

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität Chicago.)

Aseptische Entzündungsversuche an lymphoidem Gewebe.

Von

Martin Silberberg-Breslau,
z. Z. Chicago, Illinois, USA.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juli 1929.)

Inhaltsverzeichnis.

- A. Fragestellung (S. 820—822).
- B. Aseptische Entzündungsversuche an lymphoidem Gewebe (S. 822—833).
 - I. Schrifttum (S. 822—824).
 - II. Versuche (S. 824—832).
 - 1. Methodik (S. 824—825).
 - 2. Untersuchungen am ungespeicherten Tier (S. 825—831).
 - a) Vergleichstier (S. 825—827).
 - b) Entzündungsversuche (S. 827).
 - α) $1\frac{1}{4}$ -Stunden-Versuch (S. 827).
 - β) $3\frac{1}{3}$ -Stunden-Versuch (S. 827—828).
 - γ) 8-Stunden-Versuch (S. 828).
 - δ) Entzündungsversuch 1 Tag (S. 829—830).
 - ε) Entzündungsversuch 2 Tage (S. 830).
 - ζ) Entzündungsversuch 4 Tage (S. 830—831).
 - η) Entzündungsversuch 8 Tage (S. 831).
 - 3. Untersuchungen am vital carmingespeicherten Tier (S. 831—832).
 - a) Methodik (S. 831).
 - b) Entzündungsversuche (S. 831).
 - α) 3-Stunden-Versuch (S. 831).
 - β) 8-Stunden-Versuch (S. 831).
 - γ) Entzündungsversuch 1 Tag (S. 831—832).
 - III. Folgerungen (S. 832—833).
 - C. Schlußzusammenfassung (S. 833—834).
 - Quellenangaben (S. 834).

A. Fragestellung.

Fortlaufende Untersuchungen verschiedener Forscher der neueren Zeit haben einer *trialistisch gegliederten Einheitslehre* für das strömende Blut immer mehr Geltung verschafft: Leukocyten, Lymphocyten und

Diese Untersuchungen habe ich als Gast im Laboratorium des Herrn Dr. W. Bloom nach dem Tode von Professor Maximow angestellt. Die Veröffentlichung wurde teilweise durch eine Beihilfe der Rockefeller Foundation an die Universität ermöglicht.

Monocyten sind innerhalb der Bahn des peripheren strömenden Blutes selbständige Zellformen; verschiedenen Reizen entsprechend findet man vorwiegend leukocytäre, lymphocytäre und monocytäre Reaktionen und Erkrankungen. Diese Tatsachen sind durch Tierversuche wiederholt erhärtet, und wir verfügen auch über eine ansehnliche Anzahl derartiger Beobachtungen am Krankenbett (Schrifttum bei V. Schilling¹⁶).

Die Entwicklungsgeschichte des Blutes ist eine der schwierigsten und noch strittigsten Grundfragen. Einigkeit herrscht jetzt allgemein über die mesenchymale Herkunft der Blutzellen. Während nun die *Dualisten* eine frühzeitige Trennung zwischen Myeloblasten und Lymphoblasten vornehmen zu können glauben, *Ferrata*⁹, *Sabin*¹⁵ u. a. trialistisch sogar einen Monoblasten unterschieden wissen wollen, sind die Vertreter der *Einheitslehre* immer wieder für die Annahme einer gemeinsamen *Blutstammzelle*, dem *Hämocytoblasten*, eingetreten, der sich aus den Mesenchymzellen unmittelbar bilden soll. Dieser Hämocytoblast hat im Bau des Kerns und Protoplasmas durchaus Lymphzelleneigenschaften. Deshalb hat ihn *Maximow*^{13a} und seine Schule als „großen Lymphocyten“ bezeichnet. Ein Unterschied zwischen Lymphoblasten und Myeloblasten besteht cytologisch nicht. Die verschiedene Anzahl der Kernkörperchen ist kein sicheres Unterscheidungsmerkmal (*Downey*^{8b}), wie es die klinische Hämatologie annimmt. Auch die Oxydasereaktion kann in dieser Hinsicht keine Klarheit geben, da erst die Promyelocyten als nächste Entwicklungsstufe in der myeloischen Richtung positive Oxydase ergeben und nicht die Myeloblasten (*Richter*¹⁴, *Sabin*¹⁵). Bei Entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen findet man erst sehr spät oxydasepositive Zellen (*Verfasser*^{18b}, *Verf.* und *Orzechowski*^{18c} u. a.).

An diesen Grundfragen der Lehre vom Blut ist außer der Anatomie, klinischen Hämatologie und Entwicklungsgeschichte naturgemäß auch die Pathologie beteiligt, da die Blutzellen, wie einwandfrei immer wieder bewiesen, durch die Gefäßwand bei entzündlichen Vorgängen wandern, um zusammen mit den ortständigen Gewebszellen die entzündliche Ausschwitzung zu bilden. So sind die „*Entzündungszellen*“ in der Pathologie seit langem Gegenstand verschiedenster Meinungen und Untersuchungen geworden. Die Zellverhältnisse zwischen Blut und Bindegewebe finden in der zusammenfassenden Übersicht über diesen Teil der Zellenlehre mit naturgetreuer Abbildung aller Einzelheiten durch *Maximow*^{13e} eine hervorragende Darstellung.

Seit 1902 versuchte *Maximow*^{18a} seine Lehre, daß der Lymphocyt keine differenzierte Zelle sei, in fortlaufenden eigenen Untersuchungen und der seiner Schule zur Anerkennung zu bringen. Ebenso wie der Leukocyt wandert der Lymphocyt als amöboische Zelle frühzeitig bei entzündlichen Reizen durch die Gefäßwand; er kann hypertrophieren und verwandelt sich so zum Polyblasten, der eine makrophage Zelle mit

phagocytischen Eigenschaften ist. Man begegnet dann auf dem Entzündungsfeld Makrophagen doppelten Ursprungs: solchen aus hypertrofischen Agranulocyten des Blutes entstandenen und zweitens ruhenden Wanderzellen des Bindegewebes. Zuerst kann man beide Formen scharf voneinander trennen. Nach einigen Tagen ist das nicht mehr möglich. Schließlich wandeln sich die Makrophagen zu Fibrocyten um.

Somit würden die Lympho- und Monozyten, die gewöhnlich nur einen kleinen Prozentsatz bilden, bei der Ausarbeitung des Granulationsgewebes eine Rolle spielen, und es wäre ein Einblick in eine ihrer Tätigkeiten, die noch recht rätselhaft sind, gegeben.

Maximow^{13b} hat als ein Hauptvertreter der Einheitslehre auf die Möglichkeit einer Umwandlung der Lymphzellen sein Leben lang sein Augenmerk gerichtet. Seine Beobachtungen und Erfahrungen hat er im Jahre 1928 in einer Reihe von Vorträgen klargelegt und in seinem hinterlassenen unvollendeten Werk^{13f, h} noch einmal zusammengefaßt. Verschiedentlich hat die Polyblastenlehre Anerkennung gefunden, wenn es auch in der Pathologie nicht an Widerspruch fehlt. Es handelt sich kurz darum, ob der Lymphocyt zu irgendwelchen Umwandlungen befähigt ist oder nicht. *Lubarsch*^{11, 18a} glaubt auf Grund der vorgewiesenen Lichtbilder *Maximows* in Berlin eine gewisse Umwandlung der Lymphzellen zugeben zu müssen.

Nur wenige Forscher haben sich auf Grund eigener Untersuchungen oder Nachprüfungen mit besonders geeigneten cytologischen Methoden zu dieser Frage, die neuerdings durch unsere weiteren Erkenntnisse über das Mesenchym wieder in den Vordergrund der Beachtung gelangt ist, geäußert. Die entzündliche Reizung lymphatischen Gewebes ist besonders gut dazu geeignet, eine Veränderung der Lymphocyten zu beobachten. *Maximow* hat schon immer darauf hingewiesen. Freilich müssen diese Untersuchungen mit den besten und zuverlässigsten histologischen Methoden ausgeführt werden. So ist eine aseptische Entzündung am Lymphknoten mit besonderer Berücksichtigung der Bildung von Entzündungszellen sowie ihrer Weiterentwicklung auf dem Entzündungsfeld Gegenstand der mitzuteilenden Versuche geworden.

B. Aseptische Entzündungsversuche an lymphoidem Gewebe.

I. Schrifttum.

*Babkina*⁴ fand bei entzündlicher Reizung lymphatischen Gewebes als erste Veränderung eine erhöhte Tätigkeit der Reticulumzellen. Die fixen Reticulumzellen verwandeln sich in freie Zellen von makrophagem d. h. polyblastischem Bau. Eine Umwandlung der Lymphocyten war zunächst nicht nachzuweisen. Erst nach einigen Tagen sieht man eine verzögerte Verwandlung der Lymphzellen zu Polyblasten. Als Erklärung für diese Tatsachen nahm *Babkina* an, daß die Lymphocyten

im Lymphknoten noch inaktiv sind und erst im Blutstrom gewissermaßen aktiviert werden. Leider sind Einzelheiten dieser im Russischen erschienenen Arbeit nicht zugängig.

Viel einfacher und schneller kann man eine Umwandlung der Lymphocyten zu Polyblasten im lockeren Unterhautgewebe bei einem Kammerversuch mit Celloidin oder bei örtlicher Trypanblaueinspritzung an der weißen Ratte verfolgen (*Maximow*^{13h}).

Bloom^{5c} fand in Abscessen des Lymphknotens beim Kaninchen eine unmittelbare Umwandlung der örtlichen Lymphocyten zu Makrophagen bei Infektion mit dem *Bacillus monocytogenes*.

Die gleichen Befunde ergeben Kulturen von Leukocyten aus dem Blut und von Lymphzellen aus der Lymphe des Brustlymphstranges (*Maximow*^{13g}, *Bloom*^{5a}). Bei Auspflanzung weißer Blutzellen sieht man den größten Teil der Lymphocyten sich zu Polyblasten verwandeln. Leukocyten gehen nach einigen Tagen zugrunde. Diese Forscher hielten derartige Kulturen bis zu 60 Tagen am Leben; schließlich blieben nur noch Histiocyten und Fibrocyten mit Kollagenfaserbildung übrig. Diese neuesten Versuche sprechen dafür, daß den Lymphzellen ganz allgemein gesprochen eine weitere Entwicklungsmöglichkeit zuzuschreiben ist, die sich erst unter besonderen Umständen (Entzündung) offenbart. Diese Versuche sind eine neue wichtige Stütze für die Polyblastenlehre *Maximows*.

Alle diese Auspflanzungsversuche sind methodisch von außerordentlicher Bedeutung, denn sie gestatten die *unmittelbare Beobachtung einer Verwandlung lebender Zellen* (*Supravitalfärbung mit Neutralrot und Janusgrün*).

Aurorow und *Timofejewsky*³ beobachteten bei der Züchtung ungranulierter Leukocyten aus dem Blut leukämisch Kranker in Kaninchensplasma eine Umwandlung dieser Zellen zu polyblasten- und fibrocytenähnlichen Zellen.

Diese Untersuchungen hat neuerdings *Timofejewsky* mit *Benewolenskaja*¹⁹ ergänzt. Sie stellen eine Entwicklung der kleinen und großen Lymphocyten aus dem Blut lymphatisch-leukämisch Kranker zu Makrophagen (Polyblasten), Plasmazellen, epitheloiden, Riesenzellen und fibroblastenähnlichen Zellen erneut fest.

Carrel und *Ebeling*⁷ erhielten „Reinkulturen“ von Monocyten des Hühnerblutes und konnten eine Entwicklung dieser Zellen zu „Fibroblasten“ verfolgen.

Auch *Caffiers*⁶ jüngsten Versuche sprechen für eine Umwandlungsfähigkeit der Lymphzellen.

M. Lewis und *W. Lewis* haben zwar eine Umwandlung von Monocyten zu Makrophagen gesehen, halten aber eine Umwandlung der Lymphocyten für noch nicht bewiesen, trotzdem sie Übergänge zwischen den einzelnen Zellformen sehen konnten.

Von anderer Seite wird eine Umwandlung der Lymphzellen auf Grund von Auspflanzungsversuchen überhaupt bestritten (*Veratti*²⁰, *Hirschfeld*^{10a} und *Klee-Rawidowicz*^{10b}). Dagegen siehe *Timojejewsky* und *Benewolenskaja*¹⁹ sowie *Bloom*^{5a}.

*Aschoff*¹ gibt eine Umwandlungsfähigkeit der Lymphzellen selbst auf dem Entzündungsfeld, trotz der entgegengesetzten Beobachtungen *Kiyonos** unter seiner Leitung nicht zu.

Die Annahme der Spezifität der kleinen Lymphocyten geht auf *Ehrlich* zurück, der ihnen eine amöboide Beweglichkeit absprach. *Maximow* und später *Marchand*¹² sowie *Askanazy*² wiesen dahingegen eine amöboide Beweglichkeit der kleinen Lymphzellen nach.

Die eben kurz angeführten neuesten Untersuchungen geben der Einheitslehre eine neue Stütze (*Neumann*, *Maximow*, *Dominici*, *Weidenreich*, *Downey*^{8a}) und fordern eine weitere Prüfung, ob überhaupt und inwieweit den Lymphocyttenformen eine Umwandlungsfähigkeit zuzuerkennen ist.

II. Versuche.

1. Methodik.

Versuchstier: Kaninchen. Entzündungsreiz mit Celloidinstückchen am Gekröselymphknoten in Anlehnung an *Maximows* bekannten Kammerversuch.

Celloidin *Schering* gekocht in kleine Stückchen mit spitzem Ende geschnitten, etwa 15 Minuten in physiologischer Kochsalzlösung wieder gekocht. In Ätherbetäubung aseptische Operation des Versuchstieres: Bauchschnitt, Freilegung der mesenterialen Lymphknoten (*Pancreas Aselli*), stumpfes Abschieben des Fettgewebes und anliegender Gewebe, vorsichtiges Einschieben des spitzen Celloidinkörpers durch die eingeschnittene Kapsel, Übernähung des Gekröses, Naht des Bauchfells, Hautnaht.

Härtung und Färbung nach der *Maximows*chen Methode. Diese im *Maximows*chen Laboratorium seit Jahren gepflegte Methodik gibt entschieden die besten Ergebnisse für diese Zelluntersuchungen. Die *Zenker-Formolhärtung* und *Celloidineinbettung* ist ohne Frage schöner als die in Formalin und Paraffin. Die Färbung spricht leicht an und gibt außerordentlich zuverlässige mikroskopische Bilder. Diese Methode ist allen anderen zweifelsohne überlegen und verdient deswegen den Vorzug vor allen anderen (*Giemsa* u. a.). Ebenso ist für Ausstriche von Blut und anderen Geweben diese feuchte Härtung unbedingt zu empfehlen.

Nach der gewünschten Zeit Tötung des Tieres durch Nackenschlag. Noch körperwarm sofortiges Herausholen des Lymphknotenbündels in Zusammenhang (operiertes Stück und nichtoperierte Teile) und feiner scharf geschnittener Stückchen blutbereitender Organe: Milz, Leber, Thymus, Knochenmark sowie von der Lunge. Einlegen in jedesmal frisch bereitetes körperwarmes *Zenker-Formol*:

* *Kiyono*, Die vitale Carminspeicherung. S. 95.

90 Teile Sublimat-Kaliumbichromatgemisch, 10 Teile neutrales Formalin 40%. Härtung 6—8, höchstens 12 Stunden, Auswaschen in fließendem Wasser 24 Stunden, 50 proz. Jodalkohol 1—3 Tage, bis keine Entfärbung des Jods mehr erfolgt, Entwässern in steigendem Alkohol 75 proz., 95 proz., abs. Alkohol, Ätheralkohol, Einbetten in Celloidin 2 mal dünnes, dann 2 mal dickes Celloidin, jedesmal für mindestens 4 Tage, allmähliches Erhärten.

Die Stücke werden zur mikroskopischen Untersuchung erst nach 75 proz. Alkohol zurechtgeschnitten. Blöcke in 75 proz. Alkohol verwahren, Serienschnitte *Rubaschkin-Maximow*.

Färbung: Hämatoxylin-Eosin-Azur II. Jedesmal frisch bereitete Lösung einer 4—6 Monate alten reifen Stammlösung von Hämatoxylin *Delafield*: 1 Tropfen auf 100 ccm destilliertes Wasser, 12 Stunden färben, 8 Stunden in destilliertem Wasser, Färben in einem jedesmal frisch bereiteten Eosin-Azur II-Gemisch: Eosin wasserlöslich gelblich *Grübler* 1:1000 12 Teile, 100 ccm destilliertes Wasser, Azur II *Grübler* 1:1000 9 Teile, 12 Stunden färben, differenzieren in absolutem Alkohol zweimal, aufhellen in Xylol zweimal, einlegen in Dammarharz.

2. Untersuchungen am ungespeicherten Tier.

a) Vergleichstier.

Im Lymphknoten des Kaninchens finden sich verschiedene Lymphzellenformen: kleine, mittelgroße und große (Hämocytoblast). Diese Zellformen sind durch fließende Übergänge miteinander eng verbunden.

Die folgende Abb. 1 vom Blutzentrifugat (Vergleichsstück) zeigt selbst im strömenden Blut zwei verschieden große Lymphocytenformen: kleine und mittelgroße. Die Grenze im einzelnen Fall zu bestimmen ist kaum möglich. Bezuglich des feineren Baues sieht man einen Kern, ziemlich dicke, fast immer eingekerbt Kernmembran, an dieser scharf und breit aufsitzend kleine Chromatinstückchen, nach dem Inneren zu sich fein ausziehend. Auch im Inneren des Kernes verstreut verschieden große, verschieden angeordnete Chromatinteilchen, gewöhnlich ein bis zwei Kernkörperchen (beim Hämocytoblasten auch drei und vier Nucleolen), Cytoplasma verschieden scharf abgegrenzt, im allgemeinen schmaler Saum. Es handelt sich hier, wie man sofort sieht, um den kleinen und mittelgroßen Lymphocyten *Maximows* und der anderen Anatomen oder um den kleinen und großen Lymphocyten des peripheren Blutes der Kliniker.

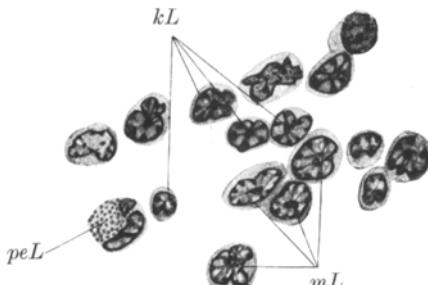


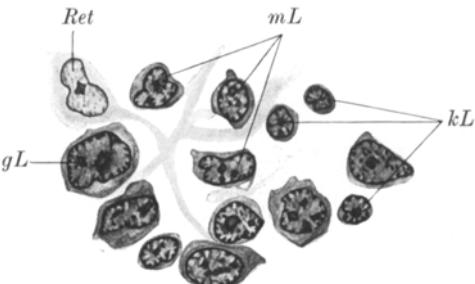
Abb. 1. Schnitt aus einer weißen Schicht von zentrifugiertem Kaninchenblut. Darstellung eines einzigen Gesichtsfeldes, nicht zusammengesetzt. *kL* = kleine Lymphzellen; *mL* = mittelgroße Lymphzellen; *peL* = pseudoeosinophiler Leukozyt. Zenker-Formol-Häm.-E.-Az. II. Spencer Linse $\frac{1}{12}$, Okular 12 \times . Gezeichnet in der Höhe des Objektisches mit Camera lucida.

Zeigen nun schon im Blut diese beiden verschiedenen großen Lymphocytenformen nur einen Größenunterschied, so fällt diese Tatsache noch ungleich deutlicher auf. Hier kommt aber noch, wie es die folgende Abb. 2 veranschaulicht, als dritte Lymphzellenform der große Lymphocyt (Hämocytoblast) hinzu. Obgleich er im allgemeinen besondere Kennzeichen (Nukleolus usw.) haben kann, so läßt es sich im Einzelfall doch nicht mit Sicherheit sagen, welche Lymphocytenform wir vor uns haben. Man kann bei genauer Untersuchung feststellen, daß der größte Teil der kleinen Lymphzellen sich aus den mittelgroßen durch Kernteilung bildet. Von diesen verschiedenen Lymphocytenformen sind die Reticulumzellen scharf abzugrenzen: die ruhenden Reticulumzellen von mehr embryonalem Bau und die reiferen fixen Makrophagen. Unter normalen Umständen sind diese Zellen in einem feineren Syncytium eingelagert und enthalten häufig grünes

Pigment (*M. B. Schmidt*¹⁶).

Von den Reticulumzellen ihrerseits sind die Endothelien der Blut- und Lymphgefäß sowie der Capillaren scharf abzugrenzen (*Maximow*^{14c}, *Lubarsch*^{11b}). Unter normalen Bedingungen sind im Lymphknoten Fibrocyten nicht nachzuweisen. Diese trifft man nur in der bindegewebigen Kapsel und in den Trabekeln.

Abb. 2. Vergleichsschnitt aus einem Lymphknoten des Kaninchens. *Ret* = Reticulumzelle; *mL* = mittelgroße Lymphocyten; *gL* = großer Lymphocyt (Hämocytoblast); *kL* = kleine Lymphocyten. Technik usw. s. Abb. 1.



Fibrocyten sind von Reticulumzellen (Histiocytten) normal leicht zu unterscheiden. Der Histiocytenkern ist stets kleiner und dunkler als der Kern der Fibrocyten, am gehärteten Präparat sieht man nur sehr undeutlich ein Kernkörperchen, dafür aber gröbere, unregelmäßig zerstreute Chromatinteilchen, die Kernmembran ist unregelmäßig, rundlich, oval oder nierenförmig, auch größer gefaltet. Ihr Zelleib erscheint lebend schärfer begrenzt als das der Fibrocyten, nach Härtung dunkler. Die Fibrocyten sind groß, platt, der Zellkörper ist von der Oberfläche gesehen vielgestaltig, seine Ränder gehen in ganz verschiedenartige, aber immer glatt begrenzte Ausläufer über. Kernmembran im allgemeinen nicht gefaltet, Kern enthält zahlreiche feine, blassen, staubförmige Chromatinteilchen und ein oder mehrere große, eckige oder runde Kernkörperchen. An Einschlüssen ist das Cytoplasma der Fibrocyten außerordentlich arm, bei Supravitalfärbung mit Neutralrot bleiben die Fibrocyten des erwachsenen Körpers im Gegensatz zu den mit Vakuolen vollen Histiocytten meistens ganz farblos oder enthalten nur

ganz wenige Körner oder Vakuolen. So gelingt auch die Unterscheidung rein auf Grund der Feinheiten des Baues, auch ohne die vitale Speicherung, die ihrerseits die Histiocyten sehr klar gegenüber den Fibrocyten abgrenzt und sie als eine selbständige Zellart erscheinen lässt.

b) Entzündungsversuche.

$\alpha)$ $1\frac{1}{4}$ -Stunden-Versuch.

K. 1. In den *Blutgefäßen* sehr viele randgestellte Leuko- und Lymphocyten. Beginnende Auswanderung der farblosen Blutzellen.

In den *Lymphsinus* viele Leukocyten und rote Blutkörperchen. Besonders um das *Celloidinstückchen* im Mark und Rinde beginnende Tätigkeit der Reticulumzellen: Anschwellen, Vergrößerung von Kern und Protoplasma, zunächst noch fix, syncytial mit den Nachbarzellen verbunden. Kern schwollt an, Membran unregelmäßig, ins Innere einschneidende Falten, Cytoplasma dunkler gefärbt, verschiedene Einschlüsse im Protoplasma sichtbar: Abnutzpigment, besonders aber häufig aufgenommene rote Blutkörperchen. Beginnende Wanderung der ortständigen Lymphzellen nach der Richtung des Celloidinkörpers ebenso wie die Leukocyten und Lymphocyten aus der Gefäßbahn.

Befund: Diffuse Reizung in Mark und Rinde.

$\beta)$ $3\frac{1}{2}$ -Stunden-Versuch.

K. 2. Um das *Celloidinstück* massenhaft ausgewanderte pseudoeosinophile Leukocyten. Sie bilden die vordersten Posten, zwischen den Leukocyten vielfach kleine und mittelgroße sowie rote Blutkörperchen und tote kleine Lymphzellen.

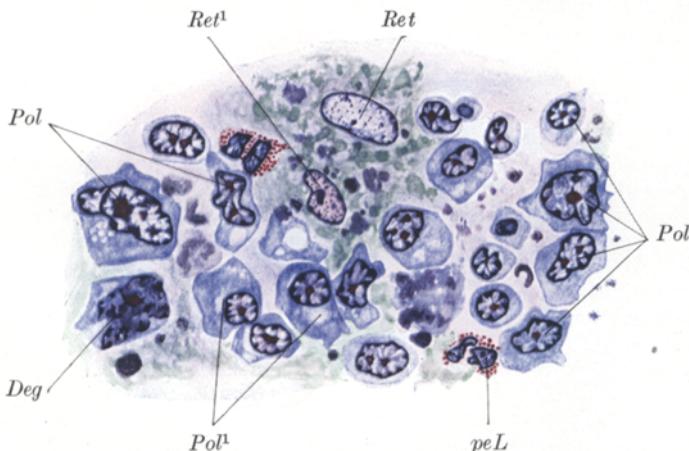


Abb. 3. Schnitt aus dem Lymphknoten, Entzündungsreiz $1\frac{1}{4}$ Stunde. *Ret* = Reticulumzelle; *Ret¹* = eine mit amphophilem Kern; *Pol* = Polyblastenbildung; *Deg* = degenerierende Lymphocytenformen. *pol^L* = Polyblasten nach der plasmazelligen Seite usw. Im übrigen Abb. 1.

Durch die *Capillarwände* Wanderung von Leukocyten und Lymphocyten. Die kleinen Lymphzellen zeigen hierbei amöboiden Kern, wespentailenartig zusammengeschnürt.

In den *Lymphsinus* und in der entzündlichen Ausschwitzung verschiedentlich kleine und mittelgroße Lymphocyten. Auch große sichtbar, nach der makrophagen-polyblastischen Seite sich verändernd.

Die vorhergehende Abb. 3 zeigt einen derartigen Befund. Reticulumzellen in fortschreitender Tätigkeit.

Reticulumzellen aus dem syncytialen Zellverband gelöst, große Makrophagen rote und weiße Blutkörperchen aufnehmend und viel Abnutzpigment enthaltend. Die Verbindungen mit dem Syncytium aufgehoben, die fixen Ausläufer eingezogen, Verwandlung in einen großen kugligen, Pseudopodien bildenden Zellkörper. Zellkörper exzentrisch gelagert, bleibt in der Regel blaß und blasenförmig. Dies ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber Lymphocyten und den Anfangsstufen der durch Lymphocytenverwandlung entstandenen Polyblastenformen. Kernkörperchen der Reticulumzellen vergrößert, erreicht aber nicht Umfang und scharfe Färbbarkeit der Kernkörperchen der großen Lymphzellen. Cytoplasma blaß, mitunter etwas rötlich gefärbt.

Veränderung der Lymphzellen: Größenanwachsen der Kerneinkerbung, Aufsplitterung der Chromatinteilchen in kleinere, Veränderung des einzelnen Kernkörperchens in 2 oder 3 kleinere, allmähliches Anwachsen des Protoplasmaanteiles und Auftreten eines sich vergrößernden Attraktionshofes an der entgegengesetzten Seite der Kerneinkerbung, wobei die großen Lymphocyten ihre starke Basophilie verlieren.

Kernteilungen in den mittelgroßen Lymphzellen der *Lymphsinus*.

Befund: Um den Fremdkörper massenhaft aus dem Blut ausgewanderte Leukocyten und Lymphocyten sowie Einwanderung ortständiger Lymphocytenformen, Bildung freier Phagocyten, losgelöst aus dem syncytialen Verband mit Aufnahme roter Blutkörperchen sowie toter Leuko- und Lymphocyten; hypertrophische kleine und mittelgroße Lymphzellen, Verwandlung der Hämocytoblasten nach der makrophagen Seite.

γ) 8-Stunden-Versuch.

K. 3. Um das *Celloidinstück* viele Entzündungszellen: massenhaft Leuko- und tote kleine Lymphocyten, außerdem Einwanderung von makrophagenfreien Reticulumzellen: runde und spindlige Formen. Ferner vielfach Lymphocyten mit vergrößertem Zelleib und tiefer eingekerbtem Kern, besonders schön an den großen und mittelgroßen Lymphzellen zu sehen. Histiocyten zeigen nur vereinzelt Kernteilungen.

Gefäße: Höchststadium der Zellauswanderung.

Unterscheidung zwischen Histio- und Lymphocyten sowie veränderten Lymphocyten überall leicht möglich.

Endothelzellen der Blutgefäße schwollen an, keine Zellbildung oder Mobilisierung nachweisbar.

In den *Lymphsinus* große und mittelgroße Lymphzellen vermehrt, auch hier Zerfall von Leuko- und Lymphocyten; Erythrocytenphagocytose durch die Reticulumzellen in Mengen sichtbar.

Reticulumzellen: Keine übermäßig häufigen Kernteilungen.

Befund: Wanderung der Leuko- und Lymphocyten am höchsten; auf dem Entzündungsfeld Leukocyten, Lymphocyten sowie Histiocyten und lymphocytäre kleine und große Polyblastenformen. Unterschied zwischen lymphzelligen und histiocytären Makrophagen (Polyblasten)

deutlich, da die Kennzeichen von Kernmembran und Kernkörperchen sowie Chromatinstückchen überall ausgeprägt sind, Keimzentren in Tätigkeit.

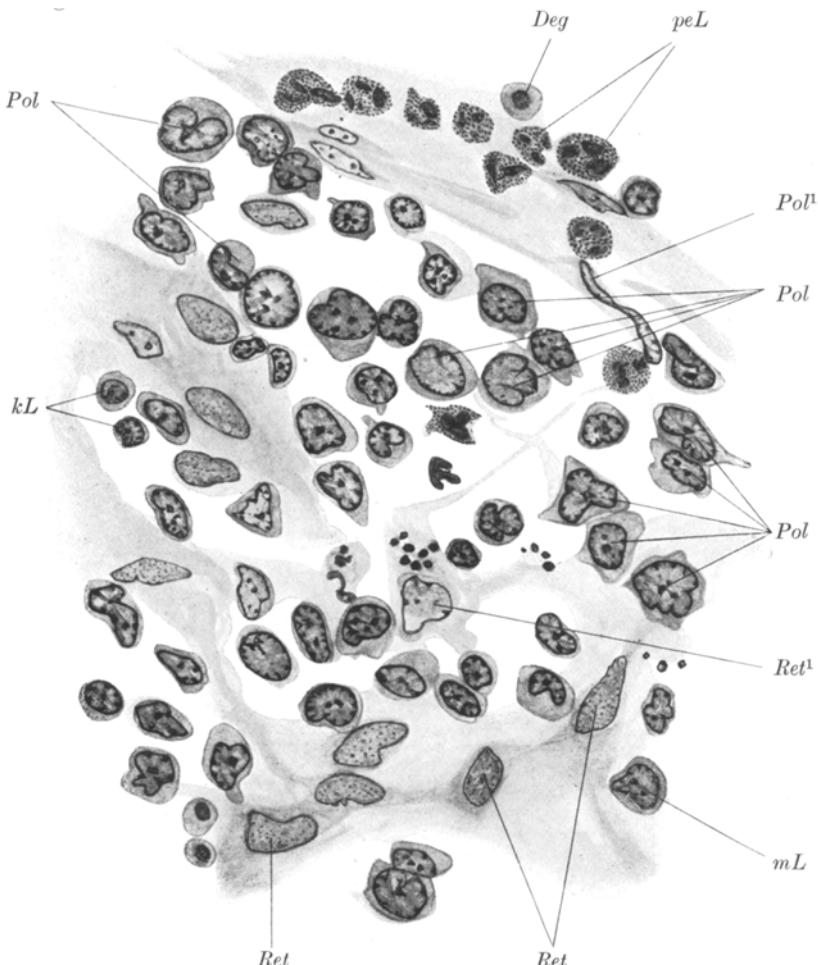


Abb. 4. Entzündungsreiz im Lymphknoten 1 Tag. Wand und Lichtung eines Sinus nach oben. *peL* = pseudoeosinophile Leukocyten in der Nachbarschaft des Celloidinstückes. Bemerke die Frühstufen der Polyblasten (*Pol*). *Pol^l* = durchwandernder Polyblast. *Ret* = noch seßhafte Reticulumzellen, eine (*Ret^l*) mit Einschlüssen. Im übrigen Abb. 1 und 3.

γ) Entzündungsversuch 1 Tag.

K. 14. Um das Celloidinstück viele Leukocyten und Lymphocytiformen, massenhaft degenerierte Leukocyten und kleine Lymphzellen.

Verschiedentliche polyblastische große und mittelgroße lymphzellige Zellformen (Abb. 4).

Am Rande gegen den Fremdkörper vorgeschoßene Leukocytenposten. Auch aus größeren Gefäßen Leukocytenwanderung.

Befund: Leukocyten und viel kleine Lymphocyten gehen zugrunde, die Granula der Leukocyten bleiben länger erhalten als die Zellen selbst, viele Histiocyten und lymphocytäre Polyblasten. Unterschied zwischen Histiocyten und veränderten Lymphocyten überall deutlich.

δ) Entzündungsversuch 2 Tage.

K. 15. Um das Celloidinstück nur noch Zelltrümmer von Leukozyten und toten Lymphocyten, beginnende Abgrenzung des Fremdkörpers durch Granulationsgewebe. Übergang von Polyblasten zu fibrocytenähnlichen Zellen (Abb. 5).

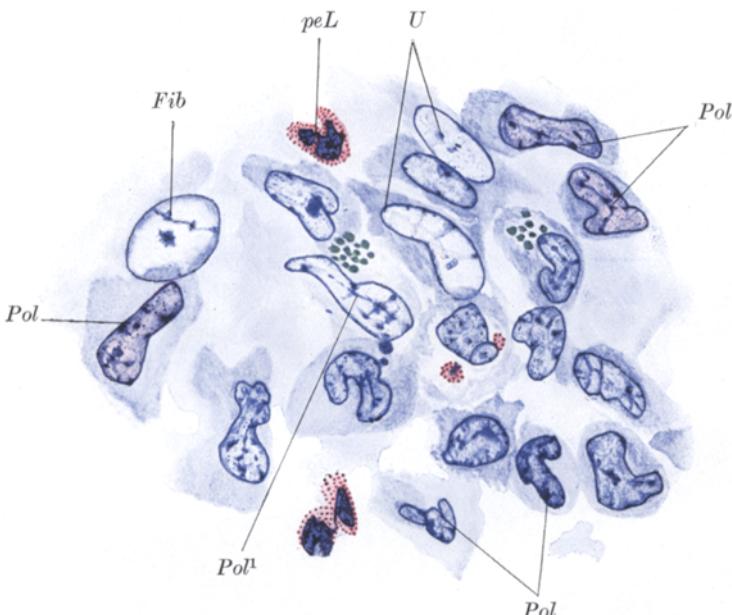


Abb. 5. Entzündungsreiz am Lymphknoten 2 Tage lang. Nahe dem Celloidinstück. *Fib* = neugebildete Fibrocyten mit unbegrenztem Protoplasma; *peL* = zwei amoeboid pseudoeosinophile Leukozyten; *Pol* = lymphzellige Polyblasten; *Pol^l* = Polyblasten nicht mehr bestimmbarer Ursprungs (histiocytärer oder lymphocytärer Herkunft?); *U* = Umbildung von Makrophagen zu Fibrocyten. Im übrigen Abb. 1.

Sie grenzen den Celloidinkörper ab. Man kann in vielen Fällen nicht mehr unterscheiden, ob es sich um lymphzellige oder histiocytäre Polyblasten handelt. Das bisherige Unterscheidungsmerkmal: Kernbeschaffenheit und Kernmembran entfällt.

Befund: Untergang der Leukozyten und eines Teiles der Lymphocyten. Um den Fremdkörper Polyblastenformen und bindegewebige Abgrenzung des Celloidinstückchens, Übergang von Histiocyten zu fibrocytenähnlichen Zellen. Unterscheidung zwischen lymphocytären und histiocytären Polyblasten nicht mehr in allen Fällen möglich.

ε) Entzündungsversuch 4 Tage.

K. 16.

Befund: Um das Celloidinstück fortschreitende bindegewebige Abgrenzung, deutliche Fibrocyten in Massen sichtbar, fortschreitende Um-

wandlung der Makrophagen zu Fibrocyten. Eine Bestimmung über die Herkunft der großen Polyblasten ist nicht mehr möglich.

ζ) Entzündungsversuch 8 Tage.

K. 17.

Befund: Celloidinstück vollkommen bindegewebig abgekapselt, aus den Gefäßen ausgewanderte echte eosinophile Leukocyten, in Mengen auf dem Entzündungsfeld anzutreffen, sonst keine wesentlichen Merkmale frischer Entzündung mehr, fortschreitende Narbenbildung.

3. Untersuchungen am vital carmingespeicherten Tier.

a) Methodik.

Vor der Operation mehrere Tage hindurch Einspritzung einer keimfrei gemachten 5 proz. gesättigten Lithiumcarminlösung in die Gefäßbahn (*Aschoff-Kiyono*). Dann Entzündungsversuche wie oben angegeben. Operation, Härtung und Färbung ebenfalls oben einzusehen.

Außer Hämatoxylin-Eosin-Azur-II-Färbung Serie um Serie wechselnd nur Hämatoxylinfärbung. Jedesmal frisch bereitete Hämatoxylinlösung, wie oben angegeben, stärker ansetzen. Gefärbt wird so lange, bis das Cytoplasma blaßblau gefärbt erscheint, destilliertes Wasser 8 Stunden, Entwässern in aufsteigendem Alkohol, Aufhellen in Xylol 2mal, Einlegen in Dammarharz.

b) Entzündungsversuche.

α) 3 Stunden-Versuch.

K. 20. Lymphzellen ungespeichert, gespeicherte Histiocyten noch im Syncytialverband liegend, aber reichlich entwickelt und stark hypertrophisch. Ebenso die Endothelzellen der Lymphsinus geschwollen, nirgends aber Ablösung oder Umwandlung in freie Makrophagen sichtbar.

Befund: Deutlicher Unterschied zwischen Lymphocyten und Reticulumzellen.

β) 8 Stunden-Versuch.

K. 21. Eine Entwicklung von massenhaften gespeicherten hypertrophischen freien Makrophagen aus fixen ist festzustellen. Vitalfarbstoff in Menge gespeichert im Cytoplasma, bei den aktiven Reticulumzellen mehr als in den ruhenden Wanderzellen des lockeren Bindegewebes, Carminteilchen mit Pigmentkörnchen vermischt, ebenso rote Blutkörperchen und tote weiße im Protoplasma. Um das Celloidinstückchen neben Leuko- und Lymphocyten eingewanderte Reticulumzellen. Keine Vermehrung von Histiozytenkernteilungen sichtbar. Im übrigen derselbe Befund wie bei K. 3.

Befund: Unterschied zwischen ungespeicherten Leukocyten und Lymphocyten sowie zwischen carmingespeicherten Histiocyten deutlich.

γ) Entzündungsversuch 1 Tag.

K. 22. Um das Celloidinstück massenhaft Entzündungszellen: Leukocyten, Lymphocyten und Makrophagen. Kleine und mittelgroße Lymphzellen besonders zahlreich. Lymphocyten zum Teil abgestorben, zum Teil hypertrophischer Kern und hypertrophisches Cytoplasma, große Lymphzellen beginnen sich auch nach der makrophagen Seite umzuwandeln. Die mittelgroßen sind nicht überall von den großen abzugrenzen, ebenso sind diese polyblastischen Lymphzellen von

den ortständigen histiocytären nicht überall zu trennen. Mehr ungespeicherte als gespeicherte sind zu sehen. Keine vermehrten Histiocytenkernteilungen. Beginnende Umwandlung der Makrophagen zu Fibrocyten. Bei manchen Fällen beschleunigte Umwandlung gegenüber dem ungespeicherten Tier, vermutlich infolge des durch die Speicherung gesetzten Reizes.

Befund: Die gespeicherten aus Lymphzellen des Blutes entstandenen Polyblasten sind von den ortständigen Makrophagen nicht scharf zu unterscheiden; bei den ungespeicherten gelingt die Trennung auch mittels des bekannten Unterschiedes von Kern und Kernmembran.

III. Folgerungen.

Die soeben mitgeteilten Versuche ergeben, daß die Auswanderung der Leukocyten und Lymphocyten durch die Gefäßwand eine unanfechtbare Erkenntnis bedeutet. Bei der Entzündung des Lymphknotens fällt eine frühzeitige Mobilisierung der Reticulumzellen zu freien Makrophagen auf. Diese Phagocyten bilden zusammen mit den ausgewanderten Leukocyten und Lymphocyten die Zellen der entzündlichen Ausschwitzung. Die Ansammlung von Lymphzellen in der entzündlichen Ausschwitzung erfolgt außer durch Auswanderung aus der Gefäßbahn auch durch eine Anlockung der ortständigen Lymphzellen selbst. Die Leukocyten und ein großer Teil der kleinen Lymphocyten geht auf dem Entzündungsfeld zugrunde und sie werden durch die Freßzellen aufgenommen. Die kleinen und mittelgroßen Lymphzellen, die dem Untergang nicht anheimfallen, sind amöboide Zellen; sie entwickeln sich weiter, ihr Kern und Leib vergrößert sich, der Kern verändert sich nach der makrophagen Richtung. Ebenso verändert sich der große Lymphocyt (Hämocytoblast) zu amöboiden Makrophagen. Die Auswanderung der Blutleukocyten und Lymphocyten erreicht nach etwa 8 Stunden ihren Höhepunkt. Die Lymphzellen wandern ebenfalls frühzeitig aus der Gefäßbahn aus, man trifft sie bei akuter Entzündung massenweise in amöboider Tätigkeit. Von der Art des einwirkenden Reizes hängt es ab, welche Zellform in der entzündlichen Ausschwitzung überwiegt. Je nachdem ist eine leukocytäre, lymphocytäre oder monocytaire Reaktion die Abwehrleistung des Mesenchyms.

Was die Frage der Weiterentwicklung der Lymphzellen anlangt, so ist bei der Entzündung des Lymphknotens die Umwandlung im Vergleich zum Ablauf des entzündlichen Geschehens in anderen Geweben, besonders dem Unterhautbindegewebe, unzweifelhaft verzögert. Die aus der Blutbahn ausgewanderten, im Blut wahrscheinlich aktivierten Lymphocyten lassen Veränderungen zeitiger erkennen als die anscheinend unreiferen Lymphzellen des Lymphknotens. Die großen Lymphocyten (Hämocytoblasten) sind von den mittelgroßen und kleinen unter normalen Bedingungen zu unterscheiden, aber durch fließende Übergänge miteinander verbunden. Eine Zeitlang, bis zum 2. Tage, kann

man deutlich die zu Polyblasten umgewandelten Lymphocytenformen von den ortständigen Histiocyten trennen. Später entfallen die Unterscheidungsmerkmale (Bau des Kerns und der Kernmembran sowie des Protoplasmas) und man kann nur das weitere Schicksal der Makrophagen verfolgen, die sich in Fibrocyten umwandeln. Der Fremdkörper wird bindegewebig abgegrenzt, und Fibrocyten sind schließlich das Ergebnis des entzündlichen Vorganges. Eine Vermehrung der Histiocyten durch Kernteilungen ist nicht nachzuweisen. Auch diese Feststellung spricht zugunsten einer Umwandlungsmöglichkeit der Lymphocyten. Die Makrophagen stammen 1. aus der Blutbahn *und* 2. von ortständigen Reticulumzellen. Würden sie nur auf Vermehrung der Gewebszellen zurückzuführen sein, und wäre eine Einwanderung aus dem Blut bzw. derartiger umgewandelter Zellen auszuschließen, dann müßte man zweifelsohne eine Vermehrung der Reticulumzellen durch Kernteilung beobachten. Und das ist nicht der Fall. Amitotische Zellvermehrung der Histiocyten konnte ebenfalls nirgends nachgewiesen werden. Ganz zum Schluß tritt eine eosino-leukocytäre Auswanderung auf, die wohl als heilende Entzündung gedeutet werden darf. Man kann im späteren Verlauf nicht mehr zwischen ortständigen Polyblasten und solchen aus dem Blut auf dem Entzündungsfeld unterscheiden. Man kann nicht mehr sagen, wo die umgewandelten polyblastischen Lymphocytenformen aufhören und wo die ortständigen histiocytären Polyblasten anfangen. Die Beobachtungen am vital gespeicherten Tier ergeben eine Bestätigung dieser Befunde. Die Umwandlung der Lymphzellen nach der makrophagen Richtung ist hierbei wesentlich beschleunigt. Eine Erklärung hierfür dürfte man ebenso wie für die beschleunigte Einwanderung der Reticulumzellen darin erblicken, daß die Carminspeicherung einen stärkeren Gewebsreiz setzt.

Alle diese tatsächlichen Beobachtungen sind mit Hilfe bester Methoden, bei genauen zuverlässigen Untersuchungen unschwer zu treffen. Ob man die Zellen untereinander bei morphologischer Gleichheit, solange keine besseren Methoden gefunden sind, gleichsetzen darf oder nicht, ist eine Frage unserer naturwissenschaftlichen Erkenntnis. Die Einheitslehre ist zusammen mit den neuesten Versuchsergebnissen an Blut- und Lymphzellenkulturen gewiß eine Erklärung, da sie am einfachsten allen heutigen Tatsachen entspricht.

C. Schlußzusammenfassung.

Für das *kreisende Blut* gilt eine *trialistisch* gegliederte *Einheitslehre*.

Bei *entzündlicher Reizung* lymphatischen Gewebes sind die Lymphzellen zu gewissen Umwandlungen befähigt. Die kleinen und die mittelgroßen wandern frühzeitig gemeinsam mit den Leukocyten aus der Gefäßbahn aus. Frühzeitig erfolgt eine Einwanderung ortständiger Lymphzellen. Ein großer Teil der kleinen Lymphocyten und die Leukocyten

gehen zugrunde. Die nicht degenerierenden Lymphzellenformen zeigen zunehmende Hypertrophie des Zelleibs und eine Umwandlung zu Polyblasten.

Der große Lymphocyt (*Hämocytoblast*) wandelt sich auch zu Makrophagen um.

Die drei Lymphocytenformen sind durch fließende Übergänge miteinander verbunden.

Im späteren Verlauf des Entzündungsvorganges kann man die umgewandelten Lymphzellenformen von den ortständigen Makrophagen nicht mehr unterscheiden.

Die *Makrophagen* verwandeln sich später zu *Fibrocyten*.

Bei Entzündung des Lymphknotens sieht man zuerst ein Freiwerden der Reticulumzellen, die Umwandlung der Lymphzellen selbst ist im Vergleich zu den Verhältnissen im entzündeten Unterhautbindegewebe verzögert. Vermutlich sind die Lymphzellen des lymphoiden Gewebes noch nicht in gleicher Weise aktiviert wie die des Blutes.

Die Reticulumzellen zeigen keine wesentliche Vermehrung durch Kernteilungen, keine Amitosen. So wird der Ursprung von Makrophagen aus Zellen des Blutes noch wahrscheinlicher.

Beim vital gespeicherten Tier sieht man früher und wesentlich mehr Makrophagen auf dem Entzündungsfeld als beim nicht gespeicherten, vermutlich infolge des stärkeren Gewebsreizes durch die Speicherung.

Quellenangaben.

- ¹ *Aschoff*, Erg. inn. Med. u. Kindh. Bd. **26**, 1 (1924). — ² *Ashanazy*, Zbl. Path. **16**, 897. — ³ *Aurorow* und *Timofejewsky*, Virchows Arch. **216**, 184. — ⁴ *Babkina*, ref. Fol. haemat. Zentr.-Org. (1911) **11**, 202; Orig. Inaug.-Diss. Petersburg 1910 (russ.). — ⁵ *Bloom*, a) Arch. exper. Zellforschg **5**, 269 — b) Fol. haemat. (Lpz.). **33**, 122 — c) Arch. of Path. **6**, 995. — ⁶ *Caffier*, Arch. exper. Zellforschg **4**, 419. — ⁷ *Carrel* und *Ebeling*, J. of exper. Med. **36**, 365. — ⁸ *Downey*, a) Fol. haemat. (Lpz.) (1927) **34**, 65 — und *Weidenreich*, Arch. mikrosk. Anat. **67**, 680. — ⁹ *Ferrata*, Le Emopatice Soc. Edit. Libr. Milano 1918. — ¹⁰ *Hirschfeld*, a) Fol. haemat. (Lpz.) **34**, 39 b) und *Klee-Rawidowicz*, Z. Krebsforschg **27**, 167. — ¹¹ *Lubarsch*, a) Diskussionsbemerkung zu Vortrag Maximow in Berlin 1928 (vgl. 18^a). — b) Diskussionsbemerkung zu Path. Ges. **1928**, 201. — ¹² *Marchand*, Krehl-Marchand IV, 1 (1924). — ¹³ *Maximow*, a) Beitr. path. Anat. **1902**, Suppl. V — b) Beitr. path. Anat. **34**, 153 — c) Arch. mikrosk. Anat. **67**, 680 — d) Z. Mikrosk. **26** (1909) — e) Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie **2**, I. Teil (1927) — f) Wien. klin. Wschr. **1928**, Nr. 47 — g) Arch. exper. Zellforschg. **5**, 169, Zbl. Path. **43**, 145 — h) Beitr. path. Anat. **82**, 1 (1929). — ¹⁴ *Richter, M. N.*, Arch. int. Med. **36**, 13 (1925). — ¹⁵ *Sabin*, Physiologic. Rev. **2**, 38. — ¹⁶ *Schilling*, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. **1928**. — ¹⁷ *Schmidt, M. B.*, Path. Ges. **1911**, 124. — ¹⁸ *Silberberg*, a) Virchows Arch. **270**, 667 — b) Path. Ges. **1928**, 456 — c) und *Orzechowski*, Virchows Arch. **269**, 289. — ¹⁹ *Timofejewski* und *Benewolenskaja*, Arch. exper. Zellforschg **8**, 1. — ²⁰ *Veratti*, Haematologica **9**, 1. — ²¹ *Weidenreich*, Die Leukocyten und verwandte Zellformen. Bergmann, Wiesbaden 1911.