

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg  
[Vorstand: Prof. Dr. H. Groll].)

## Über die Autolyse der weißen Blutkörperchen in Pufferlösungen verschiedener H-Ionenkonzentrationen<sup>1</sup>.

Von

Wilhelm Hagemann.

(Eingegangen am 10. Januar 1933.)

„Salze, besonders alkalische von der Konzentration der im Blut enthaltenen, . . . bewirken eine Extraktion der chromatischen Substanz, mit anderen Worten, das Chromatin wird von den abgestorbenen Zellen so wenig festgehalten, daß es diesen auch durch Agentien (Blutserum, Kochsalzlösung) entzogen wird, welche, obwohl sie ihn beständig durchströmen, den lebenden Kern nicht zu affizieren vermögen“ (*Arnheim*).

Nachdem *G. Merkle* und *H. Groll* durch ihre Untersuchungen über Karyolyse haben feststellen können, daß die „Extraktion der chromatischen Substanz“ auf autolytischen Vorgängen, d. h. auf Fermentwirkungen beruht, andererseits die einzelnen Organe in ihrer Autolyse zum Teil verschiedenes Verhalten und weitgehende Abhängigkeit von der herrschenden Reaktion zeigten, erschien es aussichtsreich, daraufhin auch das Verhalten des Blutes, und zwar vor allem des weißen Blutbildes genauer zu untersuchen.

Die anfängliche Fragestellung ging dahin, wie sich die einzelnen Zellen des weißen Blutbildes, genauer ihre Kerne, änderten, der Einwirkung von Pufferlösungen bestimmter H-Ionenkonzentration auf verschieden lange Zeiträume bei 40° im Thermostaten ausgesetzt.

Aus Stammlösungen von m/3 primären und sekundären Phosphatpuffern wurden durch bestimmte, nach Angaben von *Sörensen* errechnete Mischungsverhältnisse Lösungen hergestellt von p<sub>H</sub> 8, 7, 6 und 5. Ihre Werte wurden mit der Gaskette nachgeprüft. Diese Lösungen mischten wir jedesmal mit dem gleichen Volumen Aqua dest., um sie dem Blut möglichst isotonisch zu machen. Ob tatsächlich genaue Isotonie vorhanden war, wurde nicht eingehender nachgeprüft; da jedenfalls die Erythrocyten keine wesentlichen Quellungs- oder Schrumpfungerscheinungen zeigten, wurde diese Verdünnung weiterhin beibehalten. Durch unverdünnte Lösungen war das gesamte Blutbild schon nach kurzer Zeit stark geschrumpft.

Um eine Methode auszuarbeiten, die eine möglichst gleichmäßige und die Zellen wenig schädigende Behandlung wahrscheinlich machte,

<sup>1</sup> Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (D 20).

wurde zunächst an Mäuseblut gearbeitet. In Glasröhrchen mit verdünnter  $p_H$ -Lösung wurde je ein Blutstropfen gegeben und auf bestimmte Zeiträume im Thermostaten bei 40° aufbewahrt. Danach wurden diese Suspensionen in denselben Gläschen 3 Min. lang bei etwa 2000 Umdrehungen zentrifugiert, und von dem Sediment sogleich Deckglasausstriche gemacht. Die Blutkörperchen wurden also vor der Färbung nicht mehr gespült, gleichgültig, welcher H-Ionenkonzentration sie ausgesetzt waren, um möglichst jede mechanische Schädigung fernzuhalten, wogegen sie ja infolge der autolytischen Andauung besonders empfindlich sein mußten. Die sich hier und da, vor allem beim Menschenblut ablagernden Phosphatkristalle lösten sich wieder bei der Färbung oder hinderten beim Mikroskopieren in keiner Weise.

Als Färbemethode bedienten wir uns zunächst der von *Giemsa*. Doch waren nach Einwirkung der verschiedenen  $p_H$ -Lösungen die Farbwirkungen so verschiedenartig, daß eine Vergleichsmöglichkeit zwischen den einzelnen Ausstrichen sehr erschwert war. Hier mochten wohl in der Hauptsache die noch vorhandenen Phosphatpufferreste eine ungünstige Wirkung haben durch Säuerung oder Alkalisierung des bei der Färbung benutzten Aqua dest. Um dem abzuhelpen, gaben wir als Verdünnungsflüssigkeit ebenfalls einen Phosphatpuffer von  $p_H$  7,2 nach den Angaben von *Weise*.

Aber auch damit erschien die Färbung noch nicht gleichmäßig genug und von äußeren Umständen zu abhängig. Daher wurde schließlich die kombinierte *May-Grünwald-Giemsa*-Färbung nach *Pappenheim* benutzt, die befriedigende Resultate lieferte.

Es wurde zwar darauf geachtet, möglichst keimfrei zu arbeiten, doch sind wir uns bewußt, daß eine bakterielle Einwirkung besonders nach längeren Zeiten keineswegs sicher auszuschließen ist, ja nach 24 und 48 Std. pflegte sie sich meist erheblich bemerkbar zu machen. Andererseits traten eindeutige und vielfach weit vorgeschrittene Verdauungsbilder schon so frühzeitig auf, daß praktisch der Einfluß von Mikroorganismen keine Bedeutung hatte.

Wir beschränkten unsere Beobachtung auf die voll ausgereiften neutrophilen Leukocyten und die Lymphocyten, da andere Zellformen häufig nicht gefunden oder sicher identifiziert werden konnten, und zwar nach dem Vorbild der Untersuchungen an Organschnitten vor allem auf die Kerne. Um die Veränderungen möglichst objektiv zu beurteilen, wurden die einzelnen Präparate mehrmals eingehend durchgesehen und immer wieder miteinander verglichen.

In den ersten Versuchsreihen wurde das Blut nach dem Vorbild der Untersuchungen an Organschnitten 10—24 Std. den einzelnen Lösungen im Thermostaten ausgesetzt, vor allem auch durch Feststellungen *K. Walchers* in seinen Studien über Leichenfäulnis angeregt: „Die Gliazellen mit ihrem Kern gehören mit den Leukocyten zu den Zellen des

menschlichen Körpers, die der Autolyse am längsten widerstehen, sie überdauern in der Leiche die meisten Zellen und Kerne wohl aller sonstigen Substanzen."

Doch nach so langen Zeiträumen war das gesamte Blutbild meist derart verwaschen und ausgelaugt, daß kaum einzelne wenige Zellformen erkannt werden konnten, sofern überhaupt noch welche vorhanden waren.

Tabelle 1.

		Stunden													
		$\frac{1}{4}$		$\frac{1}{2}$		$\frac{3}{4}$		1		$1\frac{1}{4}$		$1\frac{1}{2}$		2	
		Leu.	Lym.	Leu.	Lym.	Leu.	Lym.	Leu.	Lym.	Leu.	Lym.	Leu.	Lym.	Leu.	Lym.
pH 8		+	++	+	++	+-	+	+-	+	+-	+	+-	+	---	---
pH 7		+	++	+	++	+-	++	+-	++	+-	+	+-	++	---	+-
pH 6		++	++	++	++	+	++	+-	++	+-	++	+-	++	---	+
pH 5		+	+	+	+	+	+	+-	++	+-	+	+-	+	+-	+-

++ Kerne unverändert, + Kerne wenig angegriffen, +- Kerne teilweise stärker angegriffen, - Kerne sämtlich stark angegriffen, --- Kerne zum Teil vollkommen aufgelöst.

Zusammenfassend kann als Ergebnis der Untersuchungen gesagt werden: Wie bei allen bisherigen Versuchen an Organschnitten, wurden auch beim Blut die stärksten Veränderungen im alkalischen Bereich bei pH 8 gefunden; sie nahmen langsam ohne starre Grenze zum sauren Bereich hin ab; häufig glichen sich die Befunde von pH 8 und 7 vollständig.

Die Leukocytenkerne zeigten sich zunächst vielfach etwas gequollen, die Chromatinsubstanz wurde undeutlich; schließlich wurden die Kernkonturen immer unregelmäßiger und unscharf, die Kernsubstanzen zerflossen diffus ins Protoplasma. Zum Teil sah man in den Kernen nur noch zarte, unregelmäßige Gerüstfasern, während das übrige Kernplasma vollständig zerflossen, ausgelaugt war. Am wenigsten und spätesten angegriffen zeigten sich die Präparate bei pH 6. Die Erythrocyten waren lange sehr gut erhalten, leuchtend rot gefärbt; später ging die Färbung allmählich ins Rötlich-Violette über. Im Gegensatz dazu waren sie bei pH 8 und 7 schon zu Anfang meist nur noch schwach gefärbt und vor allem, wenn sie dichter beieinander lagen, häufig stark ineinandergeflossen. Einzeln liegende waren dabei noch gut erhalten.

Die Leukocytenkerne bei pH 6 zeigten im Durchschnitt ebenfalls noch den „fädigen“, zerfließlichen Verdauungstyp, doch bei einzelnen war schon deutlich ein mehr scholliger, gerinnungsartiger Zerfall zu erkennen, der bei pH 5 die Regel war.

Schon nach  $\frac{1}{2}$  Std. machten hier die Zellen einen geschrumpften, koagulierten Eindruck. Die Kerne nahmen vielfach ein homogen-hyperchromes Aussehen an unter Schwund jeglicher Kernstruktur mit immer stärker werdender Pyknose. Dieser Zustand hielt lange unverändert an, bis allmählich auch die Färbbarkeit nach etwa 1 Std. abnahm und die Zellen ein mehr ausgelaugtes Aussehen annahmen, bis schließlich nur noch wenige zarte Stromareste übrigblieben.

Im Gegensatz zu den Leukocyten bewiesen die Lymphocyten eine stärkere Resistenz. Außerdem waren die morphologischen Veränderungen weniger mannigfaltig und machten einen von der einwirkenden H-Ionenkonzentration viel unabhängigeren Eindruck. Zwar waren ihre Kernsubstanzen schon in den unvorbehandelten Kontrollpräparaten, zum Teil ziemlich homogen blau gefärbt, ohne

nähere Strukturen erkennen zu lassen. Ferner waren die schmalen Protoplasmasäume häufig genug nicht sichtbar, doch ließen die angedauten Kerne meist ganz typisch eine homogene Pyknose mit deutlicher Blaufärbung und scharfen, oft buckeligen oder zerrissenen Konturen erkennen. Später trat an einzelnen Stellen das Kernplasma über die Zellmembran hinaus in fädigen Zügen, die Färbungsintensität nahm an Deutlichkeit ab, wobei man dann öfter ein größeres Kerngerüst zu sehen bekam. Der Protoplasmasaum war meist nicht zu erkennen, ob durchsetzt von chromatischen Kernsubstanzen oder verdaut, ließ sich nicht entscheiden; häufig auch sah er zerklüftet, angenagt aus. Bei  $p_H$  5 zeigte er oft eine deutlich rote Färbung, abgesehen von der Gesamtschrumpfung und der erheblich verstärkten Kernpyknose. Über die zeitlichen Veränderungen gibt die Tabelle Auskunft (Tabelle 1).

Auch auf die Erythrocyten waren die Einwirkungen der sauren Lösungen ganz charakteristisch. Zum großen Teil wurden sie schon bald von homogenen, deutlich rötlichen Höfen umgeben, die auf einen Austritt von Hämoglobin hindeuteten. Eine Stechapfelform war dabei keineswegs ausgeprägt. Ihre Färbung ging immer mehr von rot zu blau über, und nach 2 Std. waren bei den meisten nur noch die ausgelaugten Schatten sichtbar. Auch die  $p_H$ -Lösungen mit der Blutkörperchenaufschwemmung zeigten schon nach ganz kurzer Zeit eine bräunliche Verfärbung, die vorher trübe Suspension wurde „lackartig“. Näheres darüber soll später erörtert werden, da beim Menschenblut ganz ähnliche Erscheinungen auftraten, die Anlaß zu näheren Untersuchungen gaben.

Nach den Versuchen über das Verhalten von Leukocyten und Lymphocyten des Mäuseblutes wurde die gleiche Methode zur Untersuchung auch des menschlichen Blutes angewandt. Zugleich aber dehnten wir unsere Beobachtungen auch auf die übrigen Zellen des weißen Systems aus, vor allem auf die Jugendformen. Ferner interessierte die Frage, ob sich die einzelnen Zellformen bei bestimmten Krankheiten anders verhielten als bei gesunden, oder, ob irgendwie ein grundsätzlicher Unterschied bestand im Verhalten der lymphatischen und myeloischen Reihe, der sich ja besonders deutlich dann bei den beiden Leukämiearten darstellen mußte. Außerdem war bei den vorbergehenden Versuchen fast ausschließlich die Autolyse der Kerne allein beobachtet worden, doch angeregt durch die Arbeiten von *Purrisius*, *Schlopsnies* und *Zeller* aus der Tübinger Klinik, wurde von jetzt an das Protoplasma ebenso berücksichtigt und bewertet. Diese stellten nämlich in ihren Untersuchungen „Über die Absterbevorgänge an den weißen Blutkörperchen in vitro“ fest, daß zugleich mit den Kernveränderungen ganz charakteristische Protoplasmaänderungen einhergingen, oder das Protoplasma allein Bilder zeige, die zur Beurteilung des Gesamtbildes der autolytischen Reihenfolge wichtig waren, ja, die vielleicht auch zur grundsätzlichen Unterscheidung des myeloischen vom lymphatischen System herangezogen werden konnten.

Die Frage, die sich diese Autoren vorlegten, ist im wesentlichen dieselbe, die auch uns beschäftigte. Nur daß sie sich einer wesentlich anderen Arbeitsmethode bedienten. Hierzu mögen sie selbst sprechen: „Es wurde gesunden Menschen Blut aus der gestauten Vene entnommen und in der üblichen Weise teils mit Hirudin, teils mit Natrium-Citratlösung versetzt.

teils mit Glaskugeln geschüttelt, um die Gerinnung zu verhindern. Die mit Blut beschickten Spitzgläschen wurden teils im Brutschrank in der feuchten Kammer, teils im Laboratorium bei Zimmertemperatur ohne weitere Manipulationen aufbewahrt. Alle paar Stunden wurden dann unter Wahrung der Asepsis Deckglasabstriche aus den Spitzgläschen entnommen und mit May-Grünwald-Giemsa gefärbt.“

Daraus ist ersichtlich, daß sich beide Untersuchungsergebnisse nur bedingt miteinander vergleichen lassen und die zum Teil auftretenden Abweichungen unter Umständen aus der verschiedenen Versuchsanordnung zu erklären sind.

Das zu untersuchende Blut wurde durch Punktion einer Armvene entnommen und sogleich tropfenweise, genau wie beim Mäuseblut, den verschiedenen  $p_H$ -Lösungen zugesetzt. Im Verlauf der Versuche mußten wir die Erfahrung machen, daß sämtliche Zellen nach der Behandlung sehr empfindlich waren gegen mechanische Einflüsse. Das gesamte Blutbild zeigte sich vielfach verschwommen, ineinandergeflossen, wenn etwa der Ausstrich zu dick wurde, während bei ganz dünnen Ausstrichen die einzelnen Formen tadellos erhalten blieben. Vielleicht mochten manchmal auftretende Unstimmigkeiten darin mit ihre Ursache haben, was nochmalige Kontrollpräparate zu bestätigen schienen. Außerdem gewöhnten wir uns später an, für jedes Blutbild zwei Ausstriche anzufertigen, da es oft genug auf dem einen Präparat nicht gelang, bestimmte Zellformen zu finden, die nach den bisherigen Befunden vorhanden sein mußten.

Die ersten Versuchsreihen stammten von einem 23- und einem 24jährigen gesunden Manne, deren Blutbild und Senkung vollkommen normal waren.

Tabelle 2. Leukocyten.

	Stunden													
	$\frac{1}{2}$		1		2		4		6		7		24	
	K.	Pl.	K.	Pl.	K.	Pl.	K.	Pl.	K.	Pl.	K.	Pl.	K.	Pl.
$p_H$ 8	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
$p_H$ 7	+-	---	+-	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
$p_H$ 6	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	---	---	---	---	---	---
$p_H$ 5	++	++	+	+-	+	+-	---	---	+	+-	+	+-	+	+-

Überraschend war, wie die Tabelle 2 zeigt, der außerordentlich starke und frühzeitige Zerfall der Leukocyten bei  $p_H$  8. Kein einziger war etwas näher, also mit ungefähr erhaltener Zellform zu differenzieren. An zahlreichen Stellen waren Trümmer als schwach hellblau-rötliche, diffus zerflossene Flecke zum Teil mit unregelmäßig verteilten, lange deutlich roten Granulis zu erkennen. Dieser auffallende Befund gab Veranlassung zu weiteren Versuchen, und zwar wurden diesmal Präparate in  $\frac{1}{4}$ stündigen Abständen untersucht. Dabei zeigten die Leukocyten schon gleich zu Anfang stärkste Veränderungen an Kern und Protoplasma. Beide waren zum größten Teil diffus zerflossen mit zahlreicher Vakuolenbildung.

Bei  $p_H$  7 änderte sich das Bild insofern, als hier noch nach Istündigem Aufenthalt im Thermostaten bei einem Teil der Leukocyten die Kernform deutlich abzugrenzen war, wenn auch die Konturen bei vielen unscharf, deformiert oder zerflossen waren. Das Protoplasma wurde bei der Mehrzahl schon bald vollständig verdaut, fädig zerrissen oder mit Vakuolen durchsetzt. Nach etwa 4 Std. hatte man den Eindruck, als ob das teilweise stark ausgelaugte Kernstroma zu einzelnen, gequollenen Schollen zerfallen sei mit herabgesetzter Färbbarkeit. Vom Protoplasma war meist nichts mehr vorhanden, bei einigen zeigte es noch deutliche Vakuolenbildung mit teilweise erhaltenen Granulis. Schließlich zerflossen auch die zarten Kernschollen immer mehr, und nach 7, erst recht nach 24 Std. war nur noch eine ganz geringe Anzahl von Leukocyten vorhanden, und auch diese nur noch als schwach bläuliche, meist vollkommen diffus zerflossene homogene Flecken zu sehen, wie sie hier und da schon nach  $1/2$ —1 Std. aufgetreten waren.

Bei fast sämtlichen Präparaten von  $p_H$  8 und 7 fielen außerdem häufig gleichmäßig runde, wie ausgestanzte Vakuolen in den Erythrocyten auf, die mit längerer Einwirkungszeit immer zahlreicher wurden. Ihre Ursache vermochten wir uns nicht sicher zu erklären. Zunächst wurde ein Einfluß der Phosphatkristalle vermutet, die sich beim Trocknen evtl. auf die Erythrocyten abgelagert hatten und bei der Färbung wieder in Lösung gegangen waren; damit ist aber ein fast ausschließliches Auftreten dieser Vakuolen bei  $p_H$  7 und vor allem  $p_H$  8 ungeklärt, da die Kristallbildung sich auch bei den übrigen  $p_H$ -Werten feststellen ließ. Vielleicht ist hier ebenfalls eine proteolytische Einwirkung durch Leukocytenfermente anzunehmen, die ja gerade bei  $p_H$  8 und 7 durch den außerordentlich schnellen Untergang der Zellen in größerer Menge frei und wirksam wurden, zumal auch die Lymphocyten schneller aufgelöst wurden. Rötliche Verfärbung der  $p_H$ -Lösung nach dem Zentrifugieren als Folge eingetretener Hämolyse konnte nicht festgestellt werden.

$p_H$  6 zeigte durchschnittlich eine auffallend starke Färbung der einzelnen Zellen; die Erythrocyten nahmen eine fast braunrote Farbe an. Die Leukocyten wiesen teilweise dasselbe Bild wie bei  $p_H$  7; im ganzen waren ihre Konturen jedoch deutlicher und schärfer gezeichnet. Das Protoplasma ließ sich nicht bei allen sicher erkennen, wie auch verhältnismäßig wenig Granula und nirgends Vakuolenbildungen deutlich waren. Manchmal hatte man den Eindruck, daß die Stabkernigen gegenüber den Segmentkernigen besser erhalten seien, während letztere auch im Kern zum Teil wenigstens doch ziemlich zerflossen aussahen. Nach etwa 4 Std. machte sich eine Schrumpfung des gesamten Blutbildes bemerkbar, das Protoplasma nahm eine mehr rötliche Farbe an, die Kerne zeigten neben einem fädigen Auseinanderfließen vielfach ein pyknotisch-scholliges Zusammentreten des ausgelaugten Stromas. Nach 6 Std. waren fast sämtliche Kerne erheblich angedaut, ohne vielfach die ursprüngliche Form noch einigermaßen erkennen zu lassen. Das Protoplasma war ebenfalls zerflossen und zeigte keine scharfe Begrenzung mehr, während Granula öfter zu erkennen waren.

Bei  $p_H$  5 trat dieselbe auffällige Veränderung wieder hervor, die auch bei den Versuchen am Mäuseblut hatte festgestellt werden müssen. Damals waren die Blutsuspensionen bei der gewählten Verdünnung der Phosphatpufferlösung mit der gleichen Menge Aqua dest. schon bald durchsichtig braun, „lackfarben“ geworden, Die Stromareste der Erythrocyten hatten sich zusammengeballt zu einem lockeren, bräunlichen Bodensatz. Im Ausstrich waren nach 2 Std. zumeist nur noch Erythrocytenschatten vorhanden gewesen, während das weiße Blutbild in seiner Gesamtheit hochgradig geschrumpft, geronnen aussah.

Beim menschlichen Blut begannen sich die beschriebenen Bilder etwa nach 5—7 Std. bemerkbar zu machen: häufig starke Dellenbildung mit rötlich gefärbten Höfen um die Erythrocyten, die stark zu schrumpfen angingen. Eine allmähliche Bräunung der Lösung, ohne mikroskopische Veränderungen, trat dagegen schon

früher, zwischen 4 und 5 Std. auf. Um eine Hypo- oder auch Hypertonie auszuschließen, wurden Verdünnungen mit zwei Teilen Stammlösung auf ein Teil  $H_2O$  versucht und umgekehrt, sowie unverdünnte  $p_H$ -Lösung, doch immer traten — zwar mit zeitlichen Unterschieden — dieselben Veränderungen auf. Bei Aufenthalt in reiner hypertonischer NaCl-Lösung entwickelte sich zwar eine starke Schrumpfung, jegliche Verfärbung blieb dagegen aus, die bei Zugabe von Phosphatpuffern wieder prompt einsetzte. Es ist wohl sicher, daß man hierin eine reine Säurewirkung zu erblicken hat. Eine Bestätigung wurde bei Durchsicht der Literatur in den Untersuchungen von Bloch und Oelsner an menschlichen roten Blutkörperchen gefunden.

Ähnliche Erscheinungen waren auch bei  $p_H$  6 zwischen 24 und 48 Std. aufgetreten und auffallenderweise auch bei  $p_H$  8, während  $p_H$  7 unverändert blieb. Man wird hier einen der Säurewirkung analogen Einfluß der Basen annehmen müssen, deren hämolysierende Wirkung vor allem bei höheren  $p_H$ -Werten bekannt ist.

Die Leukocyten zeigten in diesem sauren Bereich nach 1 Std. nur geringfügige Veränderungen am Kern; die Konturen waren hier und da etwas zerflossen und unscharf; das Protoplasma, häufig deutlich rötlich gefärbt mit nicht immer erkennbaren Granulis, war mehrfach angefressen oder fädig zerrissen. Nach 6 Std. machte sich mehr die allgemeine Schrumpfung geltend, die Kerne zerfielen hier und da kleinschollig, auch das Protoplasma oder seine Reste koagulierten stärker, Granula waren kaum sichtbar. Schließlich nach 24 Std. schien der Höhepunkt der Säurewirkung erreicht. Von den Erythrocyten waren vielfach nur noch die zarten Grenzmembranen sichtbar, Leukocyten und Lymphocyten waren oft nur schwer voneinander zu trennen infolge der starken Schrumpfung und Kernpyknose mit stärker Farbtingierung, ähnlich den Bildern beim Mäuseblut.

Wie schon bei den Untersuchungen am Mäuseblut die viel längere Lebensdauer der Lymphocyten gegenüber den Leukocyten aufgefallen war, trat sie auch jetzt beim Menschenblut wieder ganz auffällig in Erscheinung. Parrisius und Zeller fanden erst nach 50—60 Std. die ersten Zerfallserscheinungen und sahen noch nach 170 Std. völlig unveränderte Lymphocyten. Auch Bodon bezeichnet sie neben den Erythrocyten als die widerstandsfähigsten Blutzellen. Im Gegensatz dazu steht K. Walcher, der gegenüber den Leukocyten keine größere Lebensdauer feststellen konnte.

Tabelle 3. Lymphocyten.

	Stunden						
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6	7	24
$p_H$ 8	++	++	+-	+	+-	+-	---
$p_H$ 7	++	+	+	+-	+	+	+-
$p_H$ 6	++	++	++	++	++	+	+
$p_H$ 5	++	++	++	++	++	++	+

Allgemein ist zu sagen, daß die ersten und hauptsächlichsten Veränderungen sich am Kern zeigten und im Vergleich zu den Granulocyten viel weniger mannigfaltig und eingreifend waren. Erst etwa nach 5—6 Std. ließen sich bei  $p_H$  8 wesentliche Schädigungen erkennen, während sich früher zwar auch hier und da Formveränderungen, etwa pseudopodienartige Gebilde zeigten, die jedoch häufiger den Verdacht einer mechanischen Schädigung erweckten. Nach 24 Std. war ein Großteil nur noch andeutungsweise erhalten, ungeschädigte wurden eigentlich kaum

noch gefunden. Bei  $p_H$  7 hingegen waren mehrere noch sehr gut erhalten, und bei  $p_H$  6 und 5 nahm ihre Zahl noch weiter zu, abgesehen von der sich jetzt stark geltend machenden, durch Säureeinwirkung bedingten Gerinnung und Schrumpfung, wobei aber kaum erhebliche Zerfallserscheinungen deutlich wurden.

Die Verdauung der Lymphocyten äußerte sich morphologisch in einer Quellung des Chromatins mit vielfach hyperchromer Homogenisierung des gesamten Kerns, so daß keinerlei Struktur mehr erkennbar war. Erst nach 24 Std. zerflossen sie im alkalischen Bereich zum Teil diffus, wobei in einigen Zellen noch die vergrößerten Chromatinstrukturen sichtbar blieben; oder aber sie zeigten derartig gleichartige Deformitäten; daß diese als Ausdruck der Verdauung und nicht allein als Kunstprodukte beim Ausstreichen angesehen werden mußten. Ausgesprochene Karyorhexis mit „Zertrümmerung des Kerns und Ausstoßung einzelner Teile“, wie sie *Parrisius* im Spätstadium beobachtete, wurde innerhalb der gewählten Zeiträume fast nie gefunden, auch im sauren Bereich nicht, wo von eigentlicher Verdauung sogar nach längerer Einwirkungszeit nicht gesprochen werden konnte. Lediglich eine langsam stärker werdende Gerinnung und Schrumpfung waren hier charakteristisch.

Was die eosinophilen Leukocyten anbetrifft, so fanden *Parrisius* und *Zeller* sie noch nach 60 Std. tadellos erhalten, „ohne irgendwelche Degeneration“. Später sahen sie keine mehr, was sie sich hauptsächlich durch rein mechanische Momente bedingt erklärten. Bei unseren Versuchen wurden die ersten Veränderungen etwa nach 1–2 Std. beobachtet, und zwar war der Kern diffus zerflossen, hatte keinerlei Gestalt mehr und zeigte homogene, hellblaue Färbung. Die eosinophilen Granula dagegen waren sehr deutlich erhalten, vielfach unter Wahrung der normalen Protoplasmaabgrenzung. Bei  $p_H$  5 zerfiel der Kern mehr schollig. Noch nach 6 Std. konnten selbst bei  $p_H$  7 deutlich gefärbte Granula gefunden werden, wenn auch die Protoplasmakonturen meist unscharf, zerflossen waren. Diese verhältnismäßig große Resistenz der Eosinophilen gegenüber der Autolyse im Vergleich zu den Neutrophilen ist nicht verwunderlich, zumal sie nach den Untersuchungen von *Müller* und *Jockmann* keine proteolytischen Fermente besitzen, wie die Formen der myeloischen Reihe, was andererseits jedoch wieder merkwürdig ist, „da man ja den eosinophilen Leukocyten bei dem Abbau körperfremden Eiweißes wichtige Funktionen zuspricht“ (*Parrisius*).

Den Leukocyten ähnliches Verhalten zeigten die Monocyten. Allerdings scheinen sie im alkalischen Bereich noch schneller zugrunde zu gehen unter Bildung feinsten Vakuolen. Abgesehen davon, daß nicht auf allen Präparaten Monocyten zu finden waren, gelang es nur selten in den gewählten Abständen, diese bei  $p_H$  8 oder auch 7 sicher darzustellen. Es wurden wohl häufiger ziemlich diffus zerflossene, evtl. vakuolige Flächen gefunden, die aber meist nicht näher zu identifizieren waren und ebenso sehr für Leukocytenreste gehalten werden konnten. Am besten gelang ihre Darstellung im sauren Bereich, wo sie den Leukocyten ganz ähnliches Verhalten zeigten. Wegen der geringen Anzahl wäre eine sichere Beurteilung und genaue zeitliche Verfolgung nicht möglich.

*Zusammenfassung.* Bei  $p_H$  8 setzte schon frühzeitig hochgradigste Verdauung der Leukocyten ein mit fädig, zerfließlichem Typus oder auch mit Vakuolenbildung im Protoplasma, die bereits nach  $\frac{1}{2}$  Std. ihren Höhepunkt erreicht hatte. Bei der überstürzten Schnelligkeit des allgemeinen Zerfalls konnte kein wesentlicher Unterschied in der Resistenz von Kern und Protoplasma festgestellt werden. Granula waren länger erhalten, die übrigens bei Mäuseblut niemals hatten festgestellt werden können. Die Lymphocyten bewiesen demgegenüber eine bedeutend



stärkere Resistenz, noch nach 7 Std. waren zahlreiche unverändert erhalten, nach 24 Std. jedoch zerflossen auch sie hochgradig oder wurden als zartes, ausgelaugtes Stroma immer undeutlicher. Ihre Verdauung äußert sich in einer pyknotischen Homogenisierung und Aufquellung des Kerns mit Sprossung und schließlicher Karyolyse.

pH 7 zeigte morphologisch ganz ähnliche Bilder, nur in einem geordneteren, zeitlich längerem Ablauf. Die hochgradige Autolyse von pH 8 war erst nach etwa 5 Std. erreicht. Deutlich war im ganzen eine schnellere Verdauung des Protoplasmas zu erkennen, vielfach gekennzeichnet durch fädiges Zerfließen oder Vakuolisierung. Tatsächlich eingreifende Schädigungen der Lymphocyten ließen sich erst nach 24 Std. feststellen.

Bei pH 6 waren die Zellen noch länger erhalten und ebenfalls im allgemeinen dem Verdauungstyp einer „Lysis“ unterworfen, wenn sich auch hier und da vor allem nach längeren Einwirkungszeiten Schollenbildungen zu zeigen begannen, was bei:

pH 5 nach längerem auffällig gutem Erhaltensein charakteristisch war, bis nach 24 Std. der Höhepunkt der Koagulation und Pyknose mit stärkster Farbtingierung erreicht wurde. Bei den Erythrocyten trat Hämolyse ein, die als Säurewirkung zu erklären ist.

Die Granula der Eosinophilen bewiesen eine große Resistenz der Autolyse gegenüber, auch im alkalischen Bereich, während Protoplasma und noch schneller die Kerne erheblich früher verdaut wurden.

Die Monocyten zeigten sich zeitlich, soweit verfolgbar, den Leukocyten ungefähr gleichwertig, bei pH 8 allerdings vielfach empfindlicher.

*Parrisius* und *Zeller* fanden nun als Untersuchungsergebnis am gesunden Blut zunächst „Zerfallserscheinungen in Gestalt vakuoliger Degeneration des Protoplasmas und später auch des Kerns an den neutrophilen Leukocyten. Diese Vakuolen im Protoplasma traten bereits in der 12. Std. auf. Nach der 70. Std. findet man nur mehr stark lädierte Leukocytenrümpfe“.

Ebenfalls *Bodon* stellte zuerst die Plasmaveränderungen fest; er untersuchte die Nekrobiose, indem er Blut in feinen Capillaren thrombosiert oder mit *Natr. citric.* versetzt aufbewahrte: „Der Protoplasmazerfall beginnt verhältnismäßig früh, worüber wir uns eigentlich nicht sehr wundern können, findet man doch selbst im gesunden Blute gelegentlich Leukocyten mit beginnender Plasmolyse. In dem aus 1½stündigem Sedimente zubereiteten Präparate bildet die Plasmolyse der Leukocyten schon einen häufigen Befund. Die Plasmolyse der Leukocyten findet zunächst Ausdruck in einer Unebenheit des Zellrandes, welcher stellenweise eingebuchtet, stellenweise aufgefasert erscheint. Später wird das Protoplasma vakuolisiert, es wird rissig, löst sich in Fetzen ab, so daß man im vorgeschrittenen Stadium nur mehr einzelne Protoplasmafetzen um den Kern sieht, ja sogar erscheint der Kern ganz entblößt.“

Morphologisch nennt auch *v. Philipsborn* in seinen Untersuchungen über die Leukocytennekrobiose im Quarzdeckglaspräparat zuerst „die vakuoläre Degeneration“ des Protoplasmas, daneben aber zugleich „Körnchenverklumpung“ und „Körnchenschwund“, die im allgemeinen zwar später, aber hier und da auch schon innerhalb der ersten 3 Std. eintraten.

Diese Befunde stimmen nicht ganz mit unseren Untersuchungsergebnissen überein. Zwar nähern sich die zeitlichen Begrenzungen der beiden letzten Autoren etwas mehr den unsrigen, doch bleibt immerhin noch ein erheblicher Unterschied vorhanden, vor allem gegenüber der Verdauung bei  $p_H$  8. Vielleicht mochten die verschiedenen Temperaturen zur Aufbewahrung des Blutes eine erhebliche Bedeutung haben, doch teilt *Parrisius* kein unterschiedliches Verhalten mit, obwohl er einen Teil auch im Brutschrank in der feuchten Kammer aufbewahrte, einen Teil dagegen bei Zimmertemperatur; *v. Philipsborn* allerdings arbeitete von vornherein mit einer gleichbleibenden Temperatur von 37°. Dies konnte also nicht der Grund sein, wenigstens nicht primär. Dagegen erscheint uns folgende Tatsache wichtig:

Sämtliche Autoren beobachteten die Veränderungen an Blutzellen, die sie im Plasma oder Serum zur Aufbewahrung ließen. Hier scheint in der Hauptsache die Erklärung zu liegen. Wir stützen uns dabei auf die experimentellen Untersuchungen von *Erben*, *Müller* und *Jochmann* über proteolytische Fermentwirkung der Leukocyten. Sie stellten eine stark verdauende Einwirkung unter anderem von sterilem Eiter und besonders auch leukämischem Blut auf *Löffler*-Serumplatten fest, allerdings erst nach einer Erwärmung auf 50—60°. Experimentell konnten sie nun klarlegen, daß:

1. im leukämischen, wie auch im normalen menschlichen Plasma und Serum starke Hemmungsfaktoren gegen die Autolyse der Leukocyten sich befinden;

2. die Einleitung der Autolyse gebunden ist an eine Schädigung des Zellkörpers, was die Verfasser eben durch Erwärmen auf 50—60° erzielten, während bei Temperaturen über 75° jegliche Wirkung ausblieb, eine Zerstörung des Fermentes eingetreten war. Im übrigen fanden diese Ergebnisse durch ähnliche, unabhängige Untersuchungen von *Stern* und *Eppenstein* ihre Bestätigung.

Auf unsere Beobachtungen angewandt, kann wohl als Erklärung des zeitlich unterschiedlichen Ablaufs angeführt werden:

1. fällt bei unserer Versuchsanordnung die „Plasmahemmung“ fort, mag sie nun den Charakter eines „Antifermentes“ besitzen, oder sonst irgendeinen Faktor darstellen;

2. ist die Möglichkeit einer Schädigung der Blutzellen durch Aufschwemmung in, wenn auch isotonischen Salzlösungen viel eher gegeben, als bei Verweilen in ihrem Plasma oder Serum, ganz besonders natürlich

bei den der physiologischen H-Ionenkonzentration nicht entsprechenden Werten:

3. bedeutet nunmehr, nachdem überhaupt erst durch vorhergegangene Schädigung der Zellen die Voraussetzung zum Freiwerden der Fermente gegeben war, der Aufenthalt in einer Temperatur von 40° ein Optimum für die Autolyse.

Die von den verschiedenen Untersuchern beschriebenen morphologischen Veränderungen der einzelnen Zellgruppen konnten auch in unseren Präparaten festgestellt werden, lediglich in ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge traten Abweichungen auf, vor allem abhängig von der benutzten H-Ionenkonzentration. Wenn allgemein gefunden wurde, daß die Autolyse des Protoplasmas der des Kerns vorausgehe, so schienen unsere Präparate wenigstens bei  $p_H$  8 dem nicht Recht zu geben. Hier zeigte sich von vornherein fast schlagartig stärkste Verdauung von Plasma und Kern zugleich, ohne daß man einem der beiden Teile hätte den Vorrang zusprechen können. Bei  $p_H$  7 und 6 dagegen muß bei einem allgemein langsameren Ablauf der Autolyse eine schnellere Verdaulichkeit des Protoplasmas unter Vakuolenbildung oder einfachem Zerfließen zugestanden werden, obwohl — und das sei ausdrücklich betont — oft genug Leukocyten gefunden wurden, deren Kern schon hochgradige Schädigung aufwies, während sich das Protoplasma noch verhältnismäßig gut oder sogar vollkommen unverändert erhalten hatte. Überhaupt wurde Vakuolenbildung bei  $p_H$  6 nur ganz ausnahmsweise gefunden. Gerade  $p_H$  7 zeigte mit den Befunden aller Untersucher weitgehende Übereinstimmung, was auch nicht verwunderlich ist, zumal der  $p_H$ -Wert hier den physiologischen Verhältnissen am nächsten kommt.

Die Granula blieben sehr lange deutlich erhalten. Vielfach waren vollkommen zerflossene Leukocyten nur durch sie als solche zu identifizieren. Andererseits wurden hier und da auch verhältnismäßig gut erhaltene Leukocyten gefunden, in denen keinerlei Granula zu entdecken waren, wie sie überhaupt kein gesetzmäßiges Verhalten in ihrer Darstellbarkeit nach Aufenthalt im sauren oder alkalischen Bereich erkennen ließen. Im Gegensatz zu *Mommsen*, der in seinen Untersuchungen über die elektrostatische Ladung von Zellen des menschlichen Blutes keine Färbung der neutrophilen Granula Gesunder bei  $p_H$  5,3 mehr fand, wohl aber bei vielen akuten Infektionskrankheiten, zeigte sich in unseren Präparaten eine kaum herabgesetzte Darstellbarkeit gegenüber anderen H-Ionenkonzentrationen. Allerdings ist hier die verschiedene Untersuchungsmethode zu berücksichtigen. *Mommsen* arbeitete mit gepufferten Farblösungen an vorher fixierten Präparaten.

Die durch Vorbehandlung mit den verschiedenen H-Ionenkonzentrationen geänderte elektrostatische Ladung ließ sich leicht in den darauf fixierten und gefärbten Ausstrichen erkennen, vor allem an den Erythrocyten. Im alkalischen bis zum Neutralpunkt herrschte ein

zartes Rot, Rot-Violett vor, während für den sauren Bereich intensive Rot-Braunfärbung charakteristisch war.

Während der Untersuchung am Blut Gesunder tauchte die Frage auf, ob etwa entzündliche Erkrankungen irgendeinen Einfluß auf die Autolyse der weißen Zellen habe. Es wurden daher im folgenden zwei Versuchsreihen mit dem Blut zweier Kranker angeschlossen, die gerade zur Verfügung standen.

Im ersten Fall handelte es sich um einen 73jährigen Mann, der sich in Rekonvaleszenz von einer Pleuritis befand. Nach einer starken Leukocytose mit Linksverschiebung war nur noch eine geringe Leukocytose vorhanden. Exsudat fand sich keines mehr.

Tabelle 4. Leukocyten.

	Stunden									
	1/4		1		1 1/2		5		7	
	K.	Pl.	K.	Pl.	K.	Pl.	K.	Pl.	K.	Pl.
p <sub>H</sub> 8	+	+			+	+-	+-	+	+-	+
p <sub>H</sub> 7		+-	+	+	+-	+-	+-	+-	-	-
p <sub>H</sub> 6	+	+	+	+-	+-	+-	+-	+-	-	-
p <sub>H</sub> 5	+	+	+	+	+	+	+	+	+-	-

Das Untersuchungsergebnis war überraschend, besonders bei p<sub>H</sub> 8. Nach 1/2 Std. zeigte sich im ganzen nur geringfügige Autolyse. Die Kerne waren zum Teil etwas aufgetrieben, gebläht, die Chromatinstruktur wurde undeutlich, sie gaben vielfach ein „homogen-glasiges“ Aussehen. Das Protoplasma ließ sich bei einigen Zellen nur noch unsicher abgrenzen, die Ränder machten einen undeutlich verschwommenen Eindruck. Andeutungen von Vakuolenbildungen waren nur ganz vereinzelt zu erkennen, ebenso waren die Granula vielfach wenig deutlich oder überhaupt nicht zu sehen. Noch nach 1 1/2 Std. hatte die Autolyse gegenüber der anfänglichen Andauung nur wenig zugenommen. Die Kerne hatten vielleicht einen etwas mehr ausgelaugten Charakter in der Art, wie oben beschrieben, waren im allgemeinen jedoch recht gut erhalten. Das Protoplasma dagegen ließ sich nur bei wenigen Leukocyten deutlich abgrenzen. Nach 5 Std. zeigten sich zum erstenmal — leider waren zwischen 1 1/2 und 5 Std. keine Präparate angefertigt worden — auffallende Veränderungen des Kerns, die in den früheren Versuchsreihen noch nie so ausgeprägt hatten festgestellt werden können. Dieser hatte sich zu einer oder öfter auch zu mehreren kleineren Kugeln zusammengeballt mit homogener, dunkelblauer Farbtingierung, während das Protoplasma meist so gut wie unverändert mit deutlichen Granulis erhalten war. Auch in verschiedenen früheren Präparaten dieser und vorausgegangener Serien war schon die Tendenz einzelner Kerne zu derartiger pyknotischer Umbildung beobachtet worden. Die Aufteilung in mehrere kleinere Kerne ist so zu erklären, daß sich die dünnen Verbindungsfäden zwischen den einzelnen Kernsegmenten der ausgereiften Leukocyten abtrennten und die nunmehr freien Teile als selbständige Kernkugeln imponierten. Ganz ähnliche Veränderungen fanden wir in der Literatur beschrieben:

*Bodon:* „Die feinen zierlichen Kernumrisse werden plump, kolbig, ja stellenweise erscheint die ganze Kernfigur sogar zusammengeballt. Oft beobachtet man ein Zerfallen in einzelne selbständige Kerne, wie man das mitunter auch bei frischen Präparaten zu sehen bekommt. Der zusammengeballte Kern konfluiert im weiteren

Verläufe zu einer mehr oder minder kreisförmigen Masse, in der von Kernstruktur nichts zu sehen ist.“

*Naegeli*: „Neutrophile können unter selteneren Umständen einen einzigen kugelig aufgequollenen Kern zeigen (so sehr bald schon in *Nativpräparaten*), der sich nach *Weidenreich* schwach und gleichmäßig färbt; anderseits können solche Zellen auch völlig runde, pyknotische Kerne zeigen ohne Kernstruktur.“

*Parrisius* spricht von einer „Tropfenbildung“ des Kerns.

Auch nach 7 Std. wurden in einigen wenigen Fällen noch dieselben Formen gefunden, neben Zellen mit den schon bekannten Verdauungsbildern: mit aufgetriebenen, ausgelaugten oder oft vollständig zerflossenen Kernen, vollkommen zerrissenem oder diffus zerflossenem Protoplasma, evtl. mit eingelagerten Granulis. Die Vakuolenbildungen in den Erythrocyten, die in den vorigen Serien bei  $p_H$  8 schon früh massenhaft auftraten, konnten hier erst nach 1 Std. und dazu in bedeutend geringerer Anzahl beobachtet werden.

Im allgemeinen zeigten sich bei  $p_H$  7 die gleichen Bilder. Vor allem aber fiel auf, daß jetzt die Vakuolenbildung im Protoplasma nicht allein bedeutend häufiger auftrat, sondern — nach den kürzeren Einwirkungszeiten wenigstens — das Feld zu beherrschen schien gegenüber der Kernverdauung. Allerdings waren schon früh bei der Mehrzahl der angedauten Leukocyten Kern und Protoplasma zugleich angegriffen, doch machte letzteres im allgemeinen einen verfalleneren Eindruck. Sogar nach 1 Std. wurden noch Zellen gefunden, deren Protoplasma lediglich mit Vakuolen durchsetzt war, ohne daß die Kerne irgendwelche Degenerationserscheinungen erkennen ließen. Nach 5—7 Std. änderte sich das Bild. Es waren die Vakuolen erheblich mehr geworden, vielfach so zahlreich, daß man den Eindruck einer Netzbildung bekam, während demgegenüber die Kerne diffus zerflossen waren mit deutlich herabgesetzter Färbbarkeit und dadurch weniger in Erscheinung traten. Dazu kam die noch vielfach deutliche Darstellbarkeit der Granula. Natürlich sah man daneben sämtliche anderen beschriebenen Formen des „fädigen“ Typus der Verdauung. Jedenfalls gaben auch hier wieder die Präparate von  $p_H$  7 ein viel eindeutigeres Bild langsam und stetig fortschreitender Nekrobiose im Vergleich zu  $p_H$  8. Die scheinbaren Widersprüche in der tabellarischen Auswertung, vor allem nach 5—7stündiger Einwirkung, finden darin ihre Erklärung, daß die meisten Leukocyten schon vollkommen verdaut waren, und nur die hier zum erstenmal auftretenden Verdauungsformen sich erhalten hatten und morphologisch ein überraschend wenig geschädigtes Aussehen zeigten. Zwar war die Zahl der noch sichtbaren Leukocyten nunmehr ganz erheblich herabgesetzt, es konnten öfter nur 3—4 in den einzelnen Präparaten gefunden werden, doch zeigten sie auf allen Ausstrichen ein derart übereinstimmendes Bild, daß kein Grund vorhanden war, hier irgendwelche technischen Zufälligkeiten geltend zu machen.

In Wirklichkeit bewiesen auch bei  $p_H$  6 die Leukocyten eine größere Resistenz als bei  $p_H$  7, was ebenfalls in der Tabelle nicht recht zum Ausdruck kommt. Der Grund liegt hier in der besonders nach längerer Einwirkungszeit grundsätzlichen Verschiedenheit des Verdauungstypus. Allmählich gewann gegenüber anfänglichem Zerfließen ein mehr kleinscholliger Zerfall an Bedeutung mit meist besserer Farbtintierung als bei der mehr diffusen Zellysis, obwohl die normale Zellform als Vorbild genommen, doch auch hier erhebliche Veränderungen festgestellt werden mußten, so daß  $p_H$  7 und 6 tabellarisch fast das gleiche Aussehen bekamen.

Im übrigen waren die morphologischen Bilder bei  $p_H$  6 fast dieselben wie in den vorausgegangenen Versuchsreihen. Ganz besonders fiel jedoch die schlechte Darstellbarkeit der Granula in fast sämtlichen Präparaten auf. Zellen mit der starken Kernpyknose und dem gut erhaltenen Protoplasma fanden sich nicht, wohl waren hier und da gewisse Vorstadien zu erkennen, wobei der Kern zwar ziemlich homogen aufgequollen war, ohne jedoch seine ursprüngliche Form oder innere Kernstruktur vollständig aufgegeben zu haben.

Der erwähnte kleinschollige Zerfall der Leukocytenkerne fand sich auch in dieser Serie am ausgeprägtesten bei  $p_H$  5. Neben dem gewohnten sauberen, ungeschädigten Bild der früheren Versuche machten einige Kerne schon früh einen verwaschenen, schummerigen Eindruck, das Protoplasma zeigte hin und wieder geringe Vakuolenbildung oder zerrissene, angefressene Konturen. Bereits nach 1 Std. setzte stärkere Schrumpfung des Gesamtpräparates ein, die sich in den ersten Serien vor 6 Std. nicht wesentlich bemerkbar gemacht hatte; nach 7 Std. endlich tiefblau, homogene Kernpyknose mit saumartig zusammengezogenem Protoplasma. Auch die Hämolyse entwickelte sich bei diesem Fall erheblich früher, schon etwa nach 2 Std. Eine Nachprüfung der einzelnen  $p_H$ -Werte mittels der Gaskette ergab für  $p_H$  5 den tatsächlichen Wert von  $p_H$  4,85, woraus sich wohl die schnellere und intensivere Koagulation gegenüber den vorausgegangenen Versuchen erklärt, wo  $p_H$  5,2 gemessen wurde.

Die Lymphocyten ließen weder morphologisch noch zeitlich bedeutendere Abweichungen in ihrer Autolyse erkennen.

Noch nach 1 Std. waren keinerlei Veränderungen feststellbar. Leider ließen sich bei  $p_H$  8 keine Zellen auffinden, wie es auch in den folgenden Präparaten nicht gelang, genügend darzustellen, um die Veränderungen entsprechend zu beurteilen, wozu das Vorhandensein von 1 oder 2 Lymphocyten nicht ausreichte. Auffallend war zwar das Fehlen aus-

schließlich bei  $p_H$  8, doch da auch nirgends Zellreste oder auch nur undifferenzierbare Farbschatten zu finden waren, mußte an ein Sedimentierungsfehler gedacht werden, zumal nur ein Teil des Sediments benutzt wurde, um, wie bereits ausgeführt, möglichst dünne Ausstriche zu erhalten.

Beim nächsten Fall handelte es sich um einen 59jährigen Diabetiker mit einer Gangrän am linken Fuß; das Bein war einige Zeit vorher oberhalb des Knies abgesetzt worden. Blutstatus: 10 000 Leukocyten mit geringer Linksverschiebung.

Nach  $\frac{1}{4}$  Std. waren auch hier bei  $p_H$  8 die Leukocytenkerne mit ihrem Protoplasma zum Teil schon fädig-diffus zerflossen oder zeigten jetzt schon leichte Quellung und die Tendenz zur Pyknose. Daneben hatten sich jedoch zahlreiche Zellen vollkommen normal erhalten. Granula waren nicht sehr häufig zu sehen. Noch nach 1 Std. wurden unveränderte Leukocyten gefunden. Die Mehrzahl war natürlich längst verdaut, während nach 2 Std. fast ausschließlich die bekannte Kugelform des Kerns gefunden werden konnte mit gut erhaltenem Protoplasma und deutlichen Granulis. Auch bei  $p_H$  7 zeigten sich diese Kernveränderungen vielfach, wenn auch häufiger nicht so ausgeprägt, mehr eine Vorstufe dazu, außerdem auch hier wieder Vakuolen im Protoplasma neben den übrigen bekannten Verdauungsbildern. Die Lymphocyten verhielten sich wie in den früheren Versuchen.

*Zusammenfassung.* Gegenüber den Befunden am Blut Gesunder ist in beiden Fällen eine bedeutend langsamere Autolyse festzustellen, vor allem der Leukocyten, die bei  $p_H$  8 und 7 besonders auffällig ist. Die Mehrzahl der Zellen wird auch relativ rasch unter den bekannten Bildern der Nekrobiose verdaut, doch beweisen einige eine unerwartete Resistenz und zeigen schließlich Gestaltveränderungen, die vorher nicht hatten festgestellt werden können: homogene, kugelförmige Aufquellung des Kerns mit sehr gut erhaltenem Protoplasma. Eine sichere Erklärung

Tabelle 5. Lymphocyten.

	Stunden				
	$\frac{1}{4}$	1	$1\frac{1}{2}$	5	7
$p_H$ 8	++			++	
$p_H$ 7	++	++	++	+	+—
$p_H$ 6	++	++	++	+	+
$p_H$ 5	++	++	++	++	+—

für diese Abweichung kann nicht gegeben werden, man muß auf jeden Fall an folgendes denken:

Durch die Entzündung hatten sich lebhaftere Leukocytenproduktion und massenhafter Zerfall einander die Waage gehalten; kurz nach Abklingen der akuten Erscheinungen, so kann man annehmen, waren im Blut zum großen Teil zwar ausgereifte, aber doch junge Zellen vorhanden, die gewiß eine größere Resistenz gegen irgendwelche Schädigungen besaßen als ältere, die sowieso dem physiologischen Tod nahe waren. Außerdem ist es sicher, daß Stabkernige sich unter den länger erhaltenen befanden, obwohl vorher eine eindeutig erhöhte Widerstandskraft nicht hatte festgestellt werden können, was aber ebensogut in der schnelleren Allgemeinverdauung seinen Grund haben konnte. Es besteht also wohl die Möglichkeit, daß zwar ausgereifte, aber noch junge, nicht lange im Blut zirkulierende Leukocyten eine größere Resistenz haben und die widerstandsfähigsten unter ihnen diese Formen der homogenen Kernpyknose zeigten.

Oder sollte andererseits das Alter oder auch der Diabetes für den zweiten Fall die Ursache etwa für herabgesetzten Fermentgehalt der Leukocyten sein, was die langsamere Autolyse erklären könnte? Denn auffällig ist, daß diese Bilder morphologisch ganz ähnlich den Lymphocytenveränderungen sind, mit ihrer homogen-pyknotischen Kernumformung, wozu außerdem noch die zeitliche Annäherung kommt. Man muß diese Form als Ausdruck einer langsameren Autolyse auffassen, wobei es denn auch nicht verwunderlich ist, daß sie bei den übrigen Untersuchern regelmäßig auftraten, da ja bei ihnen überhaupt der Verdauungsablauf im ganzen viel langsamer vor sich ging bei Aufbewahren der Zellen im Plasma und bei niedriger Temperatur.

Zur Klärung wurde daraufhin noch das Blut eines 69jähr. Mannes untersucht mit einer Herzinsuffizienz. Blutbild: Hb. 71%; Erythr. 4,3 Mill.; Farbeindex 0,8; Leukoc. 9200: Segmk. 75%, Stabk. 0%, Jugendl. 1%, Monoc. 2%, Lymphoc. 22%.

Auch hier konnte im ganzen gesehen ein verlangsamter Verdauungsablauf festgestellt werden. Zwar waren nach  $\frac{1}{2}$ stündigem Aufenthalt in alkalischer Pufferlösung die Leukocyten weitgehend zerflossen zu diffusen, teilweise granulierten Farbflecken, doch änderte sich das Bild in den nächsten Stunden nicht wesentlich. Nach 5 Std. wurden einige wenige Formen mit der bekannten „Tropfenbildung“ des Kerns gefunden, die im übrigen aber recht wenig auftraten. Auch nach 24 Std. ließen sich noch zahlreiche fädig zerflossene Zellreste nach Art der „Gumprechtschen“ Schollen oder vakuolisiert mit Granulis feststellen, doch mochten jetzt auch wohl Lymphocyten darunter zu zählen sein, zumal sonst keine mehr darstellbar waren. Im übrigen waren im Vergleich zu den früheren Befunden morphologisch keine Abweichungen zu erkennen.

Man ersieht also aus den Versuchen, daß bei der Selbstverdauung der Leukocyten unter anderem auch Faktoren eine Rolle spielen, die man morphologisch nicht erfassen kann. Morphologisch durchaus gleichwertige Blutbilder zeigen keineswegs immer gleich schnelle Autolyse. Da in diesen Untersuchungen eine Beeinflussung durch etwa vorhandene Gifte oder „Hemmungsfaktoren“ im Plasma so gut wie ausgeschlossen ist, könnte man vielleicht an eine Bedeutung der mehr oder weniger stark ausgebildeten neutrophilen Granulation der Leukocyten denken; doch ergaben sich in ihrer Darstellbarkeit und dem Verdauungsablauf keine eindeutigen Beziehungen.

Man ist leicht geneigt, die Schnelligkeit der Autolyse in Abhängigkeit vom Alter bzw. von der Abwehrbereitschaft des Körpers gegen irgendwelche Infekte zu bringen. Eine Steigerung der autolytischen Fähigkeit z. B. bei der Pneumonie ist teleologisch betrachtet durchaus denkbar, wobei doch die proteolytische Fermentwirkung der Leukocyten besonders eindrucksvoll sich zeigt, ja nach den Versuchen von *v. Philipsborn* u. a. auch tatsächlich der Fall. Allerdings untersuchte auch er die Leukocyten in ihrem eigenen Plasma. Damit ist aber keinerlei Kontrolle vorhanden, ob nicht jene die Autolyse beschleunigenden Faktoren lediglich im Plasma vorhanden sind, somit ein schnellerer Verdauungsablauf, dessen Ursache in der Zelle selbst liegt, unbewiesen, worauf *v. Philipsborn* selbst hinweist. Auch bei chronischen Nierenentzündungen fand er im Vergleich zu Gesunden eine stärkere Nekrobiose, was bei bestehender Azotämie weiter nicht verwunderlich erscheint. Dem eigenen Plasma entnommen und normalem Serum zugesetzt, bewiesen die Zellen dagegen in seinen „Phagocytoseversuchen“ durchaus normales Verhalten.

Wir konnten bei der Untersuchung eines 10jährigen Jungen, der seit 4 Monaten an einer Scharlachnephritis litt, ebenfalls zwar eine bedeutend schnellere Autolyse gegenüber den letzten Versuchsreihen feststellen, im Vergleich zu den normalen Befunden der ersten beiden Serien. dagegen ließen sich keine weder zeitlich noch morphologisch sicheren Abweichungen erkennen. Genau wie früher trat bei  $p_H$  8 schon nach  $\frac{1}{4}$ stündiger Einwirkung stärkste Verdauung auf. Auch bei den übrigen  $p_H$ -Werten war weitgehende Übereinstimmung vorhanden.

Allgemein betrachtet, scheint es demnach nicht so, daß in jedem Fall, wo etwa der Körper die proteolytische Wirkung der Leukocyten zur Abwehr braucht, von vornherein erhöhte Disposition der Zellen an sich zum Zerfall und damit Wirksamwerden der Fermente vorhanden ist. Doch lassen sich aus diesen wenigen Versuchen im Hinblick auf jene Fragen keine sicheren Schlüsse ziehen. Hier müßten breiteste Reihenversuche einsetzen, auch an Gesunden verschiedensten Alters und verschiedenster Konstitution.

Infolge des zeitlich wie auch teilweise wenigstens des morphologisch charakteristischen Verhaltens von neutrophilen Leukocyten einerseits und



Lymphocyten andererseits, erschien es durchaus gerechtfertigt, dieselben Verhältnisse auch bei den Jugendformen zu vermuten. Vielleicht ließen sich die morphologisch häufig nur sehr schwer voneinander zu trennenden Zellbilder des gewöhnlichen Deckglasausstriches durch das grundsätzlich verschiedene autolytische Verhalten beider Zellsysteme sicherer erkennen, was sich dann besonders deutlich bei der myeloischen und lymphatischen Leukämie auswirken müßte. Daher wurden in der gleichen Weise wie bisher leukämisches Blut untersucht, und die einzelnen verschieden-zeitlichen Ergebnisse miteinander verglichen.

73jähriger Patient mit myeloischer Leukämie. Bestrahlungsbehandlung seit 1931.

Tabelle 6. Blutbild.

	7. 31	8. 11. 33	28. 2. 34	28. 3. 35	30. 10. 35	27. 8. 36	21. 9. 36
Hb. % . . . . .	73	—	—	—	—	—	78
Erythrocyten Mill. .	4,2	—	—	—	—	—	4,32
Leukocyten . . . . .	240000	82000	504000	93200	79600	16800	47200
Myeloplasten % . . .	8	8	14	8	10	2	8
Myelocyten % . . . .	20	20	22	8	7	26	8
Jugendliche % . . . .	20	13	18	15	22	0	12
Stabkernige % . . . .	20	16	10	12	24	3	8
Segmentkernige % . .	27	37	27	51	29	54	48
Basophile % . . . . .	2	—	2	—	—	1	1 Monoc.
Eosinophile % . . . .	1	1	1	2	7	1	—
Lymphocyten % . . . .	2	5	6	4	6	13	15

Es muß vorausgeschickt werden, daß aus technischen Gründen das Blut mit Natr. citr. zur Verhinderung der Gerinnung versetzt wurde und erst nach etwa 3 Std. untersucht werden konnte. Doch nach den Befunden von Zeller läßt sich kein unterschiedliches Verhalten zwischen Citrat- und unvorbehandeltem Blut hinsichtlich der Autolyse feststellen, auch nach Tagen nicht, so daß darin wohl keine Fehlerquelle zu erblicken ist.

Wie immer, fiel auch hier bei  $p_H$  8 allgemein die frühzeitige starke Verdauung auf. Schon nach  $\frac{1}{4}$ stündiger Einwirkungszeit waren keine reifen Leukocyten mehr zu erkennen, dagegen wurden zahlreiche zart bläulich-rote, fädig oder diffus zerflossene Flecken gefunden, die kaum näher zu differenzieren waren; wichtig jedoch ist, daß in den meisten sich zerstreute Granula nachweisen ließen, öfter auch vakuolenähnliche blasige Gebilde. Sie bedeuten somit die Reste der vollständig verdauten, granulaträgenden Zellen dieses Blutbildes, von den reifen Segmentkernigen bis zu den Myelocyten. Von den letzteren hatten sich einige wenige fast unverändert erhalten. Außerdem konnten verhältnismäßig zahlreiche, homogen tiefblau tingierte Zellen dargestellt werden, ohne Granula; nur hier und da waren undeutliche, dunklere Kernumrisse vom Protoplasmasaum abzutrennen. Sie wurden als Myeloplasten angesprochen. Die Mehrzahl hatte ihre ursprüngliche Größe etwas eingebüßt und sich pyknotisch verdichtet. Von den Lymphocyten ließen sie sich im allgemeinen noch deutlich abtrennen. Schließlich sprach die häufige Granuladarstellung in den zerflossenen Flecken gegen eine starke Verdauung der Myeloplasten.

Nach  $\frac{1}{2}$  Std. hatten die Flecken erheblich abgenommen, auch die noch erhaltenen Zellen waren weniger geworden, ihre Pyknose hatte zugenommen, die nach 1 Std. infolge der nunmehr sich stärker geltend machenden Schrumpfung so stark wurde, daß sie von den Lymphocyten auch hinsichtlich ihrer Größe in keinem Fall mehr sicher abgetrennt werden konnten. Nach 18 Std. wurden fast nur noch zerflossene Flecken festgestellt, häufig in Form der „Gumprechtschen“ Schollen, und nach 24 Std. waren auch diese kaum mehr vorhanden. Übereinstimmend in sämtlichen Ausstrichen dieser Reihe fiel gerade bei  $p_H$  8 und in etwas geringerem Grade auch bei  $p_H$  7 eine außerordentlich starke Farbtingierung vor allem der Jugendformen auf, obwohl doch die Präparate sämtlicher H-Ionenkonzentrationen durchaus gleichmäßig behandelt wurden.

Genau wie bisher verlief die Autolyse bei  $p_H$  7 morphologisch der im alkalischen Bereich zwar gleichartig, zeitlich jedoch in langsamerem Ablauf. Nach  $\frac{1}{4}$  Std. waren neben zahlreichen, diffus zerflossenen Farbflecken und den homogen-pyknotischen Myeloplasten noch ganz vereinzelt reifere Zellen erhalten, deren Kerne oft die schon bekannte Kugelform aufwiesen. Außerdem waren zahlreiche granuliert Jugendformen unverändert geblieben und deutlich zu differenzieren. Nach 1 Std. beherrschten sie ganz eindeutig das Bild. Sofern Kern und Protoplasma sich noch voneinander trennen ließen, zeigte ersterer gewöhnlich weitgehende Homogenisierung und Tropfenform. Außerdem natürlich erkannte man auch hier wieder die eigenartige, pyknotische Verkleinerung der Myeloplasten und die zahlreichen zerflossenen Zellreste; nach 18 Std. zerflossen Kern und Protoplasma weitgehend ineinander unter leidlicher Erhaltung der äußeren Zellkonturen, und nach 24 Std. hatten sich fast ausschließlich noch einige stark pyknotische, bis zur Lymphocytengröße geschrumpfte Myeloplasten oder auch nur echte Lymphocyten erhalten; eine Entscheidung war unmöglich.

Allgemein die beste Färbung der jugendlichen Zellen wurde bei  $p_H$  6 erzielt. Nach  $\frac{1}{2}$ stündiger Einwirkung waren noch zahlreiche ausgereifte Formen zu finden, die Kerne zeigten ganz deutlich die Tendenz zu tropfenartiger Umbildung, die sich zum Teil schon vollständig ausgebildet hatte; Myelocyten und Myeloplasten waren meist unversehrt geblieben. Doch nach 1 Std. machten sich auch hier bereits stärkere Schrumpfung und weitgehende Kernhomogenisierung bemerkbar; die reifen Formen nahmen an Zahl ab, während die vollkommen verdauten Zellreste zunahmen. Endlich nach 18 und erst recht 24 Std. machten Kern und Protoplasma, die sich im allgemeinen deutlich voneinander abhoben, einen schummerigen, verwaschenen Eindruck, mit feinkörnigem Zerfall des Kernchromatins. Eine genaue Einordnung der Zellen war dabei nicht mehr möglich, die bei  $p_H$  5 von vornherein sehr erschwert, ja häufig genug unmöglich war.

Hier machte sich nämlich bereits nach  $\frac{1}{2}$ stündiger Einwirkung der sauren Lösung eine deutlich rötliche Protoplasmafärbung an den jugendlichen Formen geltend, wogegen andererseits die Granuladarstellung ganz erheblich zurücktrat. Nach 2 Std. waren die Zellen schon erheblich geschrumpft und homogenisiert, teilweise auch mit feinkörniger Auflockerung bzw. Zerfall der Kerne, während nach 18 Std. stärkste Koagulation mit tiefblauer Kernpyknose und rötlichem, zerrissenem Protoplasmasaum das Bild beherrschte. Nach 24 Std. waren fast ausschließlich die so veränderten weißen Blutzellen vorhanden, während die Erythrocyten nur noch als Schatten sichtbar blieben infolge der zur gewohnten Zeit eingetretenen Hämolyse.

*Zusammenfassung.* Im Gegensatz zu den ausgereiften Leukocyten zeigten sich die ersten und augenscheinlichsten Veränderungen bei den Jugendformen am Kern; sie bestanden genau wie bei den Lymphocyten in Homogenisierung und zunehmender Pyknose der Chromatinsubstanzen

und im alkalischen so wie auch im sauren Bereich, wenigstens bei  $p_H$  6, in diffusem Zerfließen, während bei  $p_H$  5 die hochgradige Schrumpfung charakteristisch war als Ausdruck intensiver Säurewirkung. Vakuolenbildung konnte bei ihnen niemals beobachtet werden. Außerdem überaschte ihre augenfällig größere Resistenz den reifen Zellen gegenüber, vor allem die der Myeloplasten.

Bei der lymphatischen Leukämie waren kaum stärkere Abweichungen von den Befunden an Lymphocyten des normalen Blutes vorhanden. Es wurde das Blut eines 59jährigen Mannes untersucht mit folgendem Blutstatus: Hb. 65%; Erythr. 3,7 Mill.; Färbeindex 0,87; Weiße 97 400: Lymphoc. 92%, Monoc. 1%, Eos. 1%, Segmk. 6%.

Es zeigten sich morphologisch die bereits bekannten Bilder zunehmender Homogenisierung und Pyknose der Kerne mit schließlich fädigem Zerfließen oder kleinscholligem Zerfall. Den ausgereiften Leukocyten gegenüber konnte auch hier wieder eine erheblich größere Resistenz festgestellt werden.

Außerdem wurde noch das Blut eines 63jährigen Mannes untersucht mit generalisierter Drüsenschwellung, doch wenig charakteristischem Blutbild: Hb. 82%; Erythr. 4,2 Mill.; Färbeindex 0,9; Weiße 8900: Lymphoc. 5%, Lymphopl. 7%, Riederf. 39%, Segmk. 49%.

Doch auch bei diesem Fall ließen sich keine Abweichungen von den eben aufgezeichneten sowie den früheren normalen Befunden erkennen: erhebliche Resistenz mit Kernpyknose, Karyolysis und Karyorrhesis waren wie bisher deutlich. Zeitlich ging die Autolyse der Lymphoplasten und Riederformen, die gerade den Anlaß zur näheren Untersuchung gegeben hatten, vielleicht etwas schneller voran, doch waren die Unterschiede nicht erheblich. Die Bilder glichen oft weitgehendst der Autolyse von Myeloplasten oder auch Myelocyten; besonders nach längerer Einwirkungszeit waren kaum Unterschiede vorhanden.

Aus diesen letzten Untersuchungsergebnissen ergibt sich also weder morphologisch noch zeitlich ein charakteristisch unterschiedliches Verhalten zwischen myeloischer und lymphatischer Reihe; die schon an sich schwierige Differenzierung der nicht bzw. wenig granulierten jugendlichen Zellen beider Systeme wird durch die prinzipiell gleichartige Verdauung noch erschwert, ja meist überhaupt unmöglich. Auch zeitlich ergaben sich keine deutlichen Unterschiede, woran die überraschende Resistenz der myeloischen Jugendformen schuld war.

Eine eindeutige Erklärung ist sehr schwierig und läßt sich durch unsere Versuche nicht geben. Nach *Naegeli* sind „proteolytische Fermente in den Myeloplasten nahezu immer vorhanden“. Oder an anderer Stelle heißt es: „Man muß daher sagen, daß positiver Gehalt an Oxydasen und proteolytischen Fermenten bei ungranulierten Lymphoidzellen sichere Anhaltspunkte für Myeloplasten sind, zumal nicht ein einziges

Mal bisher bei Lymphocyten im Ausstrich oder Schnitt ein derartiger Befund erhoben worden ist.“

Von diesem Gedanken als Arbeitshypothese gingen wir aus, doch gelang es im Gegensatz zu den Untersuchungen an reifen Zellen nicht, von dem Verhalten der lymphatischen Reihe sich abhebende proteolytische Fermentwirkung im Sinne einer Selbstverdauung zur Anschauung zu bringen. Andererseits fanden *Müller, Jochmann* und *Ziegler* in ihren Verdauungsversuchen an Serumplatten gerade bei myeloischer Leukämie eine ganz außerordentlich starke Verdauung und konnten selbst die Myeloplasten, die teilweise 50% ausmachten (*Wiens*), als myeloide Zellen identifizieren dank ihrer nicht „hemmenden Eigenschaft“, wie sie die Lymphocyten — ähnlich dem Plasma oder Serum, wie schon angeführt — zeigten. Ob dafür nicht lediglich die im Vergleich zu normalen Verhältnissen ebenfalls vermehrte Zahl reiferer Granulocyten verantwortlich zu machen ist, läßt sich natürlich nicht entscheiden; jedenfalls stellen sie selbst fest, „daß die Leukocyten des normalen Blutes, wenn man sie in reichlicher Menge durch Abzentrifugieren gewinnt, für das Auge dieselben Verdauungserscheinungen bedingen, wie die weißen Blutzellen der myelogenen Leukämie“.

In welchem Entwicklungsstadium außerdem eine proteolytische Wirkung beginnt bzw. aufhört, ist daraus ebenfalls nicht zu ersehen. Wenn die Verfasser lediglich von einem nicht „hemmenden“ Einfluß der Myeloplasten im Gegensatz zu den Lymphocyten sprechen, scheinen sie ihnen wohl keine eindeutige proteolytische Fermentwirkung zuzuschreiben. In neuester Zeit konnten übrigens diese Ergebnisse am leukämischen Blut durch eine modifizierte Versuchsanordnung von *Look* bestätigt werden.

Die Befunde von *Parrisius* dagegen stimmten weitgehend mit den unsrigen überein, abgesehen von der allgemeinen zeitlichen Verschiebung; nach seinen Untersuchungen nimmt die Resistenz der Zellen mit zunehmender Reife ab, so daß den Segmentkernigen die geringste Resistenz zukommt. Eine Erklärung vermitteln auch seine Untersuchungen nicht. Mit Recht weist er auf die allgemeine Beobachtung hin, wonach ein nicht ausgereiftes Gewebe gegen schädigende Einflüsse viel weniger widerstandsfähig ist als reifes. „Als Erklärung für das rasche Absterben der neutrophilen Leukocyten gegenüber den granulierten unreifen könnte man vielleicht daran denken, daß die Fermente in den unreifen wohl vorhanden sind, sich aber, weil sie eben noch nicht ausgereift sind, in einem anderen Aktionszustand befinden als die der reifen, die, als im Blut kreisend, diese Funktionen bereits ausüben, während die anderen noch aktiviert werden müssen.“

Als Endergebnis kann also festgestellt werden: Genau, wie bei den Untersuchungen an Gewebsschnitten ist auch die Verdauung der Leuko-

cyten weitgehend abhängig von der Reaktion des sie umgebenden Substrats und damit ebenso von dem elektrostatischen Zustand der einzelnen Zellen infolge ampholytischer Eigenschaft des Protoplasmas (vgl. *Momm-sen, Niethardt* u. a.). Die Intensität der Verdauung nimmt vom alkalischen zum sauren hin ab; eine eindeutig sich abhebende Wirkung von endoleukocytären Proteasen, deren Wirkungsoptimum im schwach sauren Bereich liegen soll, konnte nicht beobachtet werden. Die Veränderungen bei  $p_H$  5 müssen wohl als reine „Säurewirkung“ gedeutet werden, in Übereinstimmung mit den Befunden von *G. Merkle* und *H. Groll*, die bei Zugabe von proteolytischen Fermenten zu Gewebsschnitten eine stark hemmende Wirkung der Gewebsansäuerung feststellen konnten. Außerdem aber scheinen noch andere, morphologisch nicht faßbare Faktoren für die Schnelligkeit speziell der Granulocytenverdauung von Einfluß zu sein, die vielleicht im mangelnden Fermentgehalt als Ausdruck des Alters oder herabgesetzter Reaktionsbereitschaft begründet liegen. Andererseits scheint der autolytische Zerfall der einzelnen Leukocyten an sich, etwa bei Entzündungen usw. als Zeichen erhöhter fermentativer Tätigkeit, nicht wesentlich gesteigert zu sein im Vergleich zu normalen Verhältnissen, sondern eher dem Plasma irgendeine erhöhte „Giftwirkung“ zuzukommen, die einen schnelleren Zerfall und bei erhöhter Zellzahl damit auch eine erhöhte Proteolyse bewirkt (vgl. v. *Philipsborn*). Doch kann über diese Fragen nicht abschließend geurteilt werden wegen der ungenügenden Versuchszahl.

Je langsamer der autolytische Ablauf vor sich geht, um so mehr nähern sich die einzelnen Verdauungsbilder von Leuko- und Lymphocyten einander und zeigen schließlich übereinstimmend die bekannten Formen langsamer Nekrobiose. In stärkstem Maße ist dies der Fall bei den Jugendzellen beider Systeme, wozu die schon normalerweise vorhandene Ähnlichkeit der jüngsten Stadien erschwerend hinzukommt, so daß eine Einordnung der einzelnen Degenerationsformen direkt unmöglich wird.

Zwar ließen schon die einzelnen Organe und Gewebe einen zeitlich unterschiedlichen Verdauungsablauf erkennen, doch zeigten sich die einzelnen Elemente des weißen Blutsystems im Vergleich zu jenen nicht unerheblich empfindlicher, ganz abgesehen von der verschieden schnellen Autolyse unter sich, wobei die hohe Resistenz des lymphatischen Gewebes dem Verhalten der Lymphocyten durchaus entsprach, andererseits ebenso die schnelle Verdauung der Milz dem der neutrophilen Granulocyten. Vor allem ist hier zu berücksichtigen, daß es sich in diesen Untersuchungen um isolierte, einzelne Zellen handelte, die ihrer physiologischen Umgebung entrissen, in einen neuen, durchaus nicht indifferenten Bereich gebracht wurden und damit zu beschleunigtem, autolytischem Zerfall wohl eher disponiert waren, als die fest geschlossenen Zellkomplexe der Organ- und Gewebsschnitte.

## Schrifttum.

- Arnheim*: Virchows Arch. 120. — *Askanazy*: Münch. med. Wschr. 1904 I, 44, 45.  
*Bloch u. Oelsner*: Z. exper. Med. 35. — *Bodon*: Virchows Arch. 173. — *Erben*:  
Münch. med. Wschr. 1906, 52. — *Zbl. inn. Med.* 1907. — *Groll*: Beitr. path. Anat.  
93 (1934). — *Gumprecht*: Dtsch. Arch. klin. Med. 57. — *Hammarsten*: Lehrbuch  
der physiologischen Chemie. — Handbuch der normalen und pathologischen  
Physiologie, Bd. 6, S. 1, 2; Blut und Lymphe. — *Henderson*: Blut, seine  
Pathologie und Physiologie, 1932. — *Look*: Dtsch. Arch. klin. Med. 178 (1936). —  
*Manstein*: Virchows Arch. 293 (1935). — *Merkle*: Beitr. path. Anat. 92 (1934). —  
*Mommsen*: Fol. haemat. (Lpz.) 33. — *Müller u. Jochmann*: Münch. med. Wschr.  
1906, 29, 31. — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. *Aschoffs* Lehrbuch  
der Anatomie, 3. Aufl., Bd. 2, Kap. Blut. — *Niethardt*: Inaug.-Diss. München 1935.  
*Oka*: Virchows Arch. 228 (1920). — *Pappenheim*: Virchows Arch. 159/160. —  
*Parrisius u. Schlopsnies*: Fol. haemat. (Lpz.) 34 (1927). — *Philipsborn, v.*: Dtsch.  
Arch. klin. Med. 155 (1927). — *Schilling*: Das Blutbild. Jena 1924. — *Schmaus u.*  
*Albrecht*: Virchows Arch. 138, Suppl. — *Schwarz-Karsten*: Dtsch. med. Wschr. 1927, 43.  
*Tschernoruzki*: Hoppe-Seylers Z. 75 (1911). — *Walcher*: Virchows Arch. 268 (1928).  
*Weise*: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 37 (1933), Zit. nach Med.-chem. Unters.-Method.  
v. Merck, Darmstadt. — *Wiens*: Erg. Path. 15, 1 (1911). — *Willstätter*: Unter-  
suchungen über Enzyme, 1928. — *Zeller*: Inaug.-Diss. Tübingen 1927. — *Ziegler*:  
Experimentelle und klinische Untersuchungen und die Histogenese der myeloischen  
Leukämie. Jena 1906.