

Einige Untersuchungsergebnisse über die Speicherung von Vitalfarbstoffen und Aufschwemmungen im Organismus.

Von

N. Anitschkow (Leningrad).

(Eingegangen am 19. Juli 1929.)

Die bis jetzt ausgeführten experimentellen Untersuchungen über die Speicherung verschiedener Stoffe im reticulo-endothelialen System (r.-e. S.) haben erwiesen, daß dieser Prozeß von mehreren Faktoren abhängig ist (*Schulemann, Aschoff, v. Möllendorff* u. a.). Gewöhnlich wird die Bedeutung dieser letzteren nach dem Grade der Vitalspeicherung der eingeführten Substanzen in den Zellen beurteilt, z. B. nach der Menge und der Intensität des Farbenton der abgelagerten Farbstoffkörnchen. Diese Art der Beurteilung des Speicherungsprozesses, die schon an und für sich recht subjektiv ist, kann nur unter bestimmten Versuchsbedingungen zuverlässige Resultate geben. Dieser Umstand wird aber leider in sehr vielen Arbeiten vollständig vernachlässigt und es werden verwinkelte Fragen der Zellfunktion bzw. Zellaktivierung auf Grund von Untersuchungen entschieden, welchen keine einheitliche zuverlässige Schätzungsweise der Speicherungsstärke in den Zellen zugrunde liegt.

In Anbetracht des genannten Mangels vieler früheren Arbeiten (1—7) habe ich durch Untersuchungen meiner Mitarbeiter auf einige neue Anhaltspunkte zur genaueren Beurteilung des zellulären Speicherungsprozesses hingewiesen, deren zusammenfassende Besprechung unter Berücksichtigung der bis jetzt erhaltenen Resultate das Thema dieses Aufsatzes bildet.

Die Frage nach der zellulären Speicherung wurde bekanntlich besonders von Herrn Geheimrat *Lubarsch* und seinen Schülern eingehend erforscht, so daß ich mir erlauben möchte, ihm gerade diese Abhandlung, die einige Methoden und Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen der betreffenden Prozesse bespricht, ergebenst zu widmen.

Die erste Bedingung zur Erzeugung vergleichbarer Resultate über die Stärke der zellulären Speicherung ist wohl *die genaue Dosierung* (pro kg Körpergewicht) der in Anwendung kommenden Substanzen. Diese Bedingung, die ja selbstverständlich erscheint, wird jedoch leider in sehr vielen Arbeiten nicht erfüllt. Es handelt sich dabei nicht nur um die Injektion immer der gleichen Substanzmengen, sondern vielmehr um *die Gleichheit der „inneren Dosierung“* (v. Jancsó). Diese Bedingung

kann nur bei intravenöser Einführung der in Betracht kommenden Substanzen erfüllt werden, besonders wenn man so leicht koagulierende Substanzen wie Tuscheaufschwemmung oder Metallhydrosole anwendet.

Wie mir zahlreiche Erfahrungen gezeigt haben, werden bei subcutaner oder intraperitonealer Einverleibung immer sehr große Niederschläge der erwähnten Substanzen gebildet, so daß nur geringe und unbeständige Mengen derselben in den allgemeinen Blutkreislauf treten. Auf diesen Umstand hat in letzter Zeit auch *Standenath* mit vollem Recht hingewiesen; seine Beobachtung, daß die Tuschesuspension gleich nach ihrer Einführung in die Bauchhöhle vollständig ausfällt, kann ich auf Grund der Untersuchungen des Herrn Dr. *Okuneff* vollauf bestätigen. Auch der hochdisperse Vitalfarbstoff Trypanblau wird nach den Beobachtungen *Okuneffs*²⁸ in großer Menge im Peritoneum adsorbiert, so daß von einer genaueren „inneren“ Dosierung derselben nach Einführung in die Bauchhöhle keine Rede sein kann.

Bei der subcutanen Einführung von Trypanblau wird immer ein beträchtlicher Teil des Farbstoffs an den faserigen Elementen des Bindegewebes sowie durch die nekrotischen Zellen adsorbiert, die immer in größerer Menge an der Injektionsstelle auftreten.

Bei subcutaner Tuscheinführung fällt fast die ganze Tusche im Bindegewebe an der Injektionsstelle aus. Jedoch erscheinen sehr bald große Tuschemengen in den regionären Lymphknoten, so z. B. in denjenigen der Knie- und Leistengegend, sowie in den unteren retroperitonealen (paraaortalen) Knoten (schon nach 9 Stunden), falls die Tuschesuspension unter die Haut am Unterbein eingeführt wird. Die Extirpation der Lymphknoten der Knie- und Leistengegend, die bei Kaninchen 3 Wochen vor der Tuscheinjektion vorgenommen wurde, beeinflußt die Tuschwanderung bis zu den paraaortalen Lymphknoten in keiner Weise (Untersuchungen des Herrn Dr. *Suchow*).

Wenn man die regionären Lymphknoten durch subcutane Injektion größerer Tuschemengen vollständig „blockiert“ und dann Trypanblau subkutan injiziert, so wird dadurch die Resorption des Farbstoffs nicht beeinflußt. Die granuläre Speicherung des Farbstoffs kann in diesem Falle ebenso wie bei Kaninchen mit nicht blockierten Lymphknoten schon 10 Stunden nach der Injektion in der Leber und den Nieren nachgewiesen werden (Versuche von Fr. Dr. *Savelsohn*).

Somit kann eine genauere Dosierung der gewöhnlich zu Speicherungsversuchen anwendbaren Substanzen bei intraperitonealer und subcutaner Einführung nicht erzielt werden. Selbstverständlich ist dazu auch die *enterale Einführung* der betreffenden Substanzen unbrauchbar. Jedoch bietet diese letzte Art der Einverleibung von Aufschwemmungen bzw. Kolloidfarbstoffen ein gewisses spezielles Interesse dar. Sowohl das Trypanblau als auch die Tuscheaufschwemmung werden z. T. durch

die Darmwand resorbiert (s. hierzu die Arbeiten von *W. H. Schultze*, *Lubarsch*²³, *Kagan*^{16—17} u. a.).

Eine wichtige Vorbedingung, um in diesen Versuchen (bei Kaninchen) positive Resultate zu erzielen, ist die direkte Einführung der betreffenden Substanzen in den Dünndarm, da sie (besonders die Tusche) bei der Einführung in den Magen zum größten Teil koagulieren bzw. durch den Mageninhalt adsorbiert werden (*Kagan*^{16—17}). Allerdings bekommt man nach mehreren Trypanblauinjektionen eine geringe allgemeine Speicherung im Reticuloendothel, auch wenn man den Farbstoff in den Magen einführt. Zur Erzeugung einer Tuscheresorption oder zur Bakterieneinführung direkt in den Dünndarm (Versuche von Frl. Dr. *Waldmann* mit Paratyphusinfektion an Kaninchen, die nur bei dieser Versuchsanordnung gelingt) ist es zweckmäßig, eine Duodenalfistel an Kaninchen anzulegen, was ohne besondere Schwierigkeit ausführbar ist. Bei direkter Tuscheeinführung in den Darm kann man in kurzer Zeit die zum Teil schon bekannten schönen Bilder der Tuschespeicherung in den *Peyerschen Haufen* beobachten. Am stärksten sind dabei immer die in den unteren Partien des Dünndarms liegenden *Peyerschen Haufen* gespeichert, der Wurmfortsatz und der Sacculus bleiben immer frei. Mikroskopisch findet man an den befallenen Follikeln eine Ansammlung feiner Tuschkörnchen im Epithel und eine grobkörnige Tuschespeicherung in den freien Makrophagen des Follikelstromas (ausführliche Beschreibung siehe in der Arbeit von Herrn Dr. *Kagan*¹⁷, die demnächst erscheint).

Bei der Injektion einiger Substanzen in die peripheren Venen zum Studium des Verteilungs- bzw. Speicherungsprozesses muß man noch die Tatsache in Betracht ziehen, daß sich in kürzester Zeit *beträchtliche Niederschläge in der Blutbahn* bilden können, und zwar hauptsächlich in den Lungencapillaren (*Teploff*²⁵, *Anthony* u. a.). Dadurch wird natürlich die Menge der Substanzen mehr oder weniger vermindert, die den Speicherzellen zugeführt wird. Richtiger wäre es, in solchen Versuchen die zur Speicherung dienenden Substanzen, besonders die leicht koagulierenden (*Tusche*, *Eisenzucker*), nicht intravenös, sondern *direkt in den Anfangsteil der Aorta einzuführen*. Diese Art der Injektion ist leicht ausführbar, dazu benutzen wir eine lange Hohlnadel, die durch die r. A. carotis in den Aortenbogen vorgeschoben wird. Die intraaortale Injektion ist für unsere Zwecke der intracardialen vorzuziehen, da sie viel sicherer ist. Die Injektion muß sehr langsam ausgeführt werden, damit die injizierte Substanz sich gut mit Blut vermischen kann, sonst bleibt immer die Möglichkeit der massenhaften Bildung von Koagulaten in den Capillaren bestehen.

Allerdings bilden sich auch bei der intraaortalen Injektion von Tusche mehr oder weniger zahlreiche Niederschläge von dieser Substanz

in den Lungen. Zur Vermeidung derselben ist es von Wichtigkeit, eine nicht zu stark konzentrierte (z. B. um etwa 10fach verdünnte) Tusche-Lösung zu gebrauchen und sie sehr langsam zu injizieren.

Um sich eine genauere Vorstellung von der Stärke des zellulären Speicherungsprozesses zu bilden, ist es weiter von großer Wichtigkeit, nur *eine einzige Injektion* der zu prüfenden Substanz vorzunehmen, wie es auch *Schulemann* empfiehlt. Bekanntlich kann sich die Speicherungsfähigkeit der Zellen nach jeder Injektion in verschiedener Richtung ändern, so daß bei wiederholten Injektionen sehr komplizierte Verhältnisse entstehen und die Versuchsresultate schwer zu beurteilen sind. Außerdem werden nach wiederholten Injektionen der gewöhnlich anwendbaren Substanzen so große Mengen derselben gespeichert, daß die Unterschiede der Speicherungsfähigkeit einzelner Zellen undeutlich werden.

Die Anwendung einer einzigen Injektion hat nur den Nachteil, daß dabei eine größere Substanzmenge auf einmal eingeführt werden muß, was zur Niederschlagbildung in den Gefäßen führen kann. Dieser Umstand ist jedoch von keiner größeren Bedeutung, da bei langsam ausgeführter Injektion sich die Niederschlagbildung gewöhnlich vermeiden läßt. Außerdem ist es zur Beurteilung der Stärke der zellulären Speicherung gar nicht notwendig, eine große Menge der Kolloidsubstanzen bzw. Suspensionen einzuführen. Wie oben erwähnt, treten bei nicht zu starker Speicherung die Unterschiede der Speicherungsfähigkeit einzelner Zellen noch deutlicher zutage als bei stärkerer Anfüllung der Zellen mit den betreffenden Substanzen. Es genügt z. B. eine einzige langsam ausgeführte intraarteriale Injektion von 2 ccm (auf kg Körpergewicht) einer um 5- bis 10fach verdünnten Tuscheaufschwemmung (*Günther Wagner*), um eine Speicherung in den Zellen des hepato-lienalen Systems zu erzielen, wobei die Unterschiede des Speicherungsgrades einzelner Zellen deutlich hervortreten.

Außer der genauen Dosierung und der Einführungsart der Substanzen ist somit für die Beurteilung des Speicherungsgrades auch die Menge der injizierten Kolloide bzw. Suspensionen von Bedeutung. Um sich eine richtige Vorstellung von der Speicherungsfähigkeit einzelner Zellen zu bilden, ist es von Wichtigkeit, außer der gewöhnlich anwendbaren, *auch schwach konzentrierte Lösungen* kolloidaler Vitalfarbstoffe zu injizieren. In solchen Versuchen speichern bei genügender Farbstoffverdünnung immer nur einzelne Zellen des r.-e. Systems den Farbstoff (Trypanblau), und je mehr verdünnte Lösungen in Anwendung kommen, desto weniger Zellen enthalten körnige Farbstoffeinschlüsse. Sehr deutlich treten diese Verhältnisse besonders an den *v. Kupfferschen Sternzellen* der Leber hervor. Nach intravenösen Injektionen einer stark verdünnten (1:10000) Trypanblaulösung findet man in der Leber nur ganz vereinzelte Sternzellen, die mit typischen blauen Körnchen angefüllt sind (s. die Untersuchungen von *Konstantinow*¹⁸).

Da diese Unterschiede des Speicherungsgrades von Zellen, die nebeneinander liegen, kaum durch verschiedene Zirkulationsverhältnisse zu erklären sind, so ist wohl anzunehmen, daß einzelne Zellen des r.-e. S. sich auf verschiedenen Stufen der funktionellen Tätigkeit befinden. Aus zahlreichen von mir studierten Präparaten vital gespeicherter Organe habe ich in Einklang mit einigen Literaturangaben stets den Eindruck bekommen, daß die Zellen des r.-e. S. auch unter normalen Bedingungen eine fortwährende Entwicklung von undifferenziertem nicht speicherndem, bzw. schwach speicherndem Endothel zu energisch speichernden Makrophagen bzw. Histiocyten durchmachen. Bei Einführung stark verdünnter Trypanblaulösungen wird der Farbstoff von den einzelnen in funktioneller Hinsicht „vollentwickelten“ Speicherzellen aufgenommen. Injiziert man aber starke Farbstofflösungen, so nimmt auch eine entsprechend größere Anzahl von Speicherzellen an der Reaktion teil. Gleichzeitig wird auch der „Reifungsprozeß“ dieser Zellen beschleunigt, so daß größere Mengen von funktionell vollwertigen Makrophagen gebildet werden. Schließlich kommt es bei lange dauernder Zufuhr von Speicherstoffen zur Neubildung zahlreicher jugendlicher Zellen des r.-e. S., die eine nur schwach ausgeprägte Speicherungsfähigkeit aufweisen (siehe die Untersuchungen von Frau Dr. Hesse¹³).

Auch in den übrigen Teilen des r.-e.-S. kann man bei Anwendung schwach konzentrierter Farbstofflösungen ebensolche Unterschiede der Speicherungsfähigkeit einzelner Zellen wahrnehmen. Somit kann man im r.-e. S. auch unter normalen Bedingungen mehr und weniger aktiv speichernde Zellen unterscheiden.

Die Unterschiede des Speicherungsgrades einzelner Zellen treten in deutlicher Weise auch an Histiocyten des Bindegewebes hervor. Auch unter normalen Bedingungen kommen im Bindegewebe mehr und weniger intensiv speichernde Histiocyten vor. Eine besonders starke Speicherung zeigen bekanntlich die Histiocyten im Stroma einiger Organe, z. B. des Herzens, sowie der Hoden. Diese Erscheinung hängt wohl von der größeren Zufuhr der injizierten Stoffe zu diesen Organen ab, wodurch die Speicherungstätigkeit der Histiocyten angeregt wird. Ähnliche Verhältnisse haben wir auch bei den Adventitialzellen, welche stets eine besonders starke Speicherung aufweisen.

Die Anwendung schwach konzentrierter Farbstofflösungen gestattet eine weitere Differenzierung der Histiocyten (Polyblasten) des Granulationsgewebes durchzuführen. Diese Zellen speichern den Farbstoff Trypanblau nicht gleich intensiv und man kann unter ihnen immer einzelne stark gespeicherte Elemente auffinden. Bei Anwendung sehr schwacher Lösungen von Trypanblau kann man beobachten, daß nur ganz bestimmte Polyblasten in den Entzündungsherden den Farbstoff aufnehmen, während alle übrigen Zellen farblos erscheinen. Die auch

unter diesen Bedingungen noch speicherungsfähigen Zellen gehören zu den großen protoplasmareichen Polyblasten mit exzentrisch gelegenem Kern, die zahlreiche Körnchen bzw. Klümpchen von Farbstoff enthalten (*Konstantinow*¹⁹). Zu gleicher Zeit sind in den kleineren Polyblastenformen keine Farbstoffkörnchen zu sehen. Sehr wenige Körnchen von Farbstoff findet man auch in den großen Polyblasten, die mit zahlreichen Einschlüssen angefüllt sind, besonders in den sog. Pseudoxanthomzellen, die z. B. bei eitriger Entzündung oder bei Resorption von subeutan eingeführten Lipoiden in großer Menge auftreten (s. die Untersuchungen *Kusnetzowskys*²⁰).

Somit kommen wir auf Grund von Versuchen mit Injektion sehr verdünnter Trypanblaulösungen und Erzeugung von Entzündungsberden zur Vorstellung, die mit den bekannten *Maximowschen* Anschauungen in Einklang steht, daß die Polyblasten (Makrophagen) des Granulationsgewebes auch *in funktioneller Hinsicht verschiedene Entwicklungsstadien durchmachen*: am Anfang speichern sie als kleine amöboide Wanderzellen noch keinen Farbstoff, dann entwickelt sich bei ihnen allmählich diese Eigenschaft in immer größerem Umfang. Schließlich weisen die schon mit anderen Einschlüssen „blockierten“ Makrophagen eine nur sehr geringe Speicherungsfähigkeit auf.

Diese letzteren funktionell minderwertigen Zellen entsprechen den typischen großen im Stroma innerer Organe sich anhäufenden Makrophagen, die bei chronischer Einführung der Speicherstoffe beobachtet werden und vollständig „blockierte“, funktionell ausgeschaltene Zellen darstellen (*Hesse*). Diese Zellen bleiben im Bindegewebe in Form einzelner dicht aneinander gedrängter Elemente liegen und gehen allmählich zugrunde. Es werden somit provisorische durch Bindegewebe umgebene örtliche Ablagerungen der eingeführten Substanzen gebildet, in welchen diese letzteren wie abgeschlossen vom übrigen Organismus liegen und nur sehr langsam resorbiert werden. Ganz analoge örtliche Anhäufungen von Speicherstoffen stellen die Gruppen von Xanthomzellen bei langdauernder Cholesterinspeicherung dar.

Wie oben angeführt, läßt die einmalige Einführung schwach konzentrierter Farbstofflösungen einige Unterschiede der Speicherungsfähigkeit einzelner Zellen des r.-e.-S. erkennen. Jedoch ist auch die *chronische Einführung* großer Mengen derselben Substanzen von gewisser Bedeutung, weil auf diese Weise die am schwersten speichernden Zellen entdeckt werden können (z. B. Fettzellen, glatte Muskelfasern usw. s. die Untersuchungen von Frau Dr. *Hesse*).

Eine weitere Methode zur Erforschung der Speicherungsfähigkeit einzelner Zellformen besteht darin, daß man sämtliche in Betracht kommende Organe in möglichst kurzen Zeitintervallen nach der intravenösen Farbstoffinjektion systematisch untersucht. In diesem Fall

beobachtet man mikroskopisch den Speicherungsprozeß nicht nur auf der Höhe, sondern auch in allen einzelnen Stadien seiner Entwicklung. Die Unterschiede der Speicherungsfähigkeit einzelner Zellen treten auch bei dieser Methode sehr deutlich zutage. So erweist es sich dabei, daß z. B. Karminkörnchen nach Lithionkarmininjektion an Kaninchen vor allem in den *v. Kupfferschen* Sternzellen der Leber und im Nierenepithel, etwas später im Knochenmark und in der Milz, sowie in den Lymphknoten erscheinen. Sehr deutlich tritt in diesen, sowie in anderen Versuchen (*Teploff*³⁹, *Petroff*³⁹, *Kagan*¹⁵) die viel geringere und später eintretende körnige Farbstoffspeicherung im Retikuloendothel der Milz hervor. Unter den Lymphknoten zeigen eine körnige Speicherung vor allem diejenigen an der Gekrösewurzel, die übrigen entfalten ihre Speicherungsfunktion in sichtbarer Form erst etwas später. Schließlich können Farbstoffkörnchen (*Trypanblau*) in den Speicherzellen der Nebennieren und des Thymus erst zu der Zeit nachgewiesen werden, wenn sie an manchen Stellen schon auch in den Histiocytēn des Bindegewebes vorhanden sind.

Unter diesen letzten Zellen sind es besonders die Histiocytēn des Hodenstromas, die sehr frühzeitig stark ausgeprägte Farbstoffkörnchen im Protoplasma aufweisen (*Kagan*). Diese Zellen, die morphologisch von den *Leydigischen* Zwischenzellen streng zu unterscheiden sind, zeigen eine deutliche körnige Farbstoffspeicherung schon zu der Zeit, wenn sie noch nicht in allen Abschnitten des r.-e. S. „im engeren Sinne“ (*Aschoff*) nachweisbar ist. Eine besonders stark ausgeprägte, früh eintretende Speicherung ist auch immer an den Stellen zu verzeichnen, wo im ersten Stadium der Vitalfärbung eine stärkere diffuse Imbibition mit Farbstoff auftritt (bindegewebige Kapseln innerer Organe, Herzmuskelstroma, Harnblasenwand). Schließlich ist es schon seit den Untersuchungen *Goldmanns* bekannt, daß eine besonders intensive Farbstoffspeicherung in den stark arbeitenden Organen beobachtet wird.

Die in Rede stehende Untersuchungsart der Vitalspeicherung in verschiedenen Zeitintervallen nach einer einzigen intravenösen Farbstoffinjektion hat den Vorteil, daß sie uns ein klares Bild auch von der *diffusen Verteilung des Farbstoffes in den Bindesubstanzen* gibt. Die Bedeutung dieses letzten Prozesses ist nicht zu unterschätzen. Wie in einigen Arbeiten gezeigt wurde (*Teploff*³⁹, *Hackel*), wird auf diese Weise eine recht große Menge der eingeführten hochkolloidalen Farbstoffe (*Trypanblau*, *Lithioncarmine*) für längere Zeit gespeichert. Die Adsorptionsverbindung zwischen dem Farbstoff und den Strukturlementen der Bindesubstanzen ist besonders in den Gefäßwandungen sehr fest (*Hackel*). In der letzten Zeit konnte *v. Jancsó* nachweisen, daß auch ein Teil des intravenös eingeführten *Salvarsans* an den Fasern des Bindegewebes adsorbiert wird. Das große System der Bindesubstanzen

bildet somit neben dem r.-e. System einen sehr wichtigen Speicherungsort für hochdisperse Kolloidsubstanzen.

Es ist von Interesse, daß die Strukturelemente der Bindesubstanzen eine in den einzelnen Fällen verschiedene Speicherungsfähigkeit den Farbstoffen gegenüber aufweisen können. So werden z. B. durch Druck oder Hitze geschädigte Stellen der Arterienwand (Versuche von *Petroff*³¹) und *Glasunow*) sogleich in stärkster Weise mit Trypanblau vital durchtränkt. Da nun die Zwischensubstanzen zum Teil schon bedeutend früher als die Zellelemente den intravenös eingeführten Farbstoff aufnehmen, so ist das Verschwinden des letzteren aus dem Blut in erster Linie von dem Zustande dieser Substanzen abhängig. Diesen Umstand sowie die stets vorkommenden Permeabilitätschwankungen der Gefäßwandungen sollte man bei der Beurteilung von Resultaten der Funktionsprüfung des r.-e. Systems mittels Farbstoffinjektion immer in Betracht ziehen.

Um sich eine richtige Vorstellung von der Speicherungsfunktion der Zellen zu bilden, ist es schließlich von Wichtigkeit nicht nur den Entwicklungsgang der Vitalspeicherung, sondern auch die *Rückbildung* dieses Vorgangs in verschiedenen Stadien zu verfolgen. Bei solchen Untersuchungen (*Teploff*⁴¹) tritt die Bedeutung der „sekundären“ Farbstoffwanderung deutlich zutage. Man kann beobachten, daß der Farbstoff sich allmählich in einzelnen Zellen des r.-e.-Systems ansammelt, die sich zum Teil von der Gefäßwand ablösen, zum Teil auch im Organstroma in Form großer, mit Farbstoffkörnchen angefüllter Elemente liegen bleiben. Einzelheiten dieses Prozesses sind in den Arbeiten von *Teploff*⁴¹ und *Hesse* zu finden.

Aus den oben angeführten Ergebnissen unserer experimentellen Untersuchungen geht hervor, daß zur genaueren Erforschung des Speicherungsprozesses eine Reihe von Bedingungen zu erfüllen sind. Die wichtigsten von ihnen sind die folgenden: genaue Dosierung der zur Injektion anwendbaren Substanzen (auf kg Körpergewicht), Anwendung nur einer einzigen Injektion der zu prüfenden Substanzen, Einführung der Lösungen unmittelbar in die Blutbahn (am besten direkt in die Aorta), Prüfung der Speicherungsfähigkeit durch Injektion verschieden stark konzentrierter Farbstofflösungen (besonders Anwendung stark verdünnter Lösungen einiger Farbstoffe), Erforschung dieses Prozesses in verschiedenen Stadien seiner Entwicklung und Rückbildung, schließlich, Anstellung chronischer Versuche mit Vitalspeicherung.

Jedoch können Versuche, in welchen alle diese Momente berücksichtigt sind, nur in dem Falle genauere Kenntnisse über den Speicherungsprozeß liefern, wenn möglichst verschiedene Substanzen (Kolloidfarbstoffe, Metallhydrosole, Suspensien usw.) an verschiedenen Tierarten geprüft werden. Die Wichtigkeit der Anwendung verschiedener

Substanzen zur Prüfung der Speicherungsfunktion geht aus vielen diesbezüglichen Experimentalarbeiten klar hervor. Wenn es große Unterschiede in den Verteilungs- bzw. Speicherungsvorgängen zwischen den kolloidal- und grobdispersen Substanzen gibt, so zeigen auch die einzelnen Kolloidfarbstoffe in dieser Hinsicht einige Besonderheiten (s. die Untersuchungen von *Hesse*, *Petroff*³² u. a.).

Bei Anwendung grob disperter Substanzen (Tusche, Fe oxydatum) kann, wie oben erwähnt, der Verteilungsprozeß durch Bildung von Niederschlägen in der Blutbahn beeinflußt werden. Tuscheniederschläge werden immer an der Gefäßwand (besonders in den kleinen Venen) beobachtet, wenn die intravenöse Tuscheinjektion gleichzeitig mit Erzeugung einer örtlichen aktiven Hyperämie oder akuter Entzündung vorgenommen wird (s. noch nicht veröffentlichte Versuche von Herrn Dr. *Kusnetzowsky*). In diesem Fall findet man in den Gefäßen der affizierten Partien reichliche Tuscheniederschläge, während dieselben in den normalen Kontrollpartien der Haut nirgends auftreten. Später erscheinen bei der Entzündung zahlreiche Tuschkörnchen auch in den Histiocyten des Granulationsgewebes (s. hierzu auch die Untersuchungen von *Lang*). Bei aktiver Hyperämie treten die Tuscheteilchen im Gegensatz zu den Teilchen hochdispersen Substanzen (Trypanblau) nur in ganz geringer Anzahl in die Gewebe über (*Kusnetzowsky*). Jedenfalls muß man aber auf Grund der Versuche mit hochdispersen Stoffen die Bedeutung örtlicher pathologischer Prozesse (aktive Hyperämie, Entzündung) auch von dem Standpunkte betrachten, daß sie zur Bildung lokaler Herde von erhöhter cellulärer Speicherung führen. Bei Anwesenheit solcher Herde im Organismus kann auch der ganze Verteilungs- bzw. Speicherungsprozeß von Kolloidsubstanzen bedeutende Abweichungen von seinem normalen Verlauf zeigen. So führt z. B. eine aktive Hyperämie der Baucheingeweide zum schnelleren Verschwinden des Farbstoffs Trypanblau aus dem Blut, als in der Norm (*Okuneff*³⁰).

Die cellulären Speicherungsvorgänge können schließlich auch durch den Charakter der Farbstoffbindung an die Plasmakolloide beeinflußt werden. Nach Injektion von Vitalfarbstoffen Trypanblau und Lithioncarmin ins Blut kann man öfters in den frühesten Stadien (besonders bei Hunden — Untersuchungen des Herrn Dr. *Petroff*³²) ziemlich zahlreiche eigenartige Konglomerate von Plasma und Farbstoff beobachten, die im Capillarlumen besonders in der Leber und Milz liegen und allmählich durch phagocytierende Zellen des r.-e. S. aufgenommen werden (*Seemann*, *Petroff*³³). Von welcher Bedeutung die Farbstoffverbindung an Kolloiden für den Verteilungsprozeß sein kann, zeigt auch ein Versuch *Okuneffs*, daß Trypanblau verhältnismäßig sehr langsam aus der Blutbahn verschwindet, falls eine auf Gelatine zubereitete Lösung dieses Farbstoffes zur Injektion gebraucht wird.

Die allgemeinen Resultate, die wir bis jetzt mit Hilfe der hier besprochenen Modifikationen der Vitalfärbungsmethode gewonnen haben, lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die ins Blut eingeführten Vitalfarbstoffe (Trypanblau und Lithioncarmin) bilden zum Teil sogleich mit dem Blutplasma eigenartige Koagulate, die von den Zellen des r.-e. Systems phagocytiert und weiter verarbeitet werden. Ein großer Teil der Farbstoffe tritt durch die Gefäßwand in die Gewebe über; dort wird der Farbstoff zum Teil durch die nekrotischen bzw. absterbenden Zellen (solche sind immer im Gewebe besonders in pathologischen Fällen vorhanden), zum Teil von den Strukturelementen des Stützgewebes adsorbiert, zum Teil schließlich von den Histiocytten (Adventitialzellen) aufgenommen. Ein dritter Teil der Farbstoffe wird von den „Uferzellen“ (*Siegmund*) direkt aus dem Blute aufgenommen (zunächst von den besonders aktiven s. o.). Schließlich beginnt schon in diesem Stadium die Ausscheidung des Farbstoffs durch die Nieren (sowie durch den Magendarmkanal, besonders bei Hunden, s. die Untersuchungen des Herrn Dr. *Petroff*³²). Dieses erste Stadium der Farbstoffverteilung im Organismus spielt sich etwa im Laufe des 1. Tages nach der Injektion ab. Die Farbstoffkonzentration im Blut sinkt dabei zunächst sehr rasch, dann immer langsamer, bis sich ein gewisses Minimum des Farbstoffgehalts im Plasma einstellt (*Okuneff*²⁷). Dieser minimale Farbstoffspiegel bleibt dann sehr lange Zeit bestehen und ist einerseits von dem Übertritt des Farbstoffs aus den Geweben ins Blut, andererseits von der Ausscheidungsarbeit der Nieren (zum Teil wahrscheinlich auch des Magendarmkanals) abhängig.

2. Im 2. Stadium geht die Speicherung des Farbstoffs immer weiter vor sich. Der Farbstoff kondensiert sich in diffuser Form in einigen Strukturelementen des Bindegewebes (besonders in den fibröselastischen Gebilden) und wird in Körnchenform in den Zellen des r.-e. Systems gespeichert. Die Konzentration des Farbstoffs in der zwischen den Fasern und Zellen liegenden Grundsubstanz bzw. in der Gewebslympe sinkt dabei allmählich bis zu gewissen minimalen Werten.

3. Da die Tätigkeit der Ausscheidungsorgane ein bestimmtes Konzentrationsgefälle des Farbstoffs in der Richtung Speicherzellen (bzw. Fasern des Bindegewebes) → Gewebslympe → Blut ständig unterhält, so tritt allmählich die Rückwanderung des Farbstoffs aus den Speicherungs- bzw. Kondensationsorten in die Gewebslympe bzw. ins Blut ein. Bei diesem Prozeß wird auch die eigenartige Erscheinung der sekundären Speicherung beobachtet. Während sich nämlich die einen Zellen vom Farbstoff befreien, wird dieser in den anderen — wohl mehr speicherungsfähigen Zellen (s. o.) — abgelagert.

Schließlich bleiben solche Zellen im Bindegewebe bzw. im Organstroma für längere Zeit liegen und gehen erst sehr allmählich zugrunde.

Auf das Schicksal der übermäßig gespeicherten Zellen des r.-e. Systems des Blutes („Uferzellen“) will ich hier nicht eingehen, da dasselbe seit den bekannten Untersuchungen von *Aschoff-Kiyono* in genügender Weise geklärt wurde.

4. Das Schicksal der ins Blut eingeführten grob-dispersen Substanzen (Tusche) unterscheidet sich, wie bekannt, sehr wesentlich von demjenigen der fein-dispersen, und zwar hauptsächlich in folgenden Punkten: a) die grob-dispersen Substanzen koagulieren zum Teil im Blut selbst, besonders in einigen Capillargebieten und bei einigen örtlichen Kreislaufstörungen (s. o.); b) sie treten durch die normale Gefäßwand nicht über und werden nur in den „Uferzellen“ des Blutes (hauptsächlich in der Leber und Milz) gespeichert. Die Ausscheidung dieser Substanzen geht zum Teil durch die Lungen und wahrscheinlich durch den Darm vor sich, zum Teil treten die großen gespeicherten Makrophagen in das Stroma der Organe über und bleiben dort (besonders bei chronischer Speicherung) sehr lange Zeit liegen.

5. Zur Klärung verschiedener Besonderheiten der eben geschilderten Prozesse der Vitalspeicherung scheinen mir die hier empfohlenen Modifikationen der üblichen Methodik der Vitalfärbung am geeignetsten zu sein.

Schrifttum.

- ¹ *Anitschkow, N.*, Verh. d. I. allruss. Pathologentag., Petersburg **1923**, 28. —
- ² *Anitschkow, N.*, Russk. Klin. **2**, Nr 6 (1924). — ³ *Anitschkow, N.*, Klin. Wschr. **3**, 1729 (1924). — ⁴ *Anitschkow, N.*, Arch. biol. Wiss. (russ.) **25**, 19 (1925). — ⁵ *Anitschkow, N.*, Vrac. Delo (russ.) **1926**, Nr 10—11. — ⁶ *Anitschkow, N.*, Acta Soc. med. Suecanae **1927**. — ⁷ *Anitschkow, N.*, Mitt. d. Russ. Physiol. Ges., 16. VI. 1927. — ⁸ *Anthony, Z. exper. Med.* **63**, 1 (1928). — ⁹ *Aschoff, Erg. inn. Med.* **26**, 1 (1929). — ¹⁰ *Boerner-Patzelt, Z. exper. Med.* **34**, 336 (1923). — ¹¹ *Glasunow, Virchows Arch.* **261**, 837 (1926). — ¹² *Hackel*, zit. nach Manuscript. — ¹³ *Hesse, Z. exper. Med.* **59**, 15 (1928). — ¹⁴ *v. Janesó, Z. exper. Med.* **61**, 63 (1928). — ¹⁵ *Kagan, Z. exper. Med.* **57**, 111 (1927). — ¹⁶ *Kagan, Z. Zellforschg* **5**, 665 (1927); **9**, 116 (1926). — ¹⁷ *Kagan*, zit. nach Manuscript. — ¹⁸ *Konstantinow, Z. exper. Med.* **55**, 659 (1927). — ¹⁹ *Konstantinow, Z. exper. Med.* **63**, 410 (1928). — ²⁰ *Kusnetzowsky, Arch. mikrosk. Anat.* **97**, 32 (1923). — ²¹ *Kusnetzowsky, Z. exper. Med.* **44**, 646 (1925); **47**, 503 (1925). — ²² *Lang, F. J.*, Arch. of Path. **1**, H. 1 (1926). — ²³ *Lubarsch, Dtsch. med. Wschr.* **1915**, Nr 35. — ²⁴ *Lubarsch, Klin. Wschr.* **4**, 1298 (1925). — ²⁵ *Lubarsch, Verh. dtsch. path. Ges.* **23**, 53 (1928). — ²⁶ *v. Möllendorff, Erg. Physiol.* **18**, 141 (1920). — ²⁷ *Okuneff, Pflügers Arch.* **201**, 579 (1923). — ²⁸ *Okuneff, Biochem. Z.* **149**, 534 (1924). — ²⁹ *Okuneff, Pflügers Arch.* **204**, 261 (1929). — ³⁰ *Okuneff, Virchows Arch.* **259**, 685 (1926). — ³¹ *Petroff, J. R.*, Beitr. path. Anat. **71**, 115 (1922). — ³² *Petroff, J. R.*, Z. exper. Med. **62**, 308 (1928). — ³³ *Sawelsohn*, zit. nach Manuscript. — ³⁴ *Schultze, W. H.*, Verh. dtsch. path. Ges. **10**, 185 (1905). — ³⁵ *Seemann, Z. exper. Med.* **45**, 578 (1925). — ³⁶ *Schulemann, Biochem. Z.* **80**, 1 (1917). — ³⁷ *Standenath, Z. Immun.forschg* **61**, 508 (1929). — ³⁸ *Suchow*, zit. nach Manuscript. — ³⁹ *Teploff, Z. exper. Med.* **45**, 548 (1925). — ⁴⁰ *Teploff, Arch. biol. Wiss. (russ.)* **25**, 243 (1925). — ⁴¹ *Teploff, Z. exper. Med.* **52**, 683 (1926). — ⁴² *Waldmann*, zit. nach Manuscript.