

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Münster i. W.
[Direktor: Prof. Dr. W. Groß].)

Über den Abbau der Bluthistiocyten.

Von
Carl Clasing.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. November 1929.)

Einleitung.

Die Frage nach dem Schicksal der Bluthistiocyten ist bisher in recht verschiedener Weise beantwortet worden. 1869 sahen *Hoffmann* und *Langerhans*, daß bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Zinnobereinspritzung in großer Menge sich sehr viele weiße Blutkörperchen mit diesem Farbstoff beluden. Nach einiger Zeit verschwanden dann diese Zinnoberzellen aus dem Blut und nun fand sich der Farbstoff in retikulären Zellen außerhalb der Blutbahn. Diese Beobachtung erweckte in den beiden Forschern den Verdacht, daß die Zinnoberzellen aus der Blutbahn auswanderten und zu fixen Bindegewebszellen würden. Zu derselben Ansicht kam 1886 *Siebel* auf Grund gleicher Beobachtungen am Hund, der Indigo intravenös bekommen hatte. *Kiyono* (1914) untersuchte die Verteilung der Histiocyten in der Blutbahn an Kaninchen, die mit mehreren intravenösen Carmingaben vorbehandelt wurden. Bei diesen Tieren wurden nach Tötung durch Chloroformnarkose die in Frage kommenden Gefäße in situ unterbunden, um eine Änderung der Blutverteilung nach dem Tode möglichst zu verhüten. Dabei fand sich die höchste Prozentzahl der carminspeichernden Histiocyten im Verhältnis zu den Leukocyten berechnet in der Vena hepatica. Die Zahl wurde immer kleiner in unterer Hohlvene, rechter Herzkammer, Lungenschlagader. In den Lungencapillaren lagen rotgekörnte Histiocyten. Die Lungenblutadern enthielten wieder mehr Histiocyten als die Lungenschlagadern. Die Zahl im linken Herzen schwankt. In den Arterien des großen Kreislaufs waren nur wenige Histiocyten zu finden. Aus diesem Befund schließt *Kiyono*, daß die Bluthistiocyten teilweise innerhalb der Blutbahn zugrunde gehen und daß besonders die Lunge beim Untergang dieser Zellen eine große Rolle spielt.

„Im Lumen der Lungencapillaren der Alveolarsepten stecken rotgekörnte Histiocyten in langgestrecktem Zustand. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die großen

Formen der Blutzellen ähnlich wie die Megakaryocyten in den engen Gefäßlumen der Capillaren zurückgehalten, infolgedessen die großzelligen Elemente des Blutes hier abgesiebt werden.“

Die dieser Auffassung entgegenstehende größere Zahl Histiocyten in den Lungenvenen erklärt *Kiyono* dadurch, daß beim Eröffnen des Brustkorbs durch das Zusammenfallen der Lunge der Inhalt der Capillaren in die Lungenvenen gepreßt würde. *Aschoff* drückt dies Ergebnis *Kiyonos* kurz aus: „Während die Milz vorwiegend für den Abbau und die Auflösung der roten Blutkörperchen zum Teil auch der weißen (Leukocyten, Lymphocyten) in Betracht kommt, spielt die Lunge diese Rolle für die anderen weißen Blutelemente.“ Nach der Ansicht *Siegmunds* geht ein Teil der Bluthistiocyten in den Lungencapillaren zugrunde, die übrigen in den Lungenvenen:

„Soweit sie die Lungencapillaren passieren, werden sie samt den der Lunge selbst entstammenden Zellen in den kleineren und größeren Lungenvenen zusammengeballt. Als Monocyten thromben gelangen sie unter Mitwirkung aktivierter Endothelzellen zum Haften an der Gefäßwand, werden rasch von Endothel überzogen und schließlich organisiert.“

Diese „Intimagranulome“ *Siegmunds* konnte *Seemann* nicht bestätigen, obschon er in Lungenvenen und Lungenarterien wandständige Zellanhäufungen aus Leukocyten, Lymphzellen und spärlichen Histiocyten fand.

Hauptteil.

Bestimmend für die Art der Versuchsanordnung war folgende Überlegung:

Daß nach Einspritzung speicherungsfähiger Stoffe in Blutadern Endothelien sich lösen und als Bluthistiocyten kreisen, kann als bewiesen angesehen werden; daß allmählich diese Gebilde wieder aus dem Blute verschwinden, ist auch nicht zweifelhaft, entsprechend den Ergebnissen der oben genannten Forscher. Aber wo die Bluthistiocyten abgebaut werden, ist noch fraglich, trotz der Angaben von *Kiyono*. Man sieht diese Zellen in den Lungencapillaren stecken, aber man sieht nicht, daß sie dort abgebaut werden. Bei Verwendung eines löslichen Farbstoffes zur Speicherung ist diese Frage auch kaum zu entscheiden; denn ein solcher Farbstoff bleibt nicht da liegen, wo die Zellen aufgelöst werden. Er diffundiert durch die Capillarwände und wird durch die Nieren ausgeschieden. So brachten zunächst mit 5 Ratten angestellte Speicherungsversuche mit Trypanblau keine Lösung unserer Frage. Wenn man einen unlöslichen Stoff verwandte, der nicht ausgeschieden werden kann, so war eher eine Aufklärung zu erwarten. Daher wurde zur Einspritzung eine Aufschwemmung chinesischer Tusche benutzt.

Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse verwandt. Da bei diesen kleinen Tieren die in Frage stehenden Organe als Ganzes eingebettet und geschnitten werden konnten, so war ein besserer mengenmäßiger

Überblick zu gewinnen als es bei der Untersuchung kleiner Organstückchen von größeren Versuchstieren möglich gewesen wäre.

Versuchsanordnung.

Weißer Mäuse von ungefähr gleichem Körpergewicht bekamen in der einen Versuchsreihe je 0,3 ccm einer 5%igen Aufschwemmung schwarzer chinesischer Tusche in isotonischer Kochsalzlösung in die Schwanzvene gespritzt. Die Tiere wurden durch Halsdurchschneidung getötet, $\frac{1}{2}$ Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 8 Stunden, 2 Tage, 14 Tage und 3 Monate nach der Einspritzung. Nach einem unerwarteten Befund bei dem Tier, das 3 Monate nach der Einspritzung getötet wurde, wurden nochmals 8 Mäuse ebenso vorbehandelt und je 2 getötet nach 2, 3, 4 und 5 Monaten. In der zweiten Versuchsreihe wurde 3 Mäusen mehrfach die obige Tuscheaufschwemmung in die Schwanzvene gespritzt, 2 weitere Mäuse bekamen mehrfache Einspritzungen von einer 5%igen Zinnoberaufschwemmung in Aqua dest., die durch einen geringen Gelatinezusatz konstant gemacht wurde, in Blutadern. Die Einspritzungen wurden gut vertragen. Es wurden nur die Tiere weiter verwandt, bei denen die Einspritzung in die Schwanzvene einwandfrei gelungen war. Zur histologischen Untersuchung wurden Lunge, Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Knochenmark, Darm, Gekröselymphknoten in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Kurz vor der Tötung wurde bei den Tieren der ersten Reihe aus dem Schwanzblut ein Ausstrich gemacht und nach *May-Grünwald-Giemsa* gefärbt.

1. Versuchsreihe.

Von den Tieren von 20—22 g Gewicht, die $\frac{1}{2}$, 2, 4, 8 und 48 Stunden nach der intravenösen Einspritzung von 0,3 ccm Tuscheaufschwemmung getötet wurden, ergab sich zusammengefaßt folgender Befund:

Der Tuschegehalt der Lunge ist zunächst ziemlich groß, er wird immer geringer mit der zeitlichen Entfernung von der Einspritzung. $\frac{1}{2}$ Stunde nach dieser finden sich in den Lungencapillaren eine beträchtliche Zahl von aus freien Tuschekörnern zusammengesetzten Embolis, die nach 2 Stunden an Zahl und Größe zurückgehen. Im Vierstundenstadium sind nur noch einige wenige kleine Tuscheemboli vorhanden und späterhin sind sie ganz spärlich. Das Capillarendothel der Lunge hat in allen diesen Fällen ganz feinkörnige Tusche aufgenommen. Die ersten tuschebeladenen Bluthistiocyten finden sich nach 2 Stunden in Lungencapillaren und mehr noch in Lungenvenen. Sie sind schon ziemlich zahlreich, ihre Zahl wird noch erheblich größer nach 4 und 8 Stunden, um dann stark abzunehmen. Die Tuschezellen liegen in Lungenvenen manchmal zu vielen dicht beieinander mit ganz wenigen Leukocyten und einigen Erythrocyten dazwischen. Diese „Monocytenthromben“, die *Siegmund* beschrieben hat, wurden mehrfach beobachtet, doch war nie eine bindegewebige Organisation dieser gelegentlich wandständigen Histiocytenanhäufungen festzustellen.

Daß so sehr viele Tuschezellen in den Lungenvenen liegen, ist besonders auffällig, weil zu dieser Zeit noch in den Lebergefäßen sehr wenig, auch im Verhältnis zur Leukocytenzahl viel weniger Tuschezellen aufzufinden sind als in der Lunge. Es ist unwahrscheinlich, daß alle

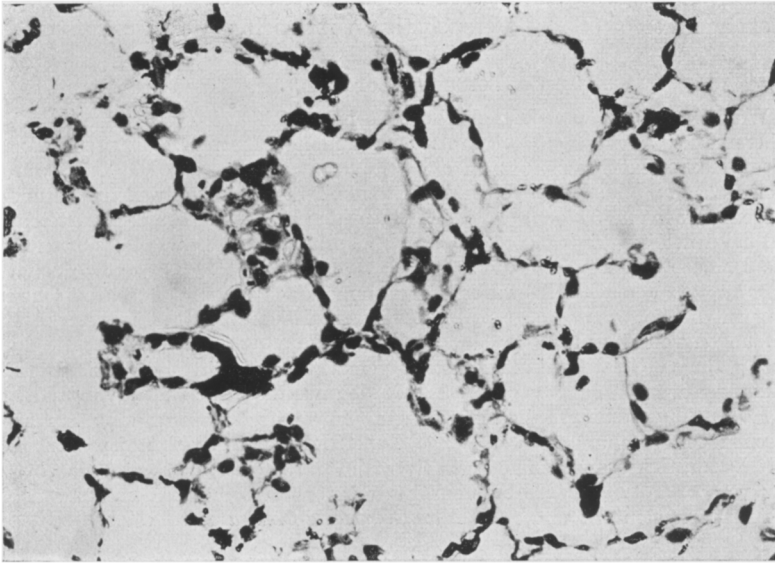


Abb. 1. M. 30. 2 Stunden nach intravenöser Tuscheeinspritzung. Tuscheemboli in den Lungencapillaren. Phagocytose kleiner Tuscheteilchen durch die Capillarendothelien. Vergr. 1:500.

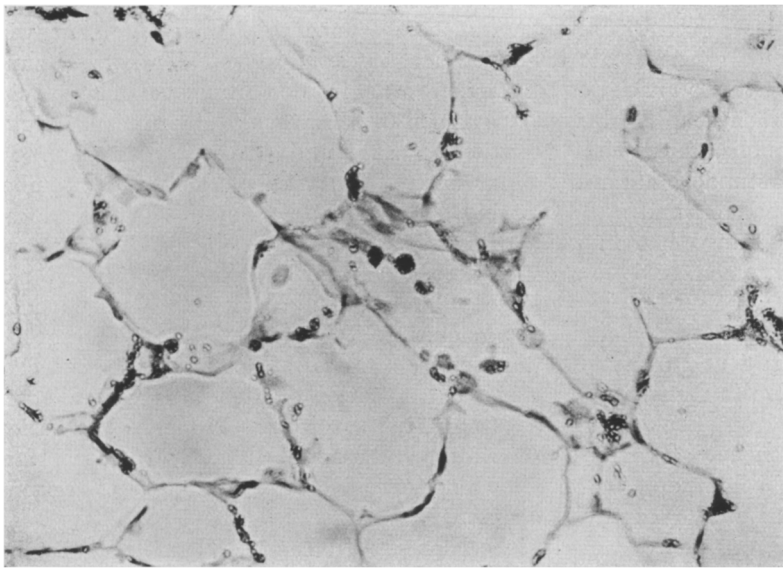


Abb. 2. M. 32. 8 Stunden nach intravenöser Tuscheeinspritzung. Phagocytose von kleinen Tuscheteilchen in den Capillarendothelien. Tuschezellen in der Lichtung der Lungenalveolen. Vergr. 1:500.

diese Zellen aus der Leber in die Lunge eingeschwemmt sein sollen und daß sie hier in den Capillaren hängen bleiben. Die Ansicht *Kiyonos*, daß beim Eröffnen des Brustkorbes durch Zusammenfallen der Lunge diese Bluthistiocyten aus den Lungencapillaren in die Venen gepreßt würden, ist unbewiesen. Wenn der Druck, der beim Zusammenfallen der Lunge auf die Capillaren wirkt, genügt, um die Histiocyten aus den Capillaren in die Venen zu bringen, so darf man wohl auch annehmen, daß der normale Blutdruck und die Strömung des Blutes ebenso dazu ausreichen. Danach ist es also sehr unwahrscheinlich, daß die Histiocyten mechanisch in den Lungencapillaren zurückgehalten werden.

Die Tuschezellen in den Lungenvenen sind zu dieser Zeit etwa so groß wie polymorphkernige Leukocyten; die aus den Sternzellen der Leber sich bildenden Histiocyten sind größer und enthalten mehr Tusche im Zelleib. Die Histiocytenbildung in der Leber wird erst nach 2 Tagen stärker, dann hat die Zahl der Tuschezellen in den Lungenvenen schon erheblich abgenommen. Dies alles spricht dafür, daß die kleinen Tuschezellen der Lungenvenen sich aus den Capillarendothelien der Lunge gebildet haben. Durch die bald nach der Einspritzung zahlreich vorhandenen Tuscheemboli in den Lungencapillaren wurden die Endothelien zur Phagocytose angeregt. In der Tuscheaufschwemmung sind Tuscheteilchen verschiedener Größe. Die Endothelzellen der Lungencapillaren haben einige feine Körnchen davon gefressen und sich dann bald abgelöst, während die Sternzellen der Leber sich erst ihr ganzes Protoplasma mit feinen und groben Körnern anfüllen, bis eine Umbildung zu Bluthistiocyten stattfindet. Es ist denkbar, daß gerade jene Endothelien, die im allgemeinen keine Phagocyten sind, schnell für ihre normale Funktion untauglich werden und aus den Endothelverband gelöst werden, wenn sie durch besondere Umstände wie hier durch Tuscheemboli zur Phagocytose gereizt wurden. Im mikroskopischen Bilde läßt sich die Frage nicht entscheiden, ob das Capillarendothel der Lunge Histiocyten bildet. Wenn eine Tuschezelle von der Capillarwand zum Lumen hin sich vorzuwölben und loszulösen scheint, so ist auch die Deutung möglich, daß es sich um einen eingeschwemmten Histiocyten handelt, der nur der Capillarwand dicht anliegt.

Das peribronchiale und perivaskuläre Lymphgewebe in den Lungen dieser Tiere ist schlecht entwickelt. Nur gelegentlich findet man einige Tuschekörnchen zwischen den Lymphzellen oder einzelne tuscheführende Zellen. Schon nach einer halben Stunde sind Tuschekörnchen vorhanden. Bei dem spärlichen Tuschegehalt läßt sich jedoch keinerlei Beziehung der Tuschemenge zur zeitlichen Entfernung von der Einspritzung feststellen.

Im Lumen der Lungenalveolen liegen oft einkernige Zellen, die häufig Tusche enthalten. Wenn in diesen Zellen nur einige kleine schwarze Körnchen liegen, sind sie nicht zu unterscheiden von den auch bei

normalen Tieren vorkommenden Staubzellen. Sicher mit Tusche beladene Zellen lassen sich auch im Bronchiallumen nachweisen. Bei den unten zu besprechenden mit Zinnober vorbehandelten Tieren sind im Alveolarlumen Zinnoberzellen zu sehen, die eine Verwechslung mit eingeatmeten Stoffen ausschließen. Es findet also auf diesem Wege eine geringe Ausscheidung des durch die Blutadern zugeführten Fremdstoffes statt. Über eine solche Ausscheidung durch die Lunge berichten verschiedene Untersuchter. Die Frage nach der Herkunft dieser freien Zellen im Alveolarlumen ist umstritten. Ob es sich dabei um aus den Capillaren ausgewanderte Histocyten handelt oder um abgestoßene Alveolarepithelien, die den aus Capillarendothelien wieder frei gewordenen Fremdstoff sekundär aufgenommen haben, das ließ sich nicht entscheiden.

In der Leber entfalten die Endothelien gleich nach der Einspritzung eine starke phagocytäre Tätigkeit. Dabei tun sich besonders die Sternzellen in der Peripherie der Acini hervor durch massige grobkörnige Phagocytose, während in der Umgebung der Zentralvenen eine geringere feinkörnige Phagocytose stattfindet. Diese deutlich stärkere Reaktion der Läppchenränder beobachtete *Gerlach* auch bei Meerschweinchenlebern, die Hühnerblutkörperchen abbauten. Er erkennt deshalb diesem Teil des Leberläppchens eine besondere Stellung im retikuloendothelialen System zu. Das Endothel der Zentralvenen und etwas größerer Venen hat ebenfalls feinkörnige Tusche aufgenommen, so daß besonders deutlich im ungefärbten Präparat die Gefäßlichtungen von einem feinen schwarzen Saum umgeben sind. Die stark phagocytierenden Sternzellen sind vergrößert und gegen das Capillarlumen vorgewölbt. Eine beginnende Umbildung zu Histocyten ist 2 Stunden nach der Einspritzung an wenigen Zellen zu finden. Nach 8 Stunden ist die vorher sehr geringe Zahl von Tuschezellen in den Gefäßen etwas größer geworden, nach 48 Stunden ist sie beträchtlich.

Vom Vierstundenstadium ab finden sich in etlichen Capillaren meist der Läppchenränder einige miteinander verbackene Tuschezellen, die als Histocyten thrombus das Capillarlumen ausfüllen. Einzelne Capillaren zeigen in weiten Ausbuchtungen verbackene zugrunde gehende Tuschezellen, in denen Kernzerfall zu finden ist. Dieser Befund ist allerdings selten, da meist die in den Zellen liegende Tusche die feineren Vorgänge verdeckt. Die frei werdenden Tuschekörner legen sich zu groben Körnern zusammen. Es kommt zu Tuschehaufen, in denen undeutlich einzelne Zellen zu sehen sind. Etliche Capillaren sind durch kompakte Tuschemassen erweitert und ausgefüllt. Die Capillarausbuchtungen, die die Zellenthromben und kompakten Tuschehaufen enthalten, erreichen schließlich eine bemerkenswerte Größe, die etwa der Flächenausdehnung von 6—8 großen Leberzellen entspricht. Diese nebeneinander aufzufindenden Bilder lassen erkennen, daß und wie der Histocytenabbau hier in der Leber vor sich geht:

Von den Sternzellen der Lappchenränder werden die vorbeischwimmenden Tuschezellen festgehalten, zum Thrombus miteinander verbacken und dann aufgelöst. Als Rest und Zeichen der erfolgten Auflösung liegen nachher die unverdaulichen Tuschekörner aus den Histiocyten als Tuschehaufen in den Capillaren. Der Abbau der Histiocyten erfolgt wahrscheinlich durch eiweißspaltende Fermente, die vielleicht von den Sternzellen ausgeschieden werden, und wohl nicht durch Phagocytose der Einzelzellen durch die Sternzelle. Diese Deutung verlangt der gelegentlich im Histiocytenthrombus festzustellende Kernzerfall, die

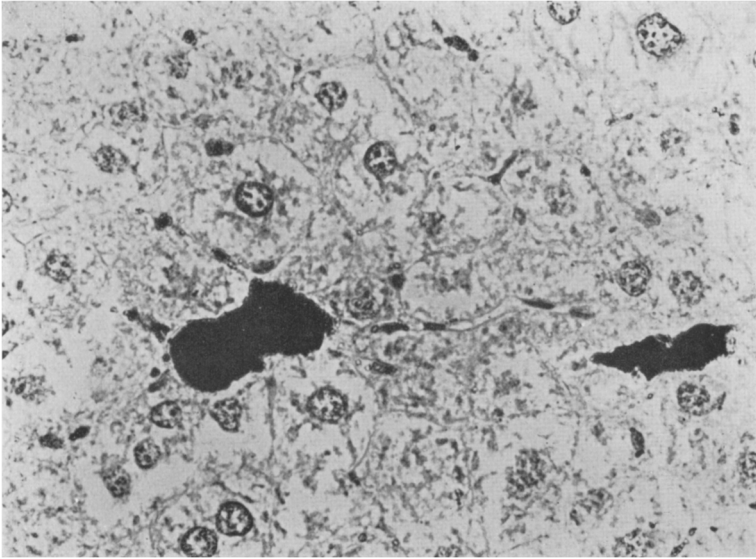


Abb. 3. M. 37. 3 Monate nach Tuscheeinspritzung in Blutadern. Tuscheklumpen in stark erweiterten Lebercapillaren. Phagocytose von Tusche in Sternzellen. Vergr. 1:500.

Größe der Histiocytenthromben und schließlich auch die intracapilläre Lage der Tuschehaufen. Es findet hier der gleiche Vorgang statt, den *Gerlach* beim Abbau von Hühnerblutkörperchen in der Meerschweinchenleber beobachtete.

Frühzeitig beginnt in der Milz eine starke Tuscheablagerung mit deutlicher Bevorzugung der Knötchenrandzone und der angrenzenden Teile der roten Pulpa. Sinusendothelien, Reticulumzellen, Pulpazellen haben phagocytiert. Feinkörnige Tusche ist auch von den Reticulumzellen der Follikel aufgenommen. Freie Tuschekörner liegen häufiger in den Anfangsstadien zwischen Erythrocyten in der roten Pulpa. Phagocytierende Reticulumzellen machen sich aus dem Verband frei und werden zu Histiocyten. Damit entsteht die Unmöglichkeit, freie Tuschezellen in der Milz als eingeschwemmt zu diagnostizieren. Andererseits

finden sich in den Blutaussstrichen dieser Tiere kurz vor der Tötung im peripheren (Schwanz-)Blut Tuschezellen. Somit werden auch Tuschezellen mit dem Blute in die Milz gebracht. Die Tuschemenge in der Milz wird mit steigender zeitlicher Entfernung von der Einspritzung immer größer. Sie wächst noch, wenn schon im Blut keine frei umlaufende Tusche mehr nachzuweisen ist, wenn also der Tuschetransport von den Histiocyten besorgt wird. Das spricht dafür, daß tuschebeladene Histiocyten hier zugrunde gehen und die frei werdende Tusche hier lassen. Am Knötchenrand findet eine so massige Tuscheablagerung statt, daß die Vorgänge in den Zellen mit dem Mikroskop nicht zu verfolgen sind. Die Reticulumzellen, die weiter weg vom Follikelrand inmitten der roten Pulpa liegen, haben nur wenig oder gar nicht phagocytiert. Diese Zellen sind leichter isoliert zu beobachten, zumal wenn die rote Pulpa zellarm ist. Dabei ist folgendes zu sehen (Maus 31):

Eine Reticulumzelle, die im Begriffe steht, ihre Ausläufer einzuziehen, hat einen Histiocyten mit vielen Tuschekörnern und einen noch schwach sichtbaren, diffus gefärbten Kernrest aufgenommen. Der Kern der Reticulumzelle ist aus der Zellmitte verdrängt. Auf seiner dem Histiocyten abgewandten Seite liegt keine Tusche in der Reticulumzelle.

Dieses Bild zeigt deutlich, daß eine Tuschezelle von einer Reticulumzelle gefressen wird. Ein solcher Befund ist äußerst selten zu erheben. Häufiger sieht man Reticulumzellen, die in ihrem Plasma verteilt Tuschekörner und dabei Kernreste enthalten. Solche Bilder lassen sich nicht sicher als Histiocytenverdauung deuten. Es kann sich da immer um Reticulumzellen handeln, die irgendwelche freie Tusche aufgenommen haben und die nebenbei einen Leukocyten verdauen. Doch lassen diese Befunde im Verein mit der zunehmenden Tuschemenge in der Milz es sicher erscheinen, daß in der Milz Histiocyten abgebaut werden, zumal sicher mit dem Blute Histiocyten in die Milz gebracht werden. In den spätesten der hier zu besprechenden Stadien, nach 48 Stunden besonders ausgeprägt, findet man am Knötchenrand stark vergrößerte Reticulumzellen, die ihr ganzes Protoplasma mit Tuschekörnern dicht angefüllt haben; nur in der Mitte ist der Kern zu erkennen. Eine Vielzahl solcher Zellen bildet schließlich ein schwarzes Netzwerk. In den Maschen dieses Netzes liegt dichte Tusche, oft auch Tuschezellen. So sieht man im Mikroskop eine mehr oder weniger große schwarze Fläche, in der einige tuschefreie Kerne undeutlich zu erkennen sind. Ob es sich dann nur um Kerne von autochthonen Reticulumzellen handelt, oder auch um solche von eingeschwemmten Histiocyten, das läßt sich im Mikroskop nicht entscheiden. Eine Erklärung dieses Befundes ist aber nicht allzu schwierig:

In der ersten Zeit nach der Einspritzung haben die Reticulumzellen besonders des Knötchenrandes von den frei im Blute kreisenden Tuschekörnern gefressen und ein Teil der Körner wurde schon in Reticulum-

maschen festgehalten. Nach 8 und 48 Stunden vergrößert sich der Tuschegehalt der Milz noch dadurch, daß die zahlreich im Blut vorhandenen Tuschezellen ihre Tusche hierherbringen. Am Follikelrand werden die meisten Histiocyten abgefangen, einige gelangen weiter in die rote Pulpa und in die Knötchen hinein. Da nun in den knötchenfernen Reticulumzellen der roten Pulpa Histiocyten phagocytiert werden, darf man annehmen, daß dies auch der Fall ist in den Reticulumzellen am Knötchenrand, die allgemein früher und stärker phagocytieren. Die Histiocyten samt ihrem Tuscheinhalt werden dann von Reticulumzellen aufgenommen, die hierbei größer werden und immer mehr Tusche aufnehmen. Ein Teil der Tuschezellen geht wohl innerhalb der Reticulummaschen wieder durch Fermentwirkung zugrunde und vergrößert dabei die Tuschemenge in diesen Maschen. Wenn diese ungezwungene Erklärung der Milzbilder richtig ist, so entfaltet die Milz hier die gleiche Tätigkeit wie beim Abbau artfremder Blutzellen, die *Gerlach* in der schon erwähnten Arbeit beschrieb.

Die Capillarendothelien der weiten Capillargebiete des Knochenmarks beteiligen sich in mäßigem Grade an der Tuschephagocytose. Umbildung von phagocytierenden Endothelien beginnt bald. Mit der Zeit wächst dann die Zahl der Histiocyten, die in den Capillaren liegen, aber sie bleibt im ganzen doch gering. Gelegentlich liegen einige Tuschezellen in den Capillaren nahe beieinander, doch sind sie nie miteinander verbacken; sie lassen sich immer deutlich voneinander abgrenzen. Außerhalb der Capillaren treten zuerst nach 2 Stunden einige feine Tuschekörnchen in Reticulumzellen des Knochenmarks auf. Die Zahl dieser feinen Körnchen wächst allmählich. Die phagocytierenden Reticulumzellen behalten ihre Form bei. Einige freie Tuschekörnchen sind ebenfalls außerhalb der Capillaren zu sehen. Es finden sich keinerlei Anhaltspunkte, die etwa für einen Untergang von Histiocyten im Knochenmark sprechen.

Geringe Tuschemengen finden sich in der *Niere* zunächst frei im Capillarlumen liegend, später sind einige freie Tuschekörnchen vom Glomerulusendothel und den Endothelien der Capillaren aufgenommen, die die Harnkanälchen begleiten. Gelegentlich liegt ein Histiocyt in einer Nieren-capillare.

In den Endothelien der *Nebenniere* ist eine mäßige Menge feinkörniger Tusche abgelagert.

Die Endothelien der *Darmcapillaren* phagocytieren eine ziemliche Menge Tusche, die deutlich nach 8 Stunden in den Mesenteriallymphknoten nachzuweisen ist.

Der mikroskopische Befund ergibt nichts, was an eine Histiocytenverdauung in den zuletzt angeführten Organen denken läßt.

Im folgenden wird zum Zwecke kurzer Darstellung nur weiter berichtet über die Organe, die für unsere Fragestellung nach den bisherigen Ergebnissen noch wesentlich sind, also über Lunge, Leber und

Milz, obschon natürlich auch immer die anderen Organe mituntersucht wurden.

14 Tage nach der Einspritzung ist wesentlich die deutliche Herausstellung des verschiedenen Tuschegehaltes der Organe. In Leber und Milz steigt der Tuschegehalt durch Vergrößerung und Vermehrung der oben beschriebenen kompakten Tuschehaufen, auf denen die unverdauliche Tusche aus den verdauten Histiocyten abgelagert wird. Diese Tusche stammt aus den Organen, die sich von ihren Tuschezellen reinigen. Das Bestreben, ihre Tusche los zu werden, zeigte die Lunge schon in den früheren Stadien; oben wurde darauf hingewiesen. Jetzt sind in der Lunge nur noch Spuren von Tusche vorhanden. Ebenso reinigen sich die übrigen Organe. Teils werden die tuschehaltigen Endothelien in die Blutbahn abgestoßen; sie vermehren bei ihrem Untergang in Leber und Milz den Tuschegehalt dieser beiden Organe. Ein Teil der in den Endothelien enthaltenen Tusche wird zur Gewebsite hin abgegeben. Dieser Vorgang ist besonders deutlich im Knochenmark. Kurz nach der Einspritzung ist hier nur im Capillarendothel Tusche zu finden, dann liegen einige freie Tuschekörner außerhalb der Capillaren zwischen den Knochenmarkszellen, nun beginnt das Reticulum zu phagocytieren, bis schließlich das Capillarendothel frei von Tusche ist, während nunmehr im Reticulum eine ziemliche Menge Tusche liegt. Auf die gleiche Weise kommt wohl in der Lunge aus den Endothelien über die peribronchialen und perivascularären Lymphbahnen eine geringe Menge Tusche bis zu den Hilusknoten. Ebenso wird aus den Darmcapillarendothelien Tusche in die Gekröselymphknoten geleitet. Und ein wenig Tusche in den Lymphbahnen der Leber deutet den gleichen Vorgang an.

Der geringe Tuschegehalt der Lunge macht es unwahrscheinlich, daß hier ein Histiocytenabbau stattfindet; denn damit müßte eine erhebliche Tuschezufuhr zur Lunge verbunden sein. In Leber und Milz finden sich wieder die oben beschriebenen Veränderungen deutlich und noch massiger ausgeprägt. Auch in den Sternzellen der Leber ist die Tuschephagocytose zurückgegangen, da diese Zellen wie die Endothelien der anderen Organe sich loslösten, im Blute kreisten und dann auf den Tuschehaufen der Leber oder im Reticulum der Milz endeten. An den Tuschehaufen in den Lebercapillaren werden Endothelwucherungen sichtbar in Form von kleinen Knötchen aus jungen Endothelzellen. Diese jungen Zellen enthalten bald einige Tuschekörnchen, die sie den intracapillären Tuschehaufen entnehmen. Bei stereoskopischer Betrachtung lassen sich jetzt ab und an auch einige feine Tuschekörnchen in Leberzellen nachweisen.

In den Milzknötchen liegen außerordentlich viele Kerntrümmer als „tingible“ Körperchen; sehr häufig liegen dicht dabei Tuschekörner, so daß man den Eindruck bekommt, daß die tingiblen Körperchen häufiger Reste von Histiocytenkernen sind, daß also auch hier Histiocyten zugrunde gehen wie sonst nur Leukocyten.

Nachdem so in den ersten 14 Tagen eine zunehmende Reinigung der Lunge festzustellen war, ist der Befund bei einem Tier besonders auffällig, das 3 Monate nach der Einspritzung getötet wurde (Maus 37).

In den Capillaren und den Lymphbahnen der Lunge dieses Tieres liegt eine große Menge Tusche ganz im Gegensatz zu dem bisher deutlichen Bestreben der Lunge,

bald ihre Tusche los zu werden. In den Capillaren finden sich Bilder, die denen der Leber ziemlich ähnlich sehen. Dichte Tuschepfröpfe füllen erhebliche Capillarausbuchtungen aus; mehrere Tuschezellen liegen in Capillaren gelegentlich dicht beieinander und das Capillarendothel zeigt eine ausgebreitete Phagocytose. Die Tusche wird zu einem bedeutenden Teil in die Lymphbahnen der Lunge abgegeben. Besonders die subpleuralen Lymphbahnen sind damit vollgestopft. Schon makroskopisch sind sie als deutliche schwarze Striche erkennbar. Die Hiluslymphknoten sind vergrößert und schwarz.

Zwei Erklärungen gibt es für diesen Befund. Eine Erklärung wäre die, daß in dieser Lunge sich der gleiche Histiocytenabbau findet, wie er für die Leber beschrieben wurde. Hier wie dort intracapillare Ansammlungen von Tuschezellen und Bildung kompakter Tuschehaufen können diesen Verdacht erwecken. Andererseits kann es sich um Embolien von Tuschehaufen aus der Leber handeln. In allen bisher untersuchten Lungen sind wenigstens einige kleine capillare Tuscheemboli vorhanden. In den Lebercapillaren sind große und kleinere Tuschehaufen in großer Zahl. Es besteht unbedingt die Möglichkeit, daß von den kleineren Tuschehaufen etliche aus den Capillaren ausgeschwemmt werden, zumal die Sternzellen der betreffenden Capillaren von dem Tuschethrombus fressen und ihn dadurch schließlich für das normale Capillarlumen durchgängig machen. Wenn ein solcher Tuschehaufen als Embolus in eine Lungencapillare kommt, so regt er die Endothelien zur Phagocytose an. Die Endothelien fressen den Embolus und geben die aufgenommene Tusche zur Gewebeseite in die Lymphbahnen ab oder sie lösen sich ab und liegen nun als Tuschezellen in der Capillare, dort wo der Embolus gelegen hatte, auch gleichzeitig zu mehreren beieinander. So läßt sich das histologische Bild dieser Lunge zwanglos erklären durch die Annahme von Embolien. Merkwürdig dabei ist nur die außerordentlich große Zahl der Embolien.

In Leber und Milz findet sich das übliche Bild des Histiocytenabbaus. In der Leber ist jetzt eine große Menge Tusche perivascularär gelegen, also in die Lymphbahnen abgegeben und dort in Form von Tuschehaufen abgelagert oder von Zellen aufgenommen.

Die übrigen Organe zeigen keine Besonderheiten.

Da nun aber keineswegs durch das Mikroskop zu beweisen ist, daß es sich bei der Lunge von Maus 37 nicht um echten Histiocytenabbau handelt, so wurde noch einmal eine Reihe von Tieren in gleicher Weise behandelt, wie die bisher beschriebenen, um durch die Untersuchung der Spätstadien womöglich diese Frage zu klären.

8 Mäuse von 20—23 g Gewicht bekamen je 0,3 ccm einer 50/igen Tuscheaufschwemmung in die Schwanzvene gespritzt, genau wie die vorigen Versuchstiere. Je 2 Tiere wurden getötet nach 2, 3, 4 und 5 Monaten.

Die Lungen dieser 8 Tiere weisen alle einige kleine Tuschepfröpfe in den Capillaren auf. Die Zahl dieser Pfröpfe schwankt etwas; aber

sie ist ganz gering und steht in keinem Verhältnis zu ihrer Zahl in der Lunge von Maus 37. Dabei sind die übrigen bei Maus 37 beschriebenen Lungenerscheinungen vorhanden, wenn auch nur in ganz kleiner Menge. Spärliche Phagocytose im Capillarendothel, manchmal ein Histiocyt in einer Capillare und gelegentlich das Zusammenliegen von 3—4 Histiocyten, sowie eine geringe Tuscheansammlung in den Lymphbahnen, dies alles zeigt das Übereinstimmen der Vorgänge in den Lungen dieser Tiere und bei Maus 37. Der Unterschied ist rein gradmäßig.

Die Tuschepräpfe in den Lungencapillaren der hier zu besprechenden Tiere sind aber als Embolien aufzufassen von Tuschehaufen aus der Leber. Daß von der großen Menge der Tuschehaufen in der Leber immer mal einige verschleppt werden, ist ohne weiteres möglich und anzunehmen, und wie dann die vorgefundenen Bilder in der Lunge entstehen, ist schon beschrieben. *Gerlach* fand gleichartige Embolien in den Lungencapillaren von Meerschweinchen. In der Leber verbackene Hühnerblutkörperchen wurden ausgeschwemmt und in Lungencapillaren embolisiert.

Wenn in der Lunge ein echter Histiocytenabbau stattfände, wenn nach *Aschoff* und *Kiyono* die Histiocyten in den Lungencapillaren abgesiebt und zurückgehalten würden, so müßten sie da ebenso gut und ebenso zahlreich als Histiocytenthromben zu sehen sein, wie sie tatsächlich in der Leber zu sehen sind. Beim Zerfall der Histiocyten, der hier auf irgendeine Weise vorgehen soll, würden in Analogie zu den Vorgängen in der Leber die frei werdenden Tuschekörner zu Klumpen verkleben. Diese Tuscheklumpen müßten dann der Anlaß sein, daß durch das phagocytierende Lungenendothel eine entsprechende Menge in die Lungenlymphbahnen kommt. Der Befund von Maus 37 zeigt sehr deutlich, daß bei vorhandenen intracapillaren Tuschehaufen durch das Endothel die Tusche in die Lymphbahnen gelangt. Selbst wenn also die Bildung von Histiocytenthromben und der Histiocytenabbau so schnell vor sich gingen, daß sie sich dem Nachweis entziehen könnten, so müßte doch als Zeichen des erfolgten Abbaues eine entsprechend große Menge Tusche in den Lungenlymphbahnen aufzufinden sein. Das ist aber nicht der Fall. So bleibt als Erklärung der Vorgänge in der Lunge nur die Annahme, daß es sich um Embolien handelt. Bei Maus 37 sind aus irgendeinem unbekannten Grunde die Embolien so groß und zahlreich, daß ein Lungenbild entsteht, das zunächst den Verdacht auf Beteiligung der Lunge am Histiocytenabbau erwecken kann. Aber in Verbindung mit den Wiederholungsversuchen findet es eine zwanglose Erklärung, die sich dem Gesamtbilde widerspruchslös einpaßt.

Leber und Milz zeigen keine besonderen Veränderungen des gewohnten histologischen Bildes. In der Leber steigt die Zahl der kompakten Tuschehaufen gegenüber den Histiocytenthromben, die mit der Zeit viel seltener werden. Das ist ein Zeichen dafür, daß nicht mehr sehr viele

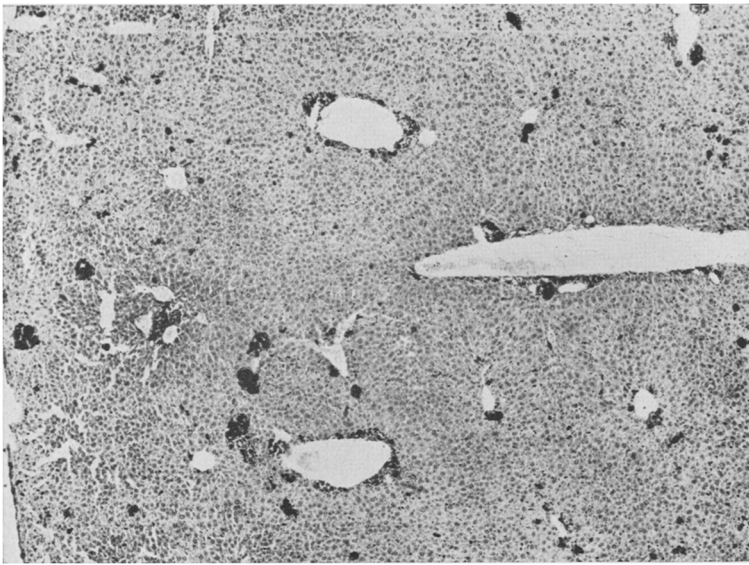


Abb. 4. M. 51. 3 Monate nach intravenöser Tuscheeinspritzung. Tuscheklumpen in stark erweiterten Lebercapillaren. Ablagerung von Tusche in perivaskulären Lymphräumen. Vergr. 1:38.

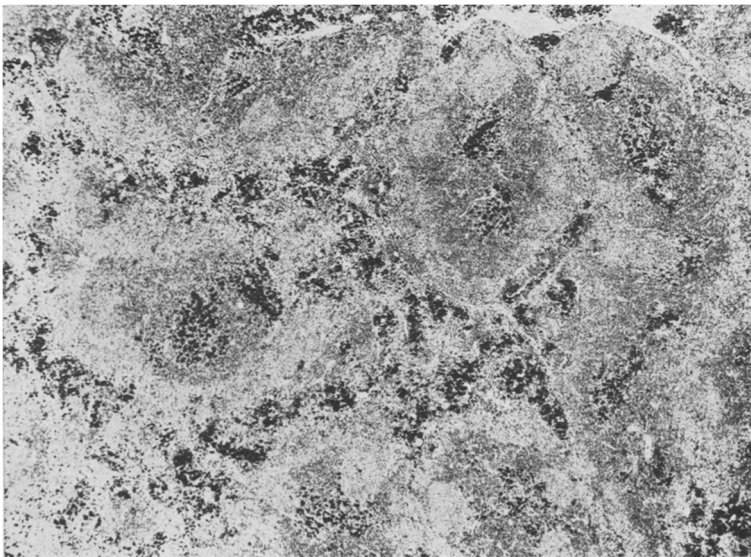


Abb. 5. M. 55. 5 Monate nach Tuscheeinspritzung in Blutadern. Ablagerung von Tuscheklumpen in der roten und weißen Pulpa der Milz. Vergr. 1:38.

Histiocyten abzubauen sind. Es werden zwar immer noch Histiocyten gebildet, aber nur in geringer Zahl. Von den Tuschehaufen in den Lebercapillaren fressen die umliegenden Sternzellen und die entsprechenden Reticulumzellen der Milz phagocytieren von den dort liegenden Tuschemengen. Sie werden zu Histiocyten, kommen in den Kreislauf und werden dann selbst wieder in Leber und Milz abgebaut. So wird ein dauernder Umbau der in Leber und Milz abgelagerten Tusche im Gange gehalten und ebenso eine dauernde, wenn auch zahlenmäßig wohl geringe Bildung und Verarbeitung von Histiocyten.

Immer mehr Tusche liegt in perivaskulären Lymphbahnen. So sind schließlich nach 4 und 5 Monaten die Lebergefäße perlschnurartig von Tuschehaufen umgeben.

2. Versuchsreihe.

In dieser Versuchsreihe bekamen 3 Mäuse mehrfache Tuschespritzen, um möglichst viel Tusche in den Tierkörper hineinzubringen. 2 weitere Tiere bekamen mehrfach Zinnoberaufschwemmung eingespritzt. In der schwerer herzustellenden, auch bei Gelantinezusatz nicht ganz konstanten Zinnoberaufschwemmung sind weniger Einzelteilchen vorhanden als in der Tuscheaufschwemmung. So bekamen die Zinnobermäuse trotz größerer eingespritzter Mengen weniger Fremdstoffteilchen eingespritzt. Dementsprechend sind die mikroskopischen Befunde nicht so deutlich wie bei den Tuschetieren, aber doch im Sinne dieser Arbeit zu verwerten.

Maus 27, ♂ 19,5 g Gewicht.

Am 16. 8. 28 0,3 ccm Tuscheaufschwemmung in Blutadern in 4tägigem Abstand zweimal je 0,2 ccm Tusche intravenös.

28. 8. 28 Tötung.

Maus 28, ♂, 19 g Gewicht.

20. und 24. 8. 28 je 0,2 ccm Tusche in Blutadern.

7. 9. 28 Tötung.

Maus 29, ♂, 19,5 g Gewicht.

Dreimal in 4tägigem Abstand je 0,2 ccm Tusche intravenös. Tötung 8 Tage nach der letzten Einspritzung.

Maus 40, ♂, 19 g Gewicht.

23. 11. 28 0,5 ccm Zinnoberaufschwemmung intravenös in 2tägigem Abstand dreimal je 0,3 ccm Zinnober intravenös. 6 Stunden nach der letzten Spritze Tötung.

Maus 41, ♂, 20,5 g Gewicht.

25. 11. 28 0,3 ccm Zinnoberaufschwemmung in Blutadern.

29. 11. und 4. 12. 28 je 0,6 ccm Zinnober in Blutadern.

14. 12. 28 Tötung.

Da die histologischen Befunde weitgehend übereinstimmen, soll hier nur der Befund von Maus 27 angeführt werden.

Lunge: In wenigen Capillarendothelien einige feinste schwarze Körnchen. Selten ein Histiocyt in einem Gefäß. Im gut entwickelten Lymphgewebe etwas Tusche. Einige freie Tuschezellen im Alveolenlumen. Einzelne Tuscheemboli in Capillaren.

Leber: Erhebliche Phagocytose im Endothel; Histiocytenbildung. Etliche Histiocyten in Gefäßen. Ansammlungen verbackener großer Tuschezellen in Capillaren. Größere kompakte Tuscheherden in der Adventitia mittlerer Gefäße einige Tuschezellen.

Milz: Große Lymphknötchen, mäßig zellreiche Pulpa. Fein- und grobkörnige Phagocytose im gesamten Reticulum, auch der Follikel, hier zur Follikelmitte abnehmend. Bildung großer Histiocyten. Kompakte Tuschemengen in Reticulum-maschen.

Die zweite Versuchsreihe zeigt die gleichen Ergebnisse wie die Tiere der ersten Reihe, die nur eine Spritze bekamen. Da besonders den Tuschetieren eine größere Menge Fremdstoff eingespritzt wurde, sind die Organveränderungen noch massiger, doch in der Bedeutung gleich denen der schon besprochenen Tiere. Die typische Tuscheverteilung in den Organen, die histologischen Bilder sind die gleichen, wie aus dem angeführten Protokoll zu ersehen ist.

Zusammenfassung.

Nach Einspritzung von Tusche und Zinnober in Blutadern nehmen die Endothelien von Leber, Milz, Lunge, Knochenmark, Nebenniere, und Darm Tusche auf. Die tuschebeladenen Endothelien lösen sich los und werden zu Bluthistiocyten. Diese Histiocyten gehen in Leber und Milz zugrunde.

In der Leber werden sie in den Capillaren der Läppchenränder festgehalten, dort zusammengeballt und aufgelöst. Ihr unverdaulicher Tusche- bzw. Zinnoberinhalt bleibt hier in großen Haufen liegen.

In der Milz werden Histiocyten von den Reticulumzellen aufgenommen und ein Teil geht in den Reticulumaschen zugrunde. Auch hier findet sich Tuscheablagerung als Zeichen des Abbaues.

Die Lunge beteiligt sich nicht am Abbau der Histiocyten. Im Gegensatz zu Milz und Leber wird sie bald nach der Einspritzung fast völlig tuschefrei. Gelegentlich in den Capillaren zu findende Bilder, die den Verdacht auf Histiocytenabbau erwecken könnten, sind als Embolien aus den Lebercapillaren stammenden Materials anzusehen. „Intima-granulome“ in Lungenvenen, die *Siegmund* für den Abbau der Histiocyten verantwortlich macht, wurden nicht gefunden.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Aschoff*: Das retikulo-endotheliale System. Erg. inn. Med. **26**, 1 (1924). — ² *Aschoff*: Bemerkungen zur Physiologie des Lungengewebes. Z. exper. Med. **50**, 52 (1926). — ³ *Gerlach* und *Finkeldey*: Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. I. Die morphologisch faßbaren, biologischen Abwehrvorgänge in der Lunge normergischer und hyperergischer Tiere. Krkh.forschg **4**, 29 (1927). — ⁴ *Gerlach* und *Finkeldey*: Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. II. Die morphologisch faßbaren, biologischen Abwehrvorgänge in der Lunge verschieden hoch sensibilisierter Tiere. Krkh.forschg **6**, 131 (1928). — ⁵ *Gerlach*: Zur Frage mesenchymaler Reaktionen. IV. Die

morphologisch faßbaren, biologischen Abwehrvorgänge in den inneren Organen normergischer und hyperergischer Tiere, insbesondere in Milz und Leber. *Krkh.-forschg* **6**, 279 (1928). — ⁶ *Hoffmann* und *Langerhans*: Über den Verbleib des in die Zirkulation eingeführten Zinnobers. *Virchows Arch.* **48**, 303 (1869). — ⁷ *Kiyono*: Die vitale Carminspeicherung. Jena: Gustav Fischer 1914. — ⁸ *Ponfick*: Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. *Virchows Arch.* **48**, 1 (1869). ⁹ *Seemann*: Weitere experimentelle Untersuchungen zur Biologie des Lungengewebes und über die mesenchymalen Abwehrvorgänge im allgemeinen. I. Mitteilung. Über einige histo-physiologische und -pathologische Besonderheiten der Mäuseorgane. *Beitr. path. Anat.* **78**, 526 (1927). — ¹⁰ *Seemann*: Weitere experimentelle Untersuchungen zur Biologie des Lungengewebes und über die mesenchymalen Abwehrvorgänge im allgemeinen. II. Mitteilung. Vitale Färbung und Einführung von Aufschwemmungen. *Beitr. path. Anat.* **79**, 1 (1928). — ¹¹ *Siebel*: Über das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn. *Virchows Arch.* **104**, 514 (1886). — ¹² *Siegmund*: Über das Schicksal eingeschwemmter Retikuloendothelien (Bluthistiocyten) in den Lungengefäßen. *Z. exper. Med.* **50**, 73 (1926).
