

(Aus der Prosektur des Kaiser-Franz-Josef-Spitales in Wien. — Vorstand:
Prosektor Dr. *Fritz Paul.*)

Beitrag zur Theorie und Morphologie der Immunität. Histiocytenaktivierung in Leber, Milz und Lymphknoten des Immuntieres (Kaninchen).

Von

Privatdozent Dr. Emil Epstein,

Leiter der serodiagnostischen Station des Kaiser-Franz-Josef-Spitales und der Rudolfstiftung in
Wien*.

Mit 11 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 20. Januar 1929.*)

Ehrlichs genial ersonnene Seitenkettentheorie bildete den Ausgangspunkt für die Entwicklung der Immunitätslehre in den letzten drei Jahrzehnten. Die Linie dieser Entwicklung scheint sich aber einem kritischen Wendepunkt zu nähern.

Gegenüber der wesentlich mit hypothetischen Symbolen operierenden bisher eingeschlagenen Richtung der Serologie und Immunitätsforschung hat man, ausgehend von den Ergebnissen der chemischen Arbeiten von *C. Landsteiner*, *E. P. Pick*, *W. O. Pauli*, *C. Dörr* u. a. begonnen, auch unter Heranziehung kolloidchemischer Arbeitsmethodik die Immunitäterscheinungen auf eine einfachere, in neuen Tatsachen begründete Formel zu bringen. Man versuchte zunächst die Träger der Immunitäterscheinungen in gewissen Eiweiß- und Lipoidfraktionen des Serums aufzusuchen, an die sie physikalisch chemisch adsorbiert erscheinen; aber es sind auch Versuche zu verzeichnen, welche dahin abzielen, die wirksamen Stoffe selbst vom Eiweiß bzw. vom Lipoid zu trennen und rein darzustellen. Auch in anderer Beziehung hat sich eine Forschungsrichtung bereits Bahn gebrochen, die morphologisch eingestellt, von der eingangs erwähnten Betrachtungsweise wesentlich abweigt.

Zunächst gebührt *Siegmund*¹ das Verdienst, in mehrfachen Veröffentlichungen in bestimmter Form auf die Bedeutung des farbstoffspeicheren retikuloendothelialen Zellapparates für die Abwehr der allgemeinen Infektion und für die Immunität hingewiesen zu haben. So berichtete er im Jahre 1923 gelegentlich der 19. Tagung der deutschen pathologischen

* Einzelnes im Auszuge vorgetragen in der Septembersitzung der 13. Versammlung der deutschen Vereinigung für Mikrobiologie in Bern 1928.

Gesellschaft in Kürze über morphologische Veränderungen am retikuloendothelialen Apparate der Leber nach aktiver Immunisierung mit lebenden Colibacillen bei Kaninchen und setzte seine Befunde mit dem Verhalten der Retikuloendothelien bei menschlichen Allgemeininfektionen in Beziehung. Vor ihm hat *Kuczynski*² sehr allgemeine Gesichtspunkte über die Bedeutung dieses und des lymphoiden Zellapparates als Abwehrorgan eröffnet, indem er zeigte, daß bei Störung der Funktion des Darmepithels durch „ungewohnte oder im Überschuß zugeführte Nahrung“ die Histiocyten und lymphoiden Zellen nicht nur des Darms, sondern auch der Leber, Milz und Nieren lebhaften Anteil nehmen an der gegen den abbauenden und antigenen Charakter der Nahrung gerichteten Zelltätigkeit. Er hat auch schon damals auf die Wichtigkeit ähnlicher Zellreaktionen auf toxische und infektiöse Wirkungen hingewiesen.

Eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahre, wie die von *Domagk*³, von *N. Louros* und *E. H. Scheyer*⁴, von *M. Silberberg*⁵ u. a., die insgesamt den Anteil des R.E.S. an der Vernichtung der Infektionskeime bei allgemeiner Staphylo- und Streptokkineseppis wesentlich vom tierexperimentellen Standpunkte behandeln, sollen später kurz besprochen werden, soweit ihr Inhalt das in dieser Mitteilung behandelte Thema berührt.

Die der vorliegenden Abhandlung zugrunde liegenden Untersuchungen sind in gewissem Sinne von den eben erwähnten Siegmundschen Befunden ausgegangen. Der Untersuchungsplan meiner Versuche unterscheidet sich aber wesentlich von der von Siegmund getroffenen Versuchsanordnung. Während dieser lebende Colibacillen, somit ein vermehrungsfähiges Antigen zur Anwendung bringt, welches als infektiöser Faktor entzündliche Veränderungen am zentralen Infektionsorte hervorrufen könnte, über deren Beziehung zur Immunität sich zunächst noch streiten ließe, wandte ich in meinen gleichfalls an Kaninchen durchgeführten Immunisierungsversuchen als Antigen Schweineserum, Schweineserum plus Kaninchenherzextrakt bzw. Hammelblutkörperchen, also flüssige Kolloide bzw. nicht vermehrungsfähige corpusculäre Suspensioide an, deren Krankheit verursachende Bedeutung für das Versuchstier mit Infektion im engeren Sinne jedenfalls nichts zu tun hat. Sie entfalten vielmehr ihre spezifische Antigenwirkung als zellfremde Reizkörper. Das Problem ist also einfacher gestellt, indem der infektiös-entzündliche Anteil bei diesen Versuchen ausgeschaltet erscheint.

Wenn *Bieling*⁶ die Infektion als einen speziellen Fall der Immunisierung auffaßt, bei dem ein vermehrungsfähiges Antigen in den Körper eingedrungen ist, so ist für die von mir getroffene Versuchsanordnung dieser Spezialfall ausgeschlossen, und der Zustand der durch die aktive Immunisierung hervorgerufenen Immunität, rein nur auf diese zu beziehen und nicht etwa auf komplizierende, infektiös-entzündliche Veränderungen.

Noch von einem anderen Gesichtspunkte aus bewegen sich die Versuche nach einer neuen Richtung. Während Siegmund die *plötzlich* (wenige Minuten nach Keimeinverleibung) *eintretenden Veränderungen* am Reticuloendothel der Leber des mit lebenden Colibacillen vorbehandelten Kaninchens untersucht hatte, verfolgen meine Untersuchungen den Zweck, die Frage zu beantworten, ob etwa bestimmte, *mehr dauernde Zellveränderungen* für den Zustand der erworbenen Immunität kennzeichnend sind, und welche *Schlüsse* man aus diesen *Befunden auf die Beziehungen des betroffenen Zellapparates zur Antikörperbildung* zu ziehen berechtigt ist.

Deswegen wurden die Versuchstiere 8 Tage nach der letzten, die aktive Immunisierung beendenden Reizkörpereinverleibung durch Nackenschlag getötet und die unmittelbar nach Eintritt des Todes entnommenen Organe zur Fixierung in 10proz. Formalinlösung eingelegt. Das fixierte Material wurde sodann nach der üblichen Behandlung in Paraffin eingebettet und geschnitten. Die Schnitte wurden sämtlich mit Hämatoxylin-Eosin und einzeln, je nach Fragestellung, mit Hämatoxylin allein, mit *Unna-Pappenheims* Methylgrünpyronin oder nach *Giemsa* gefärbt. An einzelnen Organen wurden auch Gefrierschnitte zur Prüfung auf Fettgehalt mittels Sudanfärbung und zur Prüfung auf Oxydase mittels Indolblau-phenolsynthese untersucht. Milz und Leber wurden auch mittels der Turnbullblau-reaktion histochemisch auf Eisengehalt geprüft.

Die Präparate wurden sorgfältig durchgesehen und die im folgenden verzeichneten Befunde erhoben. Es schien mir auch wünschenswert, dieselben in naturgetreu gemalten Abbildungen und in Lichtbildern festzuhalten.

Für meine Untersuchungen wurde in erster Linie die *Leber* herangezogen. Die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen der natürlichen und erworbenen Immunität wurde bereits von *Metschnikoff* erfaßt, der den *Kupfferschen Sternzellen* eine besondere Stellung in seinem Makrophagensystem zubilligt. Sodann weist *Wysokowitsch*⁷ in seiner im Bd. I der Zeitschrift für Hygiene 1886 veröffentlichten Mitteilung mit besonderem Nachdruck auf die *Gefäßwand* und die *Endothelien* der *Kapillaren*, insbesondere von Organen mit verlangsamter Blutströmung, wie der Leber hin, in und zwischen denen die Bakterien festgehalten werden, wo nun jener Kampf zwischen Spaltpilzen und Zellen beginnt, von dessen Ausgang es abhängig ist, ob jene unterliegen und zugrunde gehen, oder ob die Zellen zum Absterben gebracht werden und so den Siegern den Nährboden zur Vermehrung liefern.

Manwaring und *Fritschen* (angef. nach *Bieling*⁶) fanden, daß bei Durchströmung blutfrei gemachter Organe des Hundes mit Ringerlösung, die eine Million bakterielle Keime im Kubikzentimeter enthalten hat, die Leber 80%, die kleinere Milz 60% der Keime abfängt. *Bieling* und *Gotschalk* zeigten, daß in Blutadern eingespritztes Diphtherie- und Tetanustoxin zum großen Teil innerhalb der ersten Stunden aus dem Blute verschwanden und in den Organen aufgestapelt wurden. Insbesondere die Leber sammelt infolge ihrer Ausdehnung die größte absolute Giftmenge an, wenn auch in Milz und Nebenniere stärkere Giftkonzentration gefunden wurde. *Bieling* hebt die Kapazität der Leber für die Aufnahme von Antigenen

hervor, indem er auf die zwischen den Leberbälkchen gelegenen, von den *Kupffer*-schen Sternzellen ausgekleideten „Sinusoide“ hinweist, wobei trotz der geringen Ausdehnung dieser Leberräume infolge der Größe des gesamten Organes hier der größere Teil des Antigens aufgestapelt werden kann.

Folgende Erwägung veranlaßte mich noch weiter, gerade die *Leber* in den Mittelpunkt meiner Untersuchungen zu stellen. Sie gibt nämlich zufolge ihrer gesonderten Zusammensetzung aus vorwiegend epithelialen Bausteinen den Leberzellbalken einerseits, den zwischen ihnen liegenden intertrabecularen Capillarräumen und den periportalen Bindegewebsverzweigungen andererseits, die zusammengenommen die Zellen des reticuloendothelialen Apparates in sich schließen, die morphologischen Vorbedingungen, die zu erwartenden Veränderungen klar zur Ansicht zu bringen, während Milz und Lymphknoten infolge ihres ungeheuren Reichtums an Zellen durchwegs mesenchymatischer Abkunft, das Knochenmark aber überdies noch zufolge der Buntheit seines Zellenbildes schon unter normalen Bedingungen viel schwierigere Verhältnisse bieten. Dessenungeachtet habe ich aber einige besonders *auffällige Befunde* an *Milz*, *Lymphknoten* und *Nebenniere* mit in den Bereich der im vorliegenden veröffentlichten Betrachtungen gezogen.

Zu der von mir in folgendem angewandten Benennung der Zellen einige Worte: Die Zellen des reticuloendothelialen Systems (R.E.S.), und zwar sowohl „im weiteren“ als auch „im engeren Sinne“⁸ sind in ihrer funktionellen, entstehungsgeschichtlichen und morphologischen Verwandtschaft zusammenfassend als *histiocytäre Zellen* bezeichnet. Die Bezeichnung *Histiocyt* röhrt bekanntlich von *Kiyono*⁹ her, der sie ursprünglich auf die Bindegewebshistiocyten beschränkt zur Anwendung gebracht hat, indem er gleichzeitig die Morphologie dieser Fortsatzzellen einer genauen Beschreibung unterzogen und damit auch ihre Zusammengehörigkeit mit den übrigen reticuloendothelialen Zellen festgelegt hatte. Der *Histiocyt Kiyonos* stellt gewissermaßen den Typus der indifferenten aber differenzierungsfähigen mesenchymatischen Elementarzelle dar, während die hier angewandte Bezeichnung *histiocytäre Zelle* begrifflich sowohl die Zellen dieser Elementarstufe als auch die bereits höher differenzierten, aber noch immer wandlungsfähigen, retikulären und reticuloendothelialen Zellen, die sogenannten Uferzellen der blutbildenden Organe umfaßt.

Kaninchen 74 (einjährig, Gewicht 2700g) mit *arteigenem Herzextraktlipoid* und *Schweineserum* nach Vorschrift von *H. Sachs* immunisiert.

Tier bekam in steigenden Mengen jeden dritten Tag Abdunstungsrückstand von 4 ccm alkoholischen Kaninchenherzextraktes, aufgenommen in 5 ccm zehnfach mit 0,9 proz. Kochsalzlösung verdünnten keimfreien Schweineserum, ohne Zusatz eines Konserverungsmittels wie Phenol o. dgl. in Blutadern eingespritzt. Die für die Serologie der Syphilis gebräuchlichen Lipoidflockungsreaktionen, *Wa.R.*, *Meinicke-Reaktion* (D.M. und M.T.R.) und *Müller-Ballungsreaktion* (M.B.R.), anfangs und nach der zweiten Einspritzung *negativ*, nach der fünften *positiv*. Dann weitere vier Einspritzungen. Die Seroreaktionen weiterhin hoch positiv,

somit nach *H. Sachs* das Vorhandensein von Lipoidantikörpern anzeigen*. Ver-suchstier 8 Tage nach Abschluß der Immunisierung durch Nackenschlag getötet.

Befunde der mikroskopischen Untersuchung der Leberpräparate.

Schwache Vergrößerung: Gegenüber dem histologischen Bilde der normalen Kaninchenleber (Abb. 1) sofort in die Augen fallend reichliche Vermehrung einzeln liegender und in Häufchen gruppierter basophiler Rundzellen (Abb. 2).

Mittelstarke Vergrößerung: In den Lebercapillaren zahlreiche Rundzellen von unregelmäßiger Gestalt, meist bedeutend größer als Lymphocyten, die bei *Immersionsbetrachtung* verschiedene Zellformen unterscheiden lassen: Zahlreiche

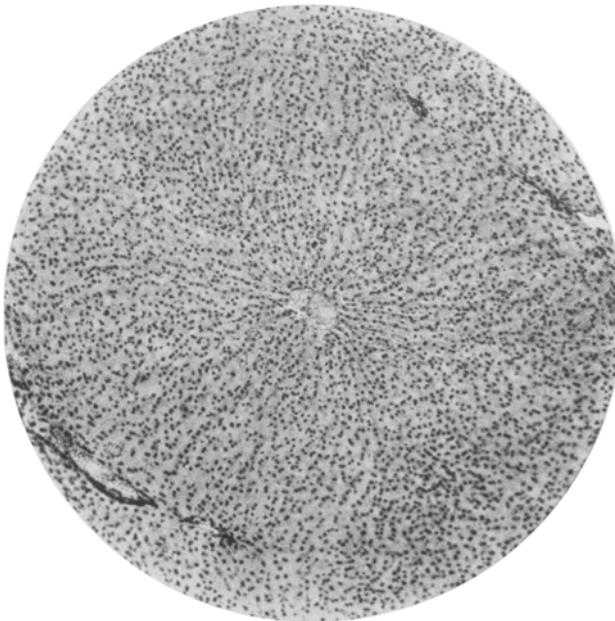


Abb. 1. *Normale Kaninchenleber.* Lichtbild Zeiss Ap. 16 mm Comp. Ok. 4. Auszuglänge 15 cm.
Vergr. 120fach.

mittelgroße und große rundliche, oft aber auch unregelmäßig gestaltete Zellen mit reichlichem, stark *basophilen*, im allgemeinen eng an den Kern anschließenden Zelleib, weiterhin als *große basophile Rundzellen* (b. Rz.) bezeichnet. Nur in einzelnen Exemplaren schmale, sichelförmige oder mehr rundliche tröpfchenartige, juxta-nucleäre Aufhellung aufweisend (siehe Abb. 3 u. 4).

Kerne zentral aber auch exzentrisch gelagert, in den mittelgroßen Zellen von dichtestem Chromatingefüge, ohne erkennbare Netzstruktur, in den größeren dagegen mit deutlicher, in einzelnen Exemplaren sehr beträchtlicher Auflockerung des Kernchromatins und Einlagerung kernkörperchenartiger Klümmpchen. Kern-

* Es würde den Rahmen des im vorliegenden behandelten Themas überschreiten, die immunbiologischen Schlußfolgerungen von *H. Sachs* hier ausführlicher zu besprechen. Ich beabsichtige aber, auf diesen Fragenkomplex noch in anderem Zusammenhange zurückzukommen.

schwellung hier und da so beträchtlich, daß die betreffenden Zellen fast im ganzen vom Kern erfüllt erscheinen. Kerne dann nur von einem schmalen Leib umgeben. Hier und da doppelkernige Formen im Zustande der amitotischen Kernteilung (Abb. 4, *Am.*). Einzelne basophile Zellen mit uni- und bipolar angeordneten, spindeligen Protoplasmafortsätzen (Abb. 4 *Fz. a, Fz. b*), anscheinend Übergangsformen, aus den retikulären Wandhistiozyten der Lebercapillaren abstammend.

Als seltenere Formen auffällig große Zellen, *Makrohistiocyten* (Abb. 4 *M.H.*), Zellen von sehr beträchtlicher Größe, meist umfänglichem, violett gefärbtem Protoplasmaleibe. Schwellung der stark aufgelockerten, zahlreich nucleolen-

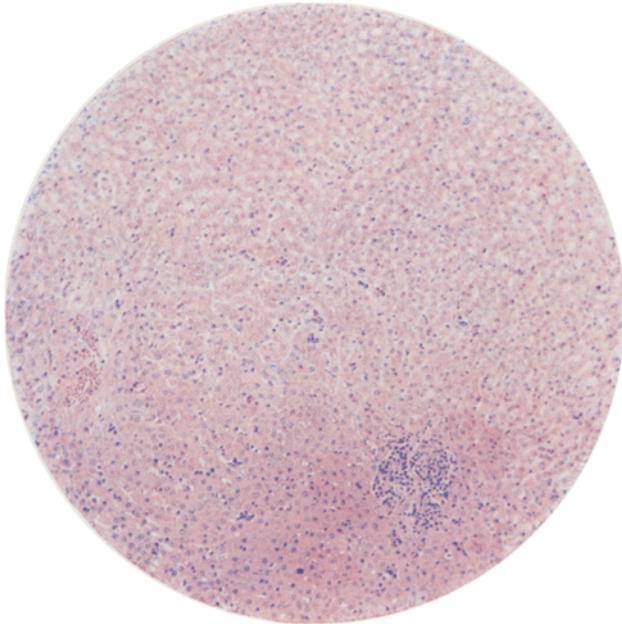


Abb. 2. Leber des gegen Herzextrakt immunisierten Kaninchens Nr. 74. Agfa-Farbenlichtbild.
Vergr. 120fach.

ähnlichen Klümpchen und Krümchen enthaltenden, fast farblose Inseln einschließenden Kerne und *histiocytäre Riesenzellen* (Rs.Z.) mit etwas geringerer Basophilie des Plasmas und mehreren teilweise zusammenhängenden, kranzartig angeordneten Kernen. Im aufgelockerten Kernchromatin nucleolenartige Klümpchen eingelagert. Stellenweise syncytiale Bildungen, weil Grenzen von 3—4 benachbarten Zellen nicht wahrnehmbar (Abb. 3 *Zs.*). Kupffersche Sternzellen spärlich, anscheinend von den beschriebenen Zellen vielfach ersetzt. In der Umgebung zusammengefallener, innerhalb des Leberparenchyms gelegener Capillaren, sowie kleinster und größerer Gefäße und Gallengänge im Bereiche der periportalen Bindegewebsverzweigungen umfänglichere Zellhäufchen. Die Untersuchung dieser zellig durchsetzten Gewebsbezirke mit starker Vergrößerung ergibt: Innerhalb von in Zügen angeordneten Bindegewebszellen (Fibroblasten und Fibrocyten) zahlreiche größere und große, runde oder unregelmäßig gestaltete, teilweise in Fortsätze auslaufende, stark basophile Zellen mit zentral oder

exzentrisch gelegenen, verschieden stark aufgelockerten Kernen. Daneben auch Makrohistiocyten (M.H.) und einzelne megakaryocytenähnliche Zellbildungen. Diese periadventitiellen Zellanhäufungen erstrecken sich zusammenhängend in die zwischen den benachbarten Leberzellbalken gelegenen Capillarräume hinein und erfüllen sie.

Der Vergleich von Abb. 5 mit Abb. 6 läßt in anschaulicher Weise die Entstehung der großen basophilen Rundzellen aus den unveränderten

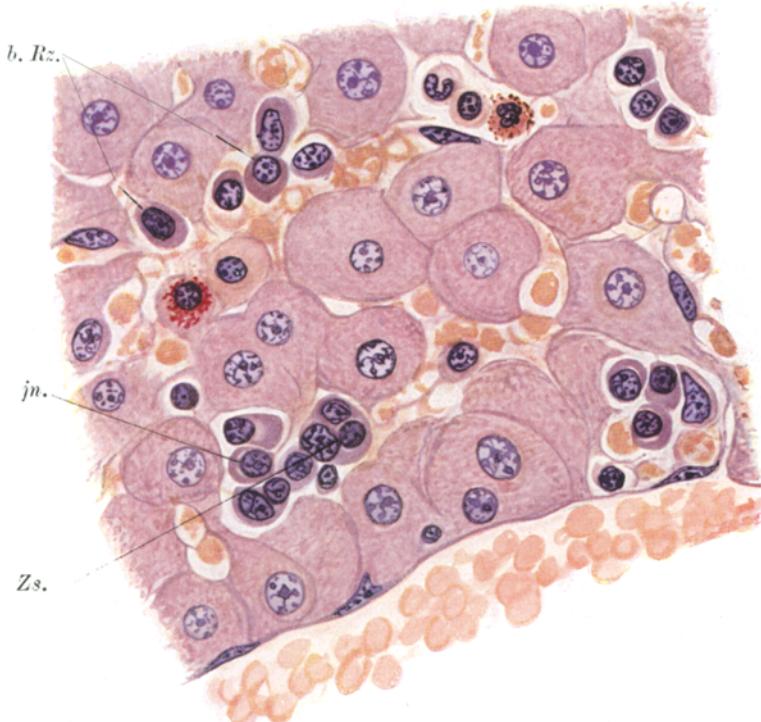


Abb. 3. Anhäufung von basophilen Rundzellen in den Lebercapillaren. Optik Zeiss. Imm. Vergr. 925fach. b. Rz. = große basophile Rundzelle; jn. = b. Rz. mit justanuclearer Aufhellung; Zs. = Zellsyneytum.

periadventitiellen interfibrillären Histiocyten erkennen, wie sie sich in der Leber des Normaltieres finden.

Innerhalb der Blutgefäße zahlreiche rote Blutzellen, sehr spärliche Lymphocyten, pseudoeosinophile Leukocyten und vereinzelt freiliegende Sternzellen (Endocyten). Übereinstimmend mit den aus dem Blute der Ohrvene vor Beginn und nach Abschluß der Immunisierung erhobenen hämatologischen Befunden nirgends eine Vermehrung von Leukocyten oder Monocytien nachweisbar.

In Gefrierschnitten die histiocytären Reizzellen durchwegs negative Oxydasereaktion und negative Sudanfärbung ergebend.

Kaninchen 86, einjährig, Gewicht 2800 g, in gestaffelten Mengen eines mit Kochsalzlösung auf das zehnfache verdünnten Schweineserums immunisiert.

Jeden dritten Tag eine Einspritzung von 0,5 ccm keimfreien Schweineserums in 5 ccm 0,9 proz. Kochsalzlösung ohne Zusatz eines Konservierungsmittels wie Phenol oder dgl. in Blutadern. Neun Einspritzungen. Acht Tage nach der

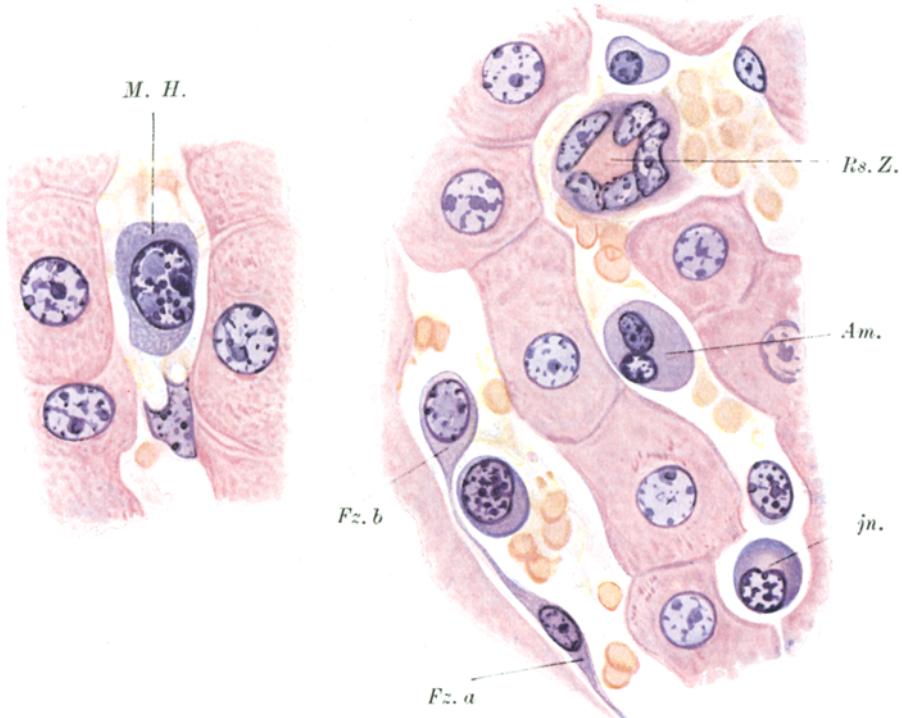


Abb. 4. Einzelheitsbild intracapillär liegender Zellen. Optik Zeiss, homog. Imm. $\frac{1}{12}$, Apertur 1,3. Ok. 5. Vergr. 1300fach. M.H. = Makro-Histiocyt; jn., Am. = große basophile Rundzellen mit juxtanuklearer Aufhellungszone, bzw. mit amitotischer Kernteilung; Rs.Z. = histiocytäre Riesenzelle; Fz.a = retikuläre Fortsatzzelle; Fz.b = große basophile Rundzelle mit Fortsatz.

letzten Einspritzung Tötung durch Nackenschlag. Präcipitationsreaktion gegen Schweineserum bis 1:35000. Komplementbindungsreaktion nach Bordet-Gengou reichliches Vorhandensein von Schweineserumantikörpern anzeigen.

Befund der mikroskopischen Untersuchung der Leberpräparate.

Schwache Vergrößerung: Deutlich erkennbare Zunahme der periadventitiell gelegenen Rundzellen. Außerdem innerhalb der Lebercapillaren neben zahlreichen unveränderten spindeligen, keil-, birn-, lanzett- und pyramidenförmigen Gefäßwandhistiocyten (Kupfferschen Sternzellen) in Reihen und Häufchen gelagerte Rundzellen, die bei

Immersionsbetrachtung durch ihre Größe, die Basophilie und verhältnismäßige Mächtigkeit ihres Zelleibes und durch die Chromatinauflockerung der vielfach exzentrisch, aber auch zentral gelegenen mäßig geschwellten Kerne gekennzeichnet erscheinen. Daneben auch Zellformen mit sehr beträchtlicher Kernschwellung. Die Zellen nur in geringer Zahl mit uni-, bipolar und vieleckig angeordneten Protoplasmaausläufern versehen, der Mehrzahl nach fortsatzlos. Die unveränder-

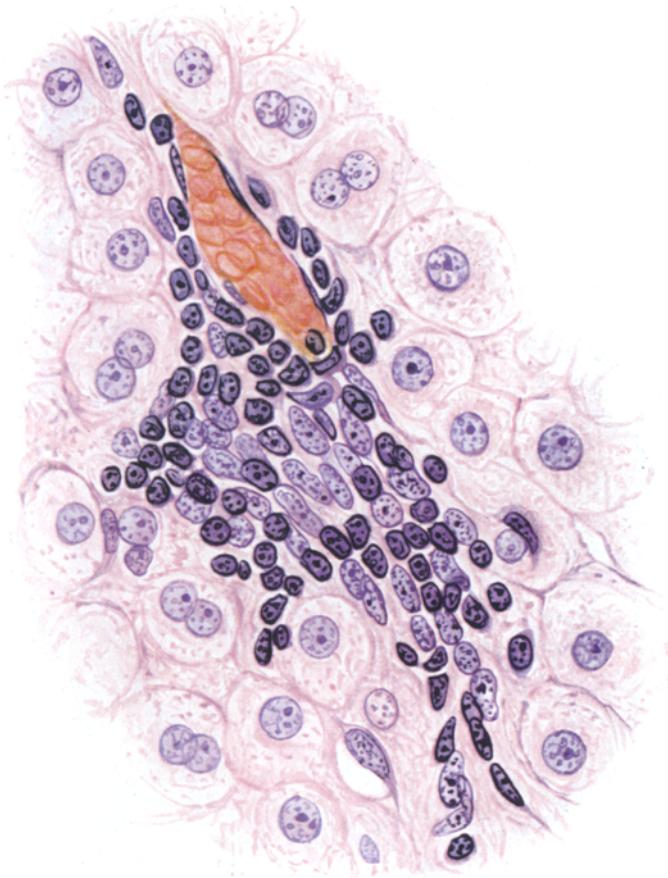


Abb. 5. Zusammensetzung periadventitieller Zellhäufchen in der Leber des Normaltieres.
Zeiss-Trockensystem. Vergr. 630fach.

ten Sternzellen dagegen durchwegs Fortsätze besitzend. Zellhäufchen aus 3—4 und mehr enge aneinanderliegenden, das Capillarlumen vollständig ausfüllenden Einzelzellen bestehend. Besonders auffällig das Auftreten *eingranulierter pseudo-eosinophiler, plasmareicher Monocyt* (E.M.) von derselben Größe, Form und Kernstruktur wie die beschriebenen größeren, *basophilen Rundzellen*. Der Zellleib bisweilen konvergent in Fortsätze auslaufend, vermittels dieser mit den retikulären Gitterfasern in Zusammenhang stehend. Die Zellen liegen vielfach innerhalb sinusartiger Ausbuchtungen erweiterter intratrabeculärer Capillaren.

Im Bereich der periportalen Bindegewebsverzweigungen und in der Umgebung von Gallenschläuchen und präcapillaren Gefäßen neben typischen Fibrocyten und Fibroblasten in Häufchen angeordnet große basophile Rundzellen, megakaryocytenähnliche Zellbildungen und Makrohistiocyten mit reichlichem Plasma und großen, chromatinarmen Kernen.

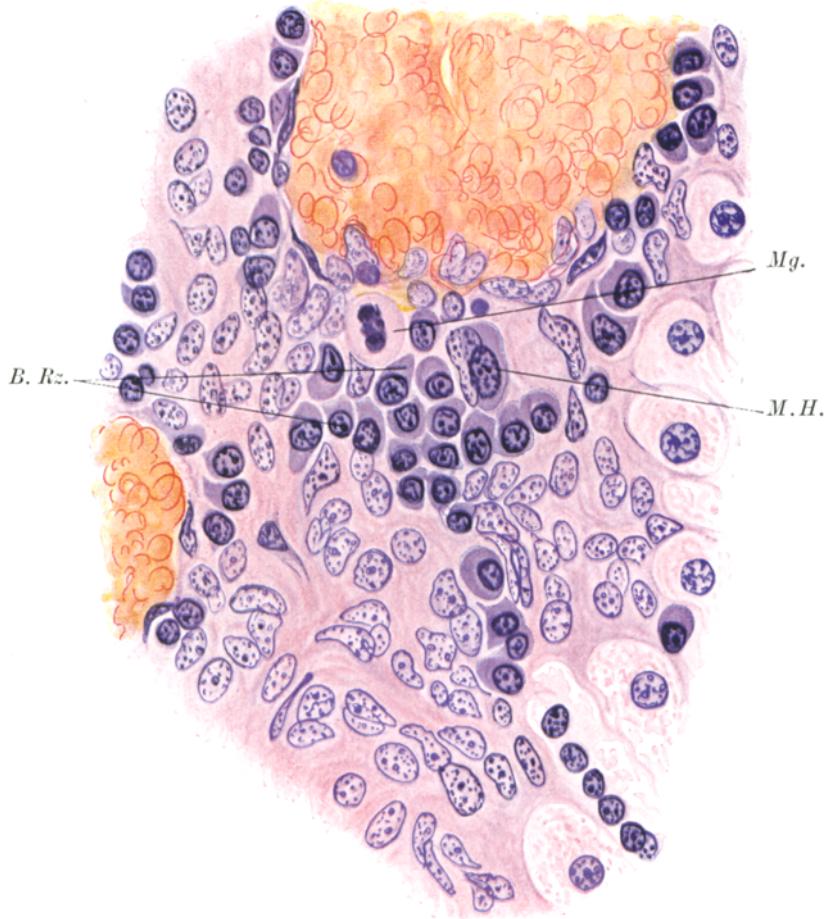


Abb. 6. Zusammensetzung periadventitieller Zellhäufchen in der Leber des Immunitärs. Zeiss-Trockensystem. Vergr. 630fach. B.Rz. = basophile Rundzellen; Mg. = megakaryocytenähnliche Zellform; M.H. = Makrohistiocyten.

Auch im Lumen der größeren Gefäße dieses Falles weder histiocytäre Reizzellen noch Leukocyten in größerer Menge (vgl. hierzu auch Tab. S. 107).

Im Gefrierschnitte die Histiocyten einschließlich der pseudoeosinophilen Formen durchaus negative Oxydasereaktion zeigend. Sudanfärbung sowohl der histiocytären als epithelialen Zellen gleichfalls negativ.

Kaninchen 60, einjährig, 3200g, in fünftägigen Intervallen mit steigenden Mengen *gewaschener Hammelblutkörperchen* behandelt.

Vier Einspritzungen sowohl in Bauchhöhle wie Blutadern und die fünfte nur in Blutadern. Acht Tage nach der letzten Einspritzung durch Nackenschlag getötet. Das Serum des Tieres hochwertiges *Hammelbluthämolsin* enthaltend (Titer 1:10000).

Befund der mikroskopischen Untersuchung der Leberpräparate.

Mittelstarke Vergrößerung: In den intertrabeculären Spalträumen neben zahlreichen unveränderten Gefäßwandhistiocyten (Kupfferschen Sternzellen) zahlreiche, teils einzeln, teils in Längsreihen sowie in Häufchen angeordnete größere und große basophile Rundzellen. Dieselben Zellformen auch in den periportalen Bindegewebsbezirken, periadventitiell und in der Umgebung der Gallenschläuche deutlich vermehrt, bei *Immersionsbetrachtung* sich sondernd in mitttelgroße basophile Rundzellen und besonders große eiförmige und ebenso große runde Zellen vom 4—7fachen Umfange eines kleinen Lymphocytens mit mittelständigen, deutlich strukturierten Kernen. Der bald stark violett gefärbte, bald auffällig blasse Zelleib enthält häufig größere und kleinere Vakuolen mit heller gefärbtem tropfigem Inhalte. Daneben ausgesprochene Makrohistiocyten, zu denen die eben erwähnten Zellformen den Übergang zu bilden scheinen, Riesenzellen von unregelmäßiger Gestalt mit mehreren größeren längsovoiden chromatinärmeren oder mit kleineren, kreisrunden chromatinreichen Kernen, megakaryoeytenähnlichen Zellformen und spärlich pseudoeosinophile Rundzellen.

In den Querschnitten größerer Blutgefäße reichlich Erythrocyten, Fibrin, vereinzelte Lymphocytens, pseudoeosinophile Leukocyten und spärliche der beschriebenen basophilen Zellen, einzeln und in Gruppen angeordnet.

In *Gefrierschnitten* die histiocytären Zellformen durchaus *negative Oxydasereaktion* zeigend.

Befund der mikroskopischen Untersuchung von Schnittpräparaten aus Lymphknoten.

In den weiten Maschen des Reticulums des Lymphsinus freie Lymphzellen und zahlreiche abnorm große, unregelmäßig gestaltete, meist einkernige, selten zweikernige, vielfach Vakuolen enthaltende basophile Rundzellen, hier und da durch Fortsätze mit dem Reticulum zusammenhängend. In vielen dieser Zellen einzelne, in manchen mehrere, 4—5 phagocytierte Erythrocyten befindlich,



Abb. 7. *Pseudoeosinophile Rund- und Fortsatzzellen.*
Optik Zeiss, homog. Imm. $\frac{1}{12}$. Apertur 1,3. Ok. 3.
Vergr. 925fach.

anscheinend Hammelblutkörperchen, da in den Lymphknoten der übrigen Immuntiere der Versuchsreihe Phagocytose von roten Blutzellen nicht feststellbar war. Ein ganz beträchtlicher Grad von *Aktivierung des mesenchymatischen Reticulumgewebes* der Lymphknoten sich darin äußernd, daß die überwiegende Mehrzahl der Zellen, einschließlich der innerhalb der Knötchen gelegenen, Plasma- und Kernschwellung sowie Vakuolenbildung bis zur Schaumstruktur aufweisen. Auch megakaryocytenähnliche Zellformen und Zellen mit Kernmitosen auffindbar.

Verbindung von Immunisierung mit Carminspeicherung.

Die elektive Speicherungsfähigkeit des reticuloendothelialen Apparates war Veranlassung, die zelligen Veränderungen in der Leber am immunisierten Tiere bei hinzugefügter Carminspeicherung der Untersuchung zu unterziehen. Vorerst mußten aber die Veränderungen der Leber bei einfacher Carminspeicherung festgestellt werden. — Technik des Speicherungsverfahrens bei *Kiyono*⁹ einzusehen. Die zu untersuchenden Gewebsstückchen formolfixiert, in Paraffin eingebettet, Schnittpräparate mit Hämatoxylin gefärbt.

Vergleichstier: Kaninchen Nr. 3 (einjährig, 2995g), *einfach carmin- gespeichert.*

Befund der mikroskopischen Untersuchung der Leberpräparate.

Schwache Vergrößerung: Deutliche Läppchenzeichnung mit strahlig gestellten carmingespeicherten Kupfferschen Sternzellen. Bei

Immersionsbetrachtung Leberzellen mit lockerstehenden Carminstäubchen beladen. Neben ungespeicherten Sternzellen solche mit Einlagerung dichter, verschieden großer rundlicher Carmingranula von kräftiger Färbung. Form dieser mit Fortsätzen versehenen Zellen sehr wechselnd, häufig unregelmäßig vieleckig. Im Lumen der Capillaren gelegentlich abgerundete Sternzellen mit Carminspeicherung. Einzel Lymphocyten und gelapptkernige Leukocyten (s. Abb. 8).

Hauptversuch: Kaninchen Nr. 29 (einjährig, 2850g) wie Kaninchen 74 mit *arteigenem Herzextraktlipoid* und *Schweineserum* immunisiert und dazu mit *Carmin gespeichert.*

Die serologischen Lipoidflockungsreaktionen (WaR., D.M. und M.T.R., M.B.R.) vor Beginn der Immunisierung *negativ*, nach der fünften Einspritzung dauernd *positiv*. Anschließend an die sechste, an den dieser Einspritzung folgenden 5 Tagen je 4—6 ccm Carmin in Blutadern. Immunisierung mit Lipoid + Schweineserum ungestörten Fortgang nehmend. Einen Tag nach der neunten, zeitlich mit der fünften Carmineinverleibung zusammenfallenden Immunisierungseinspritzung Tier von selbst eingegangen. *Obduktionsbefund:* Milz etwas vergrößert, von weicher, zerfließlicher Konsistenz, Leber ebenfalls weich, Blutungen im Bereich der Rumpfmuskulatur. Im Bauchraum reichlich Blutgerinnsel, keine Abscesse.

Befund der mikroskopischen Untersuchung der Leberpräparate.

Schwache Vergrößerung: Die strahlig angeordneten, carmingespeicherten Sternzellen innerhalb der intratrabekulären Lebercapillaren deutlich erkennbar.

Immersionsbetrachtung: In den Lebercapillaren reichlich vorhanden große, basophile, deutlich blau gefärbte Rundzellen, keine Spur von Carminspeicherung erkennen lassend. Kerne beträchtlich aufgelockert und vergrößert, zentral oder

exzentrisch gelegen. Daneben spindelförmige, bipolare Fortsatzzellen, ferner sichtlich geschwellte Rundzellen mit vieleckiger Verzweigung der Protoplasmaausläufer, zwei- und mehrkernig, gleichfalls keine Spur von Karminkörnelung zeigend. Die beträchtlich vergrößerten *Kupfferschen Sternzellen* als geschwänzte oder abgerundete plumpe Zellen, dagegen zum großen Teile reichliche Einlagerung dichter Carmingranula aufweisend (s. Abb. 9).

Befunde der mikroskopischen Untersuchung von Schnittpräparaten aus Normalmilz und Milz der Immuntiere (Kaninchen Nr. 74, 86, 60 und 29).

Normalmilz (Milz von nicht immunisierten Kaninchen).

Verhältnismäßig schwächliche Pulpae, zahlreiche Milzknötchen (Malpighische Körperchen) verschiedener Größe (s. Abb. 10).

Milz der Immuntiere. Kleine Knötchen fehlen. Anscheinend aufgegangen in der in breiteren Zügen angeordneten Milzpulpa.

Förmlich in die Augen springend *mächtig wuchernde Reaktionszentren* („Keimzentren“) der Milzknötchen mit stark vergrößerten hellen Zellen, beträchtliche Kernschwellung und Kernteilungen zeigend. Nach außen zu schmale, ringförmig angeordnete Randschicht von dunkel gefärbtem lymphoiden Gewebe und an diese angelagert Bindegewebsfasern in dichter konzentrischer Anordnung. Zwischen diesen zahlreiche längsovoide, plasmareiche Zellen, bei den carmingespeicherten Tieren reichlich Carminkörper enthaltend. Das lymphoide Gewebe der Milzknötchen der Immuntiere sowohl durch Druck der von außen hereindrängenden „aktivierten“ Reticulumzellen als auch durch die von innen nach außen wuchernden Zellen des Reaktionszentrums teilweise zum Schwunde gebracht (siehe Abb. 11). Beim dazu carmingespeicherten Immuntier Nr. 29 innerhalb der breiten Pulpastränge plump ovoide, schlankere und abgerundete Zellen mit dichtesten Carminkörnchen, um vieles zahlreicher und plasmareicher als beim einfach carmingespeicherten Vergleichstiere. Vereinzelte der gespeicherten Makrophagen außer Carminkörnchen reichlich Blutpigment und mäßig zahlreiche Formalinniederschläge enthaltend.

Bei dieser Gelegenheit sei auf den vor kurzem veröffentlichten Nachweis derartiger Formalinniederschläge als Formalin-Eiweißverbindungen durch *Bieling*

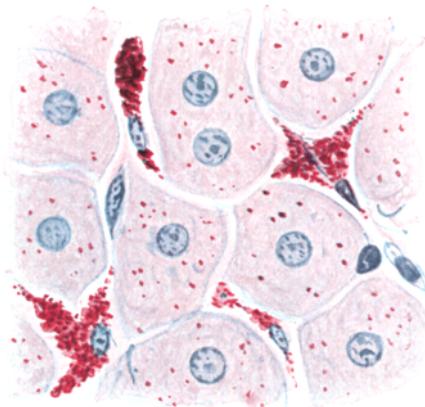


Abb. 8. Einfach carmingespeicherte Leber. Vergr. 925fach.

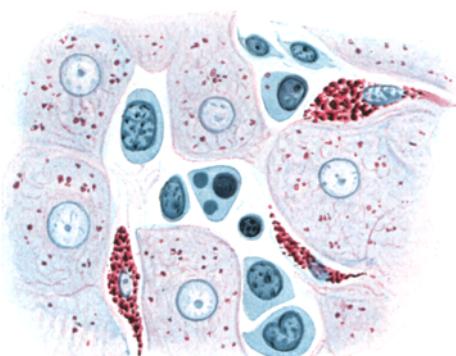


Abb. 9. Leber des Extrakt-Lipoidimmuntieres Nr. 29 mit addierter Carminspeicherung. Vergr. 925fach.

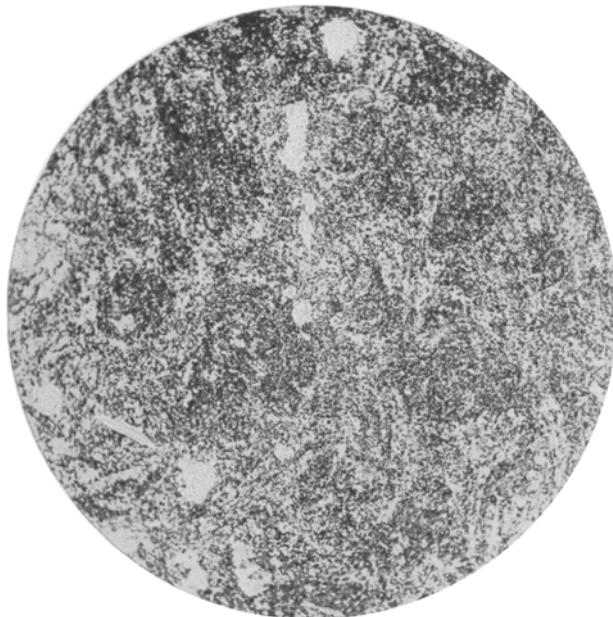


Abb. 10. *Normale Kaninchenmilz.* Lichtbild. Vergr. 120fach.

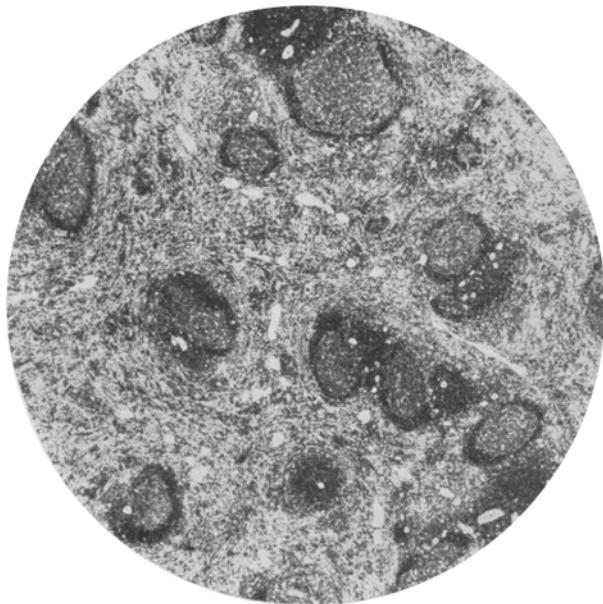


Abb. 11. *Milz des gegen arteigenes Herzextraktlipoid immunisierten Kaninchens Nr. 74.* Lichtbild.
Vergr. 120fach.

und *Schwarz*¹⁰ hingewiesen, nachdem schon früher *Hueck* vermutet hatte, daß die in vielen Präparaten aus formalinfixiertem Materiale so lästig wirkenden, als Präparationsfehler angesehenen Niederschläge auf den in das Gewebe ausgetretenen Blutfarbstoff zurückzuführen sind.

Nebenniere des einfach carmingespeicherten Kaninchens (Vergleichstier Nr. 3) und des Extraktlipoidimmuntieres (Nr. 29) mit hinzugefügter Carminspeicherung.

An der Grenze zwischen Rinde und Mark tangential eingestreute Züge histiocytärer Zellen und einzelne Gruppen von Rundzellen. Die Histiocyten bei dem carmingespeicherten Immuntier Nr. 29 ausgesprochen stärker carmingespeichert als bei Tier Nr. 3. In den Lichtungen der kleinsten Gefäße dieses Bereiches frei-liegende längsovoide und rundlich gestaltete, carmingespeicherte Histiocyten.

Negatives Verhalten der retikulären Zwischengewebshistiozyten und der Blutgefäßendothelien der Lunge.

Durchmusterung der Schnittpräparate von Lunge sämtlicher Immuntiere: Weder die retikulären Histiocyten des Zwischengewebes noch das Endothel der Blutgefäße eine Wucherung oder irgend andersartige Reaktion aufweisend. Zustand dieser Zellen vielmehr vollkommen unverändert.

Die Abscheidung eisenhaltigen Materials in Milz und Leber.

Turnbull-Blaureaktion: Milz: Reichlich gelöstes Eisen, das Gewebe hell- und dunkelblau färbend und diffus durchtränkend. Außerdem vorwiegend extrazellulär gelegene amorphe Niederschläge. Eisenspeicherung in den Reticulumzellen der Milz nicht mit Sicherheit nachweisbar.

In der *Leber* sämtlicher untersuchten Tiere, und zwar in ihrem bindegewebigen Anteile als belangloser Befund ganz vereinzelte Hämosiderinkörnchen.

Knochenmark.

Von der ausführlichen Wiedergabe der Knochenmarkbefunde in Schnittpräparaten wurde derzeit Abstand genommen. Vorderhand nur so viel, daß auch im Knochenmark der Immuntiere eine lebhafte Reticulumzellenwucherung mit Auftreten vermehrter pseudoeosinophiler Monocyten in Erscheinung tritt. In weiterer Verfolgung der eingeschlagenen Arbeitsrichtung wird beabsichtigt, die Untersuchung des Knochenmarks an geeignet vorbehandeltem Materiale in den Kreis der Beobachtungen einzubeziehen.

Zusammenfassung der Befunde.

Es findet zunächst in der *Leber* sämtlicher untersuchter Immuntiere innerhalb der intertrabeculären Lebercapillaren und im Bereich der die kleinsten Gefäße und Gallengänge umscheidenden Zellanhäufungen, sowie im retikulären Anteil des Zwischengewebes der periportalen Felder — hier wieder besonders periadventitiell und in der Umgebung der Gallengangsverzweigungen — eine sehr lebhafte Zellwucherung statt. Es handelt sich wesentlich um ganz bestimmte Zelltypen, die an diesen Wucherungsvorgängen, dem Auftreten zahlreicher einzeln gelagerter Reizzellen und der Bildung kleinerer und umfangreicherer Reizzellenherde beteiligt sind. Unter diesen neugebildeten Reizzellen seien folgende Typen aufgezählt:

1. Die als *große basophile Rundzellen* (B. Rz.) beschriebenen Zellformen. Sie beherrschen das Gewebsbild sämtlicher Präparate und liegen,

gekennzeichnet durch ihre Gestalt, die ausgesprochene Basophilie (Dunkelviolettfärbung) ihres Leibes, die Chromatinauflockerung ihrer zentral und exzentrisch gelegenen geschwellten Kerne, einzeln und in Reihen innerhalb der Lebercapillaren und bilden vielfach den Hauptbestand der in allen Fällen vorhandenen intracapillaren und periadventitiellen Rundzellenherde. Besonders große Rundzellen mit etwas schwächerer Basophilie und Vakuolisierung des Protoplasmas sind für das Hammelbluthämolsintier charakteristisch.

2. Der als *Makrohistiocyt* beschriebene Typus (M.H.) Sie kommen vereinzelt in allen Fällen vor. Mannigfache Übergangsformen zwischen großen Rundzellen und Makrohistiocytten.

3. *Histiocytäre Riesenzellen* (Rs.Z.). Vereinzelt in der Leber des Herzextraktlipoidtieres Nr. 74 und des Hammelbluthämolsinkaninchens Nr. 60).

4. *Pseudoeosinophile Monocyten* (E. M.). Zellen, in Form, Größe und Kernbeschaffenheit den großen basophilen Rundzellen entsprechend, aber mit Einlagerung reichlicher zarter, pseudoeosinophiler Körner im Zelleib. (Sehr reichlich in der Leber des mit Schweineserum immunisierten Kaninchens, spärlich auch bei den übrigen Immuntieren.)

5. *Megakaryocytenähnliche Zellen* verschiedener Größe, meist mit rötlich-violettem Leib und gefransten, zerklüfteten, höchstgradig pyknotischen Kernen. (Vereinzelt bei allen Fällen.)

Die

Deutung der Zellbefunde

ist gewiß keine leichte. Vor allem müssen wir uns klar werden, daß wir über keine unbedingt sicheren Beweismittel für die Richtigkeit unserer theoretischen Annahmen und Schlüsse verfügen. Immerhin läßt sich bei Vorsicht und unter Betonung der gebotenen Zurückhaltung ein Standpunkt entwickeln, der durch die vorhandenen Befunde weitgehend gestützt erscheint.

Die Zellstruktur der als Makrohistiocytten und histiocytäre Riesenzellen beschriebenen Zelltypen ergibt an sich die Berechtigung zur Annahme der histiocytären Abstammung dieser Zellformen. Bezuglich der großen basophilen Rundzellen liegt die Annahme der histiocytären Abstammung aus den im folgenden zu erörternden Gründen gleichfalls nahe.

Bei einer gewissen Ähnlichkeit mit Plasmazellen bestehen offenkundige Unterschiede zwischen beiden Zellformen.

Unsere Rundzellen zeigen sehr wechselvolle Größe und Gestalt. Es gibt kleinere, mittelgroße und alle Zwischenformen bis zu auffallend großen rundlichen, aber auch sehr unregelmäßig gestalteten, vielfach in Protoplasmafortsätze auslaufenden Zellen. Der sich mit Hämatoxylin-Eosin tief bläulichviolett, mit Methylgrünpyronin düsterrot färbende, meist, aber nicht ausschließlich, reich entwickelte Zelleib zeigt stärkste

Basophilie, hier und da kleine Vakuolen, nur in einzelnen Exemplaren einen um den Kern gelegenen Hof. Die Kerne liegen exzentrisch, aber vielfach auch zentral und wechseln, was Form und Bau anlangt in beträchtlichem Maße. Neben kleinen, eiförmigen, sehr chromatinreichen Kernen ohne erkennbaren Netzbau finden sich *mittelpfropf* und *große geblähte* Kerne mit stärkster Auflockerung des Chromatins, welche die Zelle fast vollständig einnehmen und nur einen schmalen Protoplasmasaum freilassen. Die Kerne enthalten sämtlich reichliche Einlagerung unregelmäßig angeordneter nucleolenartiger Chromatinverdichtungen und Klümpchen. Der sog. Radspeicherungsbau des Kernchromatins fehlt im allgemeinen vollkommen und ist nur in ganz vereinzelten Exemplaren vorhanden.

In Vergleichspräparaten, die aus einer entzündlichen Epulis des Zahnfleisches angefertigt worden waren, erwiesen sich die Plasmazellen entsprechend der klassischen Beschreibung *Schaffers*¹¹ als fortsatzlose Zellen von gleichmäßig rundlicher bzw. vieleckiger Gestalt mit durchwegs stark exzentrischer Lagerung der kleinen mit juxtanuclearem Hof versehenen Kerne und typischem Radbau des Kernchromatins. Bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin ergibt sich in dem mehr rötlich-violetten Farbtone der stets reichlich entwickelten Leibessubstanz der Plasmazellen ein deutlicher Gegensatz zu der tief bläulichvioletten Färbung der basophilen Rundzellen, während der Leib der Plasmazellen im Methylgrünpyronin-präparate im Vergleich zu dem düsteren Rot der Rundzellen hellrot aufleuchtet.

Der Streit um die *Abstammung der Plasmazellen* ist noch immer nicht endgültig entschieden. *Unnas* Ansicht, der den *Waldeyerschen* Plasmazellenbegriff enger umgrenzte und die Plasmazellen aus Fibroblasten hervorgehen ließ, hat sich als unhaltbar erwiesen. Aber auch die Auffassung der hämatogenen Natur der Plasmazellen als Blutlymphocyten seines Gegners *Marschalko* war nicht zutreffend. Die von *R. Paltau* vertretene Ansicht, daß sich die leukocytoiden Zellen des Bindegewebes unter der Einwirkung einer spezifischen Schädlichkeit in Plasmazellen umwandeln können, leitet zu einem Standpunkt über, wie ihn neuerdings *Paunz* an der Hand seiner Beobachtungen über Rundzellenherde der Nebennierenrinde einnimmt, indem er sie aus Reticulumzellen des Bindegewebes abstammen läßt. *Marchand*¹² faßt den gegenwärtigen Stand der Lage der Abstammung der Plasmazellen dahin zusammen, daß sie lymphocytärer Herkunft sind, daß sie aber insofern doch als histioide Zellen anzusehen sind, als sich die mesenchymatischen indifferenten Bindegewebszellen, z. B. die Adventitiazellen (vgl. hierzu auch *Teratti*) unter Reizwirkung zu lymphoiden Rundzellen und diese weiterhin zu Plasmazellen zu differenzieren vermögen.

Wenn man sich an die von *Schaffer*¹¹ und *Sternberg*¹³ erhobene eindringliche Weisung hält, streng nur jene Zellformen als Plasmazellen zu bezeichnen, die der *Schafferschen* Schilderung dieser Zellformen entsprechen; einer Weisung, der sich später auch *Kuczynski*¹⁴ anschließt,

der davor warnt, auf Grund wechselnder Basophilie den Plasmazellbegriff zu verwaschen, so muß der Gedanke der Gleichstellung der in Rede stehenden Zellen mit Plasmazellen fallen gelassen werden. Die Basophilie ist vielmehr ein sehr allgemeines Merkmal jeder in Neubildung begriffenen Zellform, wie des Myeloblasten, des Lymphoblasten, der Plasmazelle und der histiocytären Reizzelle. Nach erreichter Zellreife stellen aber, wie gelegentlich auch *Kuczynski* hervorhebt, der Lymphocyt, die lymphocytäre Plasmazelle und der Histiocyt sehr verschiedene Gebilde des entwickelten Mesenchyms dar.

Es ergibt sich nun die Frage nach

Ort der Entstehung und Abstammung der großen basophilen Rundzellen in der Leber.

Da gibt es nun verschiedene Möglichkeiten. Es könnte sich zunächst um Zellen handeln, die von den *Histiocyten* der Leber ihren Ausgangspunkt genommen haben, und zwar kämen sowohl die *Kupfferschen Sternzellen* als auch die periadventitiellen und interfibrillären — einschließlich der rings um die Gallengänge gelegenen Rundzellen — des bindegewebigen Gerüstes der Leber in Betracht, von wo aus auch eine Einwanderung in die Lebercapillaren denkbar wäre. Eine zweite Möglichkeit wäre die *Einschwemmung aus anderen Organen*, der Milz, Lymphknoten oder das Knochenmarks usw. *auf dem Blutwege*. Gegen diese Annahme läßt sich zunächst anführen, daß sich in diesem Falle die Vermehrung der erwähnten Rundzellen auch in den Blutgefäßquerschnitten im Schnittpräparate nachweisen lassen müßte, da ja die Zellen durch das umlaufende Blut der Leber zugeführt werden müßten. Dies ist aber, wie mehrfach im Texte hervorgehoben wurde nicht der Fall (vgl. Abb. 3, 4 und 6).

Im selben Sinne verwertbar sind auch die Ergebnisse der Untersuchungen des Blutes aus der Ohrvene. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich ist, kann von einer irgendwie namhaften Vermehrung kernhaltiger weißer Blutzellen keine Rede sein. Bei der geradezu außergewöhnlichen Anzahl der neugebildeten Reizzellen müßte aber wohl ein beträchtlicher Grad von Leukocytose nachzuweisen sein, wenn an eine Einschwemmung der Gebilde auf dem Blutwege zu denken wäre. Die von mir nachgewiesenen Schwankungen der Leukocytenzahl vor Beginn und nach Abschluß der Immunisierung bewegen sich durchaus in den Breiten normaler Schwankungen am nicht vorbehandelten Tier. (Vergleiche die Angaben bei *C. Klieneberger* Hb. = 63—89 %, R = 4 330 000—6 380 000, W = 3,450—12,050¹⁵.)

Dagegen gibt es eine Reihe von Umständen, die auf die *Abstammung aus Reticulumzellen* bzw. *Kupfferschen Sternzellen* hinzudeuten scheinen. Man findet z. B. nebeneinanderliegend eine bipolare schmächtige Zell-

Hämoglobingehalt und Blutkörperchenzahlen im Ohrvenenblut.

| | Kaninchen 74 | | Kaninchen 86 | | Kaninchen 60 | |
|------------------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|--|
| | Vor Beginn der Immunisierung | 8 Tage nach Abschluß der Immunisierung | Vor Beginn der Immunisierung | 8 Tage nach Abschluß der Immunisierung | Vor Beginn der Immunisierung | 8 Tage nach Abschluß der Immunisierung |
| Hämoglobingehalt nach <i>Sahli</i> | 83,3% | 90% | 85% | 80% | 90% | 90% |
| Zahl der roten Blutkörperchen | 4 500 000 | 5 000 000 | 6 500 000 | 5 500 000 | 6 000 000 | 5 700 000 |
| Gesamtzahl der Leukocyten | 11 000 | 13 000 | 11 000 | 13 000 | 7 800 | 5 000 |

form, die ganz eindeutig als von der Wand gelöste *Kupffersche Sternzelle* anzusprechen ist, eine unipolare Zelle mit bereits beträchtlicher Abrundung und Schwellung der Leibessubstanz sowie des Kernes, eine große basophile Rundzelle mit gedunsemem, chromatinreichere Klümpchen aufweisenden Kern, dessen Gestalt und Bau mit der der benachbarten Zellen weitgehende Ähnlichkeit aufweist (vgl. Abb. 4).

Der auffällige Befund, daß die neugebildeten Rundzellen nach der auf das Immunisierungsverfahren aufgepropften Carminspeicherung keinerlei, in ganz vereinzelten Exemplaren höchstens allerspärlichste Aufnahme von Carminkörnern zeigen, während die *Kupfferschen Sternzellen* normale Speicherung aufweisen (vgl. Abb. 10), ist keinesfalls gegen die Auffassung der Abstammung dieser Zellen aus den Sternzellen zu verwerten, sondern stellt vielmehr einen Beweis für den tiefgehenden Umbau der Leibessubstanz dieser Zellen im Sinne einer höheren Differenzierung dar, mit der die Speicherungsfähigkeit erlischt, während die Zellen die Eigenschaft erworben haben, andere lebenswichtige Funktionen auszuführen.

Jedesfalls zeigen aber diese Speicherungsbefunde an Sternzellen, Reticulumzellen und Sinusendothelien der Milz (vgl. die Beschreibung der Befunde von Kaninchen 29), daß die gestaffelte Einverleibung von flüssigen Eiweißkolloiden oder von Suspensionen nicht vermehrungsfähigen Zellmaterials beim *Kaninchen* keineswegs zur Lähmung des histiocytären Apparates in Leber und Milz, sondern im Gegenteile zu einer Aktivierung der bezüglichen Zellen Anlaß gegeben hat, im Gegensatze zu den Ergebnissen an der *Ratte* von Paschkis¹⁶, der nachgewiesen hat, daß man durch Vorbehandlung mit Bakterienemulsionen bei diesem Versuchstiere eine Blockade der Milzendothelien durchführen könne.

Als geradezu beweisend für die *autochthone Entstehung* der in Rede stehenden Zellen erscheinen die besonders lehrreichen Abb. 4 und 5, aus denen ersichtlich ist, daß die *Reizzellen* im *periadventitiellen Bindegewebbereiche*, inmitten von in Zügen angeordneten Fibrocyten und

Fibroblasten, von den ganz entsprechend gelagerten, dunkel gefärbten rundlichen und eiförmigen Zellen der Normalleber des Kaninchens abstammen, deren eigenartige Kernstruktur diese Zellen bei starker Vergrößerung mit Sicherheit als interfibrilläre Bindegewebshistiozyten erscheinen läßt. Eine Einwanderung der großen basophilen Rundzellen durch Einschwemmung auf dem Blutwege kann bei der Topographie dieses Gewebsbereiches wohl kaum in Frage kommen. Eher wäre anzunehmen, daß von diesen Zellkomplexen aus, die unmittelbar im Randgebiete der mit antigenen Reizstoffen beladenen Blutmassen liegen und daher der Wirkung dieser Reizstoffe stark ausgesetzt sind, die neugebildeten Zellen in die Lebercapillaren einwandern könnten. Die Annahme des angedeuteten Weges der Einwanderung aus dem periadventitiellen Zellager in die Lebercapillaren scheint insbesondere für die Makrohistiozyten und histiocytären Riesenzellen naheliegend, um so mehr als sich in diesen Zellansammlungen makro-histocytäre Zellformen auffinden lassen. Aber auch die Entstehungsmöglichkeit derartiger Zellformen aus *Kupfferschen Sternzellen* ist von einem ähnlichen Gesichtspunkte zu beurteilen; nimmt doch *Aschoff* an, daß diese Zellen als histocytäre Gebilde von außen der Wand der Lebercapillaren anliegen, also den periadventitiellen Histiocyten sehr nahe stehen. „Sie müssen“, sagt er, „sehr leicht ein Teil der Wand selbst werden können“, während sie andererseits mit den intercellulären Spalträumen der Leberzellen, den Gallencapillaren, sowie mit den die Capillarwand bildenden Gitterfasern in enger Beziehung stehen, weil diese wahrscheinlich von ihnen abstammen. Danach wäre die Auffassung ganz gut möglich, daß die Sternzellen gewissermaßen als periadventitielle Histiocyten der Lebercapillaren eine niedrigere Entwicklungsstufe darstellen, von der aus sie sich sowohl zu Endothelzellen der Lebercapillaren, im Falle einer proliferativen Reizaktivierung aber auch zu den geschilderten Reizzelltypen differenzieren könnten.

Im Gegensatze, zu der erwähnten Annahme *Aschoffs* steht die Ansicht von *K. W. Zimmermann*^{17 a} der seine Befunde an den innerhalb der Lebercapillaren befindlichen Fortsatzzellen dahin deutet, daß die vermittels ihrer Ausläufer im Lumen der Capillaren „frei schwabend aufgehängten“ als „*Endocyten*“ bezeichneten selbständigen Zellen, wohl den *Kupfferschen Sternzellen*, nicht aber den Capillarendothelien gleich seien.

Die theoretischen Erörterungen und die gewiß sehr beachtenswerten morphologischen Befunde *Zimmermanns* berühren in keiner Weise die durch die Arbeiten *Goldmanns*, *Aschoffs* und *Kiyonos* experimentell festgelegte Tatsache, daß die *Kupfferschen Sternzellen* als wesentlicher Bestandteil des R.E.S. dem histocytären Zelltypus angehören. Die von demselben Verfasser beschriebenen contractilen Pericyten^{17 b} haben mit

periadventitiellen Bindegewebszellen nichts gemein und stellen nach Gurwitsch bei Zimmermann^{17 b} und nach Zimmermann^{17 c} selbst eine eigene von diesen Zellen verschiedene Zellform dar.

Pseudoeosinophile Monocyten und megakaryocytenähnliche Zellen.

Wenn bisher die Klassifizierung und Herkunft der mittelgroßen und großen basophilen Rundzellen erörtert wurde, die wir als histiocytäre Reizzellen erkannt haben, so ergibt sich nunmehr die Notwendigkeit, die in den Leberpräparaten der Immuntiere gleichfalls auftretenden pseudoeosinophilen Monocyten und die megakaryocytenähnlichen Zellen in den Kreis unserer Betrachtungen zu ziehen. Insbesondere die pseudoeosinophilen Monocyten erwecken insofern größere Aufmerksamkeit, als sie trotz Überwiegens der basophilen Rundzellen einen immerhin bemerkenswerten Anteil der in der Leber auftretenden abnormen Zellen bei dem mit Schweineserum immunisierten Kaninchen bilden (vgl. Abb. 9), sich aber auch bei den übrigen Immuntieren vereinzelt vorfinden.

Es handelt sich dabei um allgemeine Gewebsreaktionen mit Auftreten pseudoeosinphiler Gebilde, etwa in dem Sinne *Edwin Goldmanns*, der die eosinophilen Gewebsreaktionen seinerzeit dahin deutete, daß sie „den Organismus gegen den Eintritt körperfremder, blutfremder und zelfremder Substanzen zu schützen“ hätten. Eine örtliche Reaktion, wie sie gelegentlich bei Coccidiose oder sonstigen parasitären Erkrankungen des Kaninchens vorkommen kann, kommt nicht in Betracht, da bei genauer Durchmusterung zahlreicher Schnittpräparate weder Cocciden noch sonstige Parasiten nachzuweisen sind, und da die pseudoeosinophilen Zellen nicht etwa in einzelnen umschriebenen Herden angeordnet, wie an Stelle etwa resorbierter Parasiten, sondern im ganzen Organe verbreitet sind.

Besonders hervorgehoben zu werden verdient, daß unter den pseudoeosinophilen Zellformen ähnlich wie unter den großen basophilen Rundzellen, Fortsatzzellen auftreten, und daß sie überdies durch den kennzeichnenden Bau der Kerne ihre nahe Beziehung zu diesen und zu den retikulären Gefäßwandzellen der Lebercapillaren vermuten lassen.

Es dürfte sich demnach um *ortsfremd entstandene Zelltypen* handeln, die unter der Einwirkung eines geeigneten antigenen Reizes aus unendifferenzierten histiocytären Zellen hervorgegangen, aber auf einer niedrigeren Entwicklungsstufe stehengeblieben sind. Die Differenzierungsrichtung im Sinne einer *myeloischen Metaplasie* ist gegeben, sie führt über die Stufe der jugendlichen basophilen oxydasennegativen Zellform, die als basophile Rundzelle in Erscheinung tritt, zu der der höher differenzierten myeloiden Form des pseudoeosinophilen, aber gleichfalls noch oxydasennegativen Monocyten. Ähnliche histiocytäre Gewebsreaktionen in der Leber mit Auftreten basophiler und rot ge-

körniger Zelltypen hat *Kuczynski* bei Infektionsversuchen mit Scharlachstreptokokken am Kaninchen beschrieben und sie als Abwehrreaktion gegen Toxine des Scharlachstreptokokkus aufgefaßt. Für eine etwaige Einschwemmung der Zellen auf dem Blutwege ergeben sich auch für diesen Zelltypus aus den früher erörterten Gründen keine Anhaltspunkte.

Die Entstehung der *megakaryocytenähnlichen* Formen, wie solche ganz vereinzelt auch in der Leber des nichtvorbehandelten Tieres anzutreffen sind, ist wohl ähnlich zu deuten. Eine entferntere Analogie zu den besprochenen Befunden bilden die Blutbildungsherde in der Leber bei angeborener Lues.

Die sehr beträchtliche Reticulumwucherung in Milz und Lymphknoten, sowie das Auftreten mächtiger *Reaktionszentren* („Keimzentren“) in den Malpighischen Körperchen der Milz ist gleichfalls als proliferative Reaktionserscheinung zu erklären. Der Kernbau der großen hellen Zellen dieser „Keimzentren“ mit ihren bläschenförmigen, Chromatin-klümpchen enthaltenden, vielfach Mitosen aufweisenden Kernen scheint es zu rechtfertigen, diese Zellen als undifferenzierte mesenchymatische Zellen dem Reticulumapparat der Milz zuzuzählen, wodurch *Hellmanns* Auffassung der *Keimzentren als Reaktionszentren* auch vom Standpunkte der zellpathologischen Bedeutung der histiocytären Zellen als Abwehrzellen im Kampfe gegen antigene Schädigungen aller Art eine neue Stütze erhalten würde.

In einer Veröffentlichung *Schermers* aus dem Jahre 1927²⁰, auf die ich erst jüngst nach Abschluß der im Vorliegenden mitgeteilten Untersuchungen aufmerksam gemacht wurde, und die ich in Anbetracht des mir weniger zugängigen tierärztlichen Schrifttums übersehen hatte, ist auf besondere Beteiligung der Reticuloendothelien der Leber bei der infektiösen Anämie des Pferdes in dem Sinne hingewiesen, daß sich diese Krankheit als Erkrankung des reticuloendothelialen Systems kennzeichnet. In der Leber käme es zu einer Vergrößerung der Sternzellen, zur Umwandlung derselben zu Eisen führenden Makrophagen, während die Milz Schwund der Knötchen bei hochgradiger Vermehrung der mononuclearen Pulpaelemente zeige. *Schermer* hat nun zur Stütze dieser Theorie, Kaninchen durch wiederholte parenterale Einverleibung mit unverdünnten artfremden Seren zu anämisieren versucht, darunter auch mit unverdünntem, phenolisiertem Schweineserum in Einzelgaben von 2—3 ccm und in einer Gesamtmenge bis zu 24 ccm. Er fand in den erweiterten Capillarräumen der Leber Nester von Zellen, die der Knochenmarksreihe angehören und zum größten Teil pseudoeosinophile Granula aufweisen. Sie sind oxydasepositiv. Bei der von mir angewendeten Technik der Immunisierung mit 10fach verdünntem Schweineserum in Einzelgaben von 0,5 ccm und einer Gesamtmenge von 4,5 ccm Serum findet sich auf der Höhe der durch Präcipitation und Komplementbindung nach *Bordet* und *Gengou* nachgewiesenen Immunität bei so gut wie vollkommenem Mangel von Hämösiderose und Oxydasereaktion keine Anzeichen einer beträchtlicheren Anämie. Auch im Ausstrichpräparat aus dem Blute der Ohrvene keinerlei Abweichung von der normalen Zusammensetzung des Kaninchenblutes. Die Zahlen, die *Schermer* als Beweis für die erzeugte Anämie bei Kaninchen anführt, liegen, was besonders bemerkbar werden

muß, innerhalb der von *Klieneberger* angeführten Schwankungsbreiten für den Blutbefund bei unvorbehandelten Tieren.

Die Wucherungsherde der histiocytären Zellen, sowohl bei infektiöser Anämie als auch nach Vorbehandlung der Kaninchen mit Schweineserum nach *Schermer* sind demnach als Ausdruck einer Abwehrreaktion mit anderen Worten einer Immunitätsreaktion aufzufassen; im 1. Falle gegen den Erreger der infektiösen Anämie, im zweiten gegen das artfremde Eiweiß gerichtet. Es ist kein Grund vorhanden, eine „Erkrankung des reticuloendothelialen Systems“ anzunehmen, die einen ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung einer supponierten Anämie aufweist, wenn man bei Versuchstieren die Einspritzung artfremden Serums in giftig wirkenden Mengen solange fortsetzt, bis sie vielfach zugrunde gehen.

Beziehung der Veränderung am histiocytären Zellapparate von Leber, Milz und Lymphknoten zur Immunität.

Die im vorliegenden mitgeteilten morphologischen Befunde in Leber, Milz und Lymphknoten ergeben, daß die Einverleibung von flüssigen Kolloiden oder von Suspensionen nicht vermehrungsfähiger Zellen in gestaffelter Menge eine über die Leber hinausreichende Wucherungsreaktion des histiocytären Zellapparates in den blutzellenbildenden Organen auszulösen vermag, die zur Bildung bestimmter Zelltypen Anlaß gibt. Daß dieser Vorgang andererseits wesentlich auf diesen Bereich beschränkt bleibt, wird durch die negativen Befunde an den Zwischengewebshistiocytēn und am Endothel der Lungengefäße bestätigt, um so mehr als nach der Untersuchung *Domagks* und *Hammerschmidts* (Vorbehandlung von weißen *Mäusen* mit Bakterienaufschwemmungen) auch hier sehr lebhafte Endothelwucherung zu erwarten gewesen wäre. Jedenfalls ergibt sich auf diese Weise eine neue Bestätigung für die erstaunliche Differenzierungsfähigkeit des mesenchymatischen Gewebes im Sinne der auf *Marchand* zurückgehenden Theorien von *Kuczynski*, *Siegmund* u. a. Das *mesenchymatische Gewebe* des histiocytären Zellapparates hat seine *embryonalen Eigenschaften* in das Leben der *ausgereiften Frucht mitgenommen*, jederzeit unter Einwirkung einer entsprechenden Schädlichkeit oder eines entsprechenden Reizes, aus seinem *inaktiven Zustande* zur *Aktivität* zu erwachen und Zellen zu bilden, die sich je nach den Entwicklungsbedingungen nach verschiedener Richtung hin zu entwickeln vermögen.

Die Feststellung ganz bestimmter Zellveränderungen, die auf Grund der hier mitgeteilten Versuchsergebnisse gesetzmäßig eintreten, wenn das Versuchstier durch Einverleibung nichtinfektiösen Antigens in gestaffelten Einzelgaben künstlich immunisiert wird, deutet wohl mit Sicherheit darauf hin, daß der betroffene Zellapparat mit der *Bildung der Antikörper* in Zusammenhang steht, wie es eigentlich *Metschnikoff* schon vor mehr als 30 Jahren angenommen hat, als er gewissen Zellsorten die Bildung der Antikörper zuschrieb. Das tatsächliche Bestehen der

meist hochgetriebenen künstlichen Immunität wurde in den hier mit geteilten Versuchen für die einzelnen Versuchstiere mittels Präcipitations-, Komplementadsorptions-, Lipoidflockungs- und Hämolysereaktion nachgewiesen.

Bei Beurteilung der Rolle, die dem histiocytären Zellapparat bei dem Zustandekommen dieses Zustandes zukommt, möchte ich jedesfalls vor einer einseitigen Überwertung der gewiß nicht zu leugnenden Bedeutung der phagocytischen Erscheinung warnen. So zeigen die Befunde Domagk³, daß sowohl bei der unvorbehandelten, aber insbesondere bei der spezifisch vorbehandelten *weißen Maus* intravenöse Einverleibung von Staphylokokken zu einer ganz „enormen Phagocytose“ von Kokken führt, von der er behauptet, daß sie in den „Endothelien fast sämtlicher Organe, doch am weitaus beherrschendsten in den Kupfferschen Sternzellen der Leber, den Endothelien der Milz und Lunge“ stattfindet. Es käme zur Schwellung der Endothelzellen, welche die Kokken raschest verarbeiten, indem bei den vorbehandelten Tieren bereits 10 Minuten nach Einspritzung keine Kokken mehr nachweisbar wären, woraus die *übergreifende Bedeutung der „Endothelien“* für die *Abwehr von Infektionserregern* erhelle. Daß dem Endothel nicht nur der Lebercapillaren, sondern auch dem der geschlossenen Blutbahnen bei der *weißen Maus* eine ganz ungewöhnliche phagocytische Befähigung kommt, geht aus den bedeutungsvollen Infektionsversuchen Hammerschmidts¹⁸ mit dem von ihm entdeckten *Corynebacterium murisepticum* hervor. Um so überraschender sind dagegen die Untersuchungsergebnisse Silberbergs⁵, der am benzolvergifteten Kaninchen zeigen konnte, daß nach Einverleibung von Kokken in Blutadern vorwiegend die myeloischen Mikrophagen und deren Vorstufen die Phagocytose der einverleibten Streptokokken besorgen und daß daher der „*polynukleäre Leukocyt*“ die *allergrößte Bedeutung* für die *Abwehr der spezifischen Allgemeininfektion* habe. Der sonderbare Gegensatz der Ergebnisse dieser experimentellen Untersuchungen findet seine Erklärung in der Verschiedenheit der angewandten Infektionskeime und der verwendeten Versuchstiere, einerseits der weißen Maus mit der besonderen phagocytischen Befähigung ihres Blutgefäßendothels, andererseits des Kaninchens mit einem Abwehrmechanismus, der den Vorgängen beim Menschen vielleicht näher steht. So weit es sich bei diesen Versuchsreihen um Infektionsversuche mit tödlichem Ausgange gehandelt hat, läßt sich wohl nur der Schluß ziehen, daß bei der schrankenlosen Vermehrung der Bakterien bei septikämischen Erkrankungen die Phagocyten in erster Linie die wichtige Rolle von Abraumzellen in größtem Stile versehen und daß in der einen Reihe von Untersuchungen die Endothelien, in der anderen die polynukleären Leukocyten und deren Vorstufen als solche zur Wirkung gelangen. Die neuerdings von Domagk und Hammerschmidt

hervorgehobene Zerstörung der Infektionskeime im Innern der Zellleiber entspricht keineswegs einem allgemein gültigen Gesetze, steht es doch andererseits fest, daß sich Bakterien innerhalb der Freßzellen erhalten und vermehren können.

Die Befunde der vorliegenden Mitteilung zeigen vielmehr, daß bei Einhaltung einer Versuchsanordnung, welche den infektiös-entzündlichen Anteil von vornherein ausschließt, der Zustand der Immunität mit einer sehr lebhaften proliferativen und funktionssteigernden Aktivierung der differenzierungsfähigen histiocytären Zellen einhergeht, die mit der Bildung der Antikörper zweifellos in ursächlicher Beziehung steht. Ich stelle mir diesen Vorgang etwa folgendermaßen vor: Das artfremde Antigen trifft den Zellkörper als aktivierender Reiz; die mächtige Volumzunahme der wuchernden Zellen hat mit der eingebrachten, das Antigen enthaltenden verhältnismäßig geringen Flüssigkeitsmenge natürlich nichts zu tun. Die Zellen reagieren auf den Ictus immunisatorius nicht nur mit Wucherung, sondern vermutlich auch mit Absonderung. Die von der Zelle sezernierten Abwehrstoffe sind wohl, ebenso wie die morphologischen Veränderungen, zunächst unspezifischer Natur. Den spezifischen Charakter der Antikörper dürften sie erst durch eine physikalisch-chemische, vermutlich elektrophysikalische Reaktion mit entgegengesetzten geladenen Kolloidkomplexen des Antigens innerhalb der Histiocyten erwerben. Der durch die Infektion gesetzte spezifische Reiz scheint auch nach Aufhören weiterer Antigen zufuhr eine längere, oft das ganze Leben währende Bildung von Zellabwehrsekreten hervorzurufen. Als Beispiel diene das lange Andauern des positiven Ausfallen der Gruber-Widalschen Agglutinationsprobe als Ausdruck eines im Serum vorhandenen Abwehrstoffes nach längst abgelaufenem Typhus abdominalis, einer Erkrankung, die mit morphologisch nachweisbarer Abwehrreaktion des histiocytären Apparates in den von der Infektion betroffenen Darmabschnitten (*Typhuszellen*) und mit der Bildung histiocytärer Knötchen, sogenannter miliärer Lymphome der Milz, einhergeht.

Einen sehr beachtenswerten Beitrag für die Stärke und Dauer der Wirkung eines einmal gesetzten Reizes auf die Tätigkeit fermentbildender Zellen in der Leber des Meerschweinchens bringt auch die Mitteilung von Masakadzu Hashimoto und E. P. Pick¹⁹, die zeigten, daß eine einmalige Einspritzung von 0,001 ccm Pferdeserum (= 0,0001 g Eiweiß) unter die Haut hinreicht, eine 3000—5000 mal größere Menge von körpereigenem Eiweiß zum Abbau zu bringen. Die Steigerung der fermentativ eiweißabbauenden Zelltätigkeit erreicht erst am 14. Tage nach der Einspritzung ihren Höhepunkt und ist auch noch nach 70 Tagen nicht ganz abgelaufen.

Jedesfalls handelt es sich bei den Abwehrvorgängen gegenüber den antigenen Stoffen um zweierlei:

1. Um die *Bildung von Abwehrstoffen* durch die *sekretorische Betätigung* der auch zur *Wucherung angeregten Histiocyten*, vor allem wohl im *Bereiche der blutzellenbildenden Organe* mit ihren reichlich vorhandenen sinusoïden Räumen, von denen aus die unvermittelte Berührung dieser Zellen mit dem Blut und damit mit den antigenen Reizstoffen in ausgedehnter Oberfläche ermöglicht wird. Hier erfolgt die Antikörperbildung und hier wird das strömende Blut mit Antikörpern beladen. (Vorderhand muß allerdings dahingestellt bleiben, ob nicht auch *Leuko-* bzw. *Lymphocytēn* und auch *sonstige Körperzellen* an der *Antikörperbildung* teilnehmen.)

2. Um *Abfuhr der eingedrungenen Infektionskeime*, möglicherweise auch der *Abbauprodukte*, die aus dem Kampfe dieser Zellen mit Infektionsträgern hervorgehen, durch die Funktion der verschiedenenartigen Phagocyten, unter denen die vielgestaltigkernigen Leukocyten und deren Vorstufen in erster Linie zu nennen sind, wenn auch die Histiocyten zufolge ihrer „ommivoren Tendenz“ zweifellos einen wesentlichen Anteil auch dieser Funktion der Abfuhr übernehmen.

Unter allen Umständen erscheint aber die Rolle der Histiocyten als *Antikörperbildner* ausschlaggebend in bezug auf die *Abwehr der Infektion und ihrer verderblichen Folgen* für den von ihr betroffenen Organismus.

Schrifttum.

- ¹ Siegmund, H., Reizkörpertherapie und aktives mesenchymatisches Gewebe. Münch. med. Wschr. **1923**, Nr 1 — Untersuchungen über Immunität und Entzündungen. Verh. dtsch. path. Ges. **1923**, 114 — Bericht über das Reticuloendothel. 89. Vers. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte in Düsseldorf 1926. — ² Kuczynski, M. H., Edwin Goldmanns Untersuchungen über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses auf Grund nachgelassener Präparate, dargestellt und durch neue Versuche ergänzt. Virchows Arch. **239** (1922). — ³ Domagk, G., Untersuchungen über die Bedeutung des reticuloendothelialen Systems für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids. Virchows Arch. **253**, 594 (1924). — ⁴ Louros, N., und H. E. Scheyer, Die Streptokokkeninfektion, das Reticuloendothelialsystem, ihre Beziehungen und ihre therapeutische Beeinflussbarkeit. Z. exper. Med. **52**, 291 (1926). — ⁵ Silberberg, M., Das Verhalten des aleukocytären und vital gespeicherten Körpers gegenüber der septischen Allgemeininfektion als Beitrag zur Entzündungs- und Monocytenlehre. Virchows Arch. **267**, 483 (1928). — ⁶ Bieling, R., Erzeugung der Antikörper. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Kraus und Uhlenhut. 1927. — ⁷ Wyssokowitsch, Z. Hyg. **1** (1886.) — ⁸ Vgl. das Einteilungsschema auf S. 38 von L. Aschoff, Das reticuloendothiale System. Erg. inn. Med. **26** (1924). — ⁹ Kyiona, Die vitale Carminspeicherung. Jena: Gustav Fischer 1924. — ¹⁰ Schwarz, Ph., und R. Biebling, Über Formalinpigment. Z. exper. Med. **52**, 678 (1926). — ¹¹ Schaffer, J., Die Plasmazellen. Jena: Gustav Fischer 1910. — ¹² Marchand, F., In Krehl und Marchands Handbuch der allgemeinen Pathologie **4**, I. Abt., 408. — ¹³ Sternberg, C., Verh. dtsch. path. Ges. **16** (1913). — ¹⁴ Kuczynski, H., Verh. dtsch. path. Ges. **19**, 87 (1923). — ¹⁵ Klieneberger und Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriums-

tiere. Leipzig. Barth 1927, 549. —¹⁶ *Paschkis, K.*, Reticuloendothel und Immunkörperbildung. Z. exper. Path. u. Ther. **43**, 175 (1924). —^{17a} *Zimmermann, K. W.*, Über das Verhältnis der „Kupfferschen Sternzellen“ zum Endothel der Lebercapillaren beim Menschen. Z. mikrosk.-anat. Forschg **14**, 528 (1928). —^{17b} *Zimmermann, K. W.*, Der feinere Bau der Blutcapillaren. Z. Anat. **68**, 77 (1923). —^{17c} *Zimmermann, K. W.*, Der feinere Bau der Blutcapillaren. Z. Anat. **68**, 77 (1923). —¹⁸ *Hammerschmidt, J.*, Die Rolle des Gefäßendothels bei septischen Prozessen. Z. Immun.forschg **54**, 205 (1928). —¹⁹ *Masakadzu Hashimoto* und *E. P. Pick*, Arch. f. exper. Path. **76**, 89 ff. (1914). —²⁰ *Schermer*, Die histologischen Veränderungen bei der infektiösen Anämie des Pferdes und ihr Vergleich mit denen bei experimenteller Anämie. Arch. Tierheilk. **55**, 121 (1927).
