

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau)
[Direktor: Professor Dr. Fr. Henke].

Untersuchungen über die Umwandlungsfähigkeit der Lymphzellen.

Von
Ruth Katzenstein.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 31. Januar 1931.)

A. Einleitung und Schrifttum.

Fortlaufende Untersuchungen der neueren Zeit führten zu der Erkenntnis, daß auch im erwachsenen Körper umwandlungsfähige Zellen vorhanden sein müssen. Als Prüfstein für die Berechtigung dieser Forderung können die Vorgänge bei der Entzündung gelten, da man auf dem Entzündungsfeld Zellformen antrifft, die sich im normalen Gewebe nirgends finden und die daher aus andersartigen Zellen entstanden sein müssen. Die Frage, welchen Zellen Umwandlungsfähigkeit zuzuschreiben ist, wird von den Forschern verschieden beantwortet. Ein Teil hält die Lymphzellen für weitgehend umwandlungsfähig; andere sehen in der Bindegewebszelle*, der ruhenden Wanderzelle oder dem Endothel der Gefäße Zellen, die imstande sind, andersartige Zellen aus sich hervorgehen zu lassen.

Seit 1902 lieferte *Maximow* in immer neuen Untersuchungen Beweise für die Umwandlung der Lymphzellen in Polyblasten und Fasern ausarbeitende Fibrocyten. In mannigfaltigen Versuchen wurden Belege erhoben, die in gleichem Sinne sprechen (*Babkina*², *Awrorow* und *Timofejewsky*¹, *Timofejewsky* und *Benewolenskaja*³⁴, *Bergel*⁴, *Lang*²³, *Bloom*⁵, *Caffier*⁶, *Silberberg*³⁴ u. a.). Einzelheiten sowie Übersichten über das Schrifttum finden sich in den Arbeiten der genannten Verfasser.

*Lubarsch*²⁶ glaubt, auf Grund der in Berlin vorgewiesenen *Maximowschen* Präparate eine Umwandlungsfähigkeit der Lymphzellen anerkennen zu müssen.

Lewis und *Lewis*²⁵, *Cunningham*, *Sabin* und *Doan*⁹, *Hirschfeld* und *Klee-Rawidowicz*¹⁸ beobachteten ebenfalls eine Umformung einkerniger Blutzellen zu

* In der folgenden Darstellung ist auf Wunsch des Herausgebers dieser Zeitschrift mit dem Ausdruck „Bindegewebszelle“ der ausgereifte fasernbildende Fibrocyt gemeint.

Histiocyten und Bindegewebszellen, halten die entwicklungsfähigen Zellen aber ausschließlich für Monocyten, obgleich *Lewis* und *Lewis* nach ihren eigenen Angaben Lymphzellen von Monocyten nicht immer scharf trennen können.

Carrel und *Ebeling*⁷ und *A. Fischer*¹¹ stellen an ausgepflanzten Monocyten des Hühnerblutes Umwandlungen in „fibroblastenähnliche Zellen“ fest.

*Marchand*²⁷ und *Herzog*¹⁷ schreiben den Uferzellen des Blutes (Adventitialzellen) zellbildende Fähigkeiten zu.

Eine andere Anzahl von Arbeiten befaßt sich damit zu beweisen, daß ebenso wie im embryonalen Zustand das Gefäßendothel im erwachsenen Körper Blutzellen aller Art liefert. Die Quellen sind in den Übersichten von *Marchand*²⁷, *Herzog*¹⁷, *Maximow*²⁸, *Schilling*³¹ und *Silberberg*³⁴ a nachzusehen.

Dagegen setzen sich von *Möllendorff*²⁹, *Stockinger*³⁵, *Knake*²¹, *Koll*²², *Klinge*²⁰, *Bauer*³, *Schultz*³², *Pfuhl*³⁰, *Freund*¹³ und andere für eine örtliche Entstehung der Entzündungszellen aus dem „Fibrocytennetz“ ein.

Die neuen Arbeiten aus dem *Aschoffschen* Institut lassen *Aschoffs* ursprünglich schroffe Ablehnung in der Frage der Lymphzellenumwandlung nicht mehr erkennen. *Karmally*¹⁹ fand bei Entzündungsversuchen an der Ratte im Entzündungsfeld große einkernige Zellen, die er wegen ihres Protoplasmaleibes nicht für Lymphzellen sondern sämtlich für Monocyten hält (1929).

*Seemann*³³ gibt die Umwandlungsfähigkeit der „echten“ Lymphocyten nicht zu. Nach seiner Ansicht sind die Polyblasten auf dem Entzündungsfeld aber viel zu zahlreich, als daß sie von den verhältnismäßig spärlich vorhandenen echten Blutmonocyten hergeleitet werden könnten. Er sucht demnach nach einer anderen Quelle für die Polyblastenbildung und findet diese in den „monocytoiden Lymphocyten“, die im Rattenblut besonders zahlreich vorkommen (1930). Diese sollen im Gegensatz zu den echten, dem Untergang geweihten Lymphzellen Entwicklungs-fähigkeit besitzen. Umwandlung von Bindegewebszellen in Histiocyten hat er nicht beobachtet. Er hält jene für eine ausgereifte Zellart.

*Tannenberg*³⁰ hat bei seinen Makrophagen- und Bindegewebszellenauspflanzungen regelmäßig eine Umwandlung der Freßzellen zu „Fibroblasten“ niemals aber den umgekehrten Vorgang gesehen.

Hamazaki und *Gabe*¹⁶ führten carmingespeicherte Zellen in das Unterhaut-bindegewebe und in die vordere Augenkammer junger Kaninchen ein und beobachteten im Verlaufe von 4—5 Tagen eine Umwandlung dieser Zellen zu Formen, die in ihrem Bau von Bindegewebszellen nicht zu trennen waren.

*Finkeldey*¹⁰ setzt sich ebenfalls für die Umwandlung von Histiocyten in Bindegewebszellen ein.

*Schultz*³² sah im lockeren Bindegewebe der Oberschenkelfascie bei Fällen von Blutvergiftung Zellveränderungen. Er fand die Zahl der Bindegewebszellen herabgesetzt bei erhöhter Gesamtzahl der Zellen. Er erklärt diese Befunde, indem er annimmt, daß die neu auftretenden Freßzellen und basophilen Rundzellen durch Umformungen und Amitosen aus den Bindegewebszellen entstanden sind (im Sinne von *v. Möllendorff*).

*Bauer*³ glaubt, daß die Mehrzahl der einkernigen Entzündungszellen an Ort und Stelle aus ruhenden Wanderzellen und Bindegewebszellen auf amitotischem Wege (*v. Möllendorff*) entsteht. Andererseits gibt er die Wahrscheinlichkeit einer Umwandlung von Histiocyten in Fibrocyten zu und stellt fest, daß ein Teil der Entzündungszellen aus dem Blut stammt. Sie sollen durch Zerreißung der geschädigten Gefäßwand ins Gewebe gelangen. Die basophilen oft vielgestaltigen einkernigen Zellen hält er durchweg für Monocyten.

*Freund*¹³ leugnet die Bedeutung der Auswanderung von Blutzellen bei der Entzündung der Froschzunge unter Betonung der Notwendigkeit einer Gefäßbeteiligung; er beschreibt die Entwicklung zahlreicher Wanderzellen aus ortsständigen Zellen am lebenden Tier.

Aus den angeführten Arbeiten geht hervor, wie weit man von einer einheitlichen Auffassung über die Art der umwandlungsfähigen Zellen entfernt ist. Zur weiteren Klärung dieser Frage wurden aseptische Entzündungsversuche an der Bauchwand des Kaninchens ausgeführt und die Lebenserscheinungen ausgepflanzter farbloser Blutzellen verfolgt.

B. Eigene Versuche.

1. Aseptische Entzündungsversuche an der Bauchwand des Kaninchens.

a) Versuchsanordnung.

Um den Ablauf der Entzündung im lockeren Bindegewebe zu verfolgen, wurde am gespeicherten und ungespeicherten Kaninchen ein Fremdkörper und zwar die von *Maximow* angegebene Celloidinkammer in das Muskelzwischengewebe der Bauchwand eingeführt.

Herstellung der Kammern: Celloidinstückchen (*Schering*) $3 \times 4 \times 8$ mm in physiologischer Kochsalzlösung bis zu knorpelhafter Beschaffenheit gekocht. Dann mit einem scharfen Messer zwei Flachschnitte in den Celloidinkörper parallel zur größten Ebene. Aufbewahren der gebrauchsfertigen Kammern in 75% Alkohol. Einlegen der Kammer, beim gespeicherten Tier vorher 5-6malige Einspritzung von 5% Lithioncarminlösung in die Blutbahn bis zu einer Gesamtmenge von 25-30 ccm. In Ätherbetäubung Einführung des Fremdkörpers in das Bindegewebe zwischen den verschiedenen Lagen der Bauchmuskulatur unter Schonung des Bauchfells. Verschluß der Wunde durch Muskel-, Fascien- und Hautnaht. Je nach der gewünschten Zeit Tötung des Tieres durch Nackenschlag oder Luftembolie. Sorgfältiges Abtrennen der Haut von der Muskelschicht über der Kammer, Ausschneiden der Kammer mitsamt dem umgebenden Gewebe bis aufs Bauchfell. Ausspannung der auf diese Weise gewonnenen Stücke auf Kork, Härtung in *Zenker*-Formol. Celloidineinbettung und Färbung entweder mit Hämatoxylin - Azur II - Eosin nach *Maximow* oder bei gespeicherten Geweben zur Hälfte mit einer stärkeren Hämatoxylinlösung (3 Tropfen Hämatoxylin *Delafield* auf 150 ccm Wasser).

b) Versuchsberichte.

a) Versuche am ungespeicherten Tier.

3-Stunden-Versuch (K 12).

Befund: Makroskopisch: Gewebe um den Celloidinkörper aufgelockert und wässrig durchtränkt.

Mikroskopisch: Besonders in den Haargefäßen und kleinen Blutadern häufig randgestellte und im Durchschnitt durch die Wand begriffene Leukozyten, ebenso in dem Kammerspalt reichliche Anzahl gekörnter Zellen.

Lymphzellen: Schon in den Gefäßen teilweise Verbreiterung des Protoplasmasaumes, deutlichere Einziehung der Kernhaut. Zahlreiche Lymphocyten in Randstellung, Längsstreckung des Kernes, der bald eingedellt erscheint, bald lappige oder hantelförmige Gestalt annimmt. Zipfelige Ausziehung des Zellplasma und Durchtritt dieser sehr vielgestaltigen Formen durch die Gefäßwand. Außerhalb

der Gefäße Lymphzellen gemeinsam mit Leukocyten. Neben unveränderten Lymphzellen solche mit verbreitertem Zelleib, beginnender Aufhellung des Kernes und leicht verschmälerter Kernhaut.

Ortsständige Zellen: Keine Veränderung gegenüber dem Normalen.

8 Stunden-Versuch (K 11).

Befund: Makroskopisch: Gewebe um den Celloidinkörper wässrig durchtränkt.

Mikroskopisch: Massenhaft Leukocyten in den prall gefüllten Haargefäßen randständig und im Durchtritt. Massige Ansammlung sich überlagernder Zellen um den Celloidinkörper, so daß stellenweise einzelne Zellen überhaupt nicht abzugrenzen sind. Weiter nach dem gesunden Gewebe zu Abnahme der entzündlichen Zellanhäufung.

Lymphzellen: In der Lichtung der Haargefäße und Blutadern, in der Gefäßwand und in der Ausschwitzung teilweise noch unverändert, zum größten Teil in den im vorigen Versuch beschriebenen Formen. Deutlich zu unterscheiden von den Ortsständigen.

Die ruhenden Wanderzellen kenntlich an ihrem hellen basophilen, manchmal mit langen Protoplasmaausläufern versehenen, manchmal abgerundeten Zelleib, dem tief eingezogenen amphophilen Kern mit dünner gefalteter Kernhaut, fein verteilt Chromatin und meist fehlendem oder nicht deutlich sichtbarem Kernkörperchen. Diese Zellen im Vergleich zum Normalen vermehrt, jedoch nirgends Mitosen oder Anhaltspunkte für Amitosen.

16 Stunden-Versuch (K 15).

Befund: Makroskopisch: Zunehmende entzündliche Schwellung um den Celloidinkörper.

Mikroskopisch: Leukocyten weit in den Kammerspalt eingedrungen, sonst wie bei K 11.

Lymphzellen: Im Vergleich zum vorigen Versuch im Gewebe wesentlich vermehrt, der weitaus größte Teil in Umwandlung begriffen. Kernformen stark wechselnd, rundlich oder langgestreckt, nierenförmig, vieleckig mit einem oder mehreren Ausläufern. Kernhaut verhältnismäßig dünn, Kernkörperchen noch immer gut erkennbar.

Ortsständige: Keine Veränderungen gegenüber dem vorigen Versuch.

24 Stunden-Versuch (K 8).

Befund: Makroskopisch: Keine Besonderheit gegenüber den früheren Befunden.

Mikroskopisch: Leukocyten: Kerne stellenweise verklumpt, Körnelung undeutlich, hier und da freie Körnchen im Gewebe.

Lymphzellen: Ungeheure Vergrößerung des Zelleibes, Zellen gegenüber dem Normalen oft um das Doppelte vergrößert. Kern ebenfalls vergrößert und vielgestaltig, Kernhaut sehr verdünnt, Chromatin sich weiter aufhellend, aber noch deutlich in der für Lymphzellen bezeichnenden Anordnung an der Kernhaut. Vereinzelt im Plasmaleib dieser Zellen rote körnige Einschlüsse den Körnchen der Leukocyten gleichend.

In der Umgebung der Gefäße der Lage der „undifferenzierten mesenchymalen Zellen“ *Maximows* entsprechend Zellen mit ziemlich dunklen, lang ausgezogenen Protoplasmaausläufern, langgestrecktem, ei- oder hantelförmigem sehr dunkel gefärbtem Kern mit dicker Kernhaut, in dem manchmal undeutlich zwei Kernkörperchen zu erkennen sind. Außer diesen Zellen andere Formen mit weitem vielgestaltige Aufhellungen zeigendem Zelleib, einem besonders großen runden Kern mit ziemlich dicker glatter oder gefalteter Kernhaut, reichlichem Kernsaft und mehreren großen deutlich sichtbaren Kernkörperchen. Die nachstehende Abb. 1 gibt diese Verhältnisse wieder.

32 Stunden-Versuch (K 10).

Befund: Makroskopisch: Auffallend starke Schwellung im Entzündungsfeld.

Mikroskopisch: Leukozyten wie im vorigen Versuch.

Lymphzellen: An Zahl auf dem Entzündungsfeld vorherrschend, wie in den vorhergehenden Versuchen meist noch gut von den ortständigen Zellen zu unterscheiden (Abb. 2). In dem vergrößerten Zelleib oft körnige Einschüsse und ganze abgestorbene Leukozyten.

Ortsständige: Stark vermehrt, Zelleib vergrößert, der Kern weniger regelmäßig als normal, trotzdem noch deutlicher Unterschied gegenüber den Zellen lymphatischer Herkunft. Auch in ihrem Plasmaleib Zelltrümmer, Kerne und feine Körnchen.

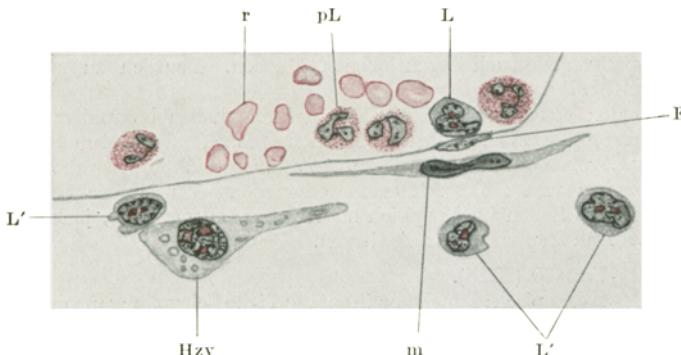


Abb. 1. Aseptische Entzündung durch Einführung einer Celloidinkammer in die Bauchwand des Kaninchens. Dauer des Entzündungsreizes 24 Stunden. Stelle vom Rand der Kammer. Gezeichnet in der Höhe des Objektivs mit dem Abbé'schen Zeichenapparat: Zeiß Objektiv Apochromat 2 mm, Okular 10 ×. Härtung Zenker-Formol, Färbung Hämatoxylin-Azur II-Eosin. Randgebiet eines Haargefäßes: pL polynukleärer Leukozyt; E Gefäßendothelzelle; r rotes Blutkörperchen; m undifferenzierte perivaskuläre Mesenchymzelle; L Lymphzelle; L' hypertrophische Lymphzellen; Hzy Umformung zum Hämocytoblasten.

40 Stunden-Versuch (K 9).

Befund: Makroskopisch: Das entzündete Gewebe fühlt sich derb an.

Mikroskopisch: Leukozyten zusehends in starkem Zerfall, Kerne verklumpt, Zellaufbau im einzelnen nicht zu erkennen, Körnelung undeutlich: zerfallener Eiter.

Lymphzellen: Massenhaft vorhanden, weiter vergrößert; die Unterschiede gegenüber den Ortsständigen beginnen sich zu verwischen; die Kernhaut wird immer dünner, die Verteilung des Chromatin immer feiner, andererseits der Leib der Histiocyten ebenfalls umfanglicher, die Kernhaut dünner, der Kern im ganzen heller. Reichliche wahrscheinlich histiogene Polyblasten mit roten Blutkörperchen und weißen gelapptkernigen Blutzellen in ihrem Zellplasma.

3 Tage-Versuch (K 5).

Befund: Makroskopisch: Das Gewebe ist derb, die Kammer noch lose zwischen den Muskelschichten.

Mikroskopisch: Fast alle Leukozyten ganz verfallen, massenhaft Körnchen frei im Gewebe und im Leib der Polyblasten, von denen nicht immer zu entscheiden ist, ob sie aus dem Blut oder dem Gewebe stammen. Daneben zahlreiche und gut als solche erkennbare vergrößerte Lymphzellen. Normale Lymphzellen fehlen.

In nicht polyblastisch veränderten Histiocyten ausgesprochene Mitosen ebenso in Bindegewebszellen, aber weniger häufig. Amitosen nirgends nachweisbar.

8 Tage-Versuch (K 6).

Befund: Makroskopisch: Sehr derbes Gewebe.

Mikroskopisch: Zahlreiche Polyblasten von nicht mehr erkennbarer Herkunft, massenhaft Bindegewebszellmitosen auf dem Entzündungsfeld. Im Kammerspalt Zellen mit langen Protoplasmaleibern, großem, eiförmigem, blasigem Kern mit dünner Kernhaut, staubförmigem Chromatin und einem Kernkörperchen.

15 Tage-Versuch (K 4).

Befund: Makroskopisch: Der Celloidinkörper sitzt fest im umgebenden sehr derben Gewebe.

Mikroskopisch: In der Umgebung des Celloidinkörpers zunächst ein Gebiet zerfallenen Eiters, darin nach dem Rand des Entzündungsfeldes zu mehr und mehr gut erhaltene Zellen und zwar große Mengen Einkerniger mit schmalem basophilem Leib, dicker Kernhaut und in Radspieichenform angeordnetem Chromatin. Daneben wenige klare Polyblasten und zahlreiche Zellen mit hellem Kern, der weniger unregelmäßig ist als bei den Polyblasten, ein bis zwei Kernkörperchen und unregelmäßig größer oder feiner verteilt Chromatin enthält. Der Zelleib zeigt ebenfalls gleichmäßige Gestalt, hat wenige, aber weitreichende Ausläufer und enthält öfters noch aufgenommene Körnchen, Zelltrümmer oder rote Blutkörperchen (Umwandlung zu Bindegewebszellen). Weiterhin einwandfreie Bindegewebszellen in großer Zahl am Rand des Entzündungsgebietes aber auch bis weit in die Ausschwitzung hinein. Zwischen ihnen verhältnismäßig zahlreiche ruhende Wanderzellen, um die Bindegewebszellen herum feine fädige Gebilde, die wie Faserbündel aussehen.

Im Gewebe um die Gefäße Zellformen, die zwischen undifferenzierten mesenchymalen Zellen und ausgereiften Bindegewebszellen zu stehen scheinen (vgl. Abb. 1), indem ihr Kern heller, blasiger als der der ersten aussieht, im Vergleich mit dem Fibrocytenkern aber weniger hell und regelmäßig ist als dieser, zwei Kernkörperchen, eine dickere Kernhaut und größer verteiltes Chromatin besitzt (Umwandlung mesenchymaler Zellen zu ausgereiften Bindegewebszellen).

β) Versuche am gespeicherten Tier.

Vergleichstier (K 2).

Befund: Makroskopisch: Sämtliche Organe einschließlich der Haut gleichmäßig rot gefärbt.

Virchows Archiv. Bd. 281.

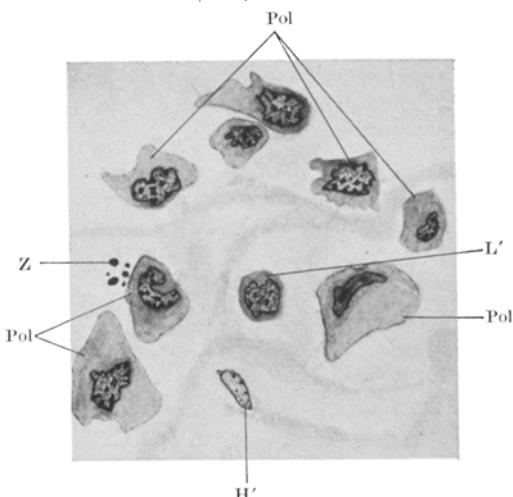


Abb. 2. Wie Abb. 1. Dauer des Entzündungsreizes 32 Stunden. In der Nähe der Kammer Polyblastenbildung. Darstellung und Färbung wie Abb. 1. Pol Polyblastenbildung aus Lymphzellen; L' hyperplastische Lymphzelle; Pol' mobilisierte ruhende Wanderzelle (ortsständig); H' angeschnittener Histiocyt; Z Zelltrümmer.

Mikroskopisch: In den Milchflecken des Netzes, den Reticulumzellen von Milz und Knochenmark, den *Kupfferschen* Sternzellen der Leber massenhaft gespeichertes Carmin. Das Bindegewebe zwischen den Muskeln der Bauchwand außerordentlich zellarm. Nur wenige mit feinsten Carminkörnchen spärlich gespeicherte Bindegewebzellen und grob gespeicherte Histiocyten sichtbar.

24 Stunden-Versuch (K 4).

Befund: Besonderheiten gegenüber dem gleich alten Versuch am nicht gespeicherten Tier (K 8): sehr wenige gut gespeicherte Histiocyten.

3 Tage-Versuch (K 3).

Befund: Besonderheiten gegenüber dem gleichalten, nicht gespeicherten Versuch: sehr reichlich carmingespeicherte Polyblasten.

8 Tage-Versuch (K 1).

Befund: Reichlich Carmin speichernde teils aus dem Gewebe teils aus dem Blut stammende Zellen. In den oben beschriebenen Zwischenformen zwischen Histiocyten und Bindegewebzellen sowie in den undifferenzierten mesenchymalen Zellen feinkörnig gespeichertes Carmin.

c) Zusammenfassung.

Auf Grund der oben mitgeteilten Versuche stellt sich der Verlauf einer aseptischen Fremdkörperentzündung im lockeren Bindegewebe dar wie folgt: Während der ersten Stunden wird das Bild beherrscht von der Auswanderung gelapptkerniger Leukocyten und teilweise schon innerhalb der Gefäße sich vergrößernder Lymphzellen. Diese Zellwanderung erreicht nach etwa 8—10 Stunden ihren Höhepunkt; die Zellen finden sich sowohl in der Umgebung des Fremdkörpers wie in den Kammerspalten. Um diese Zeit erscheinen die Gewebszellen, die von den augeswanderten Blutzellen deutlich zu unterscheiden sind, vermehrt, doch finden sich nirgends Mitosen oder Amitosen. Die Vermehrung muß also durch Zuwanderung aus benachbarten Gewebsgebieten entstanden sein.

Im Laufe der nächsten 12 Stunden wandern die Entzündungszellen immer weiter in den Kammerspalt und in das umliegende Gewebe. Am Ende des ersten Tages beginnen die gekörnten farblosen Blutzellen zu zerfallen. Die kleinen ungekörnten Lymphzellen, von denen nur wenige ebenfalls zugrunde gehen, werden in der Folge immer größer und vielgestaltiger. Das Zellplasma wird weiter und heller, der Kern nimmt unregelmäßig ausgezogene Formen an, die Kernhaut wird dünner und fein gefaltet, das Chromatin verteilt sich feiner und findet sich mehr nach der Mitte des Kernes zu. Die Kernkörperchen werden teilweise undeutlicher. Von der zweiten Hälfte des zweiten Tages ab findet man im Zellplasma allerlei aufgenommene Zellbestandteile oder ganze Zellen. Gleichzeitig geht auch ein Teil der zugewanderten Gewebszellen Veränderungen ein, indem sie ähnliche Formen annehmen wie die umgewandelten Lymphzellen. Nach zwei Tagen ist die Herkunft vieler polyblastisch veränderter Zellen nicht mehr mit Sicherheit zu erkennen, zumal auch in den von den Ortsständigen abstammenden Polyblasten

sich zahlreiche gefressene Teilchen finden. In nicht nach der Polyblasten-seite entwickelten Histiocyten finden sich vom dritten Tag ab zahlreiche Mitosen, ebenso beginnen die Bindegewebszellen sich mitotisch zu vermehren. Diese werden im Laufe der folgenden Tage immer zahlreicher, während sich später Kernteilungen in den Histiocyten seltener finden. Die Polyblasten runden sich allmählich ab, enthalten weniger aufgenommene Teilchen, nehmen zum Teil plasmazellartige Gestalt an oder bilden Zellen, die ihrem Bau nach den Bindegewebszellen nahestehen. Nach 15 Tagen findet man wiederum nicht veränderte, aber an Zahl vermehrte ruhende Wanderzellen im Gewebsverband neben zahlreichen wohlumschriebenen Bindegewebszellen. Im weiteren Verlauf liefern diese Bindegewebszellen echte Faserbündel und kapseln den Fremdkörper ab. Zum Schluß tritt nochmals eine Wanderung von gekörnten weißen Blutzellen auf, unter denen die Eosinophilen überwiegen.

2. Auspflanzungsversuche mit weißen Blutzellen.

a) Stoff und Gang der Untersuchung.

Entnahme von 17 ccm Blut mittels Herzpunktion vom erwachsenen Kaninchen mit einer Spritze, in die vorher 0,7 ccm keimfreies Heparin in einer Lösung von 1 : 1000 aufgezogen war. Schleudern des Blutes im eisgekühlten Röhrchen 5–10 Minuten lang. Den Rest des Blutes zur Gerinnung in den Blutschrank bei 39° C. Abheben der deutlich erkennbaren Schicht der weißen Blutzellen im ganzen mit einem dünnen Glashaken, Einlegen in eine *Petrischale* mit keimfreier *Ringer*-Lösung, darin Zerschneiden in kleinste Stückchen mit feiner Augenschere.

Die für Supravitalbeobachtung vorgeschenen Kulturen werden auf ein gewöhnliches Deckglas, die zu Serienschnitten bestimmten auf runde (Durchmesser etwa 1 cm) durch einen Tropfen *Ringer*-Lösung an einem zweiten größeren quadratischen Deckglas festgehaltene Deckgläser gebracht (*Maximow*). Ein Teil der Kulturen wird mit, ein Teil ohne Embryonalauszug in der üblichen Weise hergestellt. (Zubereitung des Embryonalauszugs von etwa 20 Tage alten Meerschweinchenembryonen in *Ringer*-Lösung.) Zu einem Teil der Kulturen Hinzufügen einer 1%igen Lithioncarminalösung. Verschluß der Kulturen in der üblichen Weise mit heißem Paraffin. Bei mehr als 3–4 Tage alten Kulturen Ausführung einer Übertragung: Öffnung der Kulturen, Abschieben des runden Deckglases von dem quadratischen, Einlegen des die Kultur tragenden runden Deckglases in Tyrodelösung eine Viertelstunde lang, wenn nötig, Zufügen von neuem Plasma. Verschluß der Kultur.

Supravitalbeobachtung mit Neutralrot und Janusgrün in der von *Seemann* angegebenen Weise im *Nuttalofen*. Härtung der übrigen Kulturen in warmem *Zenker*-Formol. Färbung teils der Stücke im ganzen mit Hämatoxylin-Azur II-Eosin oder stärkerem Hämatoxylin allein teils Einbettung nach *Maximow* in Celloidin und Serienschnitte nach *Maximow-Rubaschkin* überall parallel zur Oberfläche des Plasmatropfens. Färbung der Schnitte wie bei den Ganzpräparaten.

Es wurde absichtlich davon abgesehen, die zur Supravitalfärbung verwandten Kulturen zu härten und zu färben, da die Supravitalfärbung zweifelsohne die Lebensvorgänge in den Zellen stört, die Zellen schädigt und abtötet, und sie infolgedessen für die Weiterbehandlung nicht mehr geeignet sind. Es erschien zweckmäßiger, gleichlaufend mit der Supravitalfärbung andere gleich alte Kulturen zu härten und zu färben.

b) Lebend-Beobachtungen der Kulturen.

Während der ersten 3 Stunden nach der Auspflanzung Untersuchung der Präparate in Abständen von je 30 Minuten, von 3—8 Stunden an etwa jede Stunde und in den folgenden 3 Tagen in Abständen von 2—4 Stunden. Im ganzen wurden zwei voneinander unabhängige Auspflanzungen von Blutzellen vorgenommen.

Bereits nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde reichliche Auswanderung vom ausgepflanzten Stückchen in das Fibrin hinein in den nächsten 8 Stunden immer stärker werdend. Nach dem Rand zu hauptsächlich gekörnte Blutzellen, die sich auffallend rasch bewegen, in der Nähe der Kultur reichlich verschieden große Lymphzellen in lebhafter amöbenartiger Bewegung; zahlreiche Scheinfüßchen verleihen den Zellen eine dauernd wechselnde Gestalt. Die kleinen Lymphzellen in langsamerer Bewegung

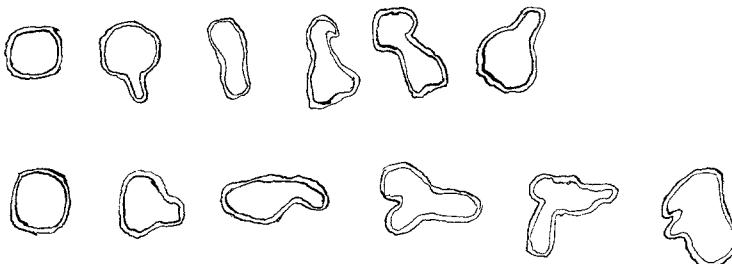


Abb. 3. Beobachtung zweier sich verändernder Lymphzellen von ausgepflanzten farblosen Blutzellen nach 6 Stunden. Dauer der Beobachtung $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden im Nuttalschen Brutschrank. Lebendbeobachtung ungefärbt. Beachte die amöboische Umformung der Zellen. Seibert, Objekt. 1/12, Homog. Ölimmersion, Okular 10×.

als die mittelgroßen. Geringe Vergrößerung des Zellplasma. Die nächste Abb. 3 zeigt zwei Lymphzellen in verschiedenen Verwandlungsformen, die bei $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ stündiger Beobachtung festgestellt wurden.

Neben den zahlreichen normalen oder nur wenig vergrößerten Lymphzellen einzelne große Einkernige mit eingedelltem Kern, ebenfalls in amöboischer Bewegung. Sie gehen niemals so auffällige Gestaltveränderung ein wie die Lymphzellen sondern bleiben im wesentlichen kugelig und bewegen sich verhältnismäßig langsam durch Ausstrecken und Einziehen von Protoplasmafortsätzen. In gespeicherten Kulturen enthalten diese Zellen bereits nach 10 Stunden feine, deutlich sichtbare Carminkörnchen.

Nach 18—24 Stunden noch massenhaft Leukocyten und kaum noch unveränderte Lymphzellen. Die meisten haben an Größe bedeutend zugenommen und weisen verschiedenste Gestalt auf. Ein Teil dieser Zellen ist mit Carminteilchen vollgestopft. Im Laufe des zweiten Tages wächst die Zahl dieser Freßzellen, die im Vergleich zu den Ausgangszellen Riesengröße und plumpe Formen annehmen. Nach drei Tagen sind die Makrophagen wieder kleiner und seltener.

c) *Supravitalfärbung mit Janusgrün und Neutralrot.*

In den ersten acht Stunden reichlich gekörnte Blutzellen mit gelblichrötlicher Färbung der Körnchen und zahlreichen feinen mit Janusgrün dargestellten Chondriosomen. Verhältnismäßig viele Zellen mit den Kennzeichen der normalen Lymphzellen: keine oder nur ein bis zwei feine Neutralroteinschlüsse gegenüber der Kerndelle, auf der entgegengesetzten Seite des Kernes hin und wieder verstreute Janusgrüneinschlüsse.

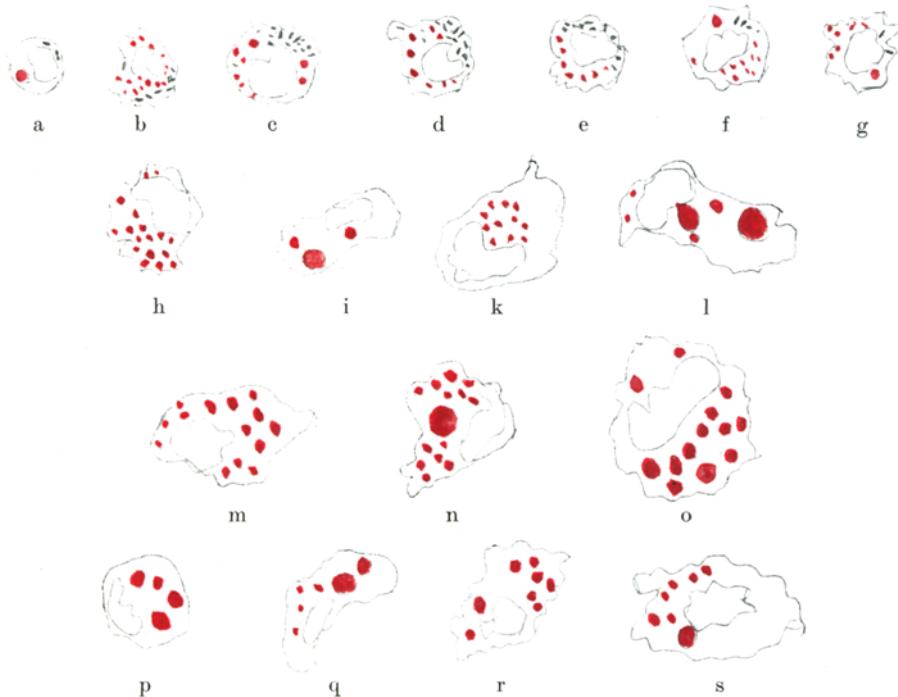


Abb. 4. Wie Abb. 3. Beobachtungen mit Supravitalfärbung; Neutralrot und Janusgrün. Veränderungen der Lymphzellen. a normal; b 4 Stunden; c 5 Stunden; d 8 Stunden; e 8 Stunden; f 8 Stunden; g 10 Stunden; h 16 Stunden; i 18 Stunden; k 20 Stunden; l 20 Stunden; m 22 Stunden; n 26 Stunden; o 26 Stunden; p 28 Stunden; q 30 Stunden; r 32 Stunden; s 32 Stunden.

Wenige großkernige Zellen mit dem für Monocyten bezeichnenden lachsroten Neutralrotstern und Janusgrün gefärbten Chondriosomen am Rande. Im Laufe der nächsten zwei Tage unveränderte Lymphzellen kaum noch anzutreffen. Weiterhin ständig zunehmende Neutralroteinschlüsse, die schließlich die Form großer Vakuolen annehmen. Je nach dem Alter der Kultur füllen sie den Plasmaleib der Zelle mehr oder weniger vollständig in unregelmäßiger Anordnung aus. Die Janusgrüneinschlüsse werden seltener. Zellen mit sternartiger Lage des Neutralroten finden sich nicht mehr. Nach drei Tagen Neutralrot-

einschlüsse in den Zellenfeiner. Die umseitige Abb. 4 gibt diese Beobachtungen innerhalb von 30 Stunden zu verschiedenen Zeiten wieder. Im Innern der Zellkerne Einzelheiten nirgends zu beobachten.

d) Beobachtungen am gehärteten Material.

Ganzpräparate: Bereits nach einer Stunde Bebrütungszeit zahlreiche Zellen in das Fibrin der Kulturen ausgewandert. Am Rande vorwiegend gekörnte weiße Blutzellen mit gut erhaltenen gelappten Kernen und deutlich dargestellter pseudoeosinophiler Körnelung. Mehr nach dem Innern der Kultur zu reichlich Lymphzellen verschiedener Größe noch nicht oder nur wenig verändert: Protoplasmasaum schmal, Einbettung der Kernhaut, zwei Kernkörperchen und grobes der Kernhaut breitbasig aufsitzendes Chromatin erkennbar. Nirgends Lymphzellen mit gleichmäßig runder Kernhaut sichtbar. An den reichlich ausgewanderten Leukocyten in den nächsten Stunden keine Veränderungen.

An *Schnittpräparaten* besonders klare Einzelheiten. Im Innern des ausgepflanzten Stückchens sowie am Rand von Stunde zu Stunde wechselndes Bild der ausgewanderten Lymphzellen. Der Zelleib wird größer und heller, die Kernhaut dünner und deutlicher eingezogen, Kernkörperchen verschwinden, das Chromatin verteilt sich und wird feiner, so daß die Zelle im ganzen heller wirkt. Gleichzeitig verschwindet die gleichmäßig rund-eiförmige Form, Zelle und Kern strecken sich in die Länge, der Plasmaleib weist einen oder mehrere Fortsätze auf, die der Zelle eine unregelmäßige Gestalt verleihen. Nach 8—10 Stunden sieht man nur ganz vereinzelt noch unveränderte Lymphzellen und einige wenige, die wegen der Verwaschenheit des Kernaufbaues und gleichmäßiger Färbung des Kerns für tot angesehen werden müssen. Haben sich aber kleine Lymphocyten weiter entwickelt, so gehen sie kaum mehr zugrunde. Unter der Menge der ausgewanderten, gekörnten und ungekörnten Blutzellen wenige Monocyten anzutreffen, die von den Lymphzellen wegen ihres viel stärker vergrößerten Zelleibs, ihres großen hellen Kernes mit tief eingezogener dünner Kernhaut und feinem Chromatin gut zu unterscheiden sind.

Etwa von der 16.—18. Stunde ab bieten die Schnittbilder grundsätzlich Neues. Die gekörnten Blutzellen beginnen zu zerfallen, was sich in Verwaschenheit des Kernbaues oder regelrechter Verklumpung des Kernes äußert. Körnelung um diese Zeit noch erhalten, die Körnchen später nur noch als verschwommene, leicht rosa gefärbte Gebilde zu erkennen. Die Lymphzellen zeigen im weiteren Verlauf (Abb. 5) fortschreitende Vergrößerung ihres Leibes, größere Mannigfaltigkeit der Kernform, feine Fältelung der immer dünner werdenden Kernhaut bei allmählichem Abrücken des Chromatins nach der Mitte des Kernes zu und Verschwinden der Kernkörperchen, die manchmal noch undeutlich sichtbar sind. Im Zellplasma nach und nach immer häufiger allerlei Einschlüsse

festzustellen: rote Körnchen und Kerntrümmer von zerfallenen gekörnten Blutzellen, im ganzen aufgenommene rote Blutkörperchen, in gespeicherten Kulturen Carminteilchen in wechselnder Zahl.

Tote kleine Lymphzellen in den ersten 36 Stunden nur selten anzutreffen. Von da ab deutlicher Unterschied im Wachstum der Kulturen mit und ohne Embryonalauszug. Trotz des unvergleichlich besseren Wachstums der mit Embryonalauszug behandelten Gewebsstückchen

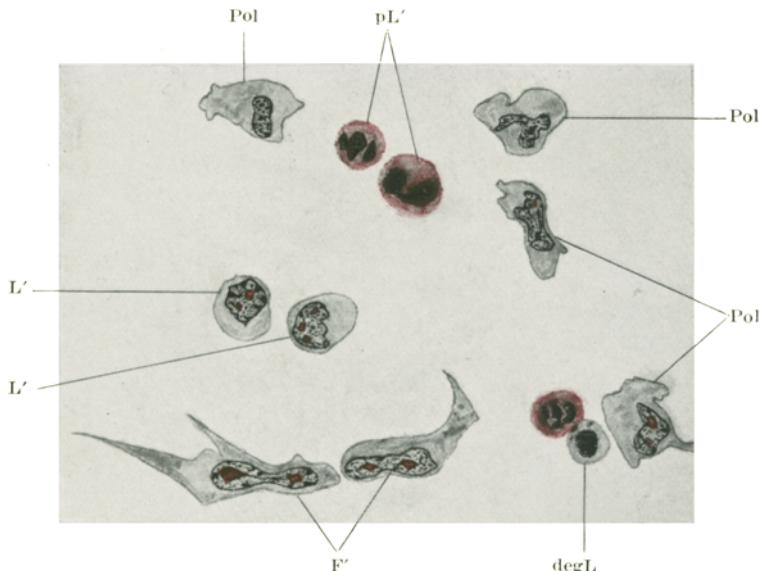


Abb. 5. Schnitt durch ausgepflanzte farblose Blutzellen nach 48 Stunden. Technik und Darstellung wie Abb. 1. pL' polynukleäre Leukocyten in Zerfall; L' hypertrophierte Lymphzellen; Pol Polyblastenbildung; deg L untergegangener kleine Lymphzellen; F' Umformung der Polyblasten zu Zellformen vom Bau der Fibrocyten.

ist die weitere Entwicklung der Zellen in der Kultur ohne einen solchen Zusatz überall gut zu verfolgen.

Der Höhepunkt der Polyblastenentwicklung aus den Blutzellen ist nach etwa 2—2½ Tagen erreicht (Abb. 6): die Zellen sind im Vergleich zu den Ausgangszellen auf das Mehrfache vergrößert, der Plasmaleib ist breit, zeigt Ausläufer nach den verschiedensten Seiten von auffallender Länge, enthält massenhaft aufgenommene Teilchen. Der Kern ist groß, hell, die Kernhaut unregelmäßig und dünn, oft weit eingezogen und ausgestülpt, das Chromatin fein verteilt, die Kernkörperchen werden zusehends undeutlicher.

Ein Teil der Polyblasten weist größere Regelmäßigkeit der Form auf, das glattrandige Zellplasma nähert sich mehr und mehr der Spindelform und enthält nur selten aufgenommene Teilchen. Der Kern ist mehr eiförmig als vielgestaltig, die Kernhaut weniger gefaltet, das Chromatin

sehr fein zerstreut, Kernkörperchen nur angedeutet. Durch den feinen gleichmäßigen Kernsaft wirken diese Zellen sehr hell. Vom 3.—4. Tage ab sind sie im Bau von Bindegewebszellen nicht mehr zu unterscheiden:

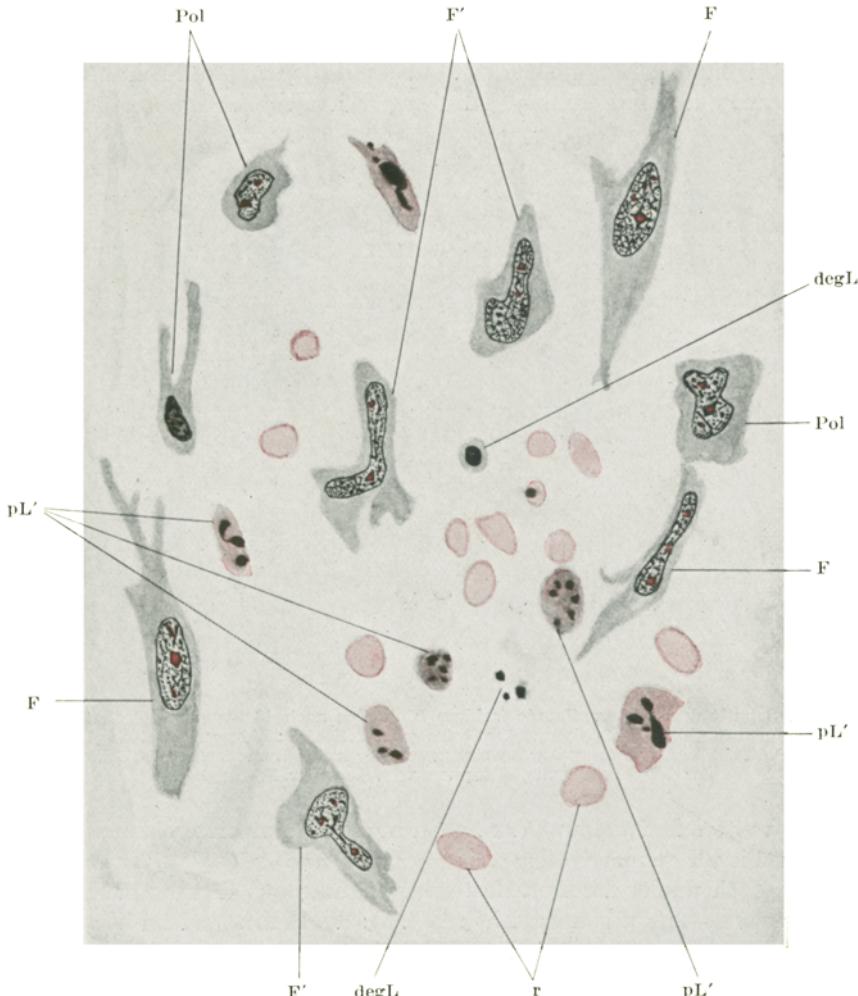


Abb. 6. Wie Abb. 5. 4 Tage nach der Auspflanzung. r rote Blutkörperchen; pL' polynukleäre Leukocyten in Zerfall; deg L untergegangene Lymphzellen; Pol Polyblastenbildung; F' Umformung zu Fibrocyten; F Fibrocyten.

deutliche Spindelform, Kern groß, hell und blasig, Chromatin staubförmig verteilt, Kernkörperchen vorhanden. Diese Zellen werden immer zahlreicher, während die übrigen allmählich verschwinden.

Am 10. Tage findet man ausschließlich Bindegewebszellen, die in lebhafter mitotischer Kernteilung begriffen sind. An gespeicherten

Kulturen grob gespeicherte Polyblasten und feinkörnig gespeicherte oder vollkommen ungespeicherte Bindegewebszellen.

C. Folgerungen.

Die Ergebnisse der mitgeteilten Versuche berechtigen zu einer recht genauen Vorstellung über die entzündlichen Vorgänge.

Über die Herkunft der Leukocyten und der Mehrheit der Einkernigen aus dem Blut kann kein Zweifel bestehen. Es sprechen dafür die starke Ansammlung der weißen Zellen in den Gefäßen des Entzündungsfeldes, die zahlreichen Durchtritte durch die Gefäßwand, vor allem das Fehlen jeglicher Erscheinungen, die auf eine Vermehrung der ortsständigen Zellen schließen lassen, besonders im Anfang der Entzündung, wo die Zellvermehrung am auffälligsten ist.

Gegen die jüngsten Untersuchungen *Freunds* an der Froschzunge lassen sich zahlreiche Einwände erheben. Waren zur Zeit *Cohnheims* gegen die Benutzung des Frosches als Versuchstier keinerlei Gründe anzuführen, so kann dies nach dem heutigen Stande unserer Erkenntnis in keiner Weise als gerechtfertigt gelten, da wir auf eine Trennung zwischen den verschiedenen weißen Blutzellen nicht mehr verzichten können, die beim Froschblut nicht möglich ist. Aber selbst abgesehen von diesem Einwand scheint es unverständlich, wie *Freund* aus seinen Befunden so weitgehende Schlüsse auf die Herkunft der Entzündungszellen ziehen kann. Die Tatsache, daß keine Auswanderung erfolgt, erklärt sich doch zwangslässig aus dem sehr bald auftretenden Stillstand der Blutsäule und der Gerinnung des Blutes in den zarten Gefäßen, die jederzeit leicht zu beobachten ist und die ihren Grund wahrscheinlich in einer Verlegung der Gefäßlichtung durch die bei dieser Versuchsanordnung unvermeidliche Zerrung der Gefäße hat. Durch die Blutgerinnung werden die weißen Blutzellen natürlich in ihrer Beweglichkeit gehindert und können nicht auswandern.

Die Tatsache, daß *Cohnheim* selbst diese Beobachtung so stark wertet, ist kein Gegengrund für diese Feststellung und findet ihre Erklärung in dem Mangel an vergleichenden Untersuchungen und guten Untersuchungsmethoden, die heute die Gesamtheit der Entzündungsvorgänge ganz anders zu beurteilen gestatten, als es zur Zeit *Cohnheims* möglich war. Was die Frage der Wanderung der Gewebszellen betrifft, so sind die Deutungen *Freunds* auf Grund unserer eigenen Befunde ebenfalls abzulehnen. Eine Wanderung der Gewebszellen im Laufe der ersten Stunde, auf die sich die Untersuchungen *Freunds* erstrecken, geschweige denn eine sogar am ungefärbten Präparat sichtbare Umwandlung in 10 Minuten ist von uns nicht beobachtet worden. Es besteht demgegenüber die Möglichkeit, daß die schnelle Wanderung der Zellen durch die Zerrung der Zunge passiv herbeigeführt wurde, indem die Zellen

aus dem Zusammenhang gelöst wurden und nun frei in der Gewebsflüssigkeit bzw. dem lockeren Gewebe umherschwimmen. Da die Gefäßwände ihnen größeren Widerstand entgegensetzen, bleiben sie dort liegen, womit die von *Freund* festgestellte auffällige Wanderung der Zellen nach den Gefäßen hin und ihre Anhäufung daselbst eine Erklärung finden würde. Über die Art der Wanderzellen können wir uns weder auf Grund der beigefügten mikroskopischen Aufnahmen noch aus den schriftlichen Darlegungen eine klare Meinung bilden. Wir sind auch nicht imstande, Einzelheiten in den Zellen beispielsweise Kernzerschnürrungen festzustellen. Unter anderem erscheint es nicht berechtigt, aus dem Vorhandensein langer Protoplasmafortsätze auf Wanderfähigkeit zu schließen. Die Verhältnisse bei der Entzündung an der Froschzunge, besonders die Rolle der auch von *Freund* beobachteten Gewebsmastzellen, sind mehrfach untersucht und weitgehend geklärt worden (*Lehner*²⁴, *Maximow*^{28 f}).

Im Schlußsatz seiner Arbeit betont *Freund*, daß er von seinen Ergebnissen nicht auf den Ablauf der Entzündungsvorgänge im allgemeinen Schluß ziehen will. Demgegenüber ist nicht einzusehen, warum diese an anderen Körpergebieten grundsätzlich unter gleichen Bedingungen anders verlaufen sollen als an der Froschzunge.

Den Bedenken *Seemanns* gegenüber der Arbeit von *Bauer* ist in jeder Hinsicht zuzustimmen. Darüber hinaus sei nur darauf hingewiesen, daß die von ihm beschriebenen, spindelig verdickten und allmählich Makrophagenform annehmenden Adventitialzellen sehr wohl den unendifferenzierten mesenchymalen Zellen *Maximows* entsprechen.

Schultz^{32 b} untersucht in einer neuen Arbeit Veränderungen am lockeren Bindegewebe der Oberschenkelfascie bei Fällen von Blutvergiftung. Allgemein sind auch hier alle schon so oft erhobenen Einwände gegen die Häutchenmethode zu wiederholen (*B. Fischer-Wasels*^{12 a}). Abgesehen davon erhebt sich aber die Frage, ob das von *Schultz* gewählte Material überhaupt für die Entscheidung der hier zu erklärenden Erscheinungen geeignet ist. Wenn, was heute auch nicht mehr statthaft ist, auf die biologische Beobachtung verzichtet wird, so muß unbedingt für cytologische Untersuchungen genaueste Angleichung der Versuchsbedingungen gefordert werden. Das *Schultzsche* Material entstammt aber so verschiedenen Quellen, und war während ebenfalls nicht zu bestimmender Zeit so völlig ungleichen Bedingungen ausgesetzt, daß die Ergebnisse seiner Untersuchungen nicht entscheidend sein können. Zu diesen grundsätzlichen Bedenken treten noch sachliche.

Schultz betont selbst, daß er den Normalzustand des ruhenden Bindegewebes, wie von *Möllendorff* ihn fordert, niemals angetroffen habe. Die Erklärung, daß ohne offensichtlichen Grund dauernd ein Reizzustand des Fibrocytennetzes bestehen soll, erscheint sehr gezwungen. Vielmehr spricht *Schultz'* Beobachtung dafür, daß es diesen Normalzustand

tatsächlich nicht gibt, daß vielmehr das Bild, das er bereits für den Ausdruck eines Reizzustandes ansieht, den wirklichen Normalzustand darstellt.

Diese Feststellungen gemeinsam mit dem Ergebnis zahlreicher früherer Untersuchungen, die die Ansicht von der vorwiegend örtlichen Entstehung der Entzündungszellen widerlegen und für die Auswanderung aus der Blutbahn wohlgrundete Beweise liefern (*B. Fischer-Wasels*¹², *Gerlach*¹⁴, *Gerlach* und *Jores* u. a.), geben Veranlassung, an der Bedeutung der Blutzellen für die Entzündung unbedingt festzuhalten und die Umwandlungsfähigkeit der Bindegewebszellen abzulehnen.

Dabei darf eine einzige Einschränkung gelten, die sich auf die Beteiligung der undifferenzierten Mesenchymzellen *Maximows* bezieht. Es sind in den Kammerversuchen mehrfach Beobachtungen gemacht worden, die den Schluß zulassen, daß einmal eine Umwandlung dieser Zellen in Histiocyten, andererseits in Formen stattfindet, die den Blutstammzellen nahestehen. Damit wäre die Möglichkeit der Umformung einer Bindegewebszelle — aber nur einer undifferenzierten, nicht etwa eines ausgereiften Fibrocyten — in eine ausgereifte Blutzelle grundsätzlich gegeben. Für die Bildung der Mehrzahl der Entzündungszellen ist diese Entstehungsart aber durchaus abzulehnen, da die stammzellähnlichen Formen nur sehr selten angetroffen werden. Von den Anhängern der Lehre von der örtlichen Entstehung der Entzündungszellen werden aber gerade die unreifen Bindegewebszellen (undifferenzierte mesenchymale Zellen *Maximows*) ungenügend beachtet oder falsch gedeutet. Bevor man verallgemeinernd auf die Umwandlung von Bindegewebszellen in Entzündungszellen schließen darf, müssen die unreifen Formen als Quellen für diese ausgeschlossen werden (*Silberberg*^{34 c}).

Die Leukocyten gehen nach der Auswanderung bald zugrunde, während die Einkernigen sich weiter entwickeln, die Monocyten unmittelbar, die Lymphzellen über die Zustandsform des vergrößerten Lymphocyten zu Polyblasten und diese entweder zu ruhenden Wanderzellen oder zu Fasern liefernden Bindegewebszellen. Diese Beobachtungen sind ohne weiteres im entzündeten Gewebe anzustellen. Es muß aber entsprechenden Vorgängen an ausgespflanzten Blutzellen die größere Beweiskraft zugesprochen werden. Die umgewandelten Lymphzellen bieten im Gewebsschnitt grundsätzlich genau das gleiche Bild, das die ausgespflanzten Blutzellen zeigen. Es erscheint demnach völlig unverständlich, wie *Wallbach*³⁸ (l. c. S. 312) aus den Befunden in der Gewebskultur „nichts für die Verhältnisse des unveränderten Organismus — besonders bezüglich der Entwicklung der Lymphzellen zu Fibroblasten“ aussagen zu können glaubt.

Gegenüber diesen und den erneut (1931) von *Nägeli*⁴⁰ geltend gemachten Bedenken gegen die Deutung der Befunde in der Gewebsauspflanzung sei auf die Ausführungen *Friedrich von Müllers*³⁹ sowie auf

die Besprechung der „Bedeutung der Gewebezüchtung für die Pathologie“ in der diesjährigen Verhandlung der deutschen pathologischen Gesellschaft in München⁴¹ hingewiesen.

Den Untersuchungen von *Maximow*, *Carrel* und *Ebeling*, *Bloom* ist der Vorwurf gemacht worden, daß das gezüchtete Gewebe nicht frei von fremden Zellen sei, sei es daß aus dem Lymphbrustgang Endothelien oder größere Zahlen von Monocyten mit aufgezogen seien, sei es daß ein zellhaltiger Embryonalauszug zur Förderung des Wachstums dem Plasmatropfen hinzugefügt wurde. Den oben dargelegten Vorstellungen wurden deshalb ausschließlich Beobachtungen an Kulturen ohne Zusatz von Embryonalauszug zugrunde gelegt, obgleich ein deutlich schlechteres Wachstum damit in Kauf genommen werden mußte. Die mit Embryonalauszug versehenen Kulturen dienten lediglich zum Vergleich.

Die Beobachtungen *Hirschfelds* und *Klee-Rawidowiczs*¹⁸ entsprechen genau den eigenen am ausgesetzten Kaninchenblut. Ihre Erklärung, daß nur die Monocyten umwandlungsfähig seien, ist deshalb nicht stichhaltig, da die Zahl der umgewandelten Zellen zu groß ist, als daß sie sämtlich von den im menschlichen Blut doch sehr spärlich vorhandenen Monocyten (etwa 2%) abstammen könnten.

Das gleiche ist *Karmally*¹⁹ zu entgegnen, der zu gleichen Schlüssen auf Grund seiner Entzündungsversuche an der Ratte kommt.

Der Vorschlag *Seemanns*³³, nur den „monocytoiden Lymphocyten“ Umwandlungsfähigkeit zuzuerkennen, erscheint nicht gerechtfertigt. Beobachtet man im normalen Rattenblut die von ihm als „Monocytoide“ bezeichneten Zellen, so kann man zwischen ihnen und den „echten“ Lymphzellen keine scharfe Grenze ziehen (vgl. auch die Abb. in der *Seemannschen* Arbeit). Alles spricht vielmehr dafür, daß diese Zellen bereits in Umwandlung begriffene Lymphzellen sind. Sie finden sich im Rattenblut möglicherweise deshalb dauernd, weil das bei diesen Tieren unvermeidliche Ungeziefer immer irgendwelche entzündlichen Reize setzt. Jedenfalls ist auf Grund der genannten Erscheinung die Annahme einer vierten, neuen Zellart im kreisenden Blut nicht berechtigt; für die Lehre von der Entzündung bedeutet sie keine Vereinfachung, auch keinerlei Lösung, sondern nur eine Verlegung der Fragestellung.

Es muß auch festgestellt werden, daß das Rattenblut gerade wegen seines Gehaltes an Zwischenformen zur Klärung der Lymphocytenfrage nicht geeignet ist. In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurde deshalb Kaninchenblut verwendet, in dem im normalen Zustand keinerlei unklare Zellen auftreten. Es sei nochmals betont, daß der normale Lymphocytenkern niemals völlig rund ist sondern regelmäßig eine Eindellung der Kernhaut aufweist.

Auch in dem Auftreten bereits sich vergrößernder Lymphzellen innerhalb der Gefäße des Entzündungsgebietes kann man keinen Grund für die Annahme einer neuen Zellart erblicken. Nimmt man an, daß

der entzündliche Reiz überhaupt eine Wirkung auf die weißen Blutzellen ausübt, so ist nicht einzusehen, warum diese sich zwar in einer Wanderung nicht aber in einer Gestalt- oder Größenänderung zeigen soll. Der Angabe *Seemanns*, daß im Lymphknoten keine Umwandlung der kleinen Lymphzellen vor sich geht, muß widersprochen werden. *Silberberg*^{34 a} beobachtete sie, nur ging sie langsamer vorstatten als bei Lymphzellen, die bereits im Blute gekreist hatten.

Alle die genannten Einwände sind nicht geeignet, die Lehre von der Umwandlungsfähigkeit der Lymphzellen zu erschüttern.

Waren bisher immer wieder Bedenken gegen Schlüsse aus Übergangsbildern und die Überschätzung der anatomischen Denkungsweise mit Recht geäußert worden, und war man tatsächlich den Grenzen morphologischer Erkenntnis nahe, so schließen biologische Untersuchungsmethoden durch ununterbrochene, unmittelbare Beobachtungen der Lebensvorgänge die Kette der Beweisführung.

D. Schlußzusammenfassung.

Aseptische Entzündungsversuche im Muskelzwischengewebe der Bauchwand des Kaninchens und Auspflanzungsversuche an weißen Zellen des Kaninchenblutes haben folgende Ergebnisse:

1. Die Zellen der entzündlichen Ausschwitzung entstammen zum größten Teil dem Blut. Sie wandern durch die Gefäßwand in das umliegende Gewebe.
2. Die Lymphzellen treten ebenso wie die Leukocyten bei der akuten Entzündung auf.
3. Die Leukocyten gehen zugrunde, während Lympho- und Monozyten sich zu Polyblasten, ruhenden Wanderzellen und Fasern ausarbeitenden Bindegewebsszellen umwandeln.
4. Es besteht kein Grund, monocytoide Lymphocyten als neue Zellart abzugrenzen. Diese Zellen sind bereits in polyblastischer Umwandlung begriffene gewöhnliche Lymphzellen.
5. Die Monocyten können nicht als alleinige Quelle für die Polyblasten angesehen werden.
6. Die ruhenden Wanderzellen beteiligen sich an den Entzündungsvorgängen ebenfalls durch Lieferung von Polyblasten.
7. Entstehung von Blutzellen aus ruhenden Wanderzellen und Bindegewebsszellen findet nicht statt.
8. Die undifferenzierten mesenchymalen Zellen beteiligen sich am Entzündungsvorgang, indem sie sich zu Histiocyten, Bindegewebsszellen oder Blutstammzellen (Hämocytoblasten) usw. umwandeln.

Schrifttum.

- ¹ *Aurorow* u. *Timofejewsky*: *Virchows Arch.* **216**, 184 (1914). — ² *Babkina*: *Ref. Fol. haemat.* (Lpz.) *Z. org.* **11**, 202 (1911). *Orig.-Diss.* Petersburg 1910. — ³ *Bauer*: *Z. Zellforschg* **9**, 155 (1929). — ⁴ *Bergel*: (a) *Klin. Wschr.* **47** (1925). (b) *Arch. exper. Zellforschg* **9**, 269 (1930). — ⁵ *Bloom*: (a) *Arch. exper. Zellforschg* **5**, 269 (1928). (b) *Fol. haemat.* (Lpz.) **33**, 122. (c) *Arch. of Path.* **6**, 995. — ⁶ *Caffier*: *Arch. exper. Zellforschg* **4**, 419. — ⁷ *Carrel* u. *Ebeling*: *J. of exper. Med.* **36**, 365. — ⁸ *Cohnheim*: *Neue Untersuchungen über die Entzündung*. Berlin: August Hirschwald 1873. — ⁹ *Cunningham*, *Sabin* u. *Doan*: *Carnegie inst. Washington publ. Contrib. to Embryol.* **16**, 227. — ¹⁰ *Finkeldey*: *Krkh.forschg* **8**, 314. — ¹¹ *Fischer*, *A.*: (a) *Gewebezüchtung*. München: Müller u. Steinicke 1927. (b) *Arch. exper. Zellforschg* **3**, 345. — ¹² *B. Fischer-Wasels*: (a) *Klin. Wschr.* **7**, 2037f. (b) *Verh. dtsch. path. Ges.* **1928**, 465f. — ¹³ *Freund*: *Virchows Arch.* **279**, 30 (1930). — ¹⁴ *Gerlach*: (a) *Verh. dtsch. path. Ges.* **1928**, 470. (b) *Virchows Arch.* **270**, 205. — ¹⁵ *Gerlach* u. *Jores*: *Virchows Arch.* **267**, 551. — ¹⁶ *Hamazaki* u. *Gabe*: *Trans. jap. path. Soc.* **20**, 449 (1930). — ¹⁷ *Herzog*, *G.*: *Klin. Wschr.* **2**, 684 (1923). — ¹⁸ *Hirschfeld* u. *Klee-Rawidowicz*: *Z. Krebsforschg* **27**, 167. — ¹⁹ *Karmally*: *Beitr. path. Anat.* **82**, 92 (1929). — ²⁰ *Klinge*: (a) *Krkh.forschg* **5**, 308 (1928). (b) *Verh. dtsch. path. Ges.* **1928**, 471. — ²¹ *Knake*: *Z. Zellforschg* **5**, 1 (1927). — ²² *Koll*: *Z. Zellforschg* **4**, 702 (1927). — ²³ *Lang*: *Arch. Path. a. Labor. Med.* **1**, 41 (1926). — ²⁴ *Lehner*: *Erg. Anat.* **25**, 67. — ²⁵ *Lewis*, *M.*: (a) *General Cytology* by Cowdry, Vol. 24, p. 383. (b) *Amer. J. of Path.* **1**, 91 (1925). — ²⁶ *Lubarsch*: *Diskussionsbemerkung*, 28. 6. 1928. Berlin S. 34 a. — ²⁷ *Marchand*, *Krehl-Marchand*: *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*. Bd. 4, 1. 1924. — ²⁸ *Maximow*: (a) *Monographie*. *Beitr. path. Anat.* *Suppl.* 5 (1902). (b) *Beitr. path. Anat.* **82**, 1. (c) *Arch. exper. Zellforschg* **5**, 169. (d) *Zbl. Path.* **43**, 145 (1928). (e) *Wien. klin. Wschr.* **47** (1928). (f) *Blut und Bindegewebe. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. 2, I. 1927. — ²⁹ *v. Möllendorff*: (a) *Z. Zellforschg* **3**, 190. (b) *Z. Zellforschg* **6**, 151. — ³⁰ *Pfuhl*: *Z. mikrosk.-anat. Forschg* **17** (1929). — ³¹ *Schilling*: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 6, II. — ³² *Schultz*: (a) *Verh. dtsch. path. Ges.* **1928**, 459. (b) *Krkh.forschg* **8**, 206 (1930). — ³³ *Seemann*: (a) *Beitr. path. Anat.* **85**, 309 (1930). (b) *Verh. dtsch. path. Ges.* **1930**, 77. — ³⁴ *Silberberg*: (a) *Virchows Arch.* **274**, 820. (b) *Klin. Wschr.* **1930**, 174. (c) *Verh. dtsch. path. Ges.* **1930**, 101 u. 147. (d) *Blut und Entzündungszellen. Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. I, 1931; *Urban u. Schwarzenberg*. — ³⁵ *Stockinger*: *Z. Zellforschg* **6**, 27 (1927). — ³⁶ *Tannenberg*: *Verh. dtsch. path. Ges.* **1929**, 29. — ³⁷ *Timofejewsky* u. *Benewolenskaja*: *Arch. exper. Zellforschg* **8**, 41. — ³⁸ *Wallbach*: *Erg. Path.* **34**, 90. — ³⁹ *v. Müller*: *Dtsch. med. Wschr.* **1931**, H. 12/13. — ⁴⁰ *Nägeli*: *Blutlehre und Blutdiagnostik*. 5. Aufl. 1931. — ⁴¹ *Verh. dtsch. path. Ges.* München 1931.