

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

Entzündungsversuche an embryonalem Gewebe.

Von
Martin Silberberg.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Juli 1928.)

Die *eigenen* Auspflanzungsversuche von benzolvergifteten blutbe-reitenden Geweben und die Untersuchungen über die örtliche Entstehung von Blut- und Entzündungszellen haben keine Stütze für die Umwandlungsfähigkeit einmal ausdifferenzierter farbloser Blutzellen untereinander gegeben. Auch die Feststellung, daß die makrophagen histiocytär monocytären Zellen die entwicklungsgeschichtlich ältesten Zellen darstellen, in der Differenzierung der Blutzellstämme überhaupt, scheint mit einer Umwandlung zunächst nicht recht vereinbar. Was die Entstehung von Blutzellen aller Art aus dem überall vorhandenen Fibrocytennetz (*von Möllendorff*), die Umwandlung von Fibrocyten zu Histiocyten (*Schultz*) anlangt, so führen die eigenen Beobachtungen zu einer Ablehnung dieser Anschauungen, die auch nach Versuchen von führenden anderen Forschern auf Grund verschiedenartigster Versuchsanordnungen und mannigfacher Methoden — es sei nur an *Maximow*, *Lubarsch*, *B. Fischer-Wasels* sowie *Gerlach* und deren Schulen erinnert — als aufgegeben betrachtet werden müssen, eine Tatsache, die zusammenfassend von *Lubarsch* bei Besprechung der Lehren von *Maximow* in der Berliner Medizinischen Gesellschaft festgestellt wird.

Eine andere Frage bleibt indessen noch nicht restlos geklärt: können sich die Lymphocyten zu Monocyten umwandeln (Polyblastenlehre *Maximows*)? Und weiterhin: was für Entwicklungsmöglichkeiten haben die ungranulierten Blutzellen (Polyblasten)? In diesen Fragen vermitteln in erster Reihe die Auspflanzungsversuche von Reinkulturen von Polyblasten unserer Erkenntnis weiteren Einblick: Gewebszüchtungen von leukämischem Blut (*Maximow*, *Timofejewski*) bzw. aus der Lymphe des ductus thoracicus (*Maximow*, *Bloom*). Bei 30—40 Tage alten derartigen Reinkulturen von Lymphocyten kommt *Maximow* und seine Schule zu höchst beachtenswerten Ergebnissen: es bilden sich aus diesen Zellen Fasern, die der Versilberung zugänglich sind, sowie massenhaft Bindegewebszellen. Die Spezialleukocyten (Granulocyten) sind die

letzte Stufe in der Entwicklung und haben keine weiteren Entwicklungsmöglichkeiten mehr, die Polyblasten dagegen sehr wohl. Die Polyblastenlehre *Maximows* von der Fortentwicklungsfähigkeit der Lymphocyten steht im Gegensatz zu der *E. Zieglers*, der eine Weiterentwicklung der Spezialleukocyten forderte. Einer derartigen Weiterentwicklung der Lymphocyten bis zu Bindegewebszellen im Sinne *Maximows* hält *Lubarsch* auf Grund der vorgezeigten Lichtbilder *Maximows* für wahrscheinlicher als man bisher anzunehmen geneigt war.

Über diese neuesten Auffassungen von *Maximow* ist man bisher noch nicht hinausgekommen. Die Frage der Umwandlungsfähigkeit von Lymphocyten zu Monocyten im strengen Sinne der Einheitslehre bedarf noch weiter der Klärung. Was die Weiterentwicklung der embryonalen Stammzellen anlangt, so soll im folgenden kurz über Entzündungsversuche an embryonalem Gewebe berichtet werden. Es sollte geprüft werden, ob die mesenchymalen Keimlager während der Entwicklung, zu einer Zeit, da sie sicherlich noch die meisten Entwicklungsmöglichkeiten in sich tragen müßten, im Explantat sich umbilden und örtlich Entzündungszellen liefern können.

Quellenangaben über embryonale Entzündungsversuche sind nur spärlich. Bei einer kurzen Besprechung der Entzündungsvorgänge im Embryonal- und späteren Fetalleben muß darauf hingewiesen werden, daß die Bedeutung dieser Vorgänge verschieden beurteilt wird. Beim jungen Embryo ist von Entzündung im eigentlichen Sinne insofern noch nicht die Rede als Vorgänge des Wiederersatzes und des Wachstums gewöhnlich zur Heilung führen; im späteren Zeitpunkt der Entwicklung sind die Bedingungen zum Zustandekommen einer Entzündung gegeben (*Marchand*). Demgegenüber spricht *Rössle* den embryonalen Geweben die Fähigkeit der geweblichen Abwehr ab. *Marchand* betont indessen ausdrücklich, daß eine Reaktion auf Entzündungsreize dem Embryo in seinem frühen Entwicklungsleben nicht fehlt, sie sei sogar im jungen Embryonalleben ausgeprägter als beim älteren Fetalkörper. Jedenfalls trägt der junge Embryonalkörper sicherlich die Fähigkeit zu entzündlichen Abwehrmaßnahmen in sich. Über Einzelheiten des Schrifttums sei auf die Ausführungen von *Marchand* verwiesen. Es sei in diesem Zusammenhange nur kurz daran erinnert, daß verschiedene Tatsachen für selbständige entzündliche Abwehrmaßnahmen des Körpers sprechen: primäre fetale Endokarditis, Entzündungen des Zentralnervensystems, amniotische Verwachsungen, reaktive Vorgänge unter Einwirkung von Fremdkörpern beim menschlichen Fetus: Eindringen von Meconium, Vernix, Lanugo usw. in die Bauchhöhle.

Die im folgenden mitzuteilenden Versuche hatten zur Aufgabe zu prüfen, ob das frühembryonale Gewebe zu Abwehrmaßnahmen entzünd-

licher Art überhaupt befähigt ist und ob sich unter Einwirkung entzündlicher Reize die mesenchymalen Stammzellen weiter entwickeln.

Zu diesen Zwecken wurden embryonale Leber- und Milzgewebstückchen zur Zeit möglichst frühzeitiger Anlage (etwa 10—12 Tage alte Kaninchenembryonen) in der üblichen Weise ausgepflanzt und mittels Crotonöl und Terpentinöl entzündlich gereizt: Herausholen der Embryonen mittels Leibschnittes aus einem Uterushorn, Freilegung von Milz und Leber, Anlegen von etwa 100 Deckglaskulturen auf ausgeschliffenem Objektträger in Normalkaninchenplasma ohne Zusatz von Embryo-

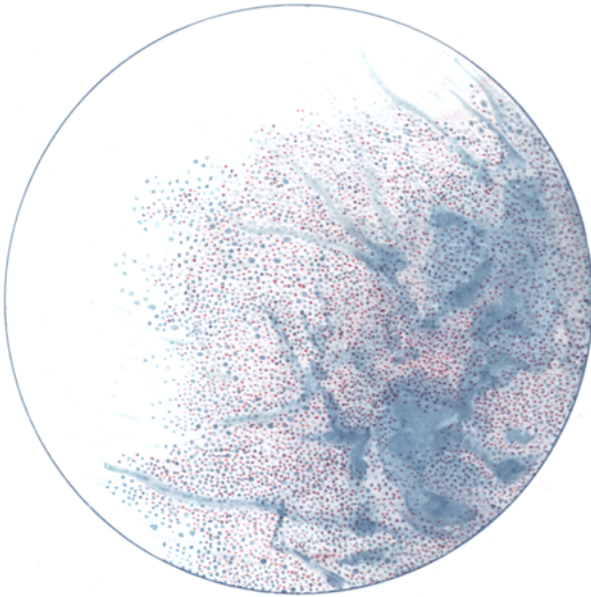


Abb. 1. *Explantat aus embryonaler Leber* eines etwa 12 Tage alten Kaninchen-Embryos. 3 Tage lang Wachstum der Kultur, dann *Entzündungsreiz* mit Crotonöl 3mal 24 Stunden. Entzündliche Ausschwitzung verschiedenster Zellen. *Färbung*: panoptisch nach Pappenheim. *Seibert*: Fl. Syst. Obj. 2, Ok. 10mal periskop.

nalextrakt. Diese Kulturen wurden in der schon früher angegebenen Weise wachsen gelassen und zwar ungefähr 3 Tage lang, dann etwa bei 60 Einwirkung der entzündungserregenden ätherischen Öle. Vergleichskulturen blieben immer die restlichen schwächsten, Dauer des Entzündungsreizes verschieden lange, bis zu 120 Stunden, Härtung den einzelnen Färbmethoden entsprechend, bevorzugte Färbung nach Pappenheim.

Nach 3 Tagen sieht man deutliches Wachstum: Fibroblasten, Kernteilungsfiguren und Zellwanderung. Bei den entzündlich veränderten Kulturen fällt nach etwa 12 Stunden anfangs eine ungleich stärkere Zellwanderung (entzündliche Ausschwitzung) auf. Die obige Abbildung zeigt einen solchen bezeichnenden Befund (Abb. 1):

Man sieht verschiedenartige Zellen in Mengen dicht beieinanderliegen, während bei den Vergleichskulturen nur wenige Zellen ausgewandert sind. Welche Zellen bilden die entzündliche Ausschüttung? Die folgende Abbildung (Abb. 2) zeigt bei stärkster Vergrößerung, daß die Entzündungszellen, wie es nicht anders zu erwarten steht, vorwiegend aus embryonalen Zellen gebildet werden: man findet Erythroblasten, Erythrocyten, massenhaft „primäre Stammzellen“, ab und zu Lymphocyten

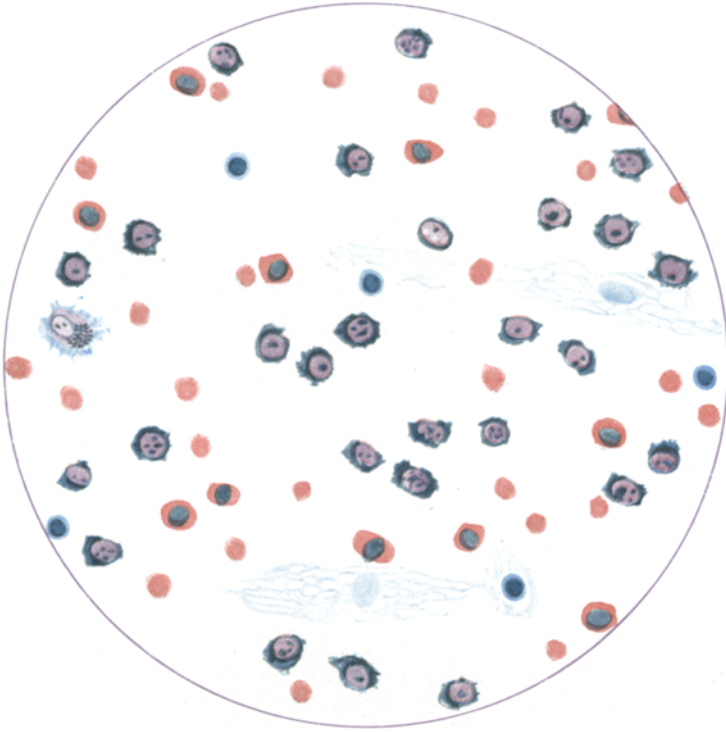


Abb. 2. *Explantat* aus der *Leberanlage* eines etwa 12 Tage alten Kaninchen-Embryos. 3 Tage Wachstum, *Entzündungsreiz* mit Crotonöl 3mal 24 Stunden. *Entzündungszellen*: Erythroblasten, Erythrocyten, massenhaft „primäre Stammzellen“, ab und zu Lymphocyten sowie Kernteilungsfiguren. *Färbung*: panoptisch nach Pappenheim. *Seibert*: Obj. Homog. Ölimm. $\frac{1}{12}$ mm, Ok. 10mal periskop-

cytenformen sowie Kernteilungsfiguren und Fibroplasten. Granulocyten konnten nirgends beobachtet werden. Die Versuche ergeben überall einen ganz ähnlichen Befund.

Es fällt bei diesen Versuchen auf, daß an den Abwehrmaßnahmen des Körpers nur diejenigen Zellen beteiligt sind, welche sich jeweilig zur Zeit der Entwicklung vorfinden. Bei ausgepflanzten embryonalen Geweben konnte weder unter normalen noch unter pathologisch entzündlichen Bedingungen eine Weiterentwicklung dieser Stammzellen

beobachtet werden. Man findet polyblastische Zellformen, keine Spezialleukocyten.

Für die grundsätzliche Erkenntnis der Abstammung der Blutzellen sprechen auch diese Untersuchungen durchaus im Sinne der trialistisch gegliederten Einheitslehre.

In diesem Zusammenhang sei auf die bekannten Untersuchungen *V. Schillings* hingewiesen, der zuerst in fortlaufendem Verfolg seines Gedankenganges die Unabhängigkeit der Monocytosen klinisch und histopathologisch nachgewiesen hat: die selbständige Entstehung in Exsudaten, die Selbständigkeit der Monocyten bei Infektionskrankheiten und die direkte Abstammung von Blutmonocyten und Makrophagen aus dem Reticulo-Endothel bei Endocarditis lenta.

Die Frage, ob sich die Stammzellen weiterhin zu Bindegewebszellen umwandeln können, wird hierdurch nicht berührt, da die Gewebskulturen längstens 8 Tage am Leben erhalten wurden.

Die Versuche beweisen, daß das embryonale Gewebe von sich aus über entzündliche, allerdings unvollkommene Abwehrmaßnahmen verfügt, auch ohne den Schutz des mütterlichen Körpers. Die Entzündungszellen werden durch unreife, in Entwicklung befindliche Blutzellen dargestellt. Weitere Untersuchungen werden entscheiden müssen, ob eine fortschreitende Entwicklung dieser Stammzellen oder eine Umwandlung zu Bindegewebszellen bei geeignet langer Dauer möglich ist, wie es neuerdings *Maximow* für die Polyblasten des erwachsenen Körpers bewiesen hat. *Lubarsch* betont ausdrücklich, daß bei den Züchtungsversuchen von polyblastischen Reinkulturen eine Weiterentwicklung von Histocyten zu Bindegewebszellen nicht in Frage kommt. Einem solchen naheliegenden Einwand begegnet er von vornherein: es ist unwahrscheinlich, daß vereinzelte, möglicherweise im Explantat befindliche Histocyten sich zu solchen Massen von Bindegewebszellen umwandeln können. Leukocyten gehen schnell zugrunde und entwickeln sich niemals weiter, Polyblasten dagegen bleiben langdauernd erhalten. Später finden sich massenhaft Bindegewebszellen sowie kollagene Bindegewebsfasern. So stellt *Maximow* auf Grund seiner neuesten Versuchsanordnungen die Lehre auf, daß sich Lymphocyten in Fibrocyten umwandeln können.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Marchand*, Krehl-Marchand 4, 1. — ² *Maximow*, Verh. d. Berlin. med. Ges. v. 27. VI. 1928, u. Zbl. Path. 1928, 43, 4. — ³ *Lubarsch*, Verh. d. Berlin. med. Ges. v. 27. VI. 1928. — ⁴ *Schilling, V.*, Exsudatmitosen, Fol. haemat. 7 (1909). Trialismus Blutbild, I. Aufl. Fischer, G. Jena (1912). Menses Handb. der Tropenkr. 2. Aufl. Bd. II, 1913/14. Oxydase, Z. klin. Med. (1923). Zusammenfassung, Med. Klin. H. 15 u. 16 (1926). Referat: Kongreß f. innere Med., Wiesbaden 1926. — ⁵ *Silberberg*, Virchows Arch. 267, 2 u. 269, 2.