

(Aus der II. med. Klinik der Charité.)

Das Problem des reticulo-endothelialen Systems. (Ein Beitrag zur Partialfunktion der Zelle.)

Von
Rudolf Freund.

Mit 29 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. Mai 1932.)

Inhaltsübersicht.

- A. Problemstellung (S. 526).
- B. Experimenteller Teil (S. 528).
 - I. Versuche zur Frage des Zusammenhanges zwischen R.E.S. und Abwehr.
 - 1. Grundversuch zur Darstellung des R.E.S. und Vielfachspeicherung.
 - 2. Speicherungshemmung.
 - 3. Speicherungshemmung und Antikörper.
 - 4. Speicherungshemmung und Anaphylaxie.
 - 5. Speicherungshemmung und Komplement.
 - 6. Speicherungshemmung und chemo-therapeutische Heilung.
 - 7. Speicherungshemmung und Serumtrypanocidie.
 - II. Versuche zur Prüfung der Abhängigkeit des Speicherungsvorganges. Wirkung (S. 548)
 - 1. der Hormone.
 - 2. der Elektrolyte.
 - 3. der Lipoide.
 - 4. der Pharmaca.
 - 5. bei aleukocytären Tieren.
 - 6. von Bakterienvaccinen.
 - III. Pathologische Vorgänge und Speicherfähigkeit (S. 561).
 - 1. Hunger.
 - 2. Alkoholvergiftung.
 - 3. Arsenvergiftung.
- C. Schluß (S. 568).

A.

Seit *Aschoffs* Konzeption des reticulo-endothelialen Systems (R.E.S.) als morphologische und funktionelle Einheit, das durch seinen Mitarbeiter *Kiyono* die erweiterte Fassung des „histiocytären Stoffwechselapparates“ erhielt, hat das Studium über Bau und Bedeutung dieses über den ganzen Körper verbreiteten Zellnetzes eine Fülle neuer Wege der experimentellen Forschung erschlossen. Die Forschungen über das R.E.S. tragen in ihrem Bemühen, morphologisches und funktionelles

Geschehen unter dem gleichen Gesichtswinkel zu betrachten, so sehr den Stempel unseres wissenschaftlichen Zeitalters, daß sie in übertragenem Sinne als Beispiel für folgende Bemerkung *v. Bergmanns* gelten können: „Die Klinik unserer Tage hat das Verdienst, den fließenden Übergang von funktionell-pathologischem Geschehen zu morphologisch nachweisbarem aufgezeigt zu haben, im Morphologischen der Pathologie ein Dokument der gestörten Funktion zu sehen.“

Aus diesen Grundeinstellungen heraus werden wir, von klinischen Gesichtspunkten ausgehend, nicht ein Zellsystem — in seiner besonderen Fähigkeit zu speichern — für sich zu betrachten haben, sondern die *Vielfältigkeit biologischer Erscheinungen in den Vordergrund rücken und das R.E.S. Aschoffs als einen Teil des aktiven Mesenchyms nur als einen histologisch gut verfolgbaren „Test“ für Abläufe ansehen, die die Ganzheit des Organismus betreffen*. Denn dem *aktiven Mesenchym* kommt durch sein Verhalten und seine Beteiligung an den Stoffwechselabläufen eine wichtige Stellung zu, die verantwortlich für den Zustand ist, den wir Konstitution zu nennen gewohnt sind (*Rößle, Siegmund*). Forscher der Wiener Schule (*Saxl und Donath, Adler und Reimann*), haben nach Methoden gesucht, die einen Einblick in die „Reaktionslage“ des aktiven Mesenchyms, gemessen an der jeweiligen Speicherung eingespritzter speicherfähiger Stoffe, geben sollten.

Diese Untersuchungen haben aber zu keinem klinisch wirklich verwertbaren Ergebnis geführt und sich auch nicht eingebürgert.

Kauffmanns ausgedehnte Untersuchungen über die örtlich entzündliche Reaktionsform sind eher geeignet, Einblicke in die „funktionelle Pathologie des R.E.S.“ zu gewähren, da diese Untersuchungen unmittelbar Zellen und deren Leistungen betreffen, die mesenchymalen Ursprungs sind (*Wallgren*). Grundbegriffe der Entzündungslehre leiten auch zu den Problemen über, die uns hier beschäftigen. Blutüberfüllung als Folge der Erschließung neuer Capillargebiete, veränderter Strömung und Blutmenge im Organ und infolgedessen Ursache nach Art und Menge veränderter Gewebsflüssigkeit ist das Kardinalsymptom, das am frühesten auftritt und häufig bei geringen Graden der Entzündung allein vorhanden ist. *Ricker* und seine Schule haben das auch für Entartungsvorgänge (an der Niere bei Chloroformvergiftung) experimentell nachgewiesen, und die neuere Pathologie lehrt unter Führung von *Rößle* die unspezifische Entzündung als erstes Symptom veränderten „Stoff-Wechsels“ bei physiologischem und pathologischem Geschehen. So ist nach *Rößle* der Abbau von körpereigenem wie körperfremdem Eiweiß entzündliche parenterale Verdauung, und der Kampf mit lebenden und toten Fremdkörpern, die in den Organismus eindringen und dort Reaktionen auslösen, geht über diese parenterale Verdauung mit entzündlicher Reaktion einher.

Die Klinik hat unter Führung *v. Bergmanns* diesen Lehren Rechnung getragen und sieht in der „entzündlichen Reaktionslage“ das Entschei-

dende für Entstehung, Ablauf und Prognose von Krankheiten. Die Speicherfähigkeit der R.E.-Zellen ist *nur eine*, wenn auch wichtige Teilverrichtung des aktiven Mesenchyms, das diese parenterale Verdauung besorgt.

Schon aus dieser Überlegung heraus wird man *Lubarschs* Bedenken gegen die vollständige Ausschaltungsmöglichkeit („Blockade“ nach *Eppinger, Lepehne* u. a.) des R.E.S. teilen, wenn auch ein Mehr oder Weniger an Leistung mit fließenden Übergängen biologisch denkbar und zu erwarten ist. Das eben ist mit *Rößle* und *v. Bergmann* als entzündliche Reaktionslage, als konstitutionelle Veranlagung anzusehen. Es ist von einer großen Reihe von Forschern dazu beigetragen worden, von den verschiedensten Seiten die Frage nach der Rolle des aktiven Mesenchyms der Klärung näher zu bringen, sei es von der chemischen Struktur der speicherfähigen Stoffe oder von ihrem Lösungsmittel, sei es von physikalisch-chemischen Gesichtspunkten oder von den physiologischen Leistungen beim Lebensvorgang dieser Zellen (vgl. *Börner-Patzelt, Gödel* u. *Standenath*). Die Ergebnisse sind in großen Berichten und Arbeiten eingehend besprochen (*Aschoff, Jungeblut, Schulemann, v. Möllendorf, R. Keller*).

Wir wollen an dem Sonderbeispiel der Metallkörnchenspeicherung untersuchen, wie sich das aktive Mesenchym an Vorgängen beteiligt, die die Regelungen des *gesamten* Organismus betreffen und folgen einerseits den Anschauungen *Rickers* über die Rolle der Durchströmung für Zellgeschehen, andererseits *v. Bergmann* in der Anschauung, daß eine Vielheit von Bedingungen — uns heute noch als *gleichartig* erscheinende — Leistungsstörung hervorrufen kann.

B. I.

Wie wir im vorangehendem Abschnitt ausgeführt haben, herrscht trotz der Fülle experimenteller Arbeiten keine Übereinstimmung der Meinungen über die Anatomie und Physiologie des endothelialen Zellsystems. *Lubarsch* hat wohl als erster auf die notwendige Erweiterung des Begriffs des R.E.S. aufmerksam gemacht, dessen Einheitlichkeit *Aschoff* in der Lehre des endothelialen Stoffwechselapparates festgelegt und damit der Forschung neue Wege gewiesen hat. Wir folgen — im wesentlichen der Einfachheit halber — der *Aschoffschen* Terminologie und werden im folgenden die Zellen des mesenchymalen Apparats als R.E. bezeichnen. Um uns selbst eine Vorstellung von der Anatomie (Verteilung, Zellbild usw.) des fraglichen Zellsystems zu verschaffen, vor allem auch, um dem Einwand der Verschiedenheit der Methodik zu begegnen, die wohl eine Ursache der widersprechenden Ergebnisse ist, haben wir in ausgedehnten Vorversuchen die bisher beschriebenen wesentlichen Methoden der Vitalfärbung wie Vitalspeicherung seit *Goldmann, Schulemann* bis *v. Jancsó* geprüft. So verschafften wir uns eigene Erfahrungen mit den

verschiedensten Farbstoffen (u. a. Trypanblau, Trypanrot, Lithiumcarmin), mit Metallhydrosolen (Eisenzucker, Elektroferrol, chemisch wie physikalisch hergestellten Goldsollösungen, Solen von Zn, Cd, Cu), Tusche, Lipoiden, schließlich Spaltpilzaufschwemmungen. Über die Befunde wird im folgendem getrennt berichtet werden.

Für die Durchführung unserer Untersuchungen zu der eingangs erörterten Fragestellung erschien es aber angebracht, eine Technik herauszuschälen, uns an ein immer von neuem wiederholbares Bild zu halten. Wir können die Befunde des Schrifttums über die Schwankungen des Speicherungsbildes vor allem für die Untersuchungen mit Tusche, Farbstoffen und Eisenzucker nur völlig bestätigen. Für die Arbeit mit speicherfähigen Stoffen ist es unerlässlich, stets mit für jeden Versuch frisch bereiteten Lösungen zu arbeiten, die in Grundversuchen an Vergleichstieren geprüft werden müssen, die Versuchstiere gleichmäßig nach Geschlecht und Gewicht auszuwählen, sie bei gleichbleibendem Futter einige Tage unter gleichen Bedingungen zu halten usw. — Forderungen, die ja eigentlich für jede experimentelle Arbeit gelten¹. Schließlich fand sich, daß *das Goldsol*, das sich aus Collaurinlamellen (Heyden) mit etwa 60% Goldgehalt herstellen läßt, gleichmäßige histologische Speicherungsbilder gibt, ohne daß wir je eine wesentliche Schwankung in hunderten von Versuchen beobachten konnten. Dazu kam die Übersichtlichkeit des histologischen Bildes, das kaum einer Fehlerquelle unterliegt, da keine verwickelten Eingriffe am Organschnitt oder verschiedenartige Färbungen notwendig sind, um das Speicherungsbild zu zeigen. Für besondere Zwecke untersuchten wir — neben den ungefärbten — mit Lithiumcarmarin, selten mit Hämatoxylin (*Delafield*) gegenfärbte Schnitte. Wir beschränkten uns mit wenigen Ausnahmen bewußt auf die Untersuchung von Leber und Milz, die uns für unsere Fragestellungen — vor allem auch aus klinischen Gesichtspunkten — die einheitlichsten und vergleichbarsten Bilder boten. Fast sämtliche Versuche wurden auch mit Eisenzucker wiederholt; auf diese werden wir später zurückkommen.

1. Allgemeine Versuchsgrundlagen: Mäuse von gleichem Gewicht, die einige Tage bei den gleichen Bedingungen des Laboratoriums gehalten wurden, um Gesichtspunkte auszuschalten, wie *Kuczynski* sie für Eisenzucker bei seinen Ernährungsversuchen darlegte. Versuchsablauf so kurz, daß regenerative oder sekundär entzündliche Vorgänge keine entscheidende Rolle spielen konnten. Auch in den Versuchen, bei denen Entmilzungen vorgenommen wurden, wurde auf die Zeitfaktoren besonderer Wert gelegt, Narkosekontrollen und Scheinoperationen eingelegt. Tötung erfolgte durch Enthauptung, sowohl aus Gründen der Schnelligkeit,

¹ Wir sind der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft zu besonderem Danke verpflichtet, daß sie uns die Durchführung der Versuche, die über 1000 Tiere erforderten, ermöglichte.

vor allem aber, weil damit jeder Schädigungsfaktor, besonders im Sinne einer immerhin Minuten anhaltenden Kreislaufbeeinflussung, wie er beim Leuchtgas-, Äther- oder Chloroformtod auftritt, ausgeschaltet wurde. Sektion und Einlegen der Organe erst nach Abkühlung der Leichname, worauf besonders zu achten ist. Gefrierschnitte, außer den berichteten, gelegentlich Spezialfärbungen (Glykogen und Lipoidfärbungen, *van Gieson*).

8. In den folgenden Bildern¹ zeigen wir zunächst, wie sich das Gold bei verschiedener Dosierung in den Speicherzellen der Leber ablagert.

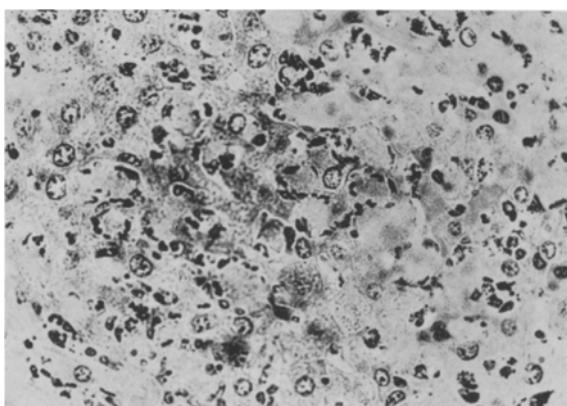


Abb. 1. M 559: 0,3 ccm 1% koll. Au = 3 mg intravenös. Nach 2 Stunden getötet.
Lebergefrierschnitt.

Technik: Carminfärbung. Optik: Leitz-Objektiv 6 L, periplanatisches Okular 8fach, Vergrößerung 300fach.

Sowohl mit 3 mg, wie mit 1,5 mg erhält man gleichmäßig gute Speicherungsbilder. Wir haben uns aber nach dem Vorgange von *v. Jancsó* bei der Durchführung unserer Untersuchungen zu der kleineren Menge in 0,4 ccm Flüssigkeit entschlossen, weil einerseits Beobachtungen über den Grad der Speicherung nach Art und Menge bei geringen Mengen leichter sind, und weil andererseits dabei die Dispersion, die, wie auch andere Untersucher (*Frey, Seyderhelm* und *Lampe, Okuneff, Pfeiffer* u. a.) berichten, für übersichtliche Speicherungsbilder von entscheidender Bedeutung ist, bei dieser Menge am günstigsten erscheint. Man sieht in den Bildern die schwarz erscheinenden Einlagerungen von Gold in den Zellen, die zwischen den epithelialen Leberzellen regelmäßig verteilt wie ein Gitter angeordnet sind. Neben diesen *Kupfferschen* Sternzellen sehen wir auch Capillarendothelien, die sich freilich nicht ganz so regel-

¹ Aus äußersten Gründen kann nur ein Bruchteil der Mikrophotogramme wiedergegeben werden. Diese stehen ebenso wie die Originalschnitte jederzeit zur Einsicht im Laboratorium der II. med. Klinik der Charité zur Verfügung.

mäßig an der Speicherung beteiligt haben. Diese Bilder ähneln den bekannten Speicherungsbildern der Leber, die mit Kollargol erhalten werden, nur mit dem Unterschied, daß die Zellstruktur der Speicherzellen bei der Goldspeicherung genauer zu untersuchen ist. Dabei kann man erkennen, daß es sich — wenigstens bei den besten Bedingungen, die wir oben erwähnten — bei der Goldspeicherung zunächst um einen Diffusionsvorgang handelt, bei dem das rote Goldsol unverändert in das Protoplasma der Zelle eindringt, so daß dieses leuchtend rot erscheint, wenn man ein ungefärbtes Präparat durchsieht. Erst nach einigen

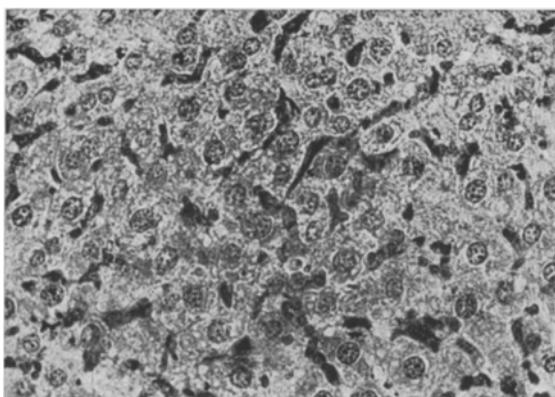


Abb. 2. M 873: 1,5 mg koll. Au intravenös. Nach 10 Min. getötet. Lebergefrierschnitt. Alaun-Carminfärbung. Optik: Leitz Objektiv 6 L; periplan. Okular 8. Vergrößerung 300mal.

Minuten kommt es zu einer Ausfällung, die metachromatisch (*Schulemann*) über alle Stufen von Rot über Blau bis zum schwarz erscheinenden Flockungssubstrat geht. Je geringer die absolute Goldmenge und je größer die Lösungsphase, desto besser ist dieser Vorgang zu verfolgen. Diese Beobachtungen sind also eine weitere Stütze für die Theorien *Schulemanns*, der den Speicherungsvorgang für keinen rein chemischen oder aktiv-zelligen, sondern für einen überwiegend physikalischen Vorgang hält. Das negativ geladene Goldteilchen wandert ebenso wie die Säurefarbstoffe in *Schulemanns* Versuchen zur elektro-positiven als Anode wirkenden Mesenchymzelle der Leber und wird dort adsorbiert, metachromasiert, schließlich ausgeflockt. Damit stellen wir uns auf den Standpunkt, daß der Speicherungsvorgang keine aktive Freßtätigkeit der Zelle darstellt, sondern daß wir es mit einer physiko-chemischen Erscheinung zu tun haben, die in der Capillarchemie *Freundlichs* seine Gesetzmäßigkeiten findet. So gelangen wir zu einer Erweiterung der *Aschoffschen* Lehre und schlagen eine Brücke zu den Anschauungen, wie sie u. a. *Lubarsch*, *Pfeiffer*, *Bethe* vertreten.

Die große Gleichmäßigkeit der Dispersionen, mit der man Goldlösungen herstellen kann, — die Bedeutung ist dem Kliniker von der Liquoruntersuchung nach *Carl Lange* geläufig — und der gute histologische Vergleich gibt uns also einen feinen Indicator für diese partielle Eigenschaft eines wesentlichen Bestandteils der Leber.

Unter den oben skizzierten Gesichtspunkten betrachtet, kann also der Speicherungsvorgang keine starre unveränderliche Zelleigenschaft sein. Wir werden später darauf zurückzukommen haben.

Schon aus diesen Überlegungen erscheint die Möglichkeit einer „*Blockade*“, d. h. einer funktionellen Ausschaltung des R.E.S. durch höchste Speicherung sehr zweifelhaft (*Aschoff, Lepehne, Eppinger u. a.*). Wie wir in vielfachen Versuchen geprüft haben, gelingt aber nicht nur eine Doppelspeicherung mit Gold und Eisenzucker, sondern auch eine dreifache Speicherung mit Carmin, Gold und Eisenzucker.

Der Nachweis kann hierbei besonders leicht erbracht werden, weil am ungefärbten Leberschnitt in derselben Speicherzelle außer Lithiumcarmin schwarz ausgefälltes Gold nachweisbar ist und man an einem zweiten Schnitt durch die Berlinerblau-Reaktion außerdem die Adsorption von Eisenzucker nachweisen kann. Dabei kann man ohne weiteres sowohl nebeneinander Zellen einfacher Aufnahme je eines Stoffes (*Nissen*) als auch Dreifachspeicherungen finden, wie sie auch *F. Rosenthal, Seifert, v. Gaza u. a.* von verschiedenen anderen Stoffen berichten. Man mußte also nach diesen Befunden annehmen, daß eine Blockade oder richtiger eine Funktionshemmung im Sinne der Behinderung der Adsorptionsfähigkeit eines zweiten Stoffes durch Beschickung mit einem früher beigebrachten ohne weiteres nicht gäbe.

Bei der Prüfung verschiedenster Verfahren und verschiedenster Stoffe wandten wir auch nach dem Vorgange *v. Jancsós* elektro-kolloidale Kupferlösung-Heyden zur Vorbehandlung an. Dabei fanden wir, daß eine einmalige Vorbehandlung mit 0,1 ccm 0,06%iger Cu-Lösung die Adsorptionsfähigkeit der R.E.-Zellen in der Leber nach etwa einer Stunde bremst, sie schließlich völlig aufhebt und für 48 Stunden aufhält. Einen ähnlichen Befund, wenigstens der hochgradigen Hemmung, konnten wir mit einem uns von der Firma Heyden A.-G. zur Verfügung gestellten kolloidalen Zn-Präparat (koll. Zn S in Glycerin mit 9—10% Zn-Gehalt)¹ erheben.

Dieses Präparat wurde in dem entsprechenden Versuch gewonnen, aus dem das Bild 2 stammt, so daß jenes Speicherungsbild als Vergleich dient. Auch die Eisenzuckerstapelung ließ sich durch vorangehende Kupferung — zwar nicht regelmäßig, aber meistens — verhindern.

Obwohl wir, wie wir oben ausführten, alle Bedenken gegen die Möglichkeit einer Blockade hatten, so ließ sich mit der Kupferung, wie wir

¹ Sämtliche Metallsole wurden uns entgegenkommenderweise von der Firma Heyden A.-G. zur Verfügung gestellt.

immer wieder nachprüften, nicht nur der Speicherungsvorgang verhindern, sondern man konnte unmittelbar auf die anatomische Struktur des R.E.S. einwirken: bei genauer Untersuchung mit genügend starker

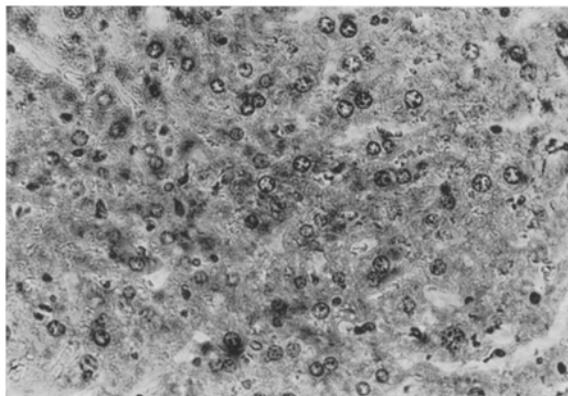


Abb. 3. M. 871: 0,1 ccm 0,6% koll. Cu-Lösung intravenös, nach 3 Stunden 0,4 ccm (= 1,5 mg) koll. Au-Lösung intravenös. 10 Min. später getötet (Kontrolle: M 873).

Vergrößerung sieht man an Stelle der Sternzellen häufig dunkel erscheinende körperliche Gebilde, die man für „kontrahierte“ Zellen oder

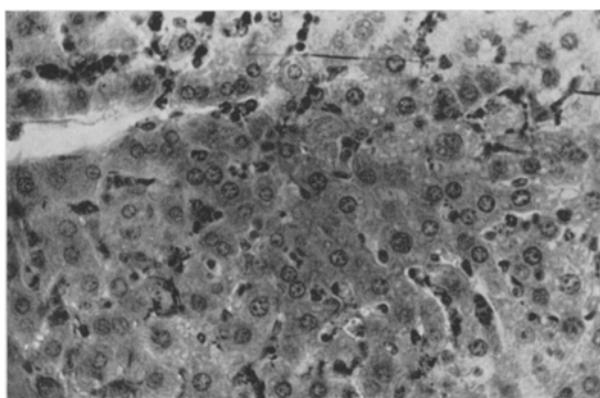


Abb. 4. M 1013: 0,1 ccm 0,6% Cu-Lösung intravenös. Nach 3 Stunden 0,6 ccm (= 6 mg) Au intravenös. Nach 10 Min. getötet.

für Zellbestandteile halten kann. Der Vorstellung *v. Jancsós*, daß es sich um eine echte Gerinnung durch die Einwirkung eines besonderen R.E.-Zellgiftes handelt, können wir bisher nicht folgen.

Es scheint außerdem, als ob dieser Vorgang der Speicherungsverhinderung durch Einspritzung kolloidalen Kupfers in Blutadern an bestimmte Mengenverhältnisse geknüpft ist. Mit der oben beschriebenen

Versuchsanordnung: 0,1 ccm Cu in Blutadern, 3 Stunden (als optimum) darauf 1,5—3 mg Au intravenös erhält man stets die beschriebene Wirkung; steigert man aber die Goldmenge — die Kupfermenge läßt sich nicht wesentlich steigern, ohne große Tierausfälle zu haben — z. B. auf 6 mg, so erhält man Bilder, von denen wir in der folgenden Abbildung (Abb. 4) ein Beispiel zeigen.

An derartigen Bildern sieht man, daß trotz vorausgegangener Kupfer-einspritzung in den R.E.-Zellen und in den Capillarwandendothelien

eine wenn auch geringere Ablagerung kolloidalen Goldes erfolgt, obwohl die gleichen histologischen Zellveränderungen, Kontraktionsformen usw. zu beobachten sind.

Jedenfalls handelt es sich bei der Kupferung um einen bedeutsamen Eingriff in wichtige Verrichtungen eines beträchtlichen Teiles des Lebergewebes, wie er bisher nicht gelang. Mit diesem Verfahren gingen wir jetzt an die Prüfung einiger die Klinik wesentlich berührender Fragen: die Frage nach dem Zusammenhang der Antikörperbildung und der chemothera-

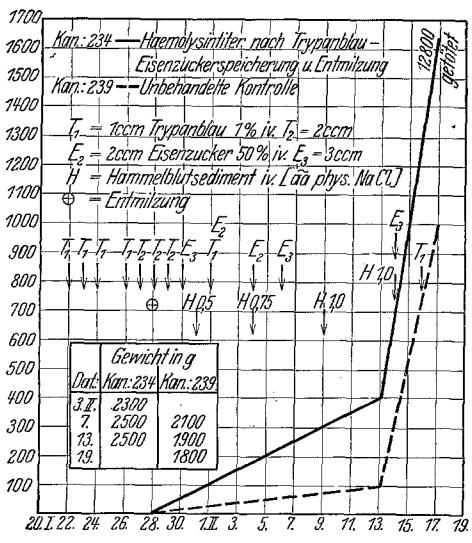


Abb. 5 (Tabelle 1).

peutischen Heilung mit dem Speicherungsvorgang.

3. Auch über die Beeinflussung der spezifischen Antikörperbildung durch Entmilzung und Doppelspeicherung mit übermäßig hohen Gaben gehen die Ergebnisse der älteren Untersucher so auseinander, daß wir uns ein eigenes Urteil in den Grundlagen bilden mußten, ehe wir mit der neuen Methode an eine experimentelle Prüfung gehen konnten. Wir wählten als Prototyp der Antikörpererzeugung die Hämolsinbildung aus Gründen übersichtlicher Versuchsanordnung und leichter Wiederholbarkeit. Wenn auch andere Forscher (*Bieling* und *Isaac*, *Króo* und *v. Jancsó*) derartige Versuche an Mäusen unternahmen, weil bei diesen Tieren durch Entmilzung und „Blockade“ wesentlich beträchtlichere Teile des R.E.S. nach ihrer Meinung auszuschalten sind als an größeren Tieren, so haben wir dennoch Kaninchen zu unseren Versuchen verwandt, wie vor uns *Siegmund*, *Rosenthal* und seine Mitarbeiter. Einerseits wäre es biologisch schwer vorstellbar, daß ein Zellsystem mit bestimmter Leistung nicht den Bedürfnissen der Tierart angepaßt sein sollte, will man Versuchsbedingungen überhaupt von einer Tierart auf eine andere

übertragen, andererseits würde es sich lediglich um eine Dosierungs- und Zeitfrage für den Versuchsablauf handeln, die man in weiten Grenzen in der Hand hat. Wir lassen unsere Versuchsergebnisse in Kurven folgen.

Aus Tabelle 1 sehen wir zunächst, daß die Entmilzung sowohl wie die Einspritzung von insgesamt 13 ccm 50%igem Eisenzucker + 12 ccm 1%iger Trypanblau-Lösung nicht nur keine Hemmung der Hämolsinbildung zur Folge hatte, sondern im Gegenteil eine Erhöhung um mehr

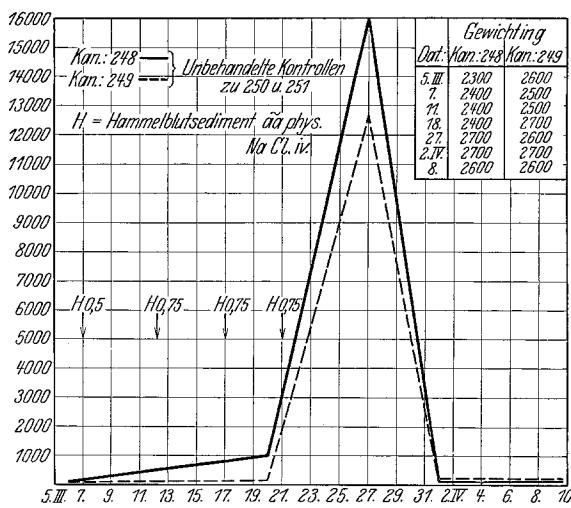


Abb. 6 (Tabelle 2).

als das Zehnfache. Die Gewichtstabelle lehrt auch, daß im Allgemeinzustand keine Verschlechterung des Befundes eingetreten war.

Aus Tabelle 2 und 3 entnehmen wir ähnliche Versuchsergebnisse: keine Beeinflussung der Hämolsinbildung durch noch so kräftige Speicherung und Entmilzung.

Auf Grund dieser Versuche und dem vorliegenden Schrifttum (vgl. *Jungeblut*) glauben wir zusammenfassend sagen zu können, daß wenigstens durch Eisenzucker und Trypanblau-Stapelung + Entmilzung eine Veränderung in der Fähigkeit, Antikörper zu bilden, beim Kaninchen nicht zu erzielen ist. Das gilt aber wohl für alle aktiven Immunitätsreaktionen, von deren Wesensgleichheit wir in Übereinstimmung mit *Zinsser* und *Jungeblut* überzeugt sind. Daß Speicherungen mit verschiedenen speicherfähigen Stoffen verschiedene Ergebnisse liefern sollen, ist aber eher den Schwankungen der Veränderlichkeit der Einzelwesen, ausgedrückt vielleicht in Veränderung der Polarität auf Grund von Stoffwechselverschiebungen oder des normalen Stoffumsatzes, zuzuschreiben, als den verschiedenen Eigenschaften verschiedener, an sich aber speicherfähiger Stoffe.

Mit der oben beschriebenen Methode der Kupferung, die, wie wir gezeigt haben, tatsächlich den Speicherungsvorgang unter den beschriebenen Einschränkungen zu hemmen imstande ist, überprüften wir

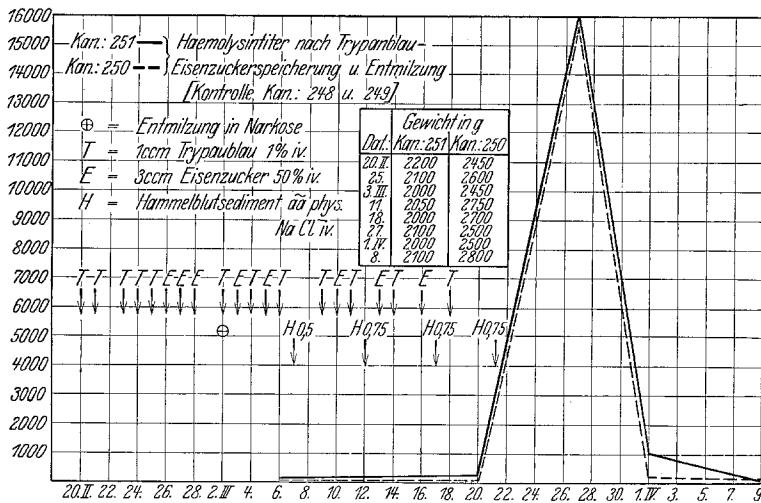


Abb. 7 (Tabelle 3).

nun unsere ersten Ergebnisse. Die Versuchsanordnung geht aus der Kurve hervor (Abb. 8). Man erkennt aus diesem Versuch, daß auch

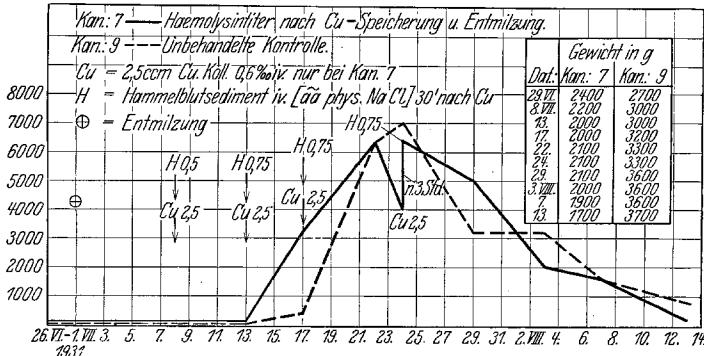


Abb. 8 (Tabelle 4).

diese Tiere, die an sich schlechtere Hämolysinbildner waren — die Ursachen sind bisher noch unbekannt, so geläufig derartige Schwankungen bei völlig gesunden Tieren sind —, trotz vorangehender Kupferung und Entmilzung in ihrer Antikörperkurve übereinstimmen. Durch eine erneute Einspritzung von Kupferlösung nach Überschreiten des Gipelpunktes, an dem der Versuch hätte abgeschlossen werden können, wurde nicht nur keine Verschlechterung, sondern im Gegenteil eine Hebung des

Hämolyseintiters erreicht, wie es ähnlich auch von anderen Forschern bei „Blockadeversuchen“ berichtet wurde (*Standenath, F. Rosenthal und Fischer, Siegmund u. a.*). Es unterschied sich also die Kupferung trotz sicherer Speicherungshemmungswirkung hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Antikörpererzeugung in keiner Weise von anderen bekannten Stoffen, die zum R.E.S. in die hier besprochene Beziehung treten. Daß Versuche an der Maus zu entgegengesetzten Ergebnissen führten, scheint uns für diese Frage, die besonderes klinisches Interesse bei der Bekämpfung der Infektionskrankheiten erfordert, nicht sehr erheblich zu sein. Denn derartige Versuche sind, führt man sie an Mäusen aus, stets mit wesentlichen Eingriffen zur Gewinnung ausreichender Serum Mengen (Entbluten einer großen Anzahl von Tieren) verknüpft und erfassen nur einen bestimmten Zeitpunkt aus einem kurvenmäßigen Ablauf. Auf weitere Einzelheiten der widerspruchsvollen Ergebnisse zur Frage der Antikörperbildung in ihrer Beziehung zum mesenchymalen Stoffwechselapparat ist *Rosenthal* eingegangen. Es kann nicht nur die Aufnahmefähigkeit und Ansprechbarkeit des R.E.S. bei verschiedenen Tierarten eine verschiedene sein, wobei noch hinzukommt, daß bei der Maus die Größe der herausgenommenen Milz im Verhältnis zum verbleibenden Endothelsystem hinsichtlich Menge und Wertigkeit eine wesentliche Rolle spielen kann, sondern es können auch die mengenmäßigen Bedingungen der zur Beeinflussung der endothelialen Stoffwechselarbeit eingeführten Substanzen nach dem biologischen Grundgesetz der Reizung und Lähmung entscheidend sein.

Unsere Versuche liegen etwas günstiger, weil wir mit einem Stoff, dem Cu, gearbeitet haben, dessen speicherungshemmende Eigenschaft sicher gestellt ist. Diese Fähigkeit vollzieht sich bei so geringen Mengen, daß man wohl kaum an eine Reizung denken könnte. Doch ob die Behauptung *Jancsós*, daß es sich um ein elektives Zellgift handelt, das die R.E.-Zellen zerstört, zu Recht besteht, werden erst weitere Versuche klären müssen. (In den ersten Versuchen [Tabelle 1—3] hatten wir jedenfalls die Mengen der Speichersubstanzen so hoch bemessen, daß wir, wenn überhaupt, eher eine hemmende Wirkung hätten sehen müssen.)

Wir haben in unseren Versuchen die Bedingungen noch besonders dadurch erschwert, daß wir teils zwischen, teils unmittelbar vor der Beibringung des Antigens die betreffenden Speicherungsmittel einspritzten, um dem Einwand der inzwischen erfolgten ausgleichenden Ersatzbildung endothelialer Zellen zu begegnen (*Neufeld und Meyer*). Außerdem haben wir häufiger Titrationen der zu erwartenden Antikörper vorgenommen, um aus einer Verschiedenheit des Ablaufs der Hämolyseentwicklung etwaige Unterschiede zwischen Vergleichs- und Versuchstieren besser aufdecken zu können.

Wir können aus unseren Versuchen nur schließen, daß weder durch Höchstspeicherung und Entmilzung noch durch eine Funktionsausschaltung des R.E.S. im Sinne einer Speicherungshemmung verbunden mit

Entmilzung — wenigstens beim Kaninchen — eine Veränderung der Fähigkeit der Antikörperbildung eintritt.

4. Die nahen Beziehungen der Entstehung von Immunitätsvorgängen zu den allergischen Erscheinungen, die zweifellos beide Ausdruck einer besonderen Art der Verdauung von zugeführten Fremdkörpern sind, ließen uns auch die Frage prüfen, ob wohl der anaphylaktische Shock durch einen so schweren Eingriff am R.E.S., wie es die Verkupferung darstellt, mit oder ohne Entmilzung beeinflußt würde. Wir führten diese Versuche an Meerschweinchen in der klassischen Versuchsanordnung aus, indem wir mit 0,2 ccm Pferdeserum ins Herz vorbehandelten und nach 12 Tagen 1 ccm unverdünntes Pferdeserum auf dieselbe Art nachspritzten.

Es wurden Meerschweinchen von etwa gleichem Gewicht verwandt, die einige Tage vor Versuchsbeginn hinsichtlich des Gesundheitszustandes beobachtet waren. Der anaphylaktische Shock trat unter typischen Erscheinungen ein (hochgradige Unruhe, krampfartige Sprünge, Harn- und Kotabgang, Krämpfe, Atemnot) und führte unter dem Bilde der Lungenblähung nach wenigen Minuten zum Tode. Sämtliche Tiere gingen ohne jeden Unterschied am typischen anaphylaktischen Shock zugrunde.

Versuchsprotokoll.

1. Meerschweinchen 54 (295 g), unbehandeltes Vergleichstier. 2. 10. 0,2 ccm Pferdeserum ins Herz. 14. 10. 1 ccm Pferdeserum ins Herz. Nach 1 Min. Beginn der anaphylaktischen Erscheinungen, nach $3\frac{1}{2}$ Min. Tod.

2. Meerschweinchen 51 (320 g). 1. Versuchstag: 0,2 ccm Pferdeserum ins Herz, 2 ccm chinesische Tusche (*Griibler*), 10%ig, unter die Haut. In 2—3ätigem Abstand je 2 ccm 10%ige Tusche unter die Haut, im ganzen 8 ccm. 12 Tage später 1 ccm Pferdeserum ins Herz. Nach 15 Sek. Beginn der anaphylaktischen Erscheinungen; nach $4\frac{1}{2}$ Min. Tod.

3. Meerschweinchen 55 (300 g). 1. Versuchstag: 1 ccm 0,06%iger Cu-Lösung ins Herz. Nach 1 Stunde 0,2 ccm Pferdeserum ins Herz. 12 Tage später 1 ccm Serum ins Herz; nach 30 Sek. Beginn der anaphylaktischen Erscheinungen, nach 4 Min. Tod.

4. Meerschweinchen 56 (280 g). 1. Versuchstag: 0,2 ccm Serum ins Herz. 12 Tage später 1 ccm 0,06%iger Cu-Lösung ins Herz. 1 Stunde später 1 ccm Serum ins Herz; nach 15 Sek. Beginn der anaphylaktischen Erscheinungen, nach 3 Min. Tod.

5. Meerschweinchen 53 (260 g). Am Tag vor der sensibilisierenden Serum einspritzung: Entmilzung in Äthernarkose. 1. Versuchstag: 1 ccm Cu-Lösung ins Herz. 1 Stunde später 0,2 ccm Serum ins Herz. 12 Tage später 1 ccm Serum ins Herz; nach 10 Sek. Beginn der anaphylaktischen Erscheinungen, nach $2\frac{1}{2}$ Min. Tod.

6. Meerschweinchen 60 (340 g). 3 Tage vor Versuchsbeginn entmilzt. 1. Versuchstag: 0,2 ccm Serum ins Herz. 12 Tage später 1 ccm Cu-Lösung ins Herz. 1 Stunde darauf 1 ccm Serum ins Herz; nach 30 Sek. Beginn der anaphylaktischen Erscheinungen, nach 3 Min. Tod.

Wir können in diesem Versuch trotz übereinstimmender Ergebnisse keine endgültige Klärung dieser Frage sehen, um so weniger, als auch im vorliegenden Schrifttum bis jetzt keine Einheitlichkeit zu finden ist (*Mautner, Klopstock u. a.*). Jedenfalls sprächen unsere Versuche nicht

dafür, daß das Höchstmaß der — wie allgemein angenommen wird — zellständigen Antikörper, die am Orte ihrer Verankerung mit dem betreffenden Antigen reagieren, sich in der Milz oder den R.E.-Zellen der Leber befindet. Zur Voraussetzung dieser Annahme gehört jedoch, daß, wie wir immer wieder betonen möchten, die Vorstellung richtig wäre, mit so groben Eingriffen wichtige physiologische Leistungen getrennt ohne Beeinträchtigung des Gesamtorganismus stören zu können.

5. In gemeinsamen Untersuchungen mit *Goldner* hatten wir früher nachweisen können, daß diffuse Parenchymenschädigungen der Leber zu einer Verminderung des Komplementgehalts im Blute führen. Die Frage des Komplementgehalts als Ausdruck des funktionellen Zustandes des R.E.S. hat *Landsberger* im Tierversuch nach Speicherung mit verschiedenen Stoffen zu klären versucht, ohne zu einem einheitlichen Ergebnis zu kommen. Auf Grund unserer Befunde, die gegen die Möglichkeit einer Leistungsausschaltung des R.E.S. mittels speicherfähiger Stoffe sprachen, lag es nahe, nach vorangehender Kupferung den Komplementgehalt bei Meerschweinchen zu verfolgen. Es erübrigte sich im einzelnen die Niederschriften mitzuteilen, da die Versuche in ihren Ergebnissen grundsätzlich nicht von denen *Landsbergers* abweichen. Zur Technik sei nur folgendes mitgeteilt:

Es wurde Meerschweinchen vor Versuchsbeginn Blut entnommen, darauf je 1 ccm der Cu-Lösung in Blutadern eingespritzt. 2 Stunden und 24 Stunden darauf erneut Blutentnahme. Zum Vergleich diente je ein unbehandeltes Tier und ein Tier, das 1 ccm physiologische Kochsalzlösung in Blutadern erhielt. Der Komplementtiter blieb bei allen Tieren gleich, nur bei einem Tier, das gekupfert war, war der Komplementgehalt nach 24 Stunden von $0,35^{1/10}$ auf $0,5^{1/10}$ gefallen, eine Schwankung, die auch bei normalen Tieren innerhalb 24 Stunden gefunden wird.

6. Ein ebenso wesentliches Interesse wie für die Frage nach der Entstehung und Beeinflussung der Antikörperbildung besteht für die Frage der chemo-therapeutischen Heilwirkung. Seitdem durch *Ehrlich* eine bewußte chemo-therapeutische Forschung begonnen wurde, hat die Frage nach dem Mechanismus des Heilungsvorganges nicht geruht. *Ehrlich* selbst hat für das Salvarsan neben der unmittelbaren Wirkung auf den Erreger einen „ictus immunisatorius“ angenommen. Erst kürzlich hat *A. E. Wright* in einer experimentell ausgedehnten Arbeit erneut seine Ansicht vertreten, daß das Salvarsan „augmente le pouvoir bactéricide“, und daß nur bei Schonung bzw. Anregung der Leukocyten die chemo-therapeutische Wirkung zustande kommen kann. Es liegt auch eine ältere Arbeit von *Lippmann* aus der II. med. Klinik der Charité vor, der nachweisen konnte, daß im (durch Thorium-X) aleukocytär gemachten Tier die Heilwirkung des Optochin auf Pneumokokken aufgehoben ist. Es scheinen jedoch — und das schränkt *Wrights* Theorie ein — wesentliche Unterschiede im Wirkungsmechanismus auf Spaltpilze einerseits und Protozoen andererseits vorzuliegen, da nach *Lippmanns* Versuchen die

Wirkung des Salvarsan auf Trypanosomen im aleukocytären Tier fortbesteht. Im neueren Schrifttum gehen die Ansichten sehr auseinander: teils wird eine vermittelnde Stellung eingenommen, so von *Kolle, Schloßberger, Uhlenhut*, die unmittelbare und mittelbare Wirkung zusammen annehmen, teils wird im Gegensatz zu Untersuchungen von *Rosenthal und Spitzer*, die trotz Entmilzung und Eisenspeicherung volle chemo-therapeutische Wirkung fanden, der chemo-therapeutische Wirkungsmechanismus aufs engste mit der Unversehrtheit des R.E.S. verknüpft. Es erschien uns aus klinischen Gesichtspunkten wichtig, uns Klarheit über diese Frage zu verschaffen, nachdem es mit der Kupfermethode möglich war, eine überprüfbare Hemmung der Speicherungsfähigkeit der Zellen zu erzielen. Für diese Versuche erschienen uns gerade im Gegensatz zu den vorangehenden Mäuse als Versuchstiere besonders geeignet, weil einerseits Parallelversuche leicht durchführbar und der Versuchsablauf durch vielfache Erfahrung genau bekannt war, andererseits die Bedingungen für einen kurzfristigen akuten Versuch, wie er bei der Trypanosomeninfektion der Maus möglich ist, besonders günstig liegen, und schließlich weil man chemisch sehr verschiedene trypanocide Stoffe hat, die sich zum Versuch eignen.

Als Vorversuch prüften wir, wie die Trypanosomiasis der Maus (*Nagana Prowazek*) nach vorangegangener Kupferung abläuft.

Die Anordnung der nachfolgenden Versuche ist aus den klassischen *Ehrlich-Morgenrothschen* Arbeiten wie aus eigenen früheren Mitteilungen bekannt.

Tabelle 1. Versuch vom 28. 4. 31.
Infektionsablauf bei prophylaktischer Kupferbehandlung.

Tage nach der Infektion	10 Min. vor der Infektion je 0,1 ccm Cu intravenös			Infektionskontrollen		
	140	141	142	146	147	148
2	0	((+))	0	((+))	((+))	0
3	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+
4	+(+)	+(+)	++	++	+(+)	++
5	+++	+++	†	†	+++	†
6	†	†				

Infektion mit 0,3 ccm Trypanosomenaufschwemmung (+) subcutan.

Wie sich aus diesem Versuch — wiederholte Vergleiche verliefen völlig gleichartig — ergibt, findet keine Veränderung im Ablauf der Trypanosomeninfektion mit vorangehendem Eingriff in das R.E.S. statt, wie es auch für die Infektion mit *Trypanosoma congolense* unlängst von *Cappel, Browning* und *Gulbransen* mitgeteilt wurde. Dasselbe gilt von nachfolgender Einspritzung von kolloidalen Kupferlösungen (vgl. Tabelle 2, Spalte 2).

Im folgenden bringen wir einige Versuchsniederschriften, in denen wir teils mit, teils ohne Entmilzung, stets mit vorangehender Kupferung die chemo-therapeutische Wirkung von Kalium-antimonyltartrat, Neosalvarsan, Trypaflavin und Germanin (Bayer 205) prüften. Wir wählten also chemisch möglichst fernstehende Gruppen aus.

Tabelle 2. Versuch vom 2. 5. 31.

Versuchs-tage	1			2			3			4		
	Cu Kalium-antimonyl-tartrat			Cu			Kalium-antimonyl-tartrat			Infektionskontrollen		
	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160
1	Cu intravenös 30 Min. später: Inf subcutan			Cu intravenös 30 Min. später: Inf subcutan			Inf			Inf		
3	+ (+) + (+) + (+)			+ + +			+ (+) + (+) + (+)	+ (+) + (+) + (+)		+ (+) + (+) + (+)		
	Cu intravenös nach 3 Std.: Br			Cu intravenös Br subcutan								
4	0 0 0			+++ +++ +++			0 0 0	0 0 0		+++ +++ +++		
5	0 0 0			† ++++ †			0 0 0	0 0 0		† † †		
6	0 0 0			†			0 0 0	0 0 0				
7	0 0 0						0 0 0	0 0 0				
8	+	+	+				(+)	+	+			
10	++++ ++++ †						† † †	† † †				
11	† †											

Cu = 0,1 ccm kolloidaler Kupferlösung (0,6%) intravenös. Br = 0,15 ccm Kalium-antimonyltartrat 1 : 1 000 subcutan pro 20 g. Inf = subcutane Infektion mit + Aufschwemmung Tryp. Nagana Prowazek subcutan.

Aus dieser Tabelle sehen wir, daß der Brechweinstein seine Wirkung genau wie bei den Vergleichen entfaltet (149—151, 155—157), obwohl

Tabelle 3. Versuch vom 11. 6. 31.

Ver-suchs-tage	Vor der Infektion: Entmilzt								Normal
	Cu Tart. stib.		Tart. stib.		Cu		Infektions-kontrolle		Infek.-Kontr.
	276	277	278	279	273	280	281	282	
1	Inf		Inf		Inf		Inf		Inf
2	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+
	Cu → Tart.		Tart.		Cu				
3	0 0		0 0		+ (+) ++		++ ++		++
5	0 0		0 0		† †		† †		†
6	0 0		0 0						
7	0 (+)kr		0 0						
8	0 0kr		0 0						
9	(+) 0kr		+	+ (+)					
10	+++ †		+++ +						
11	† †		† †						

3 Tage zuvor: Entmilzung in Äthernarkose (8. 6. 31). Versuchsanordnung wie zuvor. kr = krank.

Tabelle 4.

Versuchstage nach der Infektion	1			2			3	
	Serum 0,2 ccm subcutan			Tart. stib. 0,15 ccm 1% subcutan			Neosalvarsan 0,5 ccm 1:4000 intravenös	
	Cu 238	240	241	Cu 242	244	245	Cu 247	249
1	((+))	((+))	((+))	((+))	((+))	((+))	((+))	((+))
2	+	+ (+)	+	+	+	+	+	+
	Cu + Serum		Serum	Cu +	Tart.	Tart.	Cu +	N.S.
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6—9	0	0	(+)	0	0	0	0	0
10	0	(+)	+ (+)	0	0	0	0	0
11	0	++	+++	0	0	++	0	0
12	0	++++	†	0	0	+++	0	0
13	0	†		0	0	+++	0	0
14	0			0	0	†	0	0
15	0			0	0		0	0

Infektion mit 0,3 ccm Trypanosomenaufschwemmung (+) subcutan. Behandlung 48 Stunden nach der Infektion. Cu = 0,1 ccm 0,6% elektrokolloidaler

er erst gegeben wurde, als die Kupferwirkung, wie wir in früheren Versuchen (s. S. 533, Abb. 3) nachwiesen, auf voller Höhe war. Genau ebenso verläuft der Versuch, wenn man ihn in entmilzten Tieren ablaufen läßt. Auch hier finden wir keine Aufhebung der Brechweinsteinwirkung trotz weitgehender Ausschaltung des reticulo-endothelialen Zellsystems (Tabelle 3).

Wir lassen eine Versuchsniuerschrift folgen, die vergleichend die Wirkung sämtlicher von uns untersuchter Stoffe zeigt. Sie hat gewisse Mängel, die sich daraus ergaben, daß die Infektionsgabe ungleich war. Man muß das daraus schließen, daß die Infektion unregelmäßig ablief und zahlreiche Tiere am Behandlungstag bereits +++ bzw. sterbend waren. Wir haben daher in diese Tabelle nur diejenigen Tiere aufgenommen, die annähernd gleichmäßig infiziert waren. Auf die Bedeutung der ersten Spalte — Serumbehandlung — kommen wir noch später zurück (Tabelle 4).

Im einzelnen sehen wir keinen wesentlichen Unterschied im Heilverlauf zwischen behandelten und zuvor gekupferten Tieren.

Zu Tabelle 5.

Infektion mit 0,3 ccm Trypanosomenaufschwemmung (+) subcutan. 4 Stunden vor der Infektion erhalten die Gruppen 1 und 3 je 0,1 ccm Cu intravenös. Die gleichen Gruppen erhalten 4 Stunden vor der Behandlung dieselbe Menge Cu zum 2. Male. Behandlung erfolgte bei Gruppe 1 und 2 mit je 0,5 ccm Neosalvarsan 1 : 3 000 subcutan, bei 3 und 4 mit je 0,5 ccm Neosalvarsan 1 : 4 000 intravenös 24 Stunden nach der Infektion.

Versuch vom 2. 6. 31.

Cu-Lösung intravenös. 4 Stunden später Behandlung mit den entsprechenden Substanzen. Nach dem 15. Tag Beobachtung abgebrochen.

Tabelle 5. Versuch vom 11. 5. 31.

Versuchstage	1		2			3			4		5	
	Cu Neosalvars. subcutan		Neosalvarsan subcutan			Cu Neosalvarsan intravenös			Neo- salvarsan intravenös		Infektions- kontrolle	
	194	195	200	201	202	197	198	199	203	204	206	207
1	Cu Infektion			Infektion			Cu-Infektion			Infektion		Infektion
2	(+) (+)			(+) ((+)) (+)			(+) (+) (+)			(+) (+)		(+) (+)
	Cu + N.S. subc.			Neosalvarsan subcutan			Cu + Neosalvarsan intravenös			Neosalvars. intravenös		
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	†
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0		
9	0	0	0	0	0	0	0	0	+++	0		
10	0	0	0	0	0	0	(+)	0	+++	0		
									†			
11	0	0	0	0	0	0	+++	+		0		
12	0	0	0	0	0	0	†	+++		0		
13	0	0	0	0	0	+(+)		†		0		
14	0	0	0	0	0	++				0		
15	0	0	0	0	0	†				0		
16	0	0	0	0	0					0		
17	0	0	0	0	0					0		
bis												
31	0	0	0	0	† ₁₈					† ₂₁		

Es folgen Versuche mit Neosalvarsan unter gleicher Versuchsanordnung (Tabelle 5 und 6).

Tabelle 6. Versuch vom 17. 6. 31.

Versuchstage nach der Infektion	Am Tage vor der Infektion: Entmilzt							Normal	
	0,1 ccm Cu intravenös 4 Stunden später: Neosalvarsan subcutan			Neosalvarsan 0,5 ccm 1:3000 subcutan		Infektions- kontrollen		Neo- salvarsan- kon- trolle	In- fektions- kon- trolle
	290	291	292	293	294	296	297	295	298
2	+	+	+	+	+	(+)	+	(+) Neosal- varsan	+
Cu — Neosalvarsan				Neosalvarsan					
3	0	0	0	0	0	+++	+++	0	+++
4	0	0	0	0	0	†	†	0	†
5	0	0	0	0	0			0	
6	0	0	0	0	0			0	
7—14	0	0	0	0	0			0	

16. 6. 31: 290—294, 296—297 entmilzt. 1. Tag: 17. 6. Infektion mit 0,5 ccm Trypanosomenaufschwemmung (+) subcutan. 2. Tag: Behandlung mit 0,1 ccm Cu (0,6%₀₀) intravenös. 4 Stunden später 0,5 ccm Neosalvarsan 1 : 3 000 subcutan. Tägliche Blutkontrolle bis zum 14. Tag. Am 15. Tag Beobachtung abgebrochen.

Aus beiden Versuchen ergibt sich — ebenso wie aus den vorangegangenen —, daß weder alleinige Kupferungen, noch auch Entmilzungen in Verbindung mit Kupfereinspritzungen gegenüber dem einfachen Heilversuch Unterschiede erkennen lassen.

Tabelle 7.
Versuch vom 22. 6. 31 (vgl. Tabelle 4).

Ver- suchs- tag	Entmilzt			Normal
	Cu Trypaflavin			Trypa- flavin
	303	304	305	308
2				Inf.
3	+	+	+	+
Cu + Trypaflavin				
4	0	0	0	0
5—26	0	0	0	0

1. Tag: Entmilzung. 2. Tag: Infektion. 3. Tag: Behandlung mit Cu intravenös, nach 3 Stunden mit 0,5 ccm Trypaflavin 1:1000 pro 20 g subcutan.

Infektionskontrolle: 315—317 (Tab. 8).

Überblicken wir noch einmal unsere Heilversuche der experimentellen Trypanosomiasis, so finden wir, daß wir dem R.E.S., das man an der

In den folgenden Tabellen, die Versuche des gleichen Tages darstellen, so daß der Infektionsvergleich (317) gemeinsam ist, finden sich die Ergänzungsversuche mit Entmilzungen zu Tabelle 4, Spalte 5 und 6. Auch diese Versuche bringen keine wesentliche Änderung in den einheitlichen Versuchsablauf (Tabelle 7 und 8). Vielleicht könnte man im Germaninversuch (Tabelle 8) von einer gewissen Rezidivbeschleunigung durch die Entmilzung sprechen. Man darf aber nicht außer acht lassen, daß wir uns bei diesem Versuch an der Grenze der therapeutischen Wirksamkeit bewegen, wo Schwankungen durchaus möglich sind.

Maus weitgehend beeinflussen und ohne Allgemeinschädigung einschränken kann, für die Wirkung des Brechweinstein, Salvarsan und Trypaflavin gar keine, für die des Germanin höchstens eine ganz geringfügige Rolle beimessen können. Für die Arsenikalien befinden wir uns damit in Übereinstimmung mit Rosenthal und Prigge, der unlängst bei Heilver suchen der Syphilisinfektion der weißen Maus zu ähnlichen Ergebnissen kam; für das Germanin mit Feldt und Schott, die gleiche Befunde wie wir bei kombiniert geschädigten Trypanosomenmäusen erhoben. Freilich arbeiteten diese Forscher sämtlich mit den ungenügenden Speicherungen, von denen sie sich eine „Blockade“ versprachen.

Tabelle 8. Versuch vom 22. 6. 31.

Ver- suchs- tage	Vor der Infektion: Entmilzt						Normal		
	Cu Germanin			Germanin		Infektions- kontrollen		Germ.- Kontr.	Inf.- Kontr.
	309	310	311	313	314	315	316	312	317
2	Infektion			Infektion		Infektion		Inf.	Inf.
3	+	+ (++)	+	+	+	+	+	+	+
	Cu + Germanin			Germanin				Germ.	
4	0	0	0	0	0	+++	+++	0	+++
5	0	0	0	0	0	†	++++	0	†
6—8	0	0	0	0	0			0	
9	†	0	0	+ (++)	0			0	
10	+++	0		++++	0			0	
11	†	+ (++)		†	0			0	
12		++++	†		0			0	
15					†			0	
17								+++	†

1. Tag: Entmilzung. 2. Tag: Infektion subcutan mit Trypanosomenaufschwem mung + (+). 3. Tag: Behandlung: 0,1 ecm Cu (0,6‰) intravenös, 3 Stunden darauf 0,5 ccm Germanin 1 : 10 000 pro 20 g subcutan.

7. Anders verhält es sich mit der Serumwirkung beim kombiniert geschädigten Tier. Eine der bemerkenswertesten Leistungen des menschlichen Normalserums ist die Fähigkeit, die Trypanosomeninfektion der weißen Maus zu beeinflussen. In ausgedehnten Untersuchungen haben wir früher diesen Mechanismus zu klären versucht und später an einem großen klinischen Material nachweisen können, daß innige Beziehungen zwischen trypanocider Serumfunktion und Unversehrtheit des Leberparenchynms bestehen (Rosenthal, Freund und Gaßmann, Munter). Rosenthal und Spitzer haben im Zusammenhang mit den aktuellen Fragen über die Rolle des R.E.S. gezeigt, daß sowohl eine Metallkörnchenstapelung, als auch eine Milzentfernung allein die trypanozide Wirkung dämpfen, eine kombinierte Behandlung sie aber weitgehend unterdrücken kann. Ohne die Frage der Serumtrypanocidie erneut aufrollen zu wollen, lag es in

Tabelle 9.

1 Versuchstage nach der Infektion	Normal					
	Behandelt mit 0,1 ccm Cu intravenös; 1 Stunde später: 0,1 ccm Serum subcutan		Behandelt mit 0,1 ccm Serum subcutan		Infektions- kontrollen	
	964	965	966	967	968	969
2	(+)	(+)	((+))	(+)	(+)	(+)
3	++	++	++	++	++	+ (+)
	Cu + Serum		Serum			
4	+	+	+	+	†	++++
5	0	0	0	0		†
6	0	0	0	0		
7	0	0	0	0		
8	0	0	0	0		
9	0	0	0	0		
10	(+)	0	0	+		
11	+++	+	+	+++		
12	++++	++	+++	†		
13	†	++++	†			
14		†				

970—977 wurden 4 Stunden vor der Infektion in Äthernarkose entmilzt. Infektion erfolgte mit 0,5 ccm Trypanosomenaufschwemmung + subcutan. Serumbehandlung mit 0,1 ccm Serum M. Stat. IV (Tonsillitis chron.). 964—965,

unserem Zusammenhang nahe, diese Versuche jetzt wieder aufzunehmen und zu erweitern, da wir mit der Kupfermethode zuverlässige Eingriffe in Lebenseigenschaften der R.E.-Zellen vorzunehmen imstande sind.

Wir verweisen zunächst auf die Spalte 1 der Tabelle 4, in der wir einen einfachen Serumheilversuch mit verangegangener Kupferung mitteilten. Das Serum heilte ebenso schlagartig in der mit Kupfer vorbehandelten Maus ab, wie bei dem Vergleiche, Rückfälle traten etwa gleichzeitig auf.

Einen weiteren Versuch mit einfacher Vorbehandlung und mit gleichzeitiger Entmilzung zeigt Tabelle 9.

Bei diesem Versuch behandelten wir deshalb mit der annähernd unteren Grenzmenge (0,1 ccm), um auch geringste Unterschiede deutlich zu erhalten. Zunächst sehen wir, daß wiederum bloße Kupfervorbehandlung (964 und 965) keinerlei Einfluß auf die trypanocide Wirkung des Serums hat. Die bloße Entmilzung (973—975) dagegen hat eine deutliche Wirkung im Sinne einer Verzögerung der Heilung. Am stärksten ist die Beeinflussung bei vereinigter Entmilzung und Kupferung vor der Serumbehandlung. Hier finden wir eine fast vollständige Aufhebung der Serumtrypanocidie.

Auffallend, wenn es auch nicht in diesen Zusammenhang gehört, ist Maus 972, die 6 Tage mit höchster Blutinfektion lebte, während normale Mäuse eine gleichstarke Infektion (966 und 969) 24 Stunden nicht überleben. Dieser Nebenbefund kann bei derartigen Versuchen immer wieder gelegentlich erhoben werden.

Versuch vom 27. 10. 31.

Entmilzt								
Behandelt mit 0,1 ccm Cu intravenös; 1 Stunde später: 0,1 ccm Serum subcutan			Behandelt mit 0,1 ccm Serum subcutan			Infektionskontrollen		
970	971	972	973	974	975	976	977	
((+)) ++	((+)) +(+)	(+) ++	(+) ++	((+)) ++	(+) ++	(+) ++	(+) ++	
Cu + Serum ++++ ++ †	+++ † ++(+) ++ †	++(+) ++ 0 0 0	+(+) ++ 0 0 0	+(+) ++(+) 0 0 0	++ ++ + + +	++ +++ + + +	++++ † † †	++++ † †

970—972 erhielten 1 Stunde vor der Serumbehandlung je 0,1 ccm 0,06% kolloidale Kupferlösung intravenös.

Wir können aus unseren Serumversuchen, die sich mit den Rosenthal-schen Befunden gut in Einklang bringen lassen, schließen, daß vor allem die Milz, aber auch das R.E.S. der Leber eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen der Heilwirkung des normalen Menschenserums auf die Trypanosomiasis der Maus spielen.

Wir brechen damit den Bericht über Versuche ab, die den Zweck hatten nachzuprüfen, ob zwischen Unversehrtheit des mesenchymalen Stoffwechselapparates, gemessen an der Fähigkeit, Metallkörnchen zu stapeln, und Immunitäts- und Heilvorgängen eng verknüpfte Beziehungen bestehen. Wir waren von vornherein auf Grund des vorliegenden Schrifttums trotz der Uneinheitlichkeit der Ergebnisse und trotz aller Bedenken gegen die Möglichkeit der Blockade von einem sehr nahen Zusammenhang überzeugt. Mit der Kupferung, mit der man tatsächlich das erreichen kann, was man früher von einer Stapelung aller möglichen speicherfähigen Stoffe erwartet hatte, nämlich eine Ausschaltung einer Teilleistung, nach Ansicht v. Jancsós sogar eine elektive Zerstörung der R.E.-Zellen, haben wir aber trotz vielfältiger Versuchsänderung — wenigstens beim Trypanosomen-Mäuseversuch — diese Theorie nicht nur nicht stützen, sondern sogar nachweisen können, daß die chemo-therapeutische Heilwirkung der vier untersuchten Stoffe auch ohne Milz und ohne Unversehrtheit des R.E.S. zustande kommen kann. Wir halten dabei die subcutane Behandlung, deren wir uns in den meisten Versuchen

bedienten, für günstiger, weil der große Eingriff, der in der Zufuhr von 0,5—1 ccm Flüssigkeit in Blutadern für eine Maus liegt, vom klinischen Standpunkt der Kreislaufbeeinflussung allein genügen würde, um unübersichtliche Bedingungen, Schädigungen aller Art schaffen zu können. Inwieweit mit Versuchen dieser Anordnung die Frage nach der unmittelbaren oder mittelbaren chemo-therapeutischen Heilwirkung überhaupt geklärt werden kann, möchten wir nicht entscheiden, denn es ist anzunehmen, daß die Heilwirkung ein viel zu verwickelter Vorgang ist, als daß er durch eine einseitige Betrachtungsweise zur Klärung gebracht werden kann. Natürliche Widerstandsfähigkeit (*Neufeld, Lange*), individuelle Immunitätslage (*v. Bergmann, Kauffmann*), Anregung der Opsonine, Bactericidin (*Wright*), unmittelbare desinfizierende oder katalysatorische Wirkung (l. c.) und spezifische Reizkörperwirkung (*Bier, Zimmer*), das sind die Einflüsse, von denen wir annehmen müssen, daß sie in eine Zusammenarbeit treten und sich gegenseitig ausgleichen. Durchbricht man an irgendeiner Stelle den Ring der Abwehrvorgänge, so kann man dann wohl gelegentlich zu Ergebnissen kommen, die besonders im akuten Versuch ursächliche Zusammenhänge zwischen Eingriff und Versagen der chemo-therapeutischen Wirkung überwertig vortäuschen können.

Wir können *Cappell* nur beipflichten, wenn er unlängst schrieb: „Such experiments have therefore failed to yield decisive information regarding the relation of the reticulo-endothelial system to immunity processes and the defence of the body generally, and it would appear that further knowledge will require to be sought along lines of approach other than that of the so-called blockade of the reticulo-endothelial system as a whole.“

Uns waren diese Versuche als Indikatoren dafür wichtig, daß ein so gut überprüfbarer Eingriff in ein Zellsystem, wie er durch die Kupferung jetzt möglich ist, für eine diesen Zellen zugeschriebene Leistung keine oder nur geringe Bedeutung hat.

Führend war bei diesen Versuchen die Vorstellung, daß für große Reaktionsabläufe wie Immunitätserscheinungen oder Heilungsmechanismen die Gesamtheit des biologischen Geschehens in ihrer Steuerung durch ein übergeordnetes Prinzip beteiligt sein müsse und nicht ein Teilvorgang, wie die „Blockade“ (die, wie wir dargelegt haben, im beigelegten Sinne gar nicht möglich ist), für einen komplexen Vorgang verantwortlich gemacht werden dürfe.

B. II.

So haben wir diesen Teilvorgang, die Speicherung im R.E.S. der Leber und Milz, einer näheren Zergliederung unterzogen und nach Bedingungen gesucht, die diesen Vorgang regeln. Die Angaben des Schrifttums sind so widersprechend und durch die Verschiedenartigkeit der Methodik

und der zugrunde liegenden Voraussetzungen so unübersichtlich, daß wir nur von Fall zu Fall gelegentlich darauf eingehen werden. (Wir verweisen vor allem auf die Arbeiten von *Jungebluth, Eppinger und Stöhr, Seifert, Siegmund, Boerner-Patzelt, Gödel und Standenath, R. Kraus, Paschkis, Meyer, Benda, Goldzieher, Schulemann, Adler und Reimann, Okuneff, Stschadowitzky, Cappell, Saxl und Donath, R. Keller*).

Vorausgeschickt sei erstens, daß wir mit einer Reihe von Forschern die Möglichkeit einer Blockade im Sinne einer Ausschaltung der Speicherfähigkeit durch Stapelung von körperlichen Gebilden ablehnen müssen, da wir Mehrfachspeicherungen kennen; zweitens, daß wir in der Speicherung keine aktive Tätigkeit fixer Gewebeiteile annehmen, daher den Begriff „Phagocytose“, die gerade dieses unterstellt, für die Tätigkeit der freien Zellen von Blut- und Gewebsflüssigkeit beschränkt wissen möchten; drittens, daß Speicherung ein Vorgang ist, der nach den grundlegenden Versuchen von Schulemann und Keller die Wanderung von Stoffen mit anodischer Konvektion zu und Verankerung an diesen mit anodischen Eigenschaften ausgestatteten Zellen darstellt; viertens, daß auf Grund dieser Voraussetzungen neben den Einwänden von Lubarsch, Siegmund u. a. das R.E.S. in der engen Aschoffschen Fassung kaum aufrechzuhalten sein wird, daß vielmehr „eine fließende funktionelle Struktur im Sinne einer eng an funktionelle Leistungen angepaßten räumlichen Erweiterungs- und Entwicklungsfähigkeit“ besteht.

Weiter oben haben wir in Versuchen mit vorangehender Kupferung zeigen können, daß es auf diese Weise gelingt, die Ablagerung von kolloidalem Gold zu verhindern. Wir haben ferner ausführlich begründet, warum wir bei unseren Versuchen uns im wesentlichen des Goldes als Indicator für die Aufnahmefähigkeit der Speicherzellen bedienen und nur in besonderen Fällen auch andere Stoffe zur Prüfung mit herangezogen haben. Wir haben ferner bereits mitgeteilt, daß die Speicherungshemmung durch Cu an einen Zeitfaktor geknüpft ist, in dem ungefähr von 1—50 Stunden nach der Cu-Einspritzung die Speicherung völlig unterbrochen wird. Daran, daß noch die Menge des Angebots speicherfähiger Stoffe eine Rolle spielt, sei hier nochmals kurz erinnert. Es lag nun sehr nahe, möglichst viele verschiedenartige Bedingungen zu untersuchen, unter denen die Anodenzellen Stapelstoffe an sich reißen oder abstoßen, bzw. dem Wanderungssinne der eingespritzten Stoffe entsprechen oder nicht.

Wir haben unsere Versuche so angelegt, daß wir möglichst vielfältige entgegengesetzte Bedingungen im Tierkörper untersucht haben, denen eine entscheidende Rolle bei physiologischen Abläufen zugeschrieben wird. *Der Speichervorgang war uns also sozusagen nicht Selbstzweck der Untersuchung, sondern nur ein Indicator für geweblich verfolgbares Zellgeschehen.* Wir prüften den Vorgang unter der Wirkung von Hormonen, Elektrolyten, Lipoiden, bestimmter Arzneistoffe und schließlich unter

einer Reihe von Eingriffen, die aus klinischen Gesichtspunkten gegeben waren.

1. Um der Frage nach der Einheitlichkeit des R.E.S. näherzukommen, suchten wir nach *einem übergeordneten Regelungsgrundgedanken*. Die Metallkörnchenspeicherung als sichtbare Teilverrichtung der R.E.-Zellen war der Test, der uns führen sollte. Am naheliegendsten wäre es, könnte man an eine *direkte* Regelung durch Nerven denken. Wir möchten diese Lösung, die *Goldzieher* von vornherein abgelehnt hat, offen lassen, so lange experimentelle Beweise ausstehen. Denn bei der engen Verkettung

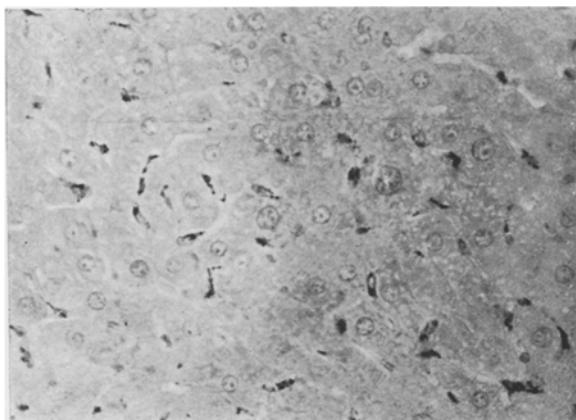


Abb. 9. M 749: 0,1 ccm Insulin 1:10 (= 0,2 Einheiten) intravenös, darauf 1,5 mg Au intravenös. Nach 10 Min. getötet.

von Säften und Nerven ist eine einseitige Steuerung allein schwer vorstellbar. Immerhin ist die Prüfung der Regelung durch Säfte dem Versuch zugänglicher und so untersuchten wir in kurzfristigen Versuchen, wie in längerer Beobachtung die Wirkung der Blutdrüsentrümmer auf den Speicherungsvorgang im R.E.S. der Leber.

Da der Speicherungsvorgang sich innerhalb der ersten Minuten vollzieht und nach der 10. Min. seinen Höhepunkt erreicht hat, und da die Hormone, wie aus klinischen und experimentellen Untersuchungen bekannt ist, vom Unterhautgewebe aus eine verschieden lange, nicht gleichmäßig sicher zu bestimmende Zeit, vom Blutwege aus aber nur mehr als eine Umlaufszeit zur vollen Wirkungsentfaltung brauchen, so haben wir zunächst die Versuche so angeordnet, daß wir die jeweils optimal verträgliche Menge in Blutadern spritzten und nach 1—1½ Min. je 1,5 mg kolloidalen Goldes (in 0,4 ccm Aqua destillata) ebenfalls intravenös nachspritzten. 10 Min. darauf wurden die Tiere (wie wir weiter oben näher ausgeführt hatten) getötet und weiterverarbeitet. Vorweggenommen sei noch, daß zu jedem Versuch als Vergleichstiere

unvorbehandelte, nur mit dem entsprechenden Stoff gespritzte Tiere angesetzt wurden.

Zunächst prüften wir den Einfluß in Blutadern verabfolgten *Insulins* (0,2 Einheiten Insulin *Borroughs Welcome* pro 20 g) auf die Goldspeicherung in der Leber.

Wie wir sehen, ist unter dem Einfluß des Insulins in unserer Versuchsanordnung die Ablagerung der Metallkörnchen etwas feinkörniger als im normalen Speicherungsbild (vgl. Abb. 2). Deutlich sieht man die polkörperchenartige Ablagerung in den Protoplasmazipfeln. Man erkennt, daß in den Capillarendothelen kein Gold vorhanden ist. Die

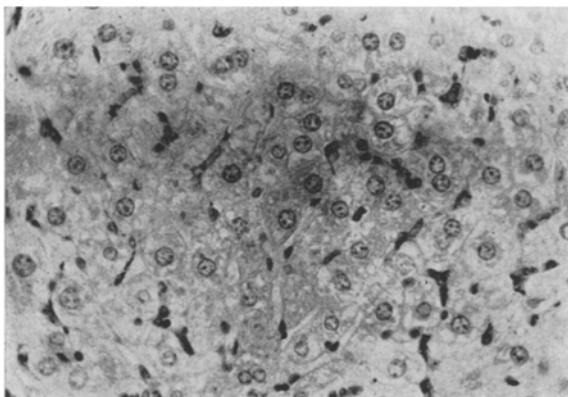


Abb. 10. M 849: 0,3 ccm Adrenalin 1: 10 000 intravenös; 1,5 mg Au intravenös.

Sternzellen sind meist in einem Zustand der Straffung, im Gesichtsfeld sehen wir nur drei normal entfaltete *Kupffersche* Zellen.

Ein anderes Speicherungsbild erhalten wir bei vorangehender Einspritzung von *Hypophysin* (1,5 *Vöglin*-Einheiten pro 20 g).

Hier sehen wir große entfaltete Sternzellen und höchste Speicherung. Die Zellen sehen wie gequollen aus. Die meisten Ablagerungen finden sich in der Nähe der Gefäße. Besonders auffällig war im ungefärbten Schnitt die große Menge nur diffundierten und nicht ausgeflockten Goldsols. Die Hypophysinspeicherbilder sehen aus, wie wenn die Metallkörnchen von den Gefäßen aus wie in einem „Schrapnellkegel“ in die Speicherzellen hineingefeuert seien.

Anders war die Wirkung bei Vorbehandlung mit Adrenalin. Es folgt zunächst das Bild eines Versuchs, bei dem wir mit 0,3 ccm *Adrenalin* 1 : 10 000 pro 20 g in Blutadern vorbehandelten.

Wir sehen teils zusammengezogene, teils entfaltete *Kupffersche* Sternzellen und Capillarendothelen, die sich am Speicherungsvorgang beteiligt haben, Zonen um die Gefäße herum, eher frei von Goldablagerung, reichlich rotes Gold (im ungefärbten Schnitt) in den R.E.-Zellen. Das

ganze Bild ähnelt, abgesehen von den kontrahiert erscheinenden Zellen, im großen und ganzen dem des Vergleichstieres. Dies war erstaunlich, da wir annahmen, daß Adrenalin sich hinsichtlich der Beeinflussung der Speicherung ähnlich wie das Hypophysin verhalten würde.

Da wir glaubten, das Adrenalin sei zu schnell zerstört und seine Wirkung bereits abgeklungen, bevor es auf den Speicherungsvorgang eingewirkt habe, stellten wir Versuche mit *Einspritzung in die Bauchhöhle* an. Jetzt erhielten wir einen deutlichen Erfolg — im Sinne eines Gegensatzes zum Hypophysin: eindrucksvolle Hemmung der Speicherung und stark zusammengezogene R.E.-Zellen. Man glaubt nur Zellkerne zu sehen.

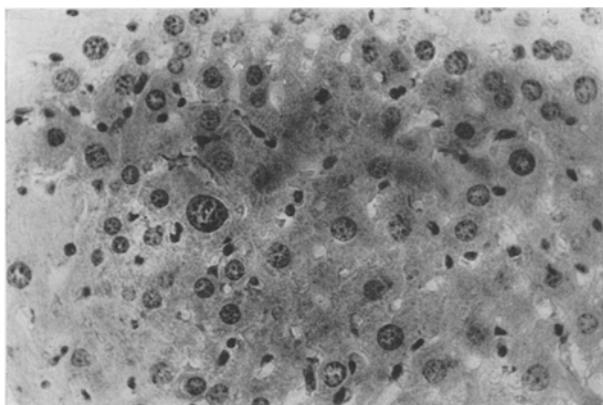


Abb. 11. M 716: 0,5 ccm Adrenalin 1: 10 000 in der Bauchhöhle, 1,5 mg Au intravenös.

Diese scheinen nur wenig rotes ungeflocktes Goldsol aufgenommen und mit Spuren ausgeflockten Goldes beladen zu sein.

In weiterer Fortführung dieser Versuche wurde durch Einspritzung von 0,2 ccm (= 0,2 mg) *Thyroxin* in Blutadern vorbehandelt. Das Speicherungsbild ergibt eine unregelmäßige, grobkörnige bis grobklumpige Ablagerung, die aber unbedingt im Vergleiche zur Kontrolle geringer erscheint. Man könnte annehmen, daß zunächst den speicherfähigen Gebilden mehr angeboten wurde, und daß diese sich mästeten, daß aber bald eine schnelle Abfuhr vor sich ging.

Das überraschendste Ergebnis war die Wirkung nach Einspritzung von 0,2 ccm *Parathyreoidin* (= 10 Collip-Einh. pro 20 g).

Hier erhielten wir völlig gebremste Bilder. Keine Spur von Gold ist nachweisbar, dagegen höchst zusammengezogene R.E.-Zellen. Die teils rundlichen, teils zipfligen Kerne erscheinen verdichtet. Man hat gelegentlich den Eindruck, als wären sie lichtbrechend. Untersuchungen im Dunkelfeld und bei Polarisation oder mit anderen Färbungen gaben keine nähere Aufklärung.

2. Anschließend an den Versuch mit Parathyreoidin prüften wir, ob vielleicht die nach Einverleibung dieses Hormons bekannte Erhöhung

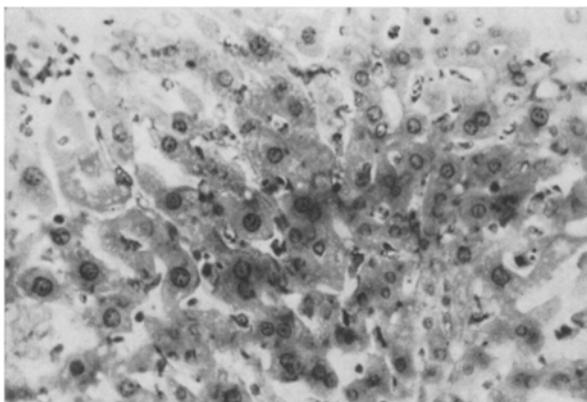


Abb. 12. M 751: 0,2 ccm Parathyreoidin (= 10 Collip-Einheiten) intravenös, 1,5 mg Au intravenös.

des Kalkspiegels für die Hemmung der Stapelung verantwortlich zu machen sei.

Wie aber aus diesem Bild deutlich zu erkennen ist, hat die intravenöse Kalkgabe von 0,2 ccm 1%iger CaCl-Lösung, die für eine Maus eine recht

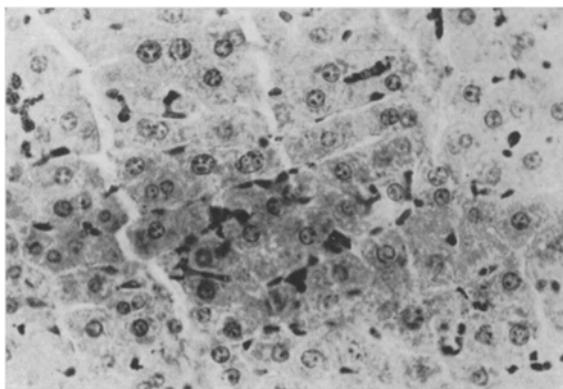


Abb. 13. M 713: 0,2 ccm 1% CaCl-Lösung intravenös, 1,5 mg Au intravenös.

erhebliche Menge darstellt, eine gegenteilige Wirkung. Man findet eine reichliche grobkörnige Ablagerung im größeren Ausmaß als beim Vergleichstier.

Prüften wir jetzt unter gleichen Bedingungen den Antagonisten des Calciums, das Kalium, so erhielten wir folgendes Speicherungsbild:

Nach Einspritzung von 0,5 ccm $\frac{1}{2}\%$ iger KCl-Lösung vollzog sich die Speicherung feinkörniger und unter verhältnismäßig größerer Beteiligung der Capillarendothelien, im ganzen aber spärlicher.

3. Wegen den engen Beziehungen zueinander, im besonderen wegen der Parallelität der Erscheinungen nach Calcium- und Lecithinzufuhr, z. B. beim Gerinnungsphänomen, lag es nahe, die Rolle der *Lipoide* für den Speicherungsvorgang zu prüfen. Zu diesem Zweck stellten wir uns 1%ige Lipoidsole auf folgende Weise her:

a) Lecithinsol: 1 g Lecithin wurden in 10 ccm 99%igem Alkohol kalt gelöst. Die alkoholische Lösung wurde unter Schütteln tropfenweise zu 100 ccm Aqua

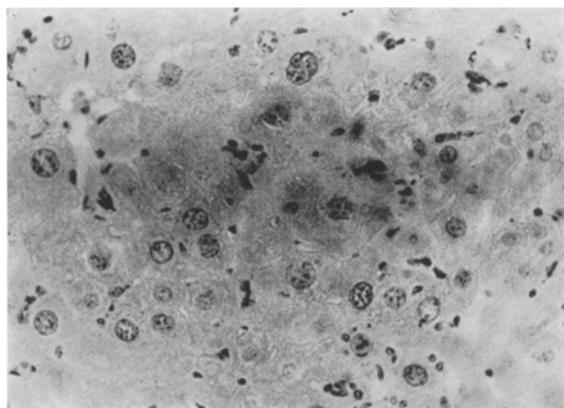


Abb. 14. M 714: 0,5 ccm $\frac{1}{2}\%$ KCl-Lösung intravenös, 1,5 mg Au intravenös.

destillata zugesetzt. Diese Lösung wurde mehrere Stunden im Wasserbad bei 40° gehalten, dann eine halbe Stunde in einer Lüftungsflasche mittels Wasserstrahlpumpe durchlüftet und schließlich mit Aqua destillata auf 100 ccm wieder aufgefüllt.

b) Cholesterinsol: 1 g Cholesterin-Merck wurde in 30 ccm 99%igem Alkohol unter Erhitzen gelöst und sofort tropfenweise unter Schütteln zu 200 ccm heißem Aqua destillata zugesetzt. Diese Lösung wurde in weiter Schale auf dem Wasserbad unter ständigem Rühren mit einem Glasstab zu 100 ccm eingedampft.

Wir führten zunächst die Versuche so aus, daß wir nach intravenöser Einspritzung der kolloidalen Lipoidlösung wie bisher die kleinen Goldmengen (1,5 mg) bebrachten. Dabei erhielten wir bei beiden Lipoiden Bilder, die eine hochgradige Hemmung der Speicherung zeigten.

Um deutlichere Ausschläge bzw. Unterschiede zu erhalten, verwandten wir darauf die 1%ige Goldlösung und spritzten davon je 0,3 ccm intravenös (vgl. Abb. 1, S. 530). Bei diesen Versuchen sahen wir, daß das *Lecithin* auf die nachfolgende Goldeinspritzung keinen wesentlichen Einfluß ausübt. Man sieht eine grobkörnige reichliche Ablagerung, die im ganzen kaum geringer als bei den Vergleichstieren ist. Die R.E.-Zellen sind entfaltet und zeigen keine Abweichung von der Norm. Das Bild ähnelt damit in gewisser Beziehung auch der Abb. 13 (Calciumvorbehandlung).

Anders das Bild mit vorangegangener *Cholesterinbebringung*. Hier hat die größere Goldmenge keine Ablagerung erzwingen können. Wir finden im Schnitt nur in seltenen Gesichtsfeldern Spuren staubförmiger Ablagerungen in den Capillarendothelien. Die im Mikrophotogramm sich als dunkle Flecken zwischen den Leberzellen abhebenden Gebilde entsprechen wieder den wie zusammengezogen erscheinenden R.E.-Zellen und sind nicht mit Goldablagerungen in den unversehrten und voll entfalteten Zellen normaler Speicherungsbilder zu verwechseln. Das schwarz-weiße Mikrophotogramm kann diese Unterschiede nur im Diapositiv und nicht im Abzug auf Papier offenbaren.

Diese Befunde enthalten also weitgehende Analogien zu den vorangegangenen durch Vorbehandlung mit Ca und K erhaltenen Bildern.

4. In den folgenden Versuchen verwandten wir wieder die kleinere Goldmenge von 1,5 mg. Sie wurden mit Stoffen angestellt, deren pharmakologische Wirksamkeit auf das Gefäßsystem bekannt ist; wir hofften von diesen Versuchen einen näheren Einblick in den unmittelbaren Zusammenhang zwischen zugeführtem Stoff und Ablagerung, wobei die Zuführung durch eine pharmakologische Einwirkung auf den Gefäßapparat verändert werden sollte.

Zunächst folgte ein Speicherungsversuch, bei dem die Vorbehandlung mit dem Zersetzungspunkt des Lecithin, dem vagotropen Cholin, geschah.

In diesem Versuch wurde 1 Min. vor der Goldbebringung $\frac{1}{10}$ mg Cholin, eine für eine Maus erhebliche Menge, intravenös eingespritzt. Wir finden reichlichere grob- und feinkörnige Goldablagerungen in den entfalteten R.E.-Zellen, als in dem entsprechenden Vergleichstier, entsprechend dem Ergebnis nach Vorbehandlung mit Ca und Lecithin.

Das antagonistische Atropin läßt wohl im Vergleich zur Wirkung des Cholin Unterschiede erkennen. Doch ist das Bild so unregelmäßig — es finden sich zusammengezogene R.E.-Zellen in der oben beschriebenen Form neben Sternzellen mit normalem Speicherungsbild —, daß man hieraus keine Schlüsse ziehen kann.

Wesentlich deutlicher ist die Histaminwirkung auf den Speicherungsvorgang.

Wir sehen eine grobe, reichliche Ablagerung in den entfalteten R.E.-Zellen. Hierfür spielt offenbar die starke capillarerweiternde Eigenschaft des Histamin eine wichtige Rolle. Ob dabei seine arteriolenverengernde Wirkung (nach Dale) im Sinne einer Verzögerung der Abfuhr und damit Ermöglichung der aus zeitlichen Bedingungen heraus sich ergebenden größeren Ablagerung für das Gold entscheidend mitwirkt, ist ohne weiteres nicht zu sagen. Man darf aber, vergleicht man mit diesem Versuch die Ergebnisse mit Adrenalin (vgl. S. 552), dessen vorwiegend gefäßverengende Wirkung gut untersucht ist, wohl doch annehmen, daß diese doppelten Eigenschaften des Histamin für den Grad des Speicherungsvorganges bei diesem Versuch entscheidend mitwirken.

Welche Umstände der *Coffeinwirkung* Bilder wie folgendes lieferten, bei denen nur ganz geringe Mengen abgelagerten Goldes zu finden sind, ohne daß, wie bei den übrigen Hemmungsbildern, die Zusammenziehungserscheinungen der R.E.-Zellen im Vordergrund stehen, läßt sich am leichtesten vom Standpunkt der Strömungsgeschwindigkeit erklären. Über die Wirkung des Coffein auf die Lebergefäß ist nichts bekannt, und es muß offen bleiben, ob man in der Leber ohne weiteres eine gefäßerweiternde Wirkung wie für die Nieren- und Gehirngefäße annehmen darf. Wir möchten eher annehmen, daß die Verdrängung des Blutes aus dem *Splanchnicusgebiet* und eine anfängliche Strömungsbeschleunigung

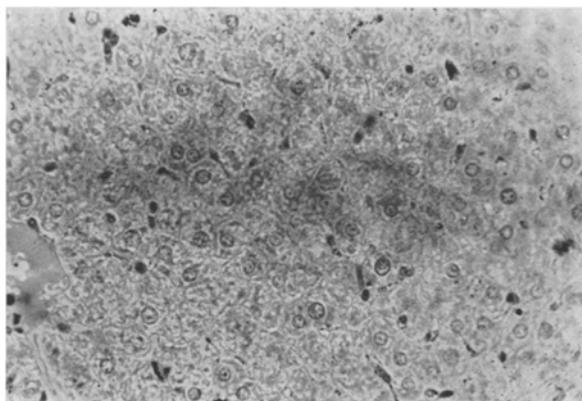


Abb. 15. M 851: 0,1 ccm Coffein. natr. benz. (= 0,25 mg) intravenös, 1 Min. darauf 1,5 mg Au intravenös, 10 Min. später getötet.

durch das *Coffein* dabei mitgewirkt hat, daß im akuten Versuch die Goldablagerung in der Leber geringer ist als im Vergleichstier.

Aus diesen Versuchen, die im Mittelpunkt stehende Frage der Abhängigkeit der Stoffablagerung von einer übergeordneten Regelung am nächsten berühren, dürfte man wohl Arbeitshypothesen herleiten können, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die *Metallkörnchenspeicherung* nicht ein Verfahren ist, bestimmte Wirkungen neuer Stoffe an der Gleichtartigkeit der Speichererscheinungen nach Einverleibung bekannter Arzneimittel zu erforschen. Die gemeinsame Eigenschaft fast aller bisher besprochenen Mittel ist die Beeinflussung des Kreislaufs, sei es im Sinne einer Veränderung des Tonus und Querschnitts der Gefäße, sei es im Sinne einer Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit und des dabei zugeführten Blutes hinsichtlich seiner Menge und Beschaffenheit. Mit dieser Betrachtungsweise aber stellen wir den Vorgang der Speicherung unter die Steuerung des Kreislaufs und können die aktive „*Phagocytose*“ vernachlässigen. Die physiko-chemischen Einflüsse aber, die für die Ablagerungsmöglichkeit nach unseren obigen Ausführungen die Grund-

lagen bilden, sind in gleicher Weise von der Durchströmung des betreffenden Organs abhängig. Denn die chemische Zusammensetzung eines parenchymatösen Organs ist zunächst bedingt vom Angebot der einzelnen Stoffe durch das Blut, dann erst vom Gefälle, das man — vom Zellstandpunkt aus gesehen — auch „Avidität mit doppelter Richtung“ nennen kann.

Wir kommen an Hand anderer Beispiele auf diese Frage noch einmal von klinischen Gesichtspunkten im nächsten Kapitel zurück.

5. Es seien hier einige Versuche eingeschaltet, die das zentrale Problem: Durchströmung, Stoff-Wechsel und Stoff-Ablagerung nicht unmittelbar

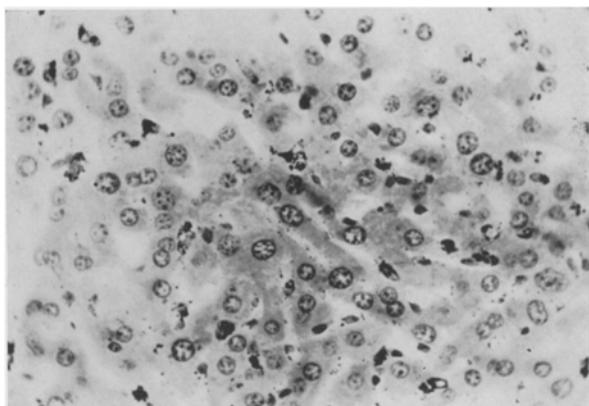


Abb. 16. M 668: 100 elektrostatische Einheiten Thorium-X subcutan. Am 5. Tag Leukocyten: 0. Jetzt 3 mg Au intravenös. Nach 2 Stunden getötet.

berühren. Es handelte sich darum festzustellen, ob die „Anodenzellen“, das R.E.S., vom Thorium-X getroffen werden, das imstande ist, die freien weißen Blutkörperchen im Kreislauf, wie auch das lymphoide Gewebe zu zerstören.

Wir gingen so vor, daß wir den Mäusen je 100 elektrostatische Einheiten (e. s. E.) Thorium-X in 1 ccm Flüssigkeit unter die Haut spritzten, täglich die Zahl der weißen Blutkörperchen in der Zählkammer zählten und im Ausstrich verglichen. Am 4. oder 5. Tag waren die Tiere praktisch leukocytenfrei, d. h. es fanden sich in der Zählkammer keine Leukocyten und in den Ausstrichen fanden sich gelegentlich bei genauer Durchsicht noch insgesamt 1—3 weiße Blutzellen. Im Knochenmarksausstrich wurden kaum unversehrte Zellen nachgewiesen und die Milz war auf ein Fünftel des durchschnittlichen normalen Umfanges verkleinert. Es folgen zunächst die Bilder der Leberschnitte aus Speicherungsversuchen mit großer Goldmenge, mit vorangehender Kupferung und mit weiterer Einschränkung des R.E.S. durch Entmilzung und einem normalen Vergleichstier mit Entmilzung und Kupferung.

Diese Versuche, die in die Frage nach der Herkunft der freien Entzündungszellen und der Beteiligung des Gefäßbindegewebsapparates an entzündlichen Reaktionen hinüberleiten können, sollen im Sinne der einleitenden Ausführungen *von der Vielheit der Bedingungen* hier nur

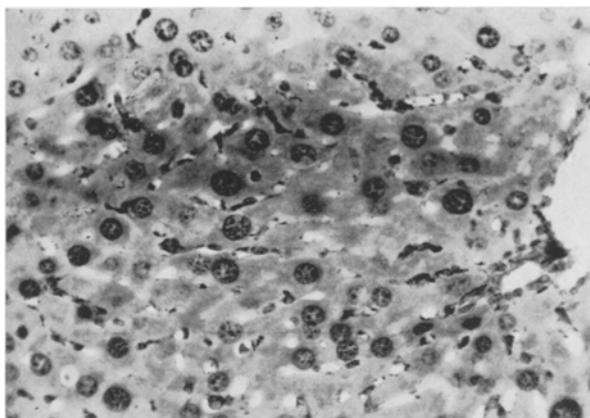


Abb. 17. M 666: 100 elektrostatische Einheiten Thorium-X subcutan. Am 5. Tag leukozytenfrei. Jetzt 0,1 ccm Cu-Lösung intravenös. Nach 3 Stunden 3 mg Au intravenös. Nach 2 Stunden getötet.

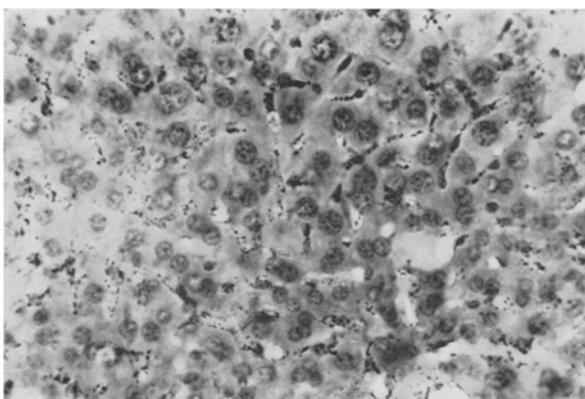


Abb. 18. M 665: 100 elektrostatische Einheiten Thorium-X subcutan. Am 5. Tag leukozytenfrei. Milzextirpation. 30 Min. darauf 0,1 ccm Cu-Lösung intravenös. Nach 3 Stunden 0,3 ccm 1% Au-Lösung (3 mg) intravenös. Nach 2 Stunden getötet.

zeigen, daß es auch durch grobe Eingriffe am Zellgeschehen unmittelbar gelingt, Veränderungen im Speicherungstypus hervorzurufen. Wir sehen einerseits beim nur leukocytfreien Tier eine Verminderung der Speicherung, hier aber hervorgerufen durch einen vernichtenden Eingriff in die Lebensfähigkeit mesenchymaler Zellen; wir sehen aber auch andererseits bei normalen wie leukocytarmen gekupferten und entmilzten Tieren,

daß in den Capillaren — wohl durch schnellere Mauserung infolge von stärkeren Wiederherstellungsbestrebungen im Endothel — geringe Ablagerungen erfolgen, während es bei einfacher Kupferung normaler Tiere stets zu vollständiger Speicherungsverhinderung kommt.

6. Die folgenden Versuche — *Speicherung nach Vorbehandlung mit Bakterienvaccinen* — stellen sozusagen die Brücke zwischen den tabellarisch wiedergegebenen Untersuchungen über Antikörperbildung nach Einschränkung des R.E.S. zum nächstfolgenden Teil dar, der Versuche auf Grund unmittelbar klinischer Fragestellung enthält.

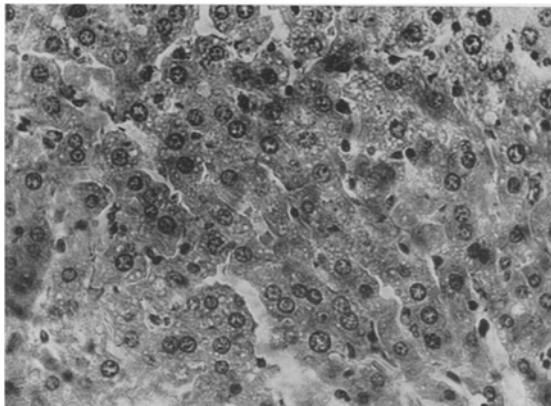


Abb. 19. M 870: Milzextirpation. 0,1 ccm 0,6% Cu-Lösung intravenös. Nach 3 Stunden 1,5 mg Au intravenös.

Zunächst haben wir mit zwei Urbildern der grampositiven und gram-negativen Spaltpilze, mit *Staphylokokken* und *Colibacillen*, die beide frisch vom Menschen gezüchtet waren, Versuche nach der Richtung unternommen, ob durch Vorbehandlung mit diesen zwei grob unterschiedlichen Keimen auch Unterschiede im Speicherungsbilde erzielbar sind. Seit den Untersuchungen über Spaltpilzkataphorese von Schmidt und Putter weiß man, daß die Spaltpilze anodische Konvektion besitzen; daß sie von den R.E.-Zellen aufgenommen werden, ist durch die älteren Arbeiten von Goldmann, de Haan, Schilling u. a. bekannt. Paschkis teilte dann unter anderen Voraussetzungen mit, daß eine Vorbehandlung von Ratten mit Streptokokkenvaccine einen Verlust der Speicherungsfähigkeit des R.E.S. für Farbstoffe zur Folge hat. Wir prüften die Frage parallel mit Staphylokokken- und Colivaccine von vornherein mit der Einstellung, daß wohl bei der Behandlung mit Keimen von so verschiedener pathologischer Bedeutung verschiedene funktionelle Abläufe zu erwarten sein müßten. Denn aus der Praxis der klinischen Vaccineverwendung ist bekannt, wie verschieden die Reaktion der Kranken auf Coli- und Staphylokokkenvaccine ist. Dabei sei bemerkt, daß wir die

Vaccinen, nachdem wir die häufige Unverträglichkeit, die schlechte Homogenisierung, das „Altern“ und die geringe Wirkung der üblichen Hitze- und Phenolvaccinen kennengelernt hatten, seit Jahren durch Formalinabtötung nach *C. Lange* in einer Konzentration von 1 : 700

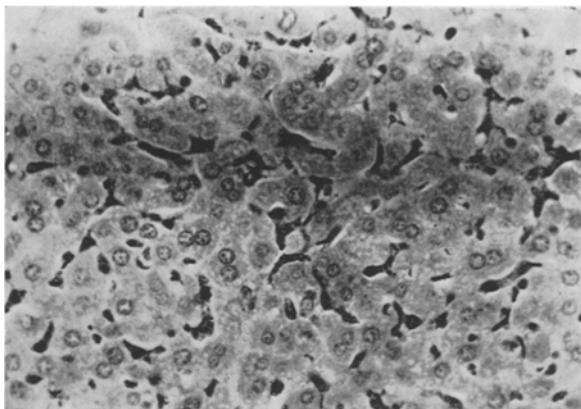


Abb. 20. M 780: 3mal im Abstand von 1 Stunde 0,5 ccm Staphylokokken-Stammvaccine intravenös. 15 Min. nach der letzten Injektion 3 mg Au intravenös. Nach 10 Min. getötet.

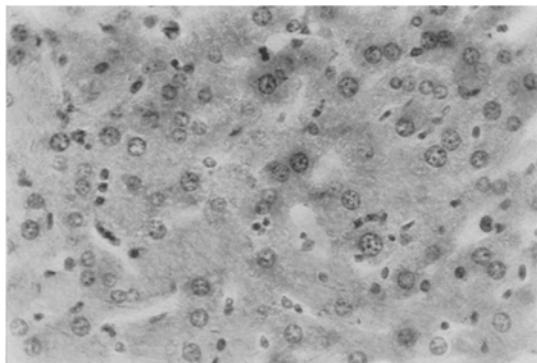


Abb. 21. M 781: 3mal im Abstand von 1 Stunde 0,5 ccm Coli-Stammvaccine intravenös. 15 Min. nach der letzten Injektion 3 mg Au intravenös. Nach 10 Min. getötet.

bis 1 : 600 herstellen. Diese Vaccinen werden auch bei intravenösen Anwendungen gut vertragen, und zwar Staphylokokkenvaccinen fast stets ohne jedes Fieber bei bester Wirkung, Colivaccinen aber stets mit hohen fieberhaften Allgemeinreaktionen bei unregelmäßiger spezifischer Wirkung. Gleichwohl prüften wir auch an der Maus zuerst Hitzevaccinen. Diese wurden aber so schlecht vertragen, daß eine günstigste Vorbehandlung nicht erreicht wurde. Darauf wandten wir Formalinvaccinen in stärksten Konzentrationen an und führten jetzt, um deutliche Aus-

schläge im Speicherungsbilde zu erhalten, die Versuche mit der großen Goldmenge durch.

Wie wir angenommen hatten, waren die Ergebnisse verschieden. Die Staphylokokkenvorbehandlung hatte gar keinen Einfluß auf die Speicherung, die völlig normal vor sich ging; dagegen zeigte der Leberschnitt des mit Colivaccine vorbehandelten Tieres auch nicht eine Spur einer Goldablagerung. Vergleicht man noch einmal das verschiedene Verhalten des menschlichen Organismus bei Verabfolgung von Staphylokokken und Colivaccine in Blutadern mit diesen experimentellen Ergebnissen, so wird man unwillkürlich wiederum an eine übergeordnete Regelung denken müssen, die das eine Mal bei der Staphylokokkenvaccine eine große spezifische Reaktion (Immunisierung) neben der unzweifelhaften Wirkung unspezifischer Begleitfaktoren, das andere Mal bei der Colivaccine eine nicht weniger große Reaktion mehr allgemeiner unspezifischer Art mit Fieber, Schüttelfrost usw. auslöste und doch im Versuch verschiedene Speicherungsbilder zur Folge hat.

Bei beiden Vaccinen werden körperfremde Eiweißstoffe zugeführt, die der parenteralen Verdauung in dem oben besprochenen Sinne anheimfallen. Beide Male tritt hierfür das aktive Mesenchym in Tätigkeit, aber beide Male mit verschiedenem Speicherungsergebnis. Hier bereits auf eine unterschiedliche Kreislaufwirkung verschiedener Spaltpilzgifte zu schließen, was sehr nahe liegt, halten wir jedoch noch nicht für berechtigt.

B. III.

1. Aufschlußreicher scheinen die folgenden Versuche zu sein, die unmittelbar in klinische Fragestellungen hinüberführen. Auf Grund der Lehren v. Bergmanns über die verborgenen oder larvierten Krankheitsbilder geringen Grades, die die Übergänge vom normalen physiologischen Geschehen zum eben gerade pathologischen darstellen, haben wir in zahlreichen Modellversuchen Zustände nachzuahmen unternommen, deren Bedeutung für die Leber aus der Klinik bekannt ist. Es lag uns daran, vielleicht per analogiam aus Speicherungsbildern einen Einblick in die Mitbeteiligung des Gefäßbindegewebsapparates zu erhalten.

Zunächst ein Bild aus einem Versuch, der so angesetzt war, daß wir Tiere 48 Stunden hungrig ließen; dabei nahmen sie ausnahmslos 10% ihres Gewichts ab. Dann spritzten wir teils Gold, teils Eisenzucker in der üblichen Versuchsanordnung. Wir bringen hier nur ein Eisenzuckerbild, weil dieses im Mikrophotogramm besonders eindrucksvoll herauskam. Grundsätzlich verliefen beide Versuchsreihen aber gleichartig. Weitere Belege müssen leider aus dem oben angeführten Grunde hier unterbleiben.

Man sieht deutlich eine außerordentliche Eisenablagerung beim Hungertier, die wir im wesentlichen nicht darauf beziehen möchten, daß

bei der im Hunger glykogenverarmten Leber der Zuckeranteil des eingespritzten Stoffes sozusagen als Schiene für das Eisen diente, sondern

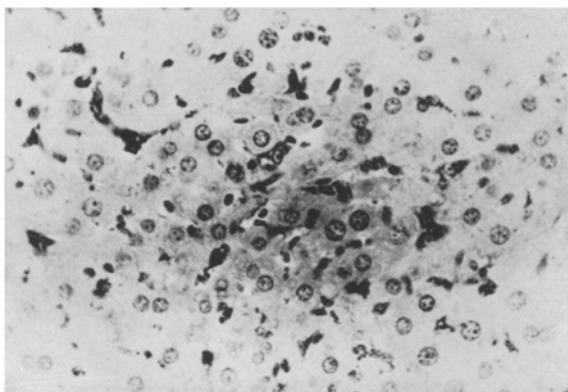


Abb. 22. M 988: 2 Tage gehungert, darauf 0,5 ccm 10% Eisenzucker intravenös. Nach 15 Min. getötet.

wir glauben, aus der starken Überfüllung der Capillaren mit Eisenzucker eine Bestätigung für die bekannte *Blutüberfüllung der Hungerleber* zu finden.

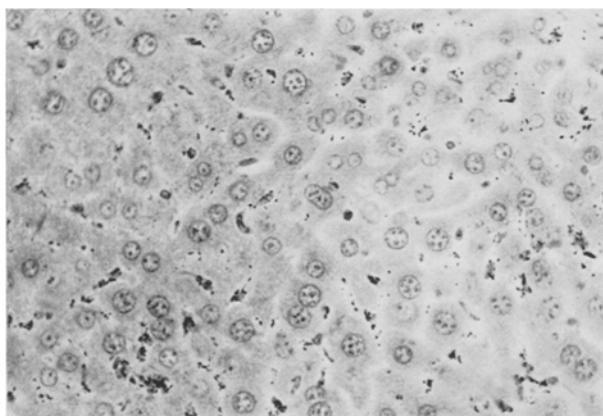


Abb. 23. M 400: 6mal 0,5 ccm 10% Traubenzucker per os, 6 mg Au (!) intravenös. Nach 1 Stunde getötet (vgl. Abb. 4).

Es lag nahe, daraufhin einen mit *Zucker* per os überreichlich ernährten Körper in bezug auf seine Speicherfähigkeit im R.E.-Gebiet der Leber zu untersuchen. Wir wählten zu diesem Zwecke gerade das Gold, und zwar die große Menge, von der wir wußten, daß sie selbst bei gut hemmenden Stoffen die Schranken durchbricht.

Wir finden eine deutliche Hemmung des Speicherungsvorgangs, die sich durch die sehr geringe Ablagerung von Gold ausdrückt.

2. Von der Untersuchung der Hungerleber, die vom Standpunkt der Klinik bereits als funktionell gestört angesehen werden muß, führt die Fragestellung leicht zur Prüfung der Leber in einem Organismus, der durch Alkohol geschädigt ist.

Bei den zahlreichen, vielfach veränderten Untersuchungen erkennen wir die maximale, weit über das normale Speicherungsbild hinausgehende Anhäufung von Metallkörnchen in den Sternzellen und besonders

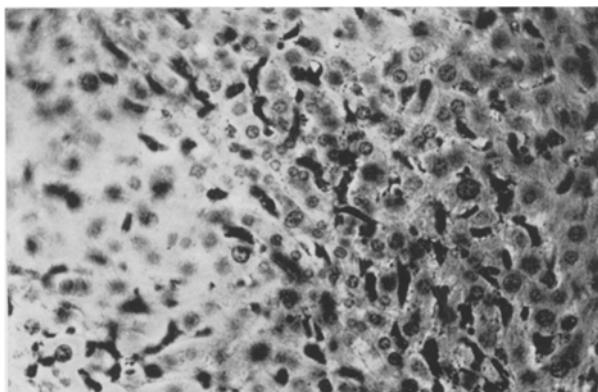


Abb. 24. M 83: 3 Wochen Alkohol per os (0,3 ccm 20% mit Sonde, dazu enthielt das tägliche Trinkwasser 20% Alkohol), 0,6 ccm 1% Au-Lösung intravenös. Nach 1 Stunde getötet.

auch in den Capillaren. Aus ungefärbten Präparaten sieht man besonders deutlich die starke Vascularisierung. Schon nach 3 Tagen Alkoholvorbehandlung kommt die erhöhte Ablagerung zum Ausdruck. Auch hier sieht man bereits die stärkere Vascularisierung.

3. Wir gingen dann dazu über, gröbere Leberveränderungen zu setzen, und zwar mit Hilfe der Arsenvergiftung. Wir bedienten uns zu diesem Zweck der *Dimethyl-pyrrol-arsanilsäure*, *Ehrlichs Ikterogen*, das uns aus früheren Versuchen genau bekannt war (l. c.). Wir spritzten zuerst pro 20 g 1 ccm einer Lösung von 1 : 7 000 subcutan und bei langfristigeren Versuchen wiederholten wir nach 10 Tagen, wenn man annehmen mußte, daß bereits wieder reparative Vorgänge in der Leber einsetzen, die Einspritzung mit einer Lösung von 1 : 10 000. Nach 5—6 Tagen treten Gallenfarbstoffe im Harn auf, die man durch die bekannten Reaktionen entweder in Capillaren oder auf Filtrierpapier leicht nachweisen kann. Dazu bekommen die Tiere starke Gelbsucht, die aber nach 6—8 Tagen bereits wieder langsam abklingt, wenn man nicht frühzeitig geringe Mengen Ikterogen nachspritzt.

Man sieht aus Bildern mit *vorangehender Leberschädigung*, wieviel erheblicher die Speicherung im geschädigten Tier als im Vergleichstier ist (vgl. Abb. 2). Man kann aber auch an den Schnitten mit *vorangegangener Metallkörnchenspeicherung* erkennen, wieviel mehr Gold in der Leber bei nachfolgender Schädigung zurückbleibt. Besonders deutlich erkennt man die Beteiligung des Gefäßapparates bei den vergifteten Tieren.

Wie soll man nun die stärkere Ablagerung in der Leber bei Entartungsvorgängen mit unseren Vorstellungen von der steuernden Rolle

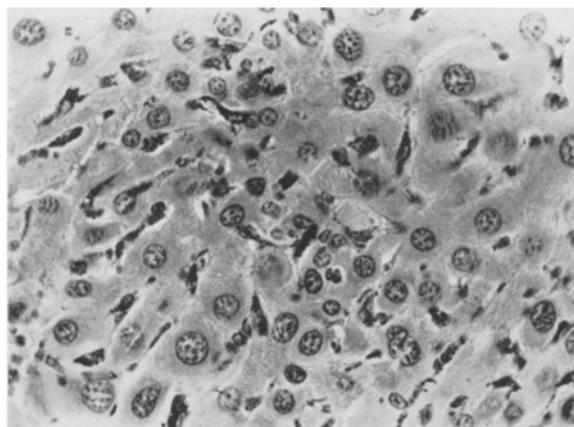


Abb. 25. M 957: 1 ccm Ikterogen 1:7000 subcutan. Nach 2 Tagen ikterisch. Nach 4 Tagen: Gmelin +. Nach 9 Tagen 1,5 mg Au intravenös. Nach 10 Min. getötet.

des Kreislaufs in Einklang bringen? Nach *Rößle* sind bereits vor dem reinen Entartungsvorgang entzündliche Vorgänge von besonderer Bedeutung und *Ricker* bewies, daß vor den pathologisch-anatomisch nachweisbaren Parenchymveränderungen die Strömungsgeschwindigkeit verlangsamt und die Capillaren erweitert sind. Mit diesen Lehren decken sich unsere experimentellen Feststellungen so weitgehend, daß wir trotz mancher noch zu klärender Punkte unseres Materials nicht umhin können anzunehmen, daß die Metallkörnchenspeicherung sonst nach Menge wie Art von der Durchströmung, und zwar von der Geschwindigkeit der Menge und der Zusammensetzung des in der Zeiteinheit durchströmenden Blutes abhängig ist.

Durch diese Untersuchungen gewinnt auch die klinische Methode der Bilirubinbelastung nach *v. Bergmann-Eilbott* ihre Erklärung und experimentelle Stütze. Das Bilirubin verhält sich in bezug auf seine Speicherungsfähigkeit wie das von uns verwandte kolloidale Gold. Die Bilirubinbelastungsprobe ist bereits positiv zu einer Zeit, wo häufig andere Leberfunktionsproben noch völlig im Stich lassen und deckt damit schon frühzeitig Störungen an der Leber auf. Jetzt besitzen

wir eine fortlaufende Kette für die Erklärung und können sagen: Beginnende Erkrankung (latente Hepatopathie) — Durchströmungsveränderung — veränderter Stoff-Wechsel — größere Speicherfähigkeit — Bilirubinretention zu einer Zeit, wo Parenchymsschäden noch nicht sicher festzustellen sind. Ob die Entzündung degenerativer Art oder bakterieller Natur ist, darüber kann man natürlich nichts aussagen. Aber man kann aus einer später wiederholten Belastungsprobe erkennen, ob die „spezifische Durchströmung“ wieder vorhanden ist oder nicht.

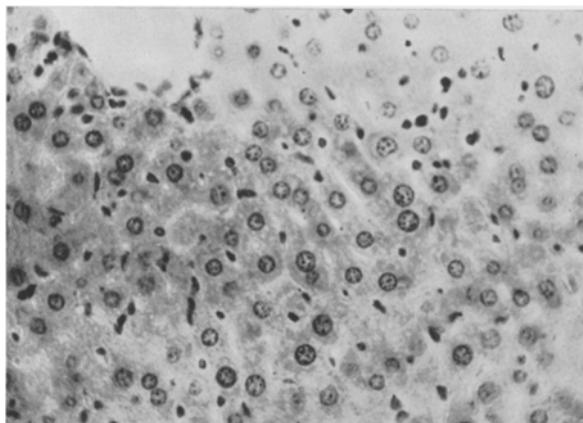


Abb. 26. M 824: 0,3 ccm 1% Au (= 3 mg) intravenös, darauf täglich 0,25 mg Coffein (in 0,1 ccm) subcutan. Nach 21 Tagen getötet.

Um schließlich zu prüfen, ob eine bestehende Metallkörnchenspeicherung unter Bedingungen, die eine nachträgliche Beschleunigung der Durchströmung zur Folge haben, schneller ausgestoßen wird, behandelten wir Tiere nach der Goldeinspritzung täglich mit Coffein. Die folgende Abb. 26 zeigt einen Leberschnitt eines solchen Tieres nach 3wöchiger Coffeinbehandlung. (Aus den oben bereits angeführten äußersten Gründen der Beschränkung in Abbildungen können die Mikrophotogramme der entsprechenden Vergleichstiere hier nicht gezeigt werden.)

Wir sehen, daß dieses Tier nur noch Spuren von Gold enthält. Die klinische Bedeutung dieser Möglichkeit, einen Regenerations- oder Reparationsvorgang, wie man die Fremdkörperabstoßung bezeichnen muß, über einen Eingriff am Kreislauf zu beschleunigen, ist wohl offenbar.

Jetzt dürfen wir vielleicht an der Hand der zahlreichen Bilder, in denen wir stets bei fehlender Speicherung die R.E.-Zellen als „kontrahiert“ beschrieben haben, annehmen, daß dieser sichtbare Zustand der R.E.-Zellen der Ausdruck für ein refraktäres Verhalten gegenüber der Speicherung ist. Ob man freilich diesen Zustand unter der elektro-physikalischen Theorie Schulemanns mit einer Umladung gleichsetzen oder andere

physiko-chemische Erklärungen heranziehen soll, möchten wir unentschieden lassen. Wir stellen lediglich die Erscheinung fest, daß Fehlen

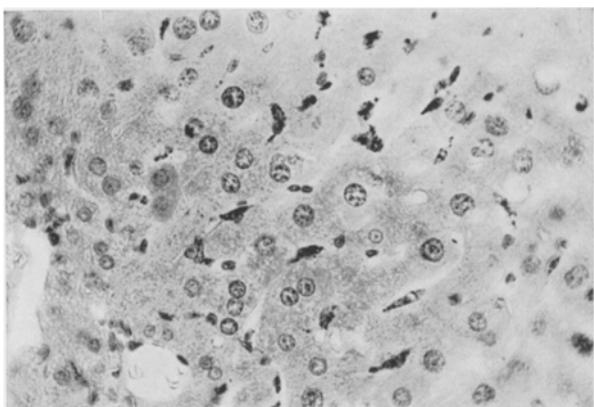


Abb. 27. M 712: 0,6 ccm reines Menschenserum intravenös, 1,5 mg Au intravenös. Nach 10 Min. getötet.

einer Speicherung parallel mit einem R.E.-Zellbild geht, das wie „kontrahiert“ oder „lichtbrechend“ wirkt, während bei vollem Speicherungsvorgang die R.E.-Zellen entfaltet, ja, gelegentlich gequollen aussehen.

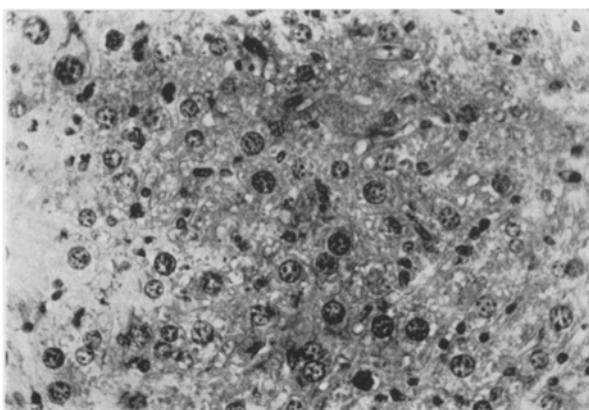


Abb. 28. M 979: Tier 3 Tage lang unter großen Thyroxindosen gehalten (im ganzen 0,6 mg). Gewichtsverlust: 3 g, 1,5 mg Au intravenös. Nach 10 Min. getötet (Vergleich: M 873, Nr. 2).

Wir flechten hier der Übersichtlichkeit halber noch ein Speicherungsbild mit entfalteten Zellen ein, das aus noch nicht abgeschlossenen Versuchen gewonnen wurde, die die Wirkung unspezifischer Reizkörper betreffen (Abb. 27).

Schließlich bringen wir noch ein Bild aus einer Versuchsreihe, bei dem wir eine länger dauernde Strömungsbeschleunigung vor der Metallinjektion durch hohe Thyroxingaben erreichten. Dieser Versuch ist eine Ergänzung zu M 824 (Abb. 26).

Hier sieht man ein ähnliches Bild, wie es M. 824 (Abb. 26) bot. Auch hier die zusammengezogen erscheinenden R.E.-Zellen, bei denen nur die Kerne deutlich erscheinen, die man besonders gut bei Öl-Immersionsbetrachtung erkennt, und kaum Goldablagerung.

Zum Schluß sei, um an einleitende Sätze anzuschließen, noch ein Bild eingefügt, daß die morphologische und funktionelle Einheit eines

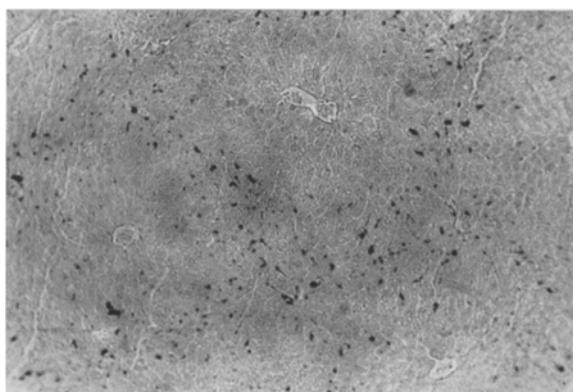


Abb. 29. M 925: 0,5 ccm 10% Eisenzucker intravenös. Darauf täglich 0,1 Histamin (= 0,1 mg) subcutan. Nach 3 Wochen getötet. Läppchendarstellung. Optik: Objektiv Leitz 3, Okular: periplan. 8fach. Berlinerblau-Reaktion ohne Kerngegenfärbung.

ohne weiteres nicht sichtbaren Leberläppchens aufdeckt. Es handelt sich um ein Tier, das 3 Wochen nach der Eisen-Zuckereinspritzung im Rahmen eines nicht hierhergehörigen Versuchs getötet wurde.

Dieses Mikrophotogramm zeigt ein ungefärbtes Präparat, das nur der Berlinerblau-Reaktion unterworfen wurde. Die photographische Aufnahme erfolgte mit schwacher Vergrößerung bei schief auffallendem Licht. Man sieht die Äste der Mittelblutader und erkennt, daß nur noch in den Randgebieten, die zum Versorgungsbereich der V. portae gehören, Eisenablagerungen vorhanden sind (vgl. auch Schwarz). Dieses Bild gestattet uns, den morphologischen Bau eines Leberläppchens, das sonst im lebenden Körper meist nicht darzustellen, ist, an seiner Funktion zu erkennen. Wir können, nicht wie bisher nur am Leichenorgan durch Farbstoffeinspritzung von den beiden Gefäßsystemen her, sondern durch Verfolgung der parenteralen Verdauung im morphologisch sichtbaren Bild das „Hepaton“ als funktionelle und anatomische Einheit sichtbar machen.

C.

Damit kehren wir zum Ausgangspunkt unserer Untersuchungen zurück. Das aktive Mesenchym, der Gefäßbindegewebsapparat, ist nicht als ein Zellverband aufzufassen, der für sich die Aufgabe der Phagocytose besitzt. Es sei gestattet, durch einen „Vergleich aus der Technik“ (*v. Bergmann*) die Bedeutung und die Aufgabe des Gefäßbindegewebsapparates zu charakterisieren:

Setzt man das Blut dem Betriebsstoff einer Maschine gleich, bei der durch einen Automaten die Gesamtmenge des Betriebsstoffs auf gleicher Höhe bleibt, so sind bei derartigen Maschinen Kondenstopfe, Siebe, Regeneratoren und Ventile dazwischengeschaltet, die automatisch je nach Schwankung im Druck, Gefälle und in der Zusammensetzung des Betriebsstoffs dessen Zuführung quantitativ und qualitativ regeln und die Funktionen der einzelnen Maschinenteile erhalten. Dieser Vielfältigkeit der Aufgaben entspricht das aktive Mesenchym im übertragenen Sinne: es ist ein Kondenstopf für den Ablauf der normalen Stoffwechselvorgänge; ein Regenerator, indem es die parenterale Verdauung besorgt; aber auch ein Sieb, das Fremdkörper herausfängt und durch vorsichtige, langsame Wiederabgabe an den Betriebsstoffkreislauf deren Elimination in einem Umfange gestattet, der die Betriebsfähigkeit gewährleistet; es ist schließlich ein Ventil, das sich dem Konzentrationsgefälle anpaßt.

Trotz dieser mannigfaltigen Aufgaben darf man es als *ein System* bezeichnen, weil *eine gemeinsame Regelung* vorhanden ist, *die Regelung durch den Kreislauf*.

Diese Vielheit der Beeinflussungsmöglichkeiten, die sich aus den Aufgaben ergeben, macht es auch verständlich, warum die Frage der Leistung, nur unter der Betrachtungsweise *einer* Bedingung gesehen, nicht zu einer befriedigenden Erklärung führen kann. Trotz der fast verwirrenden Einzelbefunde, die sich teilweise zu widersprechen scheinen, *krystallisiert sich im Überblick die Arbeitsannahme heraus, daß die Durchströmung eines Organes entscheidend für die Ablagerung von Fremdkörpern in ihm ist*. Da aber jene für die einzelnen parenchymatösen Organe verschieden ist, so erklären sich auch die widerspruchsvollen Ergebnisse des Schrifttums über Unterschiede in der Speicherfähigkeit in den verschiedenen Organen. Die fließenden Übergänge der reaktiven Blutüberfüllung nach vorangehender Anämierung erschweren zwar die Deutung der Versuchsergebnisse; das Speicherungsbild wird aber vielleicht gerade deshalb mithelfen können, den Wechsel im Tonus der Gefäße, der Strömungsgeschwindigkeit und der Durchblutung zu bezeugen und Einblicke in pharmakologische Wirksamkeiten zu gewinnen.

Daß man gleichzeitig Organveränderungen, die häufig nur in einer Veränderung der Durchströmung liegen, am Speicherungsbilde erkennen

kann, glauben wir nachgewiesen zu haben. Damit konnten wir an einem Beispiel eine Leistungsstörung vor grob morphologischen Veränderungen sichtbar machen, aber wir konnten auch zeigen, daß man pharmakologisch durch Beeinflussung der Durchströmung die parenterale Verdauung, sichtbar an der schnelleren Ausstoßung aufgenommener Metallkörnchen, beschleunigen kann. Was aber für diese von außen in den Körper gebrachten Fremdkörper gilt, darf man auf die in ihm entstandenen Stoffwechselprodukte, vor allem die Eiweißabbaustoffe, übertragen, so daß wir Fingerzeige für die Behandlung von Erkrankungen gewinnen, die mit einer Überschwemmung speicherförmiger Körper einhergehen.

Schrifttum.

- Adler u. Reimann:* Z. exper. Med. **47**, 617 (1925). — *Aschoff:* Erg. inn. Med. **26**, 1 (1924). — Vorträge über Pathologie. Jena: Gustav Fischer 1925. — *Benda:* Das reticuloendothiale System in der Schwangerschaft. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1927. — *Bergmann, v.:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, S. 1019. — *Bieling u. Isaac:* Z. exper. Med. **25**, 1 (1921); **26**, 251 (1922); **28**, 180 (1922). — *Boerner u. Patzelt:* Klin. Wschr. **1923**, 500. — *Boerner-Patzelt, Gödel u. Standenath:* Das Reticuloendothel. Leipzig: Georg Thieme 1925. — *Cappell:* J. of Path. **32**, 598—707 (1929); **33**, 176—196, 429—452 (1930). — Glasgow med. J. **114**, 209 (1930). — *Cappell, Browning u. Gulbranson:* Zit. n. *Cappell.* — *Dale:* J. of Phys. **41**, 43, **52** (1910—19). — *Eppinger:* Wien. klin. Wschr. **35**, 333 (1922). — *Eppinger u. Stöhr:* Klin. Wschr. **1922**, 1541. — *Feldt u. Schott:* Z. Hyg. **107**, 453 (1927). — *Freund:* Vortrag. Ver. inn. Med., 18. Nov. 1928. Ref. Klin. Wschr. **1929**, 233. — *Frey:* Pflügers Arch. **1919**, 110. — *Gaza, v.:* Klin. Wschr. **1924**, 870. — *Goldmann:* Bruns' Beitr. **64**, 192 (1909). — *Goldner:* Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr. 10. — *Goldzieher:* Verh. dtsch. path. Ges. **24**, 286 (1929). — *Haan, de:* Arch. ges. Physiol. **201**, 393 (1923). — *Hormuth:* Z. exper. Med. **73**, 251 (1930); dort auch frühere Arbeiten. — *Jancsó, v.:* Z. exper. Med. **56**, 135 (1927). Klin. Wschr. **1931**, 537. — *Jungebluth:* Erg. Hyg. **40**, 1—67 (1930). — *Kauermann:* Krankheitsforsch. **2**, H. 5, 372; **2**, H. 6, 448; **3**, H. 4/5, 269. — *Keller:* Kolloidchem. Beih. **28**, 219 (1929). — Erg. Physiol. **1930**, 294. — *Kiyono:* Jena: Gustav Fischer 1924. — *Klopstock:* Klin. Wschr. **1925**, 312. — *Kraus, R.:* Wien. klin. Wschr. **1927**, 1373. — *Kröö u. v. Jancsó:* Z. Hyg. **112**, H. 3, 544 (1931). — *Kuczynski:* Virchows Arch. **239**, 216 (1922). — *Landsberger:* Z. Immun.forsch. **1930**, 385. — *Lepehne:* Med. Klin. **1918**, 15. — Erg. inn. Med. **20**, 221 (1921). — *Lippmann:* Z. Immun.forsch. **24**, 107 (1915). — *Loeffler:* Erg. Path. **24**, 677; Zbl. Path. **20** (1928). — *Lubarsch:* Verh. dtsch. path. Ges. **1921**, 63; **1928**, 357. — *Mautner:* Arch. f. exper. Path. **82**, 116 (1927). — *Meyer:* Z. Hyg. **106**, 587 (1926). — *Möllendorf, v.:* Kolloid-Z. **18**, 81 (1916). — Z. Biol. **1924**, 80, 359. — *Munter:* Arch. f. exper. Path. **109**, 108 (1925). — *Neufeld u. Meyer:* Z. Hyg. **103**, 595 (1924). — *Nissen:* Klin. Wschr. **1922**, 1986. — *Okuneff:* Biochem. Z. **195**, 28 (1928); **226**, 147 (1930). — Zbl. Path. **49**, 323 (1930). — *Paschkis:* Mitt. 1—7. Z. exper. Med. **1926**—**29**. — *Pfeiffer u. Standenath:* Z. exper. Med. **37**, 184 (1923). — *Prigge:* Med. Klin. **1931**, 1000. — *Putter:* Z. Immun.forsch. Orig. **32** (1921). — *Ricker:* Vgl. *Loeffler.* — *Röble:* Schweiz. med. Wschr. **1923**, Nr 46. — In *Henke-Lubarsch*, Bd. 5. Berlin: Julius Springer 1930. — *Rosenthal u. Fischer:* Klin. Wschr. **1922**, 2265. — *Rosenthal u. Freund:* Z. Hyg. **97**, 137 (1923); Z. Immun.forsch. **37**, 48 (1923). — *Rosenthal, Moses u. Petzel:* Z. exper. Med. **1924**, 405. — *Rosenthal u. Spitzer:* Z. Immun.forsch. **1924**, 527. — *Saxl u. Donath:* Wien.

klin. Wschr. **1924**, 635. — *Schilling*: Z. klin. Med. **88**, H. 4/5. — *Schittenhelm*: Handbuch der Krankheiten des Blutes, Bd. 2, S. 493. Berlin: Julius Springer 1925. — *Schmidt*: Arch. f. Hyg. **80**. — *Schulemann*: Biochem. Z. **1917**, 1. — Dtsch. med. Wschr. **1927**, 149. — *Seiffert*: Zbl. Bakter. Orig. **110**, Beih. (1929). — *Seyderhelm u. Lampe*: Z. exper. Med. **30**, 403 (1922). — *Siegmund*: Med. Klin. **1927 I**, Beih. 1. — *Stschedrowitzky*: Z. exper. Med. **1930**, 703. — *Wallgren*: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **6**, 65 (1930). — *Wright*: Ann. Inst. Pasteur **6**, 640 (1931). — *Zinsser*: Arch. int. Med. **16**, 223 (1915).

Nach Abschluß der Korrektur wurden noch folgende wesentlicheren Arbeiten bekannt, die bei der Besprechung nicht berücksichtigt werden konnten: *Bogendörfer*: Immunität, Allergie und Infektionskrankheiten, Bd. 3 IV/VI, S. 133 (1932). — *Dierickx*: Rev. belge Sci. med. **1**, 8 (1929). — *Gerard*: Rev. belge Sci. med. **3**, 3 (1931). — *Podsorow u. Badjul*: Z. exper. Med. **75**, 23 (1931). — *Rosenthal, F. u. K. Zinner*: Z. exper. Med. **82**, 414 (1932).
