte. Er beobachtete bei seinen Versuchen starke Schwellungen und schaumartige Veränderungen im Protoplasma der Sternzellen sowie vollständige Ablösung aus dem freien Zellverband. Diese abgelösten einkernigen Rundzellen sind zunächst gekörnt, doch sollen bereits 10—30 Minuten nach einer Einspritzung auch gekörnte Formen in den Lebercapillaren auftreten. Diese Körnelungen geben nach *Siegmund* positive Oxydase- und Peroxydasereaktion. Auch glaubt *Siegmund* den fortlaufenden Übergang in der Kernstruktur bis zu den gelapptkernigen Formen der polymorphkernigen Leukocyten beobachtet zu haben.

Wir können aus eigenen Untersuchungen die Befunde *Siegmunds*, soweit es sich um die Schwellungszustände und die Ablösung der Kupfferschen Sternzellen handelt, durchaus bestätigen. Dagegen haben wir die von ihm beschriebenen fließenden Übergänge zwischen Kupfferschen Sternzellen und polymorphkernigen Leukocyten weder in unseren Versuchen über die aseptische Entzündung der Leber noch in den von *Büngeler* angestellten Untersuchungen über die parenterale Eiweiß-einverleibung beobachten können. Es kommt zwar nach intravenösen Eiweißeinspritzungen und Einspritzungen von Bakterienaufschwemmungen zu starken Leukocytenanreicherungen in den Capillaren des Splanchnicusgebiets, besonders in den Lebercapillaren. *Müller* und *Petersen* konnten zeigen, daß es sich bei dieser Anreicherung im wesentlichen um die Folge der verschiedenen Füllungszustände der Gefäße der Peripherie und der inneren Organe handelt, das heißt, daß Einspritzungen in die Blutader, ganz gleich welcher Art, den Antagonismus zwischen Sympathicus und Parasympathicus derart stören, daß es

regelmäßig zunächst zu einer starken Gefäßerweiterung und damit auch zu einem starken Abwandern der vielgestaltigkernigen Leukocyten aus der Peripherie in die inneren Organe kommt. Es ist leicht verständlich, daß das Nebeneinander von vielen polymorphkernigen Leukocyten und den stark veränderten Kupfferschen Sternzellen sowie den aus ihnen hervorgegangenen großen einkernigen Rundzellen (Monocyten) sehr leicht zu der Annahme verleiten kann, daß es sich hier um eine fortlaufende Entwicklung der einen Zellart in die andere handelt. Positive Beweise hierfür hat jedoch *Siegmund* nicht erbringen können. Im Zusammenhang mit den Untersuchungen von *Siegmund* erscheint uns ein an unserem Institut sezierter Fall von Wichtigkeit, über den wir deshalb im folgenden kurz berichten wollen. *Siegmund* beschrieb ähnliche Befunde an menschlichen Organen, die an chronischer Sepsis (Endocarditis lenta usw.) gestorben waren. Wir möchten hier gleich bemerken, daß diese Analogien, selbst wenn sie ähnliche anatomische Befunde ergeben sollten, doch nicht ganz folgerichtig sein können. Handelt es sich doch bei den *Siegmund*schen Tierversuchen um Reaktionen am „aktiven Mesenchym“, die bereits innerhalb weniger Minuten oder Stunden eintreten, während es sich bei den von ihm angeführten Fällen von chronischer Sepsis um einen wochen- ja monatelangen Krankheitsverlauf mit schweren anämischen Zuständen handelt, die sicherlich am Reticuloendothel wesentlich andere Artveränderungen hervorrufen werden als eine einmalige „Reizung“ dieses Systems.

In unserem Falle handelt es sich um einen 46jährigen Mann, der in einem Paternosteraufzug verunglückte. Der Mann kam mit dem rechten Oberschenkel zwischen den in langsamer Bewegung begriffenen Aufzug und die äußere Wand, so daß der Oberschenkel, fest eingeklemmt, durch eine rollende Bewegung zerquetscht wurde. Der Knochen sowie die Blutgefäße blieben dabei unversehrt; dagegen kam es zu einer völligen Nekrose fast der ganzen Muskulatur. Trotzdem gleich im Anschluß an den Unfall ein großer Teil der nekrotischen Muskulatur operativ entfernt wurde, starb der Mann am 2. Tag nach dem Unfall. Die Sektion ergab eine hochgradige Nekrose der Oberschenkelmuskulatur bei größtenteils erhaltener Haut, erhaltenen Knochen und Gefäßen. An Stelle der Muskulatur fand sich zwischen den Fascien eine bräunliche, bröcklige, schmierige Masse, in der man nur hier und da noch Reste von Muskelbau erkennen konnte. Die Vena femoralis der entsprechenden Seite zeigte einen ziemlich langen wandständigen Thrombus, der jedoch die Lichtung nur zur Hälfte verschloß. Die Leber war hochgradig geschwollen (2000 g), von trübem, gelblich bräunlichem Aussehen, auf der Schnittfläche von völlig verwaschener Zeichnung. Mikroskopisch zeigte sie eine ausgedehnte sehr feintropfige, hauptsächlich um die Vena centralis angeordnete Verfettung sowohl der Leberzellen als auch (etwas weniger) der Kupfferschen Sternzellen. Die Kupfferschen Sternzellen zeigten durchweg eine ungewöhnlich hochgradige Schwellung. Das Protoplasma zeigte vielfach starke Vakuolenbildung. Die ganzen Zellen fanden sich häufig knopfförmig in das Lumen der Capillaren vorgebuckelt. Sehr oft lagen die Zellen vollständig losgelöst in einer Capillare, wobei sie dann eine längsovale bis rundliche Form annahmen; hin und

wieder zeigte dann der Kern deutlich bohnenförmige bis hufeisenförmige Eindellungen. Bei der Giemsa-Färbung konnten wir in sehr zahlreichen Sternzellen, und zwar sowohl in solchen, die noch im Gewebsverband fest fixiert waren als auch in solchen die vom Verband losgelöst frei im Lumen liegend angetroffen wurden, spärliche feine oxyphile Granula nachweisen. Bei der Oxydasereaktion zeigte es sich, daß in der weitaus größten Mehrzahl aller Sternzellen sich ziemlich reichlich, aber sehr fein und unregelmäßig verteilte oxydasepositive Granula nachweisen ließen: Dieser Befund wird uns aber ohne weiteres verständlich durch die Tatsache, daß die Lebercapillaren strotzend mit gelapptkernigen Leukocyten angefüllt waren und daß wir vielfach in den Kupfferschen Sternzellen Phagocytosen von Kerntrümmern beobachten konnten, die offenbar von zerfallenen Leukocyten abstammten. Wir müssen also wohl annehmen, daß sowohl die oxyphilen Granulationen als auch die Oxydasegranula nicht ursprünglich in der Zelle selbst entstanden sind, sondern erst durch die Aufnahme von weißen Blutkörperchen in sie hineingelangt sind. Diese Ansicht wurde auch durch die Tatsache gestützt, daß es sich bei dieser Form von Oxydasegranula nur um *hinfällige Oxydase* handelte. Auf einen weiteren Befund in der Leber wollen wir noch kurz hinweisen: Das periportale Bindegewebe war ziemlich zellreich; es bestand im wesentlichen aus sehr protoplasmareichen großen einkernigen Zellen, die sich am ehesten mit wuchernden Bindegewebszellen in einem Granulationsgewebe vergleichen lassen. Auch in diesen Zellen gelang uns hin und wieder der Nachweis spärlicher positiver Oxydasegranula. Dem Befund an der Leber entsprach derjenige an der Milz weitgehend. Die Milz war nur wenig vergrößert (200 g), auf dem Schnitt ließ sie eine deutliche Zeichnung nicht erkennen; sie war von grauroter Farbe und ziemlich verwaschener Zeichnung. Mikroskopisch zeigte sie gut erhaltene, aber kleine Knötchen. Die Pulpa war hochgradig hyperämisch, die Sinusendothelien und die Reticulumzellen stark geschwollen, epithelähnlich. In ihnen fanden sich reichlich phagocytierte rote Blutkörperchen und spärliches Blutpigment. Die Capillaren waren stark mit Leukocyten angereichert, hin und wieder ließ sich Phagocytose von Kerntrümmern in reticulo-endothelialen Zellen nachweisen, dagegen gelang der Nachweis von oxydasepositiven Granulationen nicht. Von den übrigen Organen ist in diesem Zusammenhang nur noch das Knochenmark beachtenswert. Wir fanden hier ganz entsprechende Veränderungen wie in der Milz und der Leber, d. h. starke Schwellung der reticulären Zellen und der Endothelien.

Wir sehen in diesem Falle einen großartigen Versuch am Menschen, dem durch die Aufsaugung der eigenen zerfallenen Muskulatur eine ungeheure Menge von Eiweiß gewissermaßen parenteral zugeführt wurde. Die Wirkung dieser parenteralen Eiweißaufsaugung war sehr hochgradig, wie das aus unserer Beschreibung hervorgeht, doch möchten wir ganz besonderen Wert auf die Feststellung legen, daß wir unter dem Reiz dieser einmaligen Eiweißwirkung eine Leukocytenbildung aus reticulo-endothelialen Gebilden, insbesondere aus den Kupfferschen Sternzellen der Leber *nicht* nachweisen konnten. Der Befund von positiven Oxydasegranulationen in Kupfferschen Sternzellen oder ihren direkten Abkömmlingen, den großen einkernigen Rundzellen, läßt sich unschwer durch die Aufnahme oxydasepositiven Materials erklären. Keinesfalls können wir aber diese Zellen als Übergangsformen zu polymorphkernigen Leukocyten anerkennen, wie dies von *Öller*, *Siegmund* und anderen geschehen ist.

Für die Frage der Umwandlung reticulo-endothelialer Gebilde in polymorphkernige Leukocyten sind Versuche mit Hilfe der vitalen Farbstoffspeicherung von großer Bedeutung. *Büngeler* konnte bei seinen Untersuchungen über die Abstammung der Monocyten aus dem Reticuloendothel zeigen, daß unmittelbar im Anschluß an intravenöse Speicherungen (z. B. mit Tusche, Kollargol, Eisenzucker) in der Regel ganz vereinzelte gespeicherte polymorphkernige Leukocyten neben zahlreicheren gespeicherten Monocyten im Blute nachzuweisen sind. Es handelt sich dabei offenbar um eine unmittelbare Farbstoffaufnahme in den Leukocyten und nicht um eine leukocytaire Umwandlung von Reticuloendothelien oder von Monocyten. Beweisend für diese Annahme war für uns das Ergebnis weiterer Untersuchungen: Warteten wir bei einem hochgradig gespeicherten Tier bis zu 4 Wochen, d. h. bis zu einer Zeit, in der weder gespeicherte Monocyten noch gespeicherte Leukocyten im strömenden Blute vorhanden waren und spritzten dann den Tieren einen Eiweißkörper, der sowohl eine starke Leukocytose als auch eine lebhaftige Mauserung des Reticuloendothels und eine starke Monocytose hervorruft, so traten im Blute erneut reichliche Monocyten, die gespeichert hatten, aber niemals polymorphkernige Leukocyten mit Speicherungserscheinungen auf.

Paschkis und *Kulka* konnten in Versuchen mit Benzolvergiftung und Tuschespeicherung einzelne gespeicherte Granulocyten im Blut nachweisen. Sie seien zwar nur sehr spärlich, fänden sich aber schon in den ersten Tagen der Benzolwirkung. Eine Zunahme im Verlauf des Versuchs konnte auch bei den Tieren nicht nachgewiesen werden, die eine heftige Infektion mit starker Vermehrung der Granulocyten im Blut (trotz der Benzolwirkung) zeigten. Im Knochenmark konnten tuschegespeicherte myeloische Zellen nicht nachgewiesen werden. Bei einem Tier, das eine myeloische Reaktion der Milz aufwies, konnten ebenfalls in der Milz keine oxydasepositiven farbstoffhaltigen Zellen nachgewiesen werden. Auch glückte der Nachweis von Oxydasegranula in gespeicherten Zellen niemals. Immerhin glauben die Verfasser nicht, daß in dem Fall, in dem tuschegespeicherte Granulocyten im Blut nachgewiesen wurden, diese Zellen von den Reticuloendothelien abstammen. Sie sind vielmehr der Ansicht, daß es sich hier um eine sekundäre Phagocytose von zerfallenen Endothelien durch polymorphkernige Leukocyten handelt. Weiter wird ihre Ansicht gestützt durch den vollständigen Mangel von Zwischenformen, also von gespeicherten Myeloblasten und Myelocyten. Diese Untersuchungen von *Paschkis* und *Kulka* stehen in gutem Einklang mit den Befunden *Büngeler*s über das Auftreten von tuschebeladenen polymorphkernigen Leukocyten im Verlauf einer Speicherung selbst. Auch wir konnten solche gespeicherte Formen immer nur unmittelbar im Anschluß an eine Tusche-Einspritzung

im strömenden Blut nachweisen und wir glauben, daß es sich entweder um eine direkte Phagocytose oder um eine sekundäre Phagocytose von zerfallenen Reticuloendothelien handelt. *Dieckmann* beschreibt bei seinen Untersuchungen über die extramedulläre Blutbildung bei Carminspeicherung carmingespeicherte Granulocyten im strömenden Blut. Er glaubt, daß diese Zellen aus vom Reticuloendothel gebildeten Monocyten abstammen, die sich nach der Ablösung im Blute als freie Zellen zu echten Granulocyten entwickeln sollen. *Dieckmann* glaubt nicht, daß es sich um eine Phagocytose handelt, doch erscheint uns diese Annahme nach unseren eigenen Untersuchungen und nach denjenigen von *Paschkis* und *Kulka* sehr wenig gerechtfertigt.

Paschkis und *Kulka* haben weiterhin in experimentellen Untersuchungen die Frage zu klären versucht, ob die nach ihrer Ansicht promyeloblastären Zellen in der Adventitia der Gefäße dasselbe seien wie das Reticuloendothel oder anders gesagt, ob das Reticuloendothel im engeren Sinne zu den überall vorkommenden blutbildenden Zellen zu rechnen sei. Diese Verfasser arbeiteten mit dem Benzol, dessen zerstörende Wirkung auf die myeloischen Gewebe seit den Untersuchungen *Sellings*, *Pappenheims* und *Veits* hinreichend bekannt sind. Sie konnten zeigen, daß bei der Benzolvergiftung im wesentlichen der myeloische Anteil des Knochenmarks zerstört wird, während der erythropoetische Anteil erhalten bleibt.

Immerhin ist die Zerstörung durch das Benzol keine vollständige. So zeigte bereits *Selling*, daß nach völligem Verschwinden der polymorphkernigen Leukocyten aus dem Blute nach dem Aussetzen der Benzolschädigung sehr schnell eine Regeneration einsetzt, die in kurzer Zeit wieder zu einer Restitutio ad integrum führt. *Selling* und *Veit* glauben, daß diese Regeneration von vereinzelten erhaltengebliebenen Myeloblasten ausging.

Veit, *Lippmann* und *Plesch* vereinigten im Tierversuch eine schwere Benzolschädigung, *Rosenow* eine Thorium X-Schädigung mit Entzündungsversuchen. Es zeigte sich, daß die Entzündung am künstlich aleukocytär gemachten Tier stets aleukocytär verläuft, daß heißt der Granulocyt wird bei der Bildung des entzündlichen Exsudats stets vermißt.

Paschkis und *Kulka* haben ihre Benzolveruche an vital gespeicherten Kaninchen (Lithioncarmin, Trypanblau und Tusche) vorgenommen. Bei diesen Versuchen zeigte sich, daß es nicht mit derselben Regelmäßigkeit gelingt, ein unter Farbstoffwirkung stehendes Tier mit Benzol aleukocytär zu machen wie eins, das nicht gespeichert hat. Die Verfasser glauben, daß es sich dabei um einen Schutz des leukopoetischen Apparates vor dem Benzol durch die Speicherung handelt. Diese Ansicht konnte natürlich nur richtig sein, wenn das Benzol auf dem Umweg über das

Reticuloendothel das myeloische Gewebe angreifen werde. Doch lehnen *Paschkis* und *Kulka* selbst diese Ansicht ab, da sie selbst beobachten konnten, daß die Tiere auch trotz der Speicherung der Benzolwirkung erliegen, ohne vorher aleukocytär geworden zu sein. Sie glauben selbst, daß es sich eher um eine unmittelbare Reizwirkung der Vitalfarbstoffe auf das myeloische System handelt, und wir selbst möchten uns ebenfalls dieser Ansicht anschließen, da aus den Untersuchungen von *Nissen*, *Rösler* und *Büngeler* unzweifelhaft hervorgeht, daß Vitalfarbstoffe einen starken Reiz auf das myeloische System ausüben, ja *Büngeler* konnte in weiteren Untersuchungen zeigen, daß die Wirkung von Vitalfarbstoffen sich bezüglich der Veränderungen am Blutbild nicht grundsätzlich unterscheidet von derjenigen bei der unspezifischen Reizkörpertherapie mit Eiweißkörpern.

Malyschew hat als erster versucht, im Tierversuch durch örtliche Gewebsschädigung den Nachweis einer myeloiden Fortdifferenzierung der Kupfferschen Sternzellen zu erbringen. Der wesentliche Unterschied der Untersuchungen von *Malyschew* gegenüber denjenigen zahlreicher früherer Untersucher, die dieselbe Fragestellung zum Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen hatten, besteht darin, daß er isolierte Reizungen der Leber vorgenommen und dadurch einen aktivierenden Einfluß auf den gesamten blutbildenden Apparat vermieden hat. *Malyschew* verbrannte mit einer Glühnadel die Leber nach vorausgegangener Laparatomie beim Kaninchen. Dabei beobachtete er bereits 6—12 Stunden nach dem Einstich an den Kupfferschen Sternzellen zunächst Umwandlungen zu Makrophagen sowie eine andersartige Differenzierung dieser Zellen zu Hämocytoblasten. Zwischen diesen treten dann in den ersten 3 Tagen junge Granulocyten auf: Promyelocyten und Myelocyten. *Malyschew* betont dabei, daß alle diese myeloiden Zellen niemals außerhalb der Gefäße lagern, sondern stets nur innerhalb der Gefäße angetroffen werden und auch hier ihre weiteren Umwandlungen erfahren; die Bildung hämoglobinhaltiger Zellen konnte *Malyschew* nicht beobachten. Bei Tieren, die er mit Trypanblau vorbehandelt hatte, konnte diese myeloide Differenzierung nicht beobachtet werden. *Malyschew* nimmt für diese Tiere an, daß das Trypanblau eine Fortdifferenzierung der Sternzellen unmöglich gemacht habe. Immerhin gibt er doch an, daß er bei diesen Tieren im Protoplasma einzelner Myelocyten neben pseudoeosinophilen Körnelungen auch selten blaue Farbstoffgranula gesehen hat. Aus diesem Nebeneinander von verschiedenen Zellformen glaubt *Malyschew* bewiesen zu haben, daß aus den Kupfferschen Sternzellen bei der aseptischen Entzündung Hämocytoblasten und aus diesen Promyelocyten, Myelocyten und Megakaryocyten entstehen. Ähnliche Untersuchungen wie die von *Malyschew* liegen von *Ssysojew* an der Nebenniere vor. *Ssysojew* gibt im wesentlichen dieselben Um-

wandlungsbilder, wie sie *Malyschew* für die Kupfferschen Sternzellen der Leber beschrieben hat, für die Reticuloendothelien der Leber an.

Es handelt sich also bei diesen Angaben im wesentlichen darum, daß sich aus den Kupfferschen Sternzellen zunächst freie Stammzellen des Blutes bilden (die wohl mit den Hämocytoblasten *Maximows* übereinstimmend sein dürften), die alle myeloischen Fähigkeiten besitzen. Es mag sein, daß die Sternzellen der Leber unter ganz besonderen Verhältnissen (Gewächsbildung, Leukämien, perniziöse Anämie) die embryonale Fähigkeit der Blutbildung bewahren oder wiederaufleben lassen können. Etwas anderes ist es, ob diese Fähigkeit auch der normalen Sternzelle zukommt und der entzündliche Reiz schon genügt diese Fähigkeiten zu wecken. *Silberberg* betont, daß die Angaben *Malyschews* in seinen Untersuchungen keinerlei Stütze finden. *Silberberg* konnte nämlich bei septisch infizierten, vorher durch Benzolvergiftung leukocytenfrei gemachten Kaninchen niemals eine Leukocytenbildung aus den Sternzellen beobachten, obwohl doch eigentlich hier die Sternzellen ersetzend für das zerstörte Knochenmark hätten eintreten müssen.

Wir haben die Untersuchungen *Malyschews* mit der von ihm angegebenen Technik nachgeprüft. Außerdem haben wir die Versuche bei einer Reihe von Tieren mit einer vorausgegangenen *Benzolvergiftung*, bei einer zweiten mit vorheriger *Farbstoffspeicherung* verbunden. Wir geben im folgenden das Wesentliche der Versuchsniederschriften wieder.

1. Versuchsreihe.

Bei der ersten Versuchsreihe handelt es sich um nicht vorbehandelte Kaninchen, bei denen der Ablauf der aseptischen Entzündung der Leber untersucht wurde. Bei den Tieren wurde in Äthernarkose durch eine möglichst kleine Laparatomiewunde der untere scharfe Rand eines Leberlappens vorgezogen und die Leber 1—2 cm vom scharfen Rande entfernt mit einer glühenden Nadel durchstoßen. Die Tiere überstehen den kleinen Eingriff gewöhnlich gut. Stärkere Blutungen haben wir an der Leber nicht beobachtet; die geringen parenchymatösen Blutungen stehen meist nach wenigen Minuten. Die Kaninchen wurden in verschiedenen Zeitabständen nach der Verbrennung durch Luftembolie oder durch Nackenschlag getötet. Fixiert wurde in Formalin. Der verbrannte Bezirk wurde mit einem möglichst großen Stück der angrenzenden normalen Leber zur Hälfte in Gefrierschnitten, zur anderen Hälfte in dünnen Paraffinschnitten in 3—5 Stufen untersucht, wobei bei jeder Stufe 15—25 Reihenschnitte angefertigt wurden. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin, v. *Gieson*, *Assmann*, *Giemsa*, panoptisch nach *Pappenheim* sowie auf Fett mit Scharlachrot. Außerdem wurde regelmäßig die Oxydasereaktion gemacht.

Versuch 1. 1795 g schweres Kaninchen. Leberverbrennung in Äthernarkose. Das Tier wird 90 Minuten später durch Luftembolie getötet. Makroskopisch

findet sich im Bereiche der Verbrennung 1 cm vom scharfen Rande der Leber entfernt ein schmutzig graurot verfärbter Kanal.

Mikroskopisch: Kreisrunde Nekrose der Leberzellen. Von dieser nach außen schließt sich eine schmale Zone an, in der die Leberzellen stark abgeplattet erscheinen und vielfach spindelige Form annehmen. Die Kupfferschen Sternzellen sind hier kaum noch zu erkennen; erst in einer weiter nach außen gelegenen Zone, in der man an den Leberzellen starke Kernveränderungen (Kernwandhyperchromatosen) feststellen kann, sind sie gut erhalten. Starke Hyperämie im angrenzenden Lebergewebe. Geringgradige Schwellung der Kupfferschen Sternzellen. Im Bereich der blutüberfüllten Zone enthalten die weiten Capillaren nicht mehr Leukocyten als ihrer prozentualen Verteilung in der Blutbahn entspricht. Die Oxydasereaktion läßt auch hier deutlich erkennen, daß keine Leukocytenanreicherung im Bereich der Verbrennung besteht. An den Stellen, an denen die Kupfferschen Sternzellen vergrößert erscheinen, sind diese regelmäßig noch *fest im Gewebsverband fixiert*. Frei in der Capillarlichtung befindliche große einkernige Zellen, von der Form der Kupfferschen Sternzellen, werden nur ganz ausnahmsweise angetroffen.

Versuch 2. 1650 g schweres Kaninchen. Das Tier wird 5 Stunden nach der in Äthernarkose gemachten Leberverbrennung durch Nackenschlag getötet. Makroskopisch findet sich im Bereiche der Verbrennung ein die Leber etwa 2 cm vom scharfen Rande entfernt durchsetzender gelblich verfärbter Kanal mit dunkelrotem Hof. Auf der Leberkapsel feine fibrinöse Auflagerungen.

Mikroskopisch: In der weiteren Umgebung der Verbrennung zeigt das im übrigen unveränderte Lebergewebe das Bild einer *vakuolären (blasigen) Degeneration der Leberzellen*. Im Bereich der Verbrennung findet sich ein kreisrunder Bezirk von schwer verändertem Gewebe. Capillaren vollständig zusammengefallen, die Leberzellen ähnlich wie Bindegewebszellen abgeplattet, fest aneinander liegend. Die Leberzellkerne sind klein, eiförmig, zum Teil pyknotisch. Die Kupfferschen Sternzellen sind stark abgeplattet und zeigen morphologisch die größte Ähnlichkeit mit der ruhenden Bindegewebszelle. Auf diesen Bezirk folgt eine schmale Zone von Lebergewebe, in der die Capillaren sehr weit und strotzend mit Blut gefüllt sind; das Protoplasma der Leberzellen ist stark blau gefärbt. Hier sind die Kupfferschen Sternzellen noch unverändert. Diese Zone geht ziemlich scharf begrenzt in eine weitere von normalem Lebergewebe über; hier sind die Kupfferschen Sternzellen deutlich geschwollen, aber immer noch regelmäßig im Gewebsverband festgehalten. Frei im Capillarlumen liegende einkernige Zellen (Monocyten) werden nur ganz ausnahmsweise angetroffen. Bei der Durchsicht vieler Reihenschnitte findet man aber vereinzelt am Rande des degenerierten Lebergewebsherdes kleine, etwa der Größe eines Acinus entsprechende Anhäufungen von polymorphkernigen Leukocyten. In der Umgebung dieser Anhäufungen ist das Lebergewebe hochgradig blutüberfüllt. Hier finden sich in den Capillaren massenhaft polymorphkernige Leukocyten. Die Kupfferschen Sternzellen lassen in der Umgebung dieser Zellanhäufungen höchstens eine ganz geringgradige Schwellung feststellen; sie sind aber fast ausnahmslos im Gewebsverband fest fixiert.

Versuch 3. 1625 g schweres Kaninchen, 9 Stunden nach der Leberverbrennung getötet. Makroskopisch das gleiche Bild wie bei dem zuvor beschriebenen Versuch 2.

Mikroskopisch: Im Bereich der Verbrennung eine kreisrunde Nekrose in der Ausdehnung von etwa 5 Acini. Außerdem im angrenzenden Lebergewebe kleine, im wesentlichen um die Zentralvenen gruppierte Nekrosen. In der Mitte des verbrannten Bezirks molekularer Zerfall der Leberzellen sowie ausgedehnte Blutungen. Daran nach außen anschließend eine ziemlich schmale Zone, die im wesentlichen aus polymorphkernigen Leukocyten besteht; diese werden in allen Übergängen von wohlerhaltenen bis zu völlig zerfallenen Formen angetroffen.

Die darauffolgende Zone von Lebergewebe schwer verändert. Die Protoplasmastrukturen und Zellgrenzen völlig verwischt, die Capillaren zum Teil ganz zusammengefallen, zum anderen Teil sehr eng. Die Leberzellkerne schwer degeneriert (Karyolysis, Karyorrhesis, Pyknose). Kupffersche Sternzellen im Bereich dieses veränderten Lebergewebes nur wenig vergrößert und überall fest im Gewebsverband festgehalten. Hier und da auch eine weite, strotzend mit polymorphkernigen Leukocyten angefüllte Capillare. Diese Leukocyten bestehen ausschließlich aus ausgereiften Formen, sogenannte „Übergangsformen“ nicht vorhanden. Die Endothelien der Capillaren vollständig unverändert. Auf diese Zone folgt weiter nach außen eine ganz schmale, in deren Bereich die Leberzellen etwas verkleinert und die Capillaren sehr weit sind. Diese Capillaren zum Teil sehr reich an Leukocyten, ihr Endothel ist auch hier vollständig unverändert. Die daran nach außen angrenzenden Leberzonen zeigen ein bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung blautrot gefärbtes, ziemlich dichtes Protoplasma sowie deutliche Kernwandhyperchromatose.

Auf diese Zone folgt nach außen ein Bezirk von Lebergewebe, in dem die Leberzellen gänzlich unverändert erscheinen; dagegen hier die Kupfferschen Sternzellen auffallend groß, ihr Protoplasma überall deutlich verbreitert, die Kerne zeigen alle Übergänge von der spindelförmigen zur ovalen bis kreisrunden oder bohnenförmigen Form. Vielfach buckelt sich eine derart veränderte Sternzelle weit in das Lumen der Capillaren vor, so daß der Eindruck einer *Ablösung* entsteht. Diese Zellen wollen wir etwas genauer beschreiben. Ihre Größe schwankt etwa von 15–25 μ . Bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung ihr Protoplasma bläulichrot und ziemlich strukturlos, nur vereinzelt mit kleinen Vakuolen; der Kern ziemlich locker gebaut. Bei einer Granulafärbung das Protoplasma fast ausnahmslos *ungranuliert*. Nur hin und wieder werden feine rote Granula im Zelleibplasma angetroffen, die aber wesentlich feiner als die Granula der polymorphkernigen Leukocyten sind. *Oxydase-reaktion* bei einigen dieser Zellen positiv, doch unterscheiden sich die Oxydasegranula grundsätzlich von denjenigen der polynucleären Leukocyten. Sie sind zierlich und ungewöhnlich fein, sie sind nicht zu verwechseln mit den groben, dicken Granula polymorphkerniger Leukocyten. An den Stellen, an denen die Zone schwer veränderten Lebergewebes an diejenige noch unveränderten Lebergewebes grenzt, erscheinen diese Zellen etwas vermehrt. Oft ragen mehrere im Zellverband miteinander verbundene Sternzellen in das veränderte Lebergewebe vor. Sie sind im Gegensatz zu den hier schwer veränderten Leberzellen sehr gut erhalten. Besonders diejenigen Sternzellen, die bereits ganz kugelige Form angenommen haben und so knospenförmig in die Gefäßlichtung vorragen, gleichen in allen Einzelheiten großen einkernigen Zellen (Monocyten), die hin und wieder im Lumen angetroffen werden. Obwohl diese Zellen, wenn sie frei in den Capillaren angetroffen werden, häufig bohnenförmigen Kern haben, ja sogar leicht gelappt erscheinen, sind sie niemals zu verwechseln mit jugendlichen polynucleären Leukocyten (sog. „Stabkernige“, „Jugendliche“ oder gar Myelocyten). Von diesen unterscheiden sie sich ohne weiteres durch die fehlende Protoplasma- und Granulierung, durch die ganz andersartige, meist ganz fehlende Oxydase-reaktion sowie durch ihren viel lockereren Kernbau. Sogenannte *Übergangsbilder* zu polynucleären Leukocyten, d. h. Zellen mit reichlicheren und größeren Granula, werden auch bei Durchsicht ganzer Reihen niemals angetroffen. Stets gelingt die einwandfreie Unterscheidung, ob es sich um eine Zelle endothelialen bzw. monocytären Charakters oder um polynucleäre Leukocyten bzw. deren Jugendformen (Stabkernige, Jugendliche, im Sinne *Schillings*) handelt.

Versuch 4. 1600 g schweres Kaninchen, 16 Stunden 30 Minuten nach der Leberverbrennung durch Luftembolie getötet. Makroskopisch im Bereiche der Verbrennung 2 cm vom scharfen Rande des Leberlappens entfernt ein kreisrunder

gelblich-roter Kanal mit dunkelrotem Hof, der die Leber ganz durchsetzt. Auf der Leberkapsel deutliche gelblich-graue fibrinöse Auflagerungen.

Mikroskopisch: Im Bereich der Verbrennung eine vollständig kreisrunde Nekrose des Lebergewebes, die sich durch einen schmalen Saum frischen Granulationsgewebes scharf vom unveränderten Lebergewebe abgrenzt. Die Übergänge von völliger Nekrose zu degeneriertem Lebergewebe, wie wir sie in den vorhergehenden Niederschriften beschrieben haben, fehlen hier ganz. Es genügt also die Beschreibung des schmalen Granulationswalles. Dieser entspricht in seiner Dicke etwa 4—6 Zellagen. Nur an den Stellen, an denen interlobuläres Bindegewebe an die Nekrose grenzt, ist dieses Granulationsgewebe wesentlich dicker, manchmal 8—10mal so dick wie an den übrigen Stellen. Es besteht in der Hauptsache aus sehr großen einkernigen Zellen, deren Kern etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ so groß als die ganze Zelle, ziemlich chromatinarm, blasig, nur am Rande etwas chromatinreicher ist. Das Protoplasma fast ausnahmslos *ungekörn.* Nur ausnahmsweise werden bei der Granulafärbung feinste stäubchenförmige Körnelungen nachgewiesen, die keinerlei Ähnlichkeit mit Leukocytengranula aufweisen. Oxydasereaktion in der überwiegenden Mehrzahl negativ, nur hin und wieder einzelne Zellen mit ganz zierlichen und sehr feinen Oxydasekörnelungen. Der Unterschied in der Anordnung und Form der Oxydasegranulationen dieser Zellen gegenüber denjenigen polymorphkerniger Leukocyten überall sehr deutlich. Es handelt sich regelmäßig nur um ganz einzelne, sehr fein verteilte Körnchen, die sich sehr scharf von den plumpen Granula der polymorphkernigen Leukocyten unterscheiden.

Nach innen (nach der Nekrose zu) gehen von diesem Granulationswall zapfenförmige, mitunter sehr weit in das nekrotische Gewebe hineinragende Wucherungen aus. Hier findet man diese Zellen sehr oft vom Gewebsverband losgelöst freiliegend vor. Der Kern ist dann gewöhnlich rund bis bohnenförmig, bisweilen schwach gelappt. Das Protoplasma zeigt bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung keine deutliche Strukturen, nur hin und wieder blasige Protoplasmaaufhellungen. Vereinzelt das ganze Protoplasma von so zahlreichen Vakuolen durchsetzt, daß es geradezu schaumig erscheint. Bei der Granulafärbung, und zwar um so häufiger, je weiter man in den Bereich der Nekrose kommt, feine oxyphile Körner, die sich von den Granulationen der polymorphkernigen Leukocyten ohne weiteres unterscheiden lassen, nur sehr spärlich sind und gewöhnlich im Protoplasma der Kerneinbuchtung gegenüberliegen. Nach außen stehen die Zellen dieses Granulationswalles in fester Verbindung mit den Kupfferschen Sternzellen des angrenzenden Lebergewebes. Sie gehen ohne scharfe Trennung in diese über, und so setzen sich die Capillaren des Lebergewebes unmittelbar in den außerordentlich gefäßreichen Granulationswall hinein fort. Das Capillarendothel besteht aus ziemlich großen, nicht besonders abgeplatteten Zellen, mit großem, hellem, blasigem Kern von gewöhnlich runder bis bohnenförmiger Gestalt; sie buckeln sich meistens knopfförmig in das Lumen der Capillaren vor und lassen sich in diesem Zustand in nichts von den in den Capillaren außerordentlich häufig anzutreffenden großen, einkernigen Zellen (Monocyten) unterscheiden. Polymorphkernige Leukocyten nur ganz ausnahmsweise nachweisbar. Ihre Zahl entspricht durchaus ihrer prozentualen Verteilung im Blut.

Versuch 5. 1700 g schweres Kaninchen, 65 Stunden nach der Leberverbrennung getötet. Makroskopisch im Bereiche der Verbrennung eine frische, leicht lösliche Verklebung der Leberkapsel mit der vorderen Bauchwand sowie in der Leber etwa 1 cm vom scharfen Rand entfernt ein graugelber Kanal mit rotem Hof.

Mikroskopisch: An Stelle der Verbrennung eine kreisrunde Leberzellnekrose in der Ausdehnung von etwa 10 Acini, die vom umgebenden Lebergewebe sehr

scharf abgegrenzt durch einen etwa 8—10 Zellagen dicken Granulationswall, der nur an denjenigen Stellen, an denen periportales Bindegewebe an die Nekrose reicht, wesentlich dicker ist. Das Granulationsgewebe ist sehr reich an Capillaren, vielfach läßt sich der direkte Übergang in die Lebercapillaren nachweisen. Die Kupfferschen Sternzellen stehen dann im direkten fixierten Gewebsverband mit dem Granulationsgewebe. Im übrigen ist dieses arm an Leukocyten. Sowohl in den Gefäßen des angrenzenden Lebergewebes als auch im Bereich der Nekrose selbst lassen sich polymorphkernige Leukocyten nur ganz vereinzelt nachweisen. Sonst zeigt das Granulationsgewebe denselben Aufbau wie in Versuch 4.

Versuch 6. 1800 g schweres Kaninchen, 75 Stunden nach der Leberverbrennung getötet. Makroskopisch die gleichen Veränderungen wie bei dem zuvor beschriebenen Versuch 5.

Mikroskopisch: An Stelle der Verbrennung kreisrunde Nekrose der Leberzellen, scharf von dem unversehrten Lebergewebe durch einen dünnen Granulationsaum abgegrenzt. Polymorphkernige Leukocyten weder in den Capillaren der angrenzenden Leber, noch im Granulationsgewebe selbst, noch im Bereich der Nekrose vermehrt nachweisbar. Dagegen besonders am äußeren Rand der Nekrose verhältnismäßig zahlreich große einkernige Zellen vom Typ der Monocyten. Das Granulationsgewebe selbst nicht so gefäßreich wie in den zuvor beschriebenen Fällen. Die Basalschicht des Granulationsgewebes zeigt bereits zahlreiche abgeplattete, von *ruhenden Bindegewebszellen* kaum unterscheidbare Zellen.

Versuch 7. 1790 g schweres Kaninchen, 124 Stunden nach der Leberverbrennung durch Luftembolie getötet. Makroskopisch im wesentlichen das gleiche Bild wie bei den 2 zuletzt beschriebenen Versuchen.

Mikroskopisch: Kreisrunde Nekrose des Lebergewebes. Die Nekrose läßt noch andeutungsweise Leberzeichnung erkennen, doch erscheinen die Leberzellen wie ausgelaugt; ihre Kerne nur noch am Rande der Nekrose schwach mit Hämatoxylin färbbar. Diese Lebernekrose von dem angrenzenden unveränderten Lebergewebe durch einen breiten Saum sehr zell- und gefäßreichen Bindegewebes scharf abgegrenzt. Weder im angrenzenden Lebergewebe, noch im Granulationsgewebe, noch im Bereich der Nekrose polymorphkernige Leukocyten nachweisbar. Das Granulationsgewebe besteht nach außen aus einer mehrfachen Lage platter, am ehesten mit ruhenden Bindegewebszellen vergleichbaren Bindegewebszellen. Nach der Nekrose zu nehmen diese Zellen wesentlich an Umfang zu; der Kern wird größer und blasiger, das Protoplasma wesentlich reichlicher. *Vielfach bilden 3 bis 5 bis 10 solcher Zellen große riesenzellähnliche, syncytiale Gebilde*, die reichlich Ausläufer besitzen, welche sich bis tief in die Nekrose hinein fortsetzen. Das Protoplasma dieser Zelle fein gekörnt; Kerne rund bis oval, gewöhnlich mit 1, höchstens 2 Nucleolen, Kernwand deutlich schalenförmig, hyperchromatisch. Im übrigen diese Riesenzellen nicht von den großen einkernigen Zellen des Granulationsgewebe unterscheidbar, wenn wir von ihrem syncytialen Charakter absehen. Die Capillaren des Granulationsgewebes enthalten auffallend viel große einkernige Zellen vom Typus der großen Mononucleären. *Bei der Oxydasereaktion zeigen sowohl die großen einkernigen Zellen des Granulationsgewebes als auch die eben besprochenen syncytialen Gebilde vielfach spärliche Oxydasegranula in sehr feinkörniger Form. Eine Fortentwicklung dieser großen einkernigen Gebilde zu gelapptkörnigen Formen läßt sich nirgends auch nur andeutungsweise nachweisen.* Zwar findet man vielfach in ihrem Protoplasma bei Granulafärbung feinste azurophile Granula, doch unterscheiden sich diese von den beim Kaninchen groben, plumpen Leukocytengranula ohne weiteres durch ihre Größe und Zahl.

Eine 2. Verbrennung im gleichen Zeitpunkt zeigt das gleiche Bild, so daß wir auf eine Schilderung im einzelnen verzichten können.

2. Versuchsreihe.

Wir wollen nun im folgenden unsere Versuche über die aseptische Entzündung der Leber bei benzolvergifteten Kaninchen besprechen. Es erübrigt sich für uns, an dieser Stelle auf das Schrifttum über die Veränderungen des Blutes und der Organe bei der Benzolvergiftung näher einzugehen. Wir erwähnen nur die Arbeiten von *Selling, Neumann, Pappenheim, Veit, Sklawunow, Mönckeberg* sowie besonders die zusammenfassende Darstellung von *Silberberg*, in der sich die bisherigen Angaben des Schrifttums eingehend besprochen finden.

In unseren Versuchen gingen wir so vor, daß wir Kaninchen von mittlerem Gewicht und Alter 14 Tage lang täglich pro kg Körpergewicht einen ccm einer zu gleichen Teilen aus Benzol und Olivenöl bestehenden Lösung an Bauch- und Rückenhaut einspritzten. Das Blutbild wurde täglich untersucht, die Leukocyten wurden in der Neumannschen Kammer ausgezählt, die Abstriche nach *Giemsa* und panoptisch nach *Pappenheim* gefärbt. Regelmäßig untersuchten wir später die Lungen, Leber, Milz, Nieren und das Knochenmark. Die Verbrennungen an der Leber wurden in gleicher Weise in Narkose gemacht wie bei Versuch I.

Die Morphologie des Kaninchenblutes ist genügend bekannt. Erwähnen möchten wir nur noch, daß nach unseren Beobachtungen häufig bei demselben Tier Leukocytenchwankungen an einem Tage zwischen 5000 und 12000 vorkommen, und daß sich bei diesen Schwankungen das prozentuale Verhältnis der polymorphkernigen Leukocyten zu den kleinen Lymphocyten bis zu 20% verschiebt, während die Zahl der Monocyten nach unseren Beobachtungen ziemlich beständig bleibt. Das Knochenmark des normalen Kaninchens besteht zum weitaus größten Teil aus Myelocyten, unter denen sich regelmäßig viele basophile und eosinophile (die sich durch die Form ihrer Granula deutlich von den pseudoeosinophilen unterscheiden lassen) nachweisen lassen. Die Zahl der Myeloblasten ist gering, schwankt jedoch bei den einzelnen Tieren in ziemlich weiten Grenzen; das gilt besonders auch für die Megakaryocyten. Lymphocyten sind meist spärlich vorhanden. Mitunter findet sich auch — besonders bei älteren Tieren — ein Knochenmark, das sich schon makroskopisch deutlich von dem gewöhnlich dunkelroten bis grauroten Mark des Kaninchens durch seine blaßgraue Farbe und seine derbe Konsistenz unterscheidet. Mikroskopisch findet sich dabei eine starke Vermehrung des Reticulums und ein ungewöhnlicher Faserreichtum; das Mark ist wesentlich zellärmer, doch können alle zuvor genannten Zellarten nachgewiesen werden.

Versuch 1. 1300 g schweres Kaninchen. Täglich 1,3 ccm der Benzol-Olivenölmischung unter die Rückenhaut.

Blutbild: am	1. Tage	11 000	Leukocyten im Kubikmillimeter			
„	2.	12 400	„	„	„	„
„	3.	9 000	„	„	„	„
„	5.	4 300	„	„	„	„
„	7.	4 000	„	„	„	„
„	9.	2 100	„	„	„	„
„	11.	1 800	„	„	„	„
„	14.	900	„	„	„	„

Am 14. Tage nach Beginn der Benzolbehandlung Verbrennung der Leber in Narkose. Das Tier geht 5 Minuten nach der Laparotomie spontan ein. Makroskopisch ziemlich zahlreiche punktförmige Blutungen in der Schleimhaut des Magen-Darmschlauchs sowie in den serösen Häuten. Auffallende allgemeine Blutarmut. Knochenmark graurot, stellenweise schmutzig bräunlich. Mikroskopisch im Mark nur ganz wenige erhaltene Myelocyten und Myeloblasten. Reife Leukocyten nur ganz vereinzelt angetroffen, dagegen auffallend zahlreiche Lymphocyten. Reichlich Fettgewebe. Deutliche Hyperämie aller Markbezirke.

An Stelle der Verbrennung mikroskopisch eine vollständig reaktionslose Nekrose des Lebergewebes. Leukocyten weder im Bereiche der Nekrose selbst noch außerhalb derselben in den Lebercapillaren anzutreffen.

Versuch 2. 1270 g schweres Kaninchen. Behandlung mit der Benzol-Olivenölmischung wie vorher. Leukocytenzahl sinkt bei diesem Tier innerhalb 14 Tagen von 9700 auf 640 im Kubikmillimeter. Am 14. Tage nach Beginn der Benzolbehandlung Verbrennung der Leber in Narkose. 3 Stunden 30 Minuten nach der Verbrennung das Tier durch Luftembolie getötet. Die Veränderungen an den Organen und am Knochenmark entsprechen denjenigen bei Versuch 1. An der Stelle der Verbrennung makroskopisch ein schmutzig grauroter, die Leber etwa 2 cm vom scharfen Rande durchsetzender Kanal.

Mikroskopisch: An Stelle der Verbrennung eine unregelmäßig begrenzte, vom angrenzenden unveränderten Lebergewebe durch eine sehr zellreiche Zone unscharf begrenzte vollständige Lebergewebse Nekrose. Die zellreiche Zone besteht im wesentlichen aus *einkernigen kleinen Rundzellen*. Polymorphkernige Leukocyten nur ganz vereinzelt vorhanden (ungefähr auf 30—40 Rundzellen 1 polymorphkerniger Leukocyt). Die Rundzellen sind fast durchweg vom Typ der kleinen Lymphocyten des Blutes. Die der Nekrose zunächst liegenden Capillaren des unveränderten Lebergewebes zeigen eine außerordentlich starke Anreicherung dieser kleinen Rundzellen. Daneben im angrenzenden Lebergewebe eine mäßige Anschwellung der Kupfferschen Sternzellen, die sich hier und da schon deutlich in das Lumen der Capillaren vorbuckeln. Ganz vereinzelt auch im Lumen der Capillaren freiliegend große einkernige Zellen angetroffen vom Typus der großen einkernigen Zellen des Blutes. Oxydasereaktion zeigt deutlich das außerordentlich spärliche Vorhandensein von polymorphkernigen Leukocyten. Es geht aus diesen Bildern einwandfrei hervor, daß die polymorphkernigen Leukocyten in wesentlich geringerer Zahl im Entzündungsherd angetroffen werden, als es ihrer normalen prozentualen Verteilung im Blut entspricht. Bei einer 2., zur gleichen Zeit zur Untersuchung gekommenen Verbrennung ist dieses Bild noch weit deutlicher. Hier sieht man am Rand der Nekrose absceßähnliche Anhäufungen, doch bestehen diese „Abscesse“ fast ausnahmslos aus kleinen Rundzellen vom Typus der kleinen Lymphocyten des Blutes (Oxydasereaktion). In diesen Stadien läßt sich eine Bindegewebswucherung, wenn wir von der geringfügigen Endothelschwellung im angrenzenden Lebergewebe absehen wollen, nicht nachweisen.

Versuch 3. 1320 g schweres Kaninchen, bekommt 14 Tage lang täglich Einspritzungen von 1,3 ccm der Benzol-Olivenölmischung. Dabei sinken die Leuko-

cytenzahlen im Blut von 7000 bei Beginn der Behandlung auf 800 am 14. Tage der Behandlung. Verbrennung der Leber wie vorher. Tier 7 Stunden nach der Verbrennung durch Nackenschlag getötet. Makroskopisch an den serösen Häuten wieder sehr ausgedehnte Blutungen. Milz ziemlich groß (6 g), dunkelrot. Nieren blaß, geringe Verfettung der Rinde. In zahlreichen Lymphknoten kleine punktförmige Blutungen. Knochenmark gelblich-grau. Mikroskopisch größtenteils faserreiches Fettmark. Reife Leukocyten nur bei Durchsicht mehrerer Gesichtsfelder angetroffen, Myelocyten und Myeloblasten sehr spärlich, dagegen wieder reichliche Lymphocyten. An der Stelle der Verbrennung in der Leber 1 cm vom scharfen Rand entfernt ein runder gelblich grauer Kanal mit dunkelrotem Hof. Auf der Leberkapsel feine fibrinöse Auflagerungen.

Mikroskopisch: An Stelle der Verbrennung eine unregelmäßig begrenzte, sich ziemlich scharf von dem angrenzenden Gewebe abhebende Lebergewebsnekrose. Am Rande der Nekrose einzelne herdförmige, zum größten Teil aus *großen und kleinen Rundzellen* bestehende, daneben aber auch zahlreiche polymorphkernige Leukocyten enthaltende Zellanhäufungen. Nekrose selbst besonders in ihren Randteilen stark von polymorphkernigen Leukocyten und großen einkernigen Zellen durchsetzt. Angrenzendes Lebergewebe hyperämisch; Capillaren weit und strotzend mit Blut gefüllt, sehr zahlreiche polymorphkernige Leukocyten enthaltend. Kupffersche Sternzellen deutlich vergrößert, vielfach abgerundet und in die Capillarlichtung vorgebuchtet. Vereinzelt auch abgestoßene Sternzellen in den Capillaren angetroffen.

Versuch 4. 1275 g schweres Kaninchen. Behandlung mit Benzol wie vorher. Dabei sinken die Leukocytenzahlen von 8900 bei Beginn der Behandlung auf 1200 am 14. Tage der Behandlung. Verbrennung der Leber wie vorher. Tier wird 29 Stunden nach der Verbrennung durch Luftembolie getötet. Organbefund entspricht dem bei Versuch 1 und 2. Mikroskopisch an der Stelle der Verbrennung eine kreisrunde, scharf begrenzte Nekrose des Lebergewebes. Am Rand der Nekrose ein breiter, im wesentlichen aus großen einkernigen Zellen und kleinen Rundzellen bestehender Saum. Daneben aber auch viele polymorphkernige Leukocyten. Gegen das unveränderte Lebergewebe die Nekrose selbst durch einen schmalen Granulationswall abgegrenzt, der an keiner Stelle mehr als 3—4 Zellagen aufweist und sehr gefäßreich ist. Er besteht im wesentlichen aus großen fibroblastenähnlichen Zellen, die unmittelbar mit den Capillaren des angrenzenden Lebergewebes in Verbindung stehen. Die Capillaren des Granulationswalles bilden die unmittelbare Fortsetzung der Lebercapillaren. Der Granulationswall selbst entspricht in seinem Aufbau im wesentlichen dem bei Versuch 4 der vorigen Versuchsreihe beschriebenen.

Versuch 5. 1400 g schweres Kaninchen. Benzolbehandlung wie vorher. Die Leukocytenzahlen sinken von 10 000 auf 200 am 14. Tage der Behandlung. Leberverbrennung wie vorher, 32 Stunden später das Tier durch Luftembolie getötet. Organbefund entspricht dem bei Versuch 3. Im Bereiche der Verbrennung mikroskopisch eine unregelmäßig begrenzte, aber überall scharf vom Lebergewebe abgesetzte, von sehr vielen polymorphkernigen Leukocyten durchsetzte Nekrose. Grenze gegen das unveränderte Lebergewebe durch einen im allgemeinen 5 bis 8 Zellagen dicken Granulationswall gebildet, der im wesentlichen genau so gebaut ist wie bei den vorher beschriebenen Fällen. Auffallend ist sowohl in diesem als in dem vorhergehenden Fall, daß im Bereich des Granulationsgewebes selbst polymorphkernige Leukocyten nur ganz vereinzelt angetroffen werden.

Versuch 6. 1350 g schweres Kaninchen. Benzolbehandlung wie vorher. Dabei sinken die Leukocytenzahlen von 7400 im Anfang des Versuches auf 800 am 14. Tage des Versuches. Verbrennung der Leber wie vorher. Tier 53 Stunden nach der Leber-

verbrennung durch Nackenschlag getötet. Organe makroskopisch und mikroskopisch o. B. Knochenmark graurot; mikroskopisch entspricht das Bild den vorher beschriebenen, nur die ausgereiften Leukocyten etwas zahlreicher nachzuweisen. An Stelle der Verbrennung auf der Leberoberfläche deutliche fibrinöse Auflagerungen und frische Verklebungen mit der vorderen Bauchwand.

Mikroskopisch an der Stelle der Verbrennung eine unregelmäßig begrenzte, ziemlich große, sich scharf von dem angrenzenden Lebergewebe absetzende Nekrose. Polymorphkernige Leukocyten nur noch am Rande der Nekrose spärlich angetroffen und durchweg im Zerfall begriffen. Abgrenzung der Nekrose gegenüber dem unveränderten Lebergewebe durch einen 8—15 Zellagen dicken, mit dem der vorhergehenden Fälle übereinstimmenden Granulationswall gebildet.

Versuch 7. 1335 g schweres Kaninchen. Benzolbehandlung wie vorher. Dabei sinken die Leukocytenzahlen von 6800 im Beginn der Behandlung auf 1000 am 14. Tage der Behandlung. Leberverbrennung wie vorher. Tier 57 Stunden nach der Verbrennung durch Nackenschlag getötet. Organe makroskopisch und mikroskopisch o. B. Mikroskopischer Befund am Knochenmark wie in Versuch 6. An Stelle der Leberverbrennung mikroskopisch eine unregelmäßig begrenzte, vom Lebergewebe scharf abgegrenzte Nekrose. Im Bereich der Nekrose selbst keine polymorphkernigen Leukocyten. Beginnende Organisation am Rande der Nekrose durch einen etwa 10 Zellagen dicken Granulationswall, der den früher beschriebenen durchaus entspricht.

Wie aus unseren Niederschriften hervorgeht, verläuft die durch eine Verbrennung hervorgerufene örtliche Entzündung in der Leber eines benzolvergifteten Tieres *in der ersten Zeit* regelmäßig ohne Beteiligung von polymorphkernigen Leukocyten. Die Abgrenzung der Nekrosen geschieht im wesentlichen durch kleine runde Zellen vom Typus der Lymphocyten; ferner scheint die Reaktion von seiten der Kupfferschen Sternzellen weniger schnell und heftig zu verlaufen als bei einem nicht durch Benzol geschädigten Tier. Immerhin gelten diese Beobachtungen nur für die erste Zeit des Entzündungsversuches; bereits nach 7 Stunden können am Rande der Nekrose bereits vereinzelte polymorphkernige Leukocyten nachgewiesen werden. Aber auch hier werden Übergangsbilder zwischen den Kupfferschen Sternzellen oder den zweifellos aus ihnen hervorgegangenen großen Monocyten zu polymorphkernigen Leukocyten nicht beobachtet. In den späteren Stadien (Verbrennung nach 28, 32, 52 und 57 Stunden) unterscheidet sich die Reaktion des Lebergewebes nicht mehr oder nur sehr wenig von der bei einem normalen Tier. Einen deutlichen Einfluß der Benzolvergiftung auf den Verlauf der Entzündung konnten wir also nur insofern feststellen, als in den ersten Stunden die Leukocyten im Exsudat vermißt werden. Die Tatsache, daß aber bereits 7 Stunden nach der Verbrennung Leukocyten auftreten, erklärt sich einmal daraus, daß in unseren Versuchen die Kaninchen nicht ganz leukocytenfrei, sondern nur hochgradig leukocytenarm gemacht waren. Daß in den späteren Stadien der Entzündung die Leukocyten sogar ziemlich reichlich nachzuweisen sind, beweist uns nur die schnelle Regeneration des Knochenmarks und des Blutes nach dem Aussetzen der Benzolschädigung.

Die Tatsache, daß aber bei einem mit Benzol vergifteten Tier die von den Kupfferschen Sternzellen ausgehenden Wucherungsvorgänge doch nicht in der gleichen Schnelligkeit und Stärke sich entwickeln wie bei einem Normaltier, läßt die Vermutung aufkommen, daß das Benzol nicht nur die Myelopoese schwer schädigt, sondern auch am „aktiven Mesenchym“ schädigend angreift. Diese Anschauung wird durch die Untersuchungen von *Sklawunow* gestützt. Dieser Verfasser machte Entzündungsversuche an der Hornhaut bei durch Benzolvergiftung leukocytenarm gemachten Tieren. Er konnte beobachten, daß in der akut entzündeten Hornhaut des Kaninchens bei Benzolvergiftung in den ersten drei Tagen keine Zellanhäufungen stattfinden. Als einzige zellige Reaktion beobachtete er nach dem ersten Tage Anschwellungen der Hornhautkörperchen und erst gegen Ende des dritten Tages Mitosen in außerordentlich geringer Zahl. Eine deutlich erkennbare Wucherung der seßhaften Hornhautzellen konnte er dagegen nie beobachten. *Sklawunow* glaubt deshalb, daß das Benzol nicht nur eine ausgesuchte Schädigung des blutbildenden Apparates macht, sondern auch zu rein funktioneller Schädigung der Histiocyten führt. Somit kann der Einwand, der inzwischen bereits von *v. Möllendorff* gegen die Beweiskraft der Entzündungsversuche am benzolvergifteten Tier gemacht worden ist, nicht ohne weiteres widerlegt werden.

Zu der weiteren Klärung der Frage der Bindegewebsschädigung bzw. der Schädigung des Reticuloendothels durch die Benzolvergiftung haben wir noch weitere Versuche an Mäusen über die funktionelle Schädigung des aktiven Mesenchyms durch das Benzol gemacht.

Wir haben Mäuse von gleichem Gewicht (16—18 gr) 8 Tage lang durch tägliche Einspritzungen von 0,01 ccm einer 50proz. Benzollösung in Olivenöl leukocytenarm gemacht und dann den Tieren je 0,5 ccm einer 1%igen Trypanblaulösung unter die Rückenhaut eingespritzt. Die Trypanblaeinspritzungen wurden bei ebensovielen Vergleichstieren gemacht. Die Tiere wurden in Zeitabständen von 2, 6, 15, 40, 100 und 180 Minuten getötet. Schon äußerlich war der Unterschied in bezug auf die Färbung der ganzen Haut und der Organe bei den benzolvergifteten und den Vergleichstieren sehr deutlich erkennbar. Während diese bereits nach 15 Minuten stark blau gefärbt waren, ließ sich eine Färbung bei den Benzoltieren erst ganz schwach erkennen. Dieser Unterschied war besonders in den ersten Stunden so deutlich, daß für uns an der Mesenchymsschädigung durch die Benzolvergiftung kein Zweifel mehr sein konnte.

Diese Annahme wurde vollends noch durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt. Wir beschränkten uns auf die Untersuchungen von frischen Zupf- und Quetschpräparaten, die vom Unterhautbindegewebe des Bauches, von der Leber und der Milz angefertigt wurden.

Während man beim benzolvergifteten Tier erst eine ganz geringfügige diffuse Blaufärbung am Kern und Protoplasma der Zellen erkennen konnte, fand sich bei den Vergleichstieren bereits eine starke körnige Farbstoffablagerung im Protoplasma. Wir sehen also, daß zweifellos das Benzol funktionell das Bindegewebe schädigt, und somit müssen auch wir die unbedingte Beweiskraft der Entzündungsversuche am benzolvergifteten aleukocytären Tier ablehnen. Wenn auch *Gerlach* aus den Ergebnissen seiner Entzündungsstudien am benzolvergifteten aleukocytären Tier glaubt, daß das Mesenchym durch das Benzol nicht geschädigt wird, ja sogar bei der Entzündung eine besonders starke Reaktion zeigt, so findet diese Angabe in unseren Untersuchungen über die Speicherung sowie in denjenigen von *Sklawunos* über die Hornhautentzündung am benzolvergifteten aleukocytären Tier keine Bestätigung. Unsere Beobachtung, daß ein benzolgeschädigtes Tier langsamer speichert als ein normales, zeigt, daß man den Einwand v. *Möllendorffs* nicht ohne weiteres ablehnen kann. Man könnte sich durchaus vorstellen, daß die Bindegewebszellen im weiteren Sinne (wir rechnen dazu auch die Reticuloendothelien) unter normalen Bedingungen zwar zu einer Fortdifferenzierung zu polymorphkernigen Leukocyten fähig sind, aber durch die Benzolschädigung funktionell so schwer geschädigt werden, daß diese Fortdifferenzierung für sie nicht mehr möglich ist. Wir müssen also andere Gegenbeweise beibringen.

3. Versuchsreihe.

In der dritten Versuchsreihe berichten wir noch über Untersuchungen über die aseptische Entzündung der Leber am vital gespeicherten Kaninchen. Wenn auch *Malyschew* bei seinen Untersuchungen angibt, daß er eine Umwandlung der Kupfferschen Sternzellen in gelapptkernige Leukocyten bei vorausgegangener Farbstoffspeicherung nicht beobachten konnte, so möchten wir doch gerade diesen Untersuchungen den größten Wert beimessen. Über die Bedeutung der vitalen Speicherungen für den Entzündungsversuch haben wir eingangs bereits unsere Ansicht dargelegt. Würde es einwandfrei gelingen, bei der aseptischen Entzündung der Leber in den beteiligten Leukocyten (wenigstens bei einem größeren Teil) Farbstoffgranula nachzuweisen, so wäre mit diesem Befunde die Umwandlungsmöglichkeit ortsansässiger Reticuloendothelien wenigstens wahrscheinlich gemacht.

Den in dieser Gruppe besprochenen Tieren spritzten wir 24 Stunden vor der Leberverbrennung 5 ccm einer 1% igen Trypanblaulösung in die Ohrvene. Bei einem dieser Tiere wurde die gleiche Menge derselben Lösung zum zweitenmal eine Stunde vor der Verbrennung intravenös eingespritzt.

(Die Lösung bestand aus: Trypanblau 0,2; Natriumcarbonat 0,2; Glycerin 0,5; Aq. dest. 20,0.)

Versuch 1. 1875 g schweres Kaninchen. 24 Stunden vor der Leberverbrennung Speicherung mit Trypanblau. Tier 5 Minuten nach der Verbrennung durch Luftembolie getötet. Makroskopisch hochgradige Blaufärbung des Unterhautbindegewebes, der Leber, der Milz und der Nieren. Seröse Häute und Lungen hellblau; Milz stark vergrößert (6 g). Mikroskopisch an Stelle der Verbrennung eine kreisrunde Nekrose der Leberzellen. In der sich ziemlich scharf davon (nach außen) abhebenden Zone von normalem Lebergewebe starke Blutfüllung der Capillaren. Weiße Blutkörperchen innerhalb der Capillaren nur ganz wenige, etwa so viel wie der normalen prozentualen Verteilung im Blut entspricht. Kupffersche Sternzellen im Bereich des Übergangsabschnittes von nekrotischem zu erhaltenem Lebergewebe vergrößert, vielfach mit feinen *Vakuolen*. Im übrigen sind sie fast ausnahmslos beladen mit feinen blauen Farbstoffkörnchen. Auch im Bereich der Lebernekrose dieser Farbstoff zum Teil noch in zugrunde gegangenen Zellen oder frei in der Nekrose liegend nachweisbar. Die Oxydasereaktion zeigt deutlich, daß bezüglich der Verteilung der Leukocyten kein Unterschied besteht an der verbrannten gegenüber der nicht verbrannten Stelle.

Versuch 2. 1700 g schweres Kaninchen. 24 Stunden vor der Leberverbrennung intravenöse Speicherung mit Trypanblau. Tier 3 Stunden nach der Leberverbrennung durch Nackenschlag getötet. Makroskopisch hochgradige diffuse Blaufärbung des ganzen Unterhautbindegewebes, der Leber, der Milz, der Nieren und der serösen Häute. Lungen hellblau, Milz vergrößert (4,5 g). An der Stelle der Verbrennung in der Leber 1,5 cm vom scharfen Rand des betreffenden Lappens entfernt ein hellblauer Kanal mit dunkelblaurotem Hof. An entsprechender Stelle auf der Leberkapsel feine, eben erkennbare fibrinöse Auflagerungen. Mikroskopisch: In allen Kupfferschen Sternzellen beinahe ausnahmslos blauer Farbstoff in feinkörniger Form im Protoplasma nachweisbar. Kreisrunde Nekrose des Lebergewebes. Anschließend eine Schicht schwer veränderten Lebergewebes. Leberzellen spindelig abgeplattet mit schweren Kernveränderungen (Pyknosen, Kernwandhyperchromatosen). Außerordentliche Blutüberfüllung und vielfach Blutungen in der darauffolgenden Schicht; Schwellung der Kupfferschen Sternzellen, diese aber gewöhnlich noch im Gewebsverband festgehalten. Keine Leukocytenanreicherung im hyperämischen Gebiet (Oxydasereaktion). Im Bereich der Nekrose der Farbstoff sowohl in nekrotischen Zellen als auch spärlich frei zwischen den Zelltrümmern.

Versuch 3. 1590 g schweres Kaninchen. 24 Stunden vor der Leberverbrennung intravenöse Trypanblauspeicherung. Tier 25 Stunden nach der Leberverbrennung durch Luftembolie getötet. Makroskopisch hier stärkere Speicherung der Leber, des Unterhautbindegewebes und besonders der Nieren. Milz stark vergrößert (7 g), dunkelblaurot. An Stelle der Verbrennung in der Leber ein durch seine besonders tiefblaue Farbe auffallender, die Leber ganz durchsetzender Kanal, in dessen Bereich sich auf der Leberkapsel deutliche fibrinöse Auflagerungen finden.

Mikroskopisch: In der ganzen Leber die Kupfferschen Sternzellen deutlich geschwollen, die Kerne sind fast überall rundlich. Fast alle enthalten im Protoplasma in feinkörniger Form ziemlich reichlich blauen Farbstoff. An Stelle der Verbrennung eine durch einen 5—8 Zelllagen dicken Granulationswall von dem umliegenden Lebergewebe abgegrenzte Leberzellennekrose. Dieser Granulationswall wie die früher beschriebenen aufgebaut. Außerdem zeigen die Zellen des Granulationsgewebes zum allergrößten Teil feine Farbstoffkörner. Auffallend ist, daß sich der Farbstoff gerade in diesem frisch gebildeten Granulationsgewebe besonders reichlich findet, so daß bei Betrachtung mit der schwachen Vergrößerung (bei einfacher Carminfärbung) der nekrotische Bezirk wie von einem schmalen blauen Band umsäumt erscheint. Gegenüber der zuletzt be-

schriebenen Verbrennung hier sowohl das Granulationsgewebe als auch die Nekrose außerordentlich reich an vielgestaltigkernigen Leukocyten, dagegen werden große einkernige Zellen vom Typus der Monocyten in der Nekrose nur ganz vereinzelt angetroffen. Dieser Unterschied auch in den Capillaren des Granulationsgewebes deutlich bemerkbar. Es fehlt hier die starke Schwellung der Endothelien. Ablösungsfiguren, wie wir sie zuvor beschrieben haben, werden an den Endothelzellen nur ganz vereinzelt angetroffen. Dagegen die Capillaren strotzend mit polymorphkernigen Leukocyten gefüllt. Verfolgt man diese Capillaren nach außen bis in das unveränderte Lebergewebe, so findet man hier gleichfalls im Lumen der Capillaren einen außergewöhnlichen Reichtum an polymorphkernigen Leukocyten. Auch hier treten die Veränderungen an den Endothelzellen zurück. Große einkernige Zellen in den Capillaren ebenfalls nur ganz vereinzelt angetroffen. Die Differenzierung, ob es sich um einen Monocyten oder polymorphkernigen Leukocyten handelt, gelingt immer einwandfrei. Die großen mononucleären Zellen, die sich sowohl im Bereich der unversehrten Leber als auch innerhalb des Granulationswalles sowie im Bereich der Leberzellnekrose selbst finden, zeigen zum weitaus größten Teil feine Farbstoffkörner, die sich am häufigsten im Protoplasma gegenüber der bohnenförmigen Kerneinsenkung nachweisen lassen. *In keinem polymorphkernigen Leukocyten Farbstoff.*

Versuch 4. Kaninchen von 1730 g Gewicht. 24 Stunden sowie 1 Stunde vor der Leberverbrennung intravenöse Trypanblauspeicherung. Tier 63,5 Stunden nach der Leberverbrennung durch Luftembolie getötet. Makroskopisch Blaufärbung etwas stärker als bei den zuvor beschriebenen Versuchen, sonst die Organe o. B. An Stelle der Verbrennung an der Leber die gleichen Veränderungen wie bei Versuch 3, außerdem frische Verklebungen der Leberkapsel mit der vorderen Bauchwand.

Mikroskopisch: In allen Sternzellen fast ausnahmslos reichlich feine blaue Farbstoffgranula, die mitunter so dicht lagern, daß der Kern unter ihnen fast verschwindet. Im Bereich der Verbrennung eine unregelmäßig begrenzte Leberzellennekrose. Desgleichen in den angrenzenden Leberläppchen kleine zentrale Nekrosen. Abgrenzung des nekrotischen Bezirkes von der angrenzenden unveränderten Leber zwar sehr scharf, doch fehlt der bei den vorhergehenden Präparaten beschriebene Granulationswall noch fast ganz. Nur hier und da, besonders an den Stellen, an denen periportales Bindegewebe an die Nekrose reicht, sowohl von diesem als auch von den angrenzenden Kupfferschen Sternzellen ausgehend, geringe Ansätze zur Bildung eines Granulationsgewebes, dessen Zellen zum größten Teil feine Farbstoffkörner enthalten. Im angrenzenden Lebergewebe sind die Capillaren ungewöhnlich hochgradig erweitert und strotzend mit Blut gefüllt. Innerhalb der Capillaren jedoch nicht mehr polymorphkernige Leukocyten nachweisbar als ihrer prozentualen Verteilung in der Blutbahn entspricht. Dementsprechend finden sich auch im Bereich der Nekrose selbst nur ganz wenig polymorphkernige Leukocyten (Oxydasereaktion). Im Bereich des hyperämischen Lebergewebes zeigen die Kupfferschen Sternzellen, von geringen Schwellungen abgesehen, keine besonderen Veränderungen.

Bei den zuvor besprochenen Versuchen über die Entzündung an der Leber bei einem trypanblaugespeicherten Tier konnten wir uns von der Umwandlung reticulo-endothelialer Zellen in polymorphkernige Leukocyten nicht überzeugen. Diese hätte sich ja dadurch zeigen müssen, daß wir auch in den neugebildeten Leukocyten oder wenigstens in den sogenannten „Übergangsformen“ einzelne Farbstoffkörner hätten

nachweisen können. Dieser Nachweis gelang aber niemals. Die einzigen Zellen, die offenbar am Ort der Entzündung entstanden waren und dann frei im Lumen der Capillaren liegend angetroffen wurden, waren typische Monocyten. Farbstoffspeicherung ließ sich ebenfalls in dem neugebildeten Granulationsgewebe am Orte der Verbrennung reichlich nachweisen. Wir sehen darin einen Beweis dafür, daß eine funktionelle Schädigung der Reticuloendothelien durch die Speicherung nicht verursacht wurde. Es ist also unberechtigt anzunehmen, daß durch die vorausgegangene Farbstoffspeicherung eine Hemmung der Kupfferschen Sternzellen zu einer weiteren Differenzierung bedingt wird.

Gleich beweisende Bilder sahen wir auch bei zufälligen subcutanen Phlegmonen an mit Farbstoffen gespeicherten Tieren. Diese Befunde entsprechen ganz den von *Büngeler* auf der Danziger Tagung der D. P. G. vorgetragenen Untersuchungen und es bedarf daher keiner näheren Beschreibung. Hervorheben möchten wir nur hier nochmals, daß wir, obwohl mit den verschiedensten vitalspeicherbaren Farbstoffen gearbeitet wurde, einen Unterschied gegenüber der von *Büngeler* veröffentlichten Tuschespeicherung nicht gesehen haben. In diesen Untersuchungen wurden zur Speicherung verschiedene Metalle (vorwiegend Eisen und Kollargol) und Farbstoffe (Isaminblau, Trypanblau, Kongo-rot, Neutralrot) angewandt.

Sehr schön kann man das gleiche auch an Leberabscessen der Maus sehen. Gelegentlich unserer zahlreichen Untersuchungen an bösartigen Mäusegewächsen konnten wir zuweilen von selbst auftretende Eiterungen in der Leber beobachten, die für die hier besprochenen Fragen sehr wertvolle Präparate lieferten und die einer genaueren Besprechung wert sind.

Bekanntlich kommen bei Mäusen mitunter kleine mehrfache Abscesse in der Leber vor. Makroskopisch erkennt man sie deutlich als kleine, bis höchstens stecknadelkopfgroße graugelbe, scharf begrenzte Knötchen mit einem leicht hämorrhagischen Hof. Mikroskopisch handelt es sich um unregelmäßig begrenzte Abscesse, in deren Bereich das Lebergewebe zugrunde gegangen ist und die gewöhnlich nur durch einen sehr schmalen Saum von Granulationsgewebe begrenzt sind. Es läßt sich in allen diesen Präparaten immer feststellen, daß das Granulationsgewebe unmittelbar aus den Kupfferschen Sternzellen hervorgeht. Grenzt interlobuläres Bindegewebe an einen solchen Absceß, so wird hier das Granulationsgewebe wesentlich dicker; es ist dann gewöhnlich auch sehr reich an kleinen Rundzellen von der Art der Lymphocyten. Bei allen Präparaten, die von gespeicherten Tieren gewonnen wurden, zeigt sich nun regelmäßig eine starke Farbstoff- bzw. Metallablagerung in diesem Granulationswall, während der Absceß selbst vollständig frei davon ist. Das angrenzende Lebergewebe ist in der Regel blutüberfüllt, die Capillaren sind sehr weit und enthalten ziemlich reichlich polymorph-

kernige Leukocyten. Daneben fällt die starke Schwellung der Kupfferschen Sternzellen auf, die sich vielfach knopfförmig in die Capillarlichtung verbuckeln, vielfach auch frei dort angetroffen werden. Diese sowohl im Gewebsverband fixierten als auch frei im Lumen liegenden Sternzellen enthalten bei hochgespeicherten Tieren fast ausnahmslos die vital speicherbaren Stoffe in feinkörniger Form. Daneben findet man häufig in den Zellen des Granulationsgewebes Resorptionsvakuolen und offenbar von zerfallenen polymorphkernigen Leukocyten abstammende Zelltrümmer. Mitunter gelingt in ihnen auch der Nachweis von oxydasepositiven Körnern, doch sind diese stets nur sehr spärlich. Diese Befunde ergänzen unsere experimentellen Beobachtungen bei den Verbrennungen der Leber aufs schönste, haben wir es doch hier mit nicht einer ganz akuten Entzündung zu tun, sondern mit einer mehr chronisch verlaufenen Eiterung. Es gelingt also auch hier niemals, fließende Übergänge zwischen den Kupfferschen Sternzellen oder ihren direkten Abkömmlingen, den Monocyten und den polymorphkernigen Leukocyten nachzuweisen. Dagegen gelingt stets unschwer die genaue Differenzierung der einzelnen Zellarten. Wenn wir auch sowohl in stark geschwollenen Kupfferschen Sternzellen als auch in abgelösten Sternzellen (Monocyten) und in dem aus den Sternzellen hervorgegangenen Granulationsgewebe hin und wieder oxydasepositive Granula nachweisen konnten, so läßt sich dieser Befund mit einer vorausgegangenen Phagocytose von oxydasepositiven polymorphkernigen Leukocyten erklären.

Wir haben in unseren Untersuchungen nur die Frage klarzustellen versucht, ob aus den ausdifferenzierten Kupfferschen Sternzellen polymorphkernige Leukocyten entstehen können. Dabei haben wir die Frage, ob es in der Leber auch noch ganz undifferenzierte Mesenchymzellen gibt, die zur Bildung gelapptkerniger Leukocyten fähig sind, ganz unberührt gelassen. Wir möchten aber trotzdem bemerken, daß wir auch ein Vorkommen dieser Zellen, die sich ja wohl überhaupt nur als undifferenzierte mesenchymale Gebilde dadurch kennzeichnen können, daß sie noch zu fortschreitender Gewebsdifferenzierung fähig sind, nie beobachten konnten. Für uns besteht nach unseren Untersuchungen kein Zweifel darüber, daß wir es bei der Kupfferschen Sternzelle mit einer hochdifferenzierten Zelle zu tun haben, die nicht mehr fähig ist, eine Zelle andersartiger Gewebsspezifizierung zu bilden. Was wir dagegen für erwiesen halten, ist die Bildung von großen einkernigen Rundzellen, die in Form der Monocyten ins Blut übertreten können, sowie die Bildung eines Granulationsgewebes, das durch besonders große syncytiale Gebilde charakterisiert ist.

Diese Beobachtungen sind also ähnliche, wie sie bereits *Oppenheimer* 1908 bei seinen Untersuchungen über die Gewebsabstammung des Lebertuberkels und beson-

ders der tuberkulösen Riesenzelle in der Leber gemacht hat. *Oppenheimer* speicherte das Reticuloendothel von Kaninchen mit einer Kollargollösung und spritzte dann intravenös Tuberkelbacillen ein. Bei fortlaufenden Untersuchungen konnte er zeigen, daß die Epitheloidzellen des Tuberkels ausnahmslos aus Kupfferschen Sternzellen hervorgehen; es gelang ihm nämlich der Nachweis von Kollargolteilchen in den Epitheloidzellen, und zwar nahm deren Zahl im gleichen Maße ab, wie der Tuberkel zellreicher wurde. Ebenso ließ sich auch einwandfrei die Entstehung der tuberkulösen Riesenzelle aus Kupfferschen Sternzellen nachweisen. Daß aber aus den Sternzellen polymorphkernige Leukocyten entstehen, konnte auch *Oppenheimer* nicht beobachten.

Die Angaben *Malyschews* haben wir also nur zu einem kleinen Teil bestätigen können. Wie bereits zahlreiche Forscher vor uns, konnten wir in erster Linie die Fortdifferenzierung der Kupfferschen Sternzellen zu Makrophagen beobachten. Sie zeigen eine lebhaft Phagocytose. Mitosen findet man in ihnen sehr häufig. Ferner sind sie einer äußeren Schädigung gegenüber sehr widerstandsfähig. Die Leberzellen selbst verfallen sehr schnell, während die dazwischen liegenden Kupfferschen Sternzellen noch gut ihre morphologischen und funktionellen Eigentümlichkeiten behalten. Sicher ist nach unseren Untersuchungen, daß die bei der aseptischen Entzündung auftretenden Makrophagen nicht nur von den Sternzellen abstammen, sondern daß sie sich zum großen Teil auch von dem im interlobulären Bindegewebe ansässigen Histiocyten entwickeln. Die Befunde von *Malyschew* über die Bildung großer Riesenzellen aus Makrophagen am Rande der Nekrose nach etwa 5—7 Tagen können wir ebenfalls bestätigen.

Wir können also den Schlußfolgerungen *Malyschews* in einigen Punkten beipflichten, müssen diesen aber in wesentlichen anderen Punkten nach unseren Beobachtungen entschieden widersprechen. Daß bei der aseptischen Entzündung der Leber, die durch eine Verbrennung hervorgerufen wird, die Kupfferschen Sternzellen die Hauptrolle spielen, ist zweifellos richtig. Niemals konnten wir dagegen eine vorübergehende Bildung von Myelocyten und Megakaryocyten aus Sternzellen beobachten. *Die bei der aseptischen Entzündung der Leber auftretenden polymorphkernigen Leukocyten stammen ausschließlich aus dem Blute.* Wenn die Sternzellen unter dem Reize der Entzündung sich vergrößern, isolieren und in die Capillarlichtung abgestoßen werden, so bilden sie bei diesem Vorgang große einkernige Rundzellen mit allen morphologischen und funktionellen Eigenschaften der Blutmonocyten. *Eine weitere Entwicklung dieser Monocyten zu gelapptkernigen Leukocyten findet nicht statt.* Das Auftreten von pseudoeosinophilen Granula und von oxydasepositiven Granulationen (diese sind stets häufig) läßt sich durch die Phagocytose von zerfallenen Leukocyten leicht erklären: Die Granulationen finden sich nur dann in den Sternzellen bzw. in den Monocyten, wenn bereits eine starke Leukocytenanreicherung im ent-

zündlichen Bezirke vorhanden ist. Wir können also in ihnen keinen Beweis für die autochthone Leukocytenbildung sehen.

Literaturverzeichnis.

Siehe bei *Falk*, Virchows Arch. 1928, im Druck; ferner bei *Büngeler*, Beitr. path. Anat. **76** (1927) und D. P. G. 1927. — *Arnold*, Klin. Wschr. **1927**, Nr 12, 551. — *Aschoff*, Im Handbuch des Blutes und der blutbildenden Organe. 1924. — *Carrel* und *Ebeling*, J. of exper. Med. **43**, 461 (1926); **44**, 285 (1926). — *Chassel*, Virchows Arch. 1928, im Druck. — *Dieckmann*, Virchows Arch. **239**, 451 (1922). — *Fuchs*, Virchows Arch. 1928, im Druck. — *Gerlach*, Jkurse ärztl. Fortbildg **1928**, 330 — Münch. med. Wschr. **1927**, Nr 34. — Virchows Arch. **267**, 483. — *Herzog*, Beitr. path. Anat. **61**, 325. — Klin. Wschr. **1923**, Nr 15. — Münch. med. Wschr. **1922**, Nr 36. — *MacJunkin*, J. Labor. a. clin. Med. **12**, 71. — *Klinge*, Krkh.forschg **1927**. — *Lehmann* und *Tammann*, Bruns' Beitr. **135**, H. 2. — *Lubarsch*, Über Phagocytose und Phagocyten. Klin. Wschr. **1925**, 1248. — *Malyschew*, Beitr. path. Anat. **78**, 1. — *Masugi*, Beitr. path. Anat. **76**, 396. — *Neumann*, Arch. Heilk. **10**. — *Nissen*, Klin. Wschr. **1922**, 1987. — *Oeller*, Krkh.forschg **1925**, 28. — *Oppenheimer*, Virchows Arch. **194**, Beiheft, 254. — *Pappenheim* und *Rosenow*, Zbl. Path. **1914**, 498. — *Paschkis* und *Kulka*, Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1927**, 330 u. 341. — *Petroff*, Arch. f. exper. Path. **103**, 196. — *Rösler*, Klin. Wschr. **1923**, 401. — *Schittenhelm* und *Ehrhardt*, Z. exper. Med. **45**, 89 (1925). — *Siegmund*, Verh. dtsch. path. Ges. **1923**. — *Silberberg*, Virchows Arch. **267**, 483 (1928). — *Sklavunos*, Verh. dtsch. path. Ges. **1923**. — *Tammann* und *Patrikalakis*, Bruns' Beitr. **139**, H. 3 (1927). — *Veit*, Beitr. path. Anat. **68**, 425 (1921).