

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. E. LETTERER).

**Entzündung und allergisch-hyperergische Reaktion
bei Mollusken,
untersucht an der Hainschnecke (*Tachea nemoralis*).**

Von

WERNER HEINZEL.

(Eingegangen am 30. Juli 1948.)

Im Rahmen der Erörterung des Entzündungsbegriffes wird in der Literatur verschiedentlich auf Untersuchungen nieder organisierter Tiere zurückgegriffen, in der Absicht, strittige Fragen durch eine phylogenetische Betrachtungsweise des Gegenstandes der Klärung zuzuführen (RÖSSLE). Dabei schließen wir uns durchaus der Meinung an, daß ein Studium des entzündlichen Geschehens auf dieser Basis am ehesten geeignet wäre, die Grundfunktionen dieses bei höheren Tieren außerordentlich komplexen Vorganges im einzelnen aufzuzeigen. Doch scheinen zu derartigen Untersuchungen geeignete Studienobjekte zu fehlen — und ihre heute lebenden Nachfahren dürften sich in eigengesetzlicher Entwicklung zu weit von der Urform entfernt haben, um zum Gegenstand allgemeingültiger Feststellungen werden zu können. Wenn wir uns trotz dieser Bedenken in der Folge dem entzündlichen Geschehen bei niederen Tieren zuwenden, so nicht um eine lückenlose Phylogenese der Entzündung zu entwerfen, sondern lediglich um *den* Abschnitt aus ihrer Entwicklung herauszugreifen, der für die Vorstellung vom Wesen des Entzündungsvorganges von entscheidender Bedeutung sein dürfte. Es ist dies der Zeitpunkt, zu dem in der Tierreihe erstmalig ein mit dem Blutkreislauf der Vertebraten zu vergleichendes Saftgefäßsystem auftritt. Zur Klärung der besagten Vorstellung vom Wesen der Entzündung scheint uns dabei die Beantwortung der Frage wichtig, ob mit dem Auftreten eines solchen Kreislaufes auch bei Weichtieren das entzündliche Geschehen ein ähnlich komplexes Bild annimmt, wie es uns mit der Vielfalt und Unentwirrbarkeit seiner Komponenten aus der Wirbeltierreihe bekannt ist. Wir möchten mit anderen Worten zur Diskussion stellen, inwieweit das Vorhandensein eines Blutkreislaufes zwangsläufig mit dessen Einbeziehung in den Ablauf der Entzündung verbunden ist, und inwieweit auch bei gewissen unterhalb der Vertebraten stehenden Tierklassen das Vollbild der Entzündung bestehend aus histio- und hämatogener Reaktion nachgewiesen werden kann. Darüber hinaus wollen wir in

unseren Betrachtungen einen Schritt weitergehen und die Frage aufwerfen, ob zu einem gleichen oder ähnlichen Zeitpunkt auch bereits das Auftreten einer abgestimmten hyperergischen Reaktion als „höchster Stufe der Entzündungsfähigkeit“ (RÖSSLE) zu beobachten ist. Entsprechend dem oben Ausgeführten gestehen wir selbstverständlich zu, daß ein Teil und vielleicht sogar ein großer Teil der im folgenden zu schildernden Abwehrreaktionen einer in der direkten phylogenetischen Entwicklungsreihe stehenden Urform unserer Versuchstiere wahrscheinlich nicht zukam, und von ihnen wohl erst im Laufe einer, wie gesagt, eigengesetzlichen Entwicklung erworben wurde. Wenn diese Entwicklung jedoch zu einem ähnlichen Endresultat, nämlich der Einbeziehung des Kreislaufes in die Abwehrfunktionen des Körpers führte, so spräche dies für die enge Verknüpfung histiogener und vasculärer Abwehrleistungen schlechthin.

In der Literatur beschäftigte sich als erster METSCHNIKOFF mit Untersuchungen über den Entzündungsablauf bei niederen Tieren. In seinen „Vorlesungen über die vergleichende Pathologie der Entzündung“ kommt er zu dem Resultat, daß man entzündliche Reaktionen bis hinab zu den Einzellern verfolgen könne — eine Anschauung, die RÖSSLE jedoch mit dem Hinweis ablehnt, daß für das Zustandekommen einer Entzündung im pathologisch-anatomischen Sinne das Vorhandensein eines, wenn auch primitiv organisierten Mesenchyms unerlässlich sei. RÖSSLE läßt seine Betrachtungen über die Phylognese der Entzündung daher erst bei den Coelenteraten beginnen, d. h. bei der Tierklasse, bei der erstmalig infolge Anordnung des Gewebes in Keimblättern ein gesonderter mesenchymaler Zellapparat auftritt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit halten wir es für angezeigt, zunächst referierend auf das einzugehen, was im Schrifttum über die entzündlichen Erscheinungen bei primitiven Vielzellern bekannt ist. METSCHNIKOFF, der in Fortführung der oben erwähnten Untersuchungen bei niederen Weichtieren Entzündungsreize mittels Injektion von Erregern setzte, bekam infolge deren apathogenem Verhalten in erster Linie phagocytaire Prozesse zu Gesicht. MESSING wandte demgegenüber bei Überprüfung dieser Befunde neben der Injektion reizender Agenzien vor allem grobmechanische Reize an — teils in Form durch den Körper gezogener Fäden, teils in Form an der Körperoberfläche gesetzter Brandwunden — und stellt für primitive Vielzeller proliferative Prozesse in den Vordergrund des entzündlichen Geschehens. Wenn dieses Ergebnis in erster Linie auch durch die besondere Art der mechanischen Reizsetzung bedingt sein mag, so steht doch fest, daß ein Organismus, dem Gefäßsystem und Blutleukocyten nicht zur Verfügung stehen, entzündliche Reize gleich welcher Art mit einer histiogenen Zellulation beantwortet. Damit zeigt dieser Organismus unter Verwendung rein lokaler Mittel und ohne die Möglichkeit über ein Blutgefäßsystem die „Hilfe aus der Ferne“ hinzuzuziehen, eine Form der Reaktion, die bei aller Primitivität dem entspricht, was wir schlechthin als Entzündung bezeichnen.

RÖSSLE hebt hervor, daß erst mit der „Einrichtung eines einsinnig betriebenen Kreislaufes“ und dem Auftreten weißer Blutzellen die notwendigen Voraussetzungen für „die Verwendung der Blutbestandteile in der Entzündung“ gegeben seien, und daß in der Tierreihe erstmalig die Mollusken diesen Forderungen entsprechen. Zwar besitzen bereits manche Würmer, so beispielsweise die Lumbriciden ein primitives Gefäßsystem, das aus einem dorsalen, abschnittsweise

contractilen „arteriellen“, einem ventralen „venösen“ sowie zahlreichen querverbindenden Gefäßen besteht. Auch enthält die in diesem System kreisende Hämolymphe zellige Formbestandteile, die als Amöboeyten bezeichnet werden; doch scheinen sich diese funktionell von weißen Blutzellen insofern zu unterscheiden, als sie nach verschiedenen Angaben vorwiegend dazu bestimmt sind, Transportaufgaben im Rahmen des Stoffwechsels zu übernehmen. Entsprechend diesen nicht völlig gegebenen Voraussetzungen kommen METSCHNIKOFF, MESSING, CAMERON und SAWARSIN bei Experimenten am Regenwurm (*Lumbricus terrestris*) trotz verschiedener Versuchstechnik zu dem Ergebnis, daß das entzündliche Geschehen bei diesen Tieren aus Zellproliferation und Phagocytose besteht, und daß eine Beteiligung des Gefäßapparates in Form exsudativer Erscheinungen nicht gegeben ist. Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bei Mollusken, die über ein wohlentwickeltes, aus Herz, arteriellen und venösen Gefäßen bestehendes Kreislaufsystem verfügen. An ihnen beobachtete METSCHNIKOFF, daß sich in der Umgebung von Wunden und Fremdkörpern Blutleukocyten ansammelten. Ähnliche Befunde sollen auch HERMANN und CANU bei infektiöser Entzündung durch soorpilzähnliche Erreger an den nahe verwandten Tintenfischen (Cephalopoden) erhoben haben (RÖSSLE). MESSING wiederum stellt auf Grund seiner Untersuchungsbefunde für Mollusken histiogen-produktive Erscheinungen in den Vordergrund des entzündlichen Geschehens, erwähnt jedoch gleichzeitig eine deutliche Gefäßreaktion, ohne sich über deren Natur allerdings näher auszulassen. Wenn somit zumindest über die Art einer Beteiligung des Kreislaufes am entzündlichen Geschehen bei Schnecken gewisse Unklarheiten bleiben, so fehlen Mitteilungen über eine mögliche Sensibilisierung dieser Tiere in der Literatur fast gänzlich. Lediglich KLADIENKO, der sich an der Weinbergsschnecke (*Helix pomatia*) mit dem Nachweis einer unspezifischen Immunität gegen die für höhere Tiere pathogenen Bacillen beschäftigt, kommt nebenbei zu der Feststellung, daß Antikörper vom Typ der bei Wirbeltieren bekannten Agglutinine und Lysine in der Hämolymphe seiner Versuchsobjekte nicht nachzuweisen waren. Zieht man darüber hinaus in Betracht, daß die Ergebnisse der an Kaltblütern durchgeführten serologischen Untersuchungen von Autor zu Autor recht wechselnde Ergebnisse zeigten (Lit. bei RÖSSLE und SACHS), so scheint es allerdings fraglich, ob die im Vergleich zu ihnen ungleich niederer organisierten Schnecken fähig sind, eine Umstimmung der Reaktionslage ihres Mesenchyms zu produzieren. Zumindest ist von vornherein zu erwarten, daß sich eine solche Umstimmung dem serologischen Nachweis eventuell entzieht. Es dürfte sich somit empfehlen, subtilere Methoden des Allergienachweises anzuwenden, wie sie uns beispielsweise durch die Studien RÖSSLES bekannt wurden. Er beschrieb am Säugetier die Merkmale der lokalen entzündlichen Reaktion nach wiederholten Injektionen artfremder Blutkörperchen und gab damit die Unterlagen zum morphologischen Studium der Gewebsallergie, d. h. der in das Gewebe verlegten Antigen-Antikörperreaktion. RÖSSLE selbst und nach ihm LETTERER zeigten, daß der morphologische Ablauf einer Entzündung eine der feinsten Proben für den Nachweis der eingetretenen Umstimmung der Reaktionslage — auch und gerade in ihrer nur schwach hyperergischen Form darstellt. Diesen Gedankengängen folgend versuchten wir, an unseren Tieren eine eventuell erreichte Sensibilisierung an Hand allergisch-hyperergischer Reaktionen des Mesenchyms nachzuweisen.

In einer ersten Versuchsserie injizierten wir Regenwürmern (*Lumbricus terrestris*) Tuscheaufschwemmungen in der Verdünnung 1:10 in die Leibeshöhle und stellten bei Abtötung in zeitlichen Abständen von Stunden bis Tagen fest, daß die im Inhalt des Cöloms frei schwimmend

vorhandenen Zellen zu einem großen Teil bereits nach wenigen Stunden mit Tuschepartikeln beladen sind. Ein weitaus geringerer Teil der eingebrachten Tusche findet sich in den die Leibeshöhle allseitig endothelartig auskleidenden Zellelementen, die bis etwa 24 Stunden nach der Injektion zunehmend Proliferations- und Abstoßungserscheinungen aufweisen. Da das Cölom der Regenwürmer in gewisser Weise mit den serösen Höhlen der Wirbeltiere verglichen werden kann, sei an dieser Stelle nebenbei auf die Frage eingegangen, ob Speicherung und Phagocytose eine lediglich den sessilen Elementen zukommende Eigenschaft ist, wobei sich diese nach Erfüllung ihrer Funktion abstoßen und dem Untergang anheimfallen, oder ob die Beseitigung körperfremder Substanzen als Aufgabe der zu diesem Zweck mobilisierten, frei im Höhleninhalt schwimmenden Zellen angesehen werden muß. Durch mechanische Reizung gewannen wir die aus den Dorsalporen ausgestoßene Cölomflüssigkeit unserer Versuchstiere, strichen sie auf Deckgläser aus und legten diese schwimmend auf Tuscheaufschwemmungen wechselnder Verdünnung. Selbst unter verschiedenartigster Abwandlung der Versuchsbedingungen, die dabei den physiologischen Verhältnissen weitestgehend angeglichen wurden, bekamen wir nie einwandfrei phagocytierende Cölomzellen zu Gesicht. Dieser Feststellung steht jedoch der Befund gegenüber, daß man am proliferierenden „Endothel“ der Leibeshöhle sich nicht selten Zellen abstoßen sieht, die weder Tusche enthalten noch wesentliche Schwellungen des Protoplasmaleibes oder sonstige morphologische Zeichen einer erfüllten funktionellen Leistung zu erkennen geben. Wir sind daher geneigt, uns dahingehend zu entscheiden, daß beim Regenwurm sowohl die sessilen Elemente der Leibeshöhlenoberfläche als auch deren mobilisierte Zellen, zumindest unter den in der Leibeshöhle herrschenden Bedingungen, zur Erfüllung funktioneller Aufgaben fähig sind. Eine Gefäßreaktion konnte — und hier gehen wir mit den Beobachtungen früherer Beobachter einig — in Verbindung mit den geschilderten „Abräumprozessen“ in keinem Falle festgestellt werden.

In ihrer Gesamtheit beurteilt sind die Ergebnisse dieser Versuche jedoch wenig einheitlich, und vor allem die Zahl der frei in der Leibeshöhle gelegenen, tuschebeladenen Zellen ist abgesehen von der Menge des injizierten Materials und dem zeitlichen Faktor starken Schwankungen unterworfen, so daß sie als Gradmesser der Reaktion und damit im besonderen zur Beurteilung einer eventuell erreichten Reaktionsumstimmung kaum herangezogen werden kann. Dieses morphologisch wenig konstante Bild wird in erster Linie wohl dadurch bedingt, daß die Versuchstiere laufend und völlig regellos durch Kontraktion einzelner Körperabschnitte mehr oder weniger große Mengen der Leibeshöhlenflüssigkeit und damit der phagocytierenden Zellelemente durch die segmental angeordneten Dorsalporen ausstoßen. Darüber hinaus lassen aber auch die proliferativen Veränderungen am „Endothel“ der Leibeshöhle kaum konstante Befunde erkennen. Eindeutiger wären die Verhältnisse bezüglich der quantitativen und qualitativen Beurteilung

einer Reaktion zweifelsohne, wenn das entzündliche Geschehen unmittelbar in das Mesenchym verlegt werden könnte. Technische Schwierigkeiten verhindern jedoch beim Regenwurm eine solche Versuchsanordnung, da weder der Hautmuskelschlauch noch das Darmrohr genügend mächtig sind, um mit den üblichen Hilfsmitteln die Injektion einer Tusche- oder sonstigen Lösung zu gestatten.

Geeignete Versuchsbedingungen bieten für unsere Untersuchungen Weinberg- und Hainschnecke (*Helix pomatia* und *Tachea nemoralis*). An ihnen suchten wir zunächst wiederum die sich auf die Injektion von Tusche- und neu hinzukommend von Trypanblaulösung einstellenden mesenchymalen Reaktionen zu klären. Den zeitlichen Abstand zwischen Injektion und Untersuchung nahmen wir mehr oder weniger wahllos an, da es uns als erstes darum zu tun war, das morphologische Bild der sich einstellenden Reaktion zu studieren. Bevorzugt wurde jedoch eine Versuchsdauer von ein bis mehreren Tagen, um zunächst einmal das voll ausgeprägte Bild der zu erzielenden Veränderungen zu Gesicht zu bekommen. Die Injektionen erfolgten in die Leibeshöhle bzw. in das Gewebe des Fußes.

Die Veruche ergaben, daß in den Schneckenkörper eingebrachte Tusche- bzw. Trypanblaulösung binnen 24 Stunden eine intracelluläre Ablagerung erfährt. Als phagozytierende und speichernde Elemente treten dabei Bindegewebszellen und deren Abkömmlinge sowie vereinzelt auch Gefäßendothelien in Erscheinung, ohne daß es jedoch am Gefäßapparat selbst zu Reaktionen im Sinne der bei intrakardialer Injektion beobachteten Veränderungen kommt. Wie besonders die Verabreichung des Materials in die Bauchhöhle zeigte, geht dessen Einverleibung seitens der mesenchymalen Elemente nicht zwangsläufig mit proliferativen Prozessen einher. Wurden solche nach Injektionen in das Fußgewebe dennoch beobachtet, so möchten wir sie allein auf eine durch den Eingriff verursachte Verletzung oder sonstige Schädigung des Gewebes (Druckschädigung durch die injizierte Flüssigkeit?) zurückführen. Die unter diesen Bedingungen proliferierten Zellen besitzen etwa das für Histocyten höherer Tiere charakteristische Aussehen, auch beteiligen sie sich wie diese eindeutig an Phagozytose und Speicherung. Die präexistenten, tuschephagozytierenden Bindegewebelemente lassen unter ihrer Funktion eine Vergrößerung des Zelleibes erkennen — ein Befund, der andererseits bei der Trypanblauspeicherung nicht erhoben werden kann. Ein Organ, in dem Tusche bzw. Trypanblau elektiv abgefangen wird, besitzen die von uns untersuchten Schnecken nicht (vgl. auch MESSING), wogegen eine Mitteilung RÖSSLES darauf hindeutet, daß KOWALEWSKI bei Mollusken derartiges gefunden habe. Allerdings läßt sich nach unseren Befunden eine vorwiegende Ablagerung des injizierten Materials in den bindegewebsreichen Körperabschnitten, d. h. vorwiegend im Fuß feststellen, was jedoch in der Tatsache, daß fast ausnahmslos fibrocytäre

Zellen als phagocytierende Elemente in Frage kommen, eine zwanglose Erklärung findet. Bezüglich der Speicherung sei als Besonderheit erwähnt, daß man zuweilen den Eindruck gewinnt, als ob es sich dabei um eine Adsorption der eingebrachten Farbstoffteilchen an präexistente Granula des Protoplasmas handle.

Verschiedentlich bleiben bei Anwendung der obengenannten Versuchstechnik die Ablagerungen des eingebrachten Materials eng auf die Injektionsstelle begrenzt, während es in anderen Fällen zu einer annähernd diffusen Verteilung kommt. Eine Erklärung dieser Erscheinung kann wohl kaum in der Art der Injektionsflüssigkeit liegen. Vielmehr dürfte der Befund einer diffusen Verteilung seine Ursache darin finden, daß das injizierte Material zuweilen Anschluß an die Lymphbahnen und Gewebsspalten gewinnt und sich dann zum Teil in diese hinein ergießt, während in anderen Fällen die verabfolgte Lösung von vornherein örtlich begrenzt liegen bleibt. Die erstgenannten Verhältnisse sind, wie aus der schon makroskopisch sichtbar diffusen Schwarz- bzw. Blauverfärbung des Körpers während der Injektion hervorgeht, bei der intraabdominellen Verabreichung der Lösungen offenbar ausnahmslos gegeben und ermöglichen gleichzeitig Rückschlüsse auf Verbindungen zwischen Leibeshöhle einerseits sowie dem System der Lymphspalten andererseits.

Um nochmals auf die Beobachtungen METSCHNIKOFFS und MESSINGS einzugehen, so können wir deren Befunde vollauf bestätigen — und zwar, daß Tusche phagocytiert wird, daß das phagocytierte Material einen Abtransport in die verschiedensten Regionen des Körpers erfährt, und daß es noch 2 Wochen in Wanderzellen und fixen Bindegewebelementen nachweisbar bleibt. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt in neuerer Zeit auch DU BOIS insofern, als diese Autorin bei speziell an Hainschnecken durchgeführten Untersuchungen fand, daß Tusche-partikel mit einem Halbmesser von rund 1000 Å in sternförmigen Zellelementen zur Ablagerung gelangen, wobei diese histiocytenähnliche Formen annehmen. Abweichend von unseren Befunden sind allerdings ihre Ergebnisse bezüglich der Speicherungen. Hier stellt DU BOIS nach Injektion von Trypanblaulösung eine Ablagerung des Farbstoffes in den sog. LEYDIGSchen Zellen fest, während wir diese Elemente, denen bei großem, wabig strukturiertem und glykogenreichem Protoplasmakörper wichtige Speicherfunktionen im Stoffwechsel zugeschrieben werden (MEISENHEIMER), soweit beobachtet frei von Trypanblauspeicherungen fanden.

Zwar strenggenommen nicht in den Rahmen unseres Themas gehörend, aber dennoch vergleichend anatomisch recht interessant und erwähnenswert sind die Befunde einiger Versuche, bei denen wir Tusche- oder Farbstofflösungen intrakardial verabreichten. Während der Injektion kommt es unter Verwendung von Tusche zu einer schlagartigen Schwarz- bzw. bei Trypanblaulösung zu einer ebensolchen Blaufärbung des gesamten Tieres. Um diesen Effekt zu erreichen, ist bei der Weibergschnecke 0,1–0,15 cm³ Flüssigkeit erforderlich. Im Anschluß an die Injektion schlägt das Herz, wenn auch mit unregelmäßigen und trägen Aktionen, weiter. Die behandelten Tiere zeigen in der Folge halb in ihr Haus zurückgezogen nur spärliche Bewegungen und pflegen nach 2–3 Tagen einzugehen. Ob die Herzaktion den Blutkreislauf nach dem Eingriff (Spaltung des Herzbeutels und Stich durch den Herzmuskel) weiterhin aufrechtzuerhalten in der Lage ist, erscheint in höchstem Maße fraglich. Untersucht man verschiedene Körperabschnitte 1 oder 2 Tage nach dem Eingriff, so fallen vor allem Phagocytoseerscheinungen seitens der Gefäßendothelien auf. Diese Zellen, die normalerweise die Gefäßinnenfläche in Form eines syncytialen Verbandes tapetenartig

auskleiden, beginnen sich gegeneinander abzugrenzen und lassen bei aufgelockertem Kernchromatin einen geschwollenen und häufig mit groben Tuschekörnern beladenen Protoplasmaleib erkennen. Nicht selten kommt es in der Folge zur Ablösung einzelner Endothelien etwa derart, wie sie für die KUPFFERSchen Sternzellen in der Leber beschrieben sind. Es mag in diesem Zusammenhang nicht uninteressant sein, die Anschauungen SCHILLINGS und WOLF-HEIDEGGERS ins Feld zu führen, die beide auf dem Standpunkt stehen, daß generell jede Endothelzelle die Potenz besitzt, sich zur Sternzelle „umzuwandeln“, sobald nur entsprechende funktionelle Aufgaben an sie heranträten — eine Voraussetzung, die in unserem Falle begünstigt durch die verlangsamte Strömung der Hämolymphe und die sich hieraus ergebende verlängerte Kontaktzeit zwischen Tusche und Endothel eindeutig erfüllt sein dürfte. Neben dieser Tuschephagocytose seitens der Endothelzellen bemerkt man jedoch auch Ablagerungen in den Bindegewebelementen der Gefäßumgebung, wobei sich aus dem morphologischen Bild jedoch Sicheres über den Weg der Tusche zu diesen Zellen nicht aussagen läßt. Nach intrakardialer Injektion von Trypanblaulösung können Befunde in der eben geschilderten Art nicht erhoben werden.

In Fortführung unserer Versuche galt es als nächstes eine Substanz zu verwenden, die ihrer Natur nach geeignet ist, über die Steigerung der lokal cellulären Abwehrfunktionen hinaus das Gefäßsystem und damit die hämatogene Komponente des Entzündungsvorganges zu mobilisieren. Von der Anwendung grobmechanischer Reize (Setzen von Wunden, Einbringen von Fremdkörpern in das Gewebe), die nach den Angaben MESSINGS eine hämatogene Zellulation zur Folge haben, sahen wir mit Rücksicht auf die geplanten Allergisierungsversuche von vornherein bewußt ab und griffen bei der Untersuchung des entzündlichen Geschehens nach einmaliger Reizsetzung bereits auf Substanzen zurück, die entsprechend ihres Eiweißcharakters nach den Grundsätzen der Serologie in der Lage sind, eine Umstimmung des Abwehrgeschehens hervorzurufen. In Anlehnung an Versuche RÖSSLES injizierten wir das Blut niederer Wirbeltiere — der einfachen Beschaffung wegen nahmen wir Froschblut (*Rana temporaria*) —, dessen Verwendung verschiedene Vorteile mit sich bringt. Einmal liegt im Hämoglobin eine Substanz vor, die beim Anfärben mit Eosin einigermaßen und dank ihrer Oxydasewirkung mit der LEPEHNE-Reaktion eindeutig dargestellt werden kann — vorausgesetzt allerdings, daß es im Laufe der zu erwartenden mesenchymalen Reaktion nicht vorzeitig zu Abbauerscheinungen mit weitgehender Aufspaltung des Moleküls kommt. Vorausgreifend möchten wir an dieser Stelle einflechten, daß dies bei unseren Versuchstieren nicht oder höchstens in sehr geringem Maße der Fall war. Wir werden daher durch die Injektion von Blut und insbesondere von Blutkörperchen in die Lage versetzt, über lokal celluläre und hämatogene Reaktionen hinaus vor allem auch Weg, Art und Geschwindigkeit der Fremdstoffbeseitigung zu studieren. Ein weiterer Vorteil ergibt sich bei der Verwendung von Froschblut aus der Kernhaltigkeit der Blutkörperchen, deren Reste noch lange Zeit nach der

Injektion in Form von Kerntrümmern im Gewebe nachgewiesen werden können und das Auffinden der Injektionsstelle wesentlich erleichtern.

Bei der Wahl der Injektionsstelle entschieden wir uns für den Schneckenfuß. Es zeigte sich nämlich, daß die in die Leibeshöhle eingebrachten Blutkörperchen in den zahlreichen Winkeln und Taschen zwischen den Organen verschwinden und von Fall zu Fall wechselnd an verschiedenen Stellen nachweisbar werden, so daß eine an immer gleicher Stelle aufzufindende und damit von Tier zu Tier vergleichbare Reaktion nicht zu erwarten ist. Auch das Auftreten von Blutkörperchen und deren Abbauprodukten im Fuß der Versuchstiere ist nach Injektion des Blutes in die Leibeshöhle einem fallweisen Wechsel unterworfen und als Grundlage einer in Reihen vergleichenden Untersuchung nicht geeignet. Vor allem aber sind die vasculären Reaktionen nach intraabdomineller Applikation des reizauslösenden Agens, bedingt durch die Gefäßarmut des die Organe umgebenden Bindegewebes, einer Beobachtung kaum zugänglich. Andererseits bietet die Injektion in das muskelreiche Fußgewebe insofern Schwierigkeiten, als es durch den Reiz des Einstiches zu einer Kontraktion der Muskulatur und damit zum Verschluß der Kanülenöffnung kommt. Da es erheblicher Anstrengungen bedarf, um den Druck der Muskelfasern zu überwinden, und da die Muskulatur unter dem Eingriff häufig recht plötzlich erschlafft, verläuft die Injektion mengenmäßig meist unkontrollierbar. Da der Grad der entzündlichen Reaktion unter anderem aber auch abhängig von der Menge des eingebrachten Fremdstoffes ist, fällt es unter den gegebenen Verhältnissen schwer, von Tier zu Tier vergleichbare Bilder zu erzeugen — ein Mißstand, der sich besonders, wie wir noch sehen werden, bei auswertenden Untersuchungen von Versuchs- und Kontrolltieren bemerkbar macht. Wenn wir trotz allem das Fußgewebe als Injektionsort wählen, so deshalb, weil hier das eingebrachte Material einmal an umschriebener Stelle liegen bleibt und so bei der histologischen Bearbeitung mit einiger Sicherheit wiedergefunden werden kann, und weil zum anderen der Fuß mit seinem Reichtum an Bindegewebe und Gefäßen am ehesten die Voraussetzungen für das Zustandekommen einer voll ausgeprägten entzündlichen Abwehrreaktion bietet. Um jeweils morphologisch einigermaßen vergleichbare Bilder zu erhalten, kamen nur die Tiere zur Auswertung, bei denen sich das injizierte Blut in einem größeren, jedoch umschriebenen Abschnitt diffus und gleichmäßig verteilte. Ausgeschaltet wurden dagegen von vornherein solche Schnecken, die eine hämatomartige Ablagerung des eingebrachten Materials, meist unmittelbar unter der Körperoberfläche zu erkennen gaben. Es zeigte sich nämlich, daß bei einer derartig dichten Ansammlung des Blutes im Gewebe die geformten Bestandteile nach Entzug der Flüssigkeit zu einem dichten Konglomerat zusammensintern und in diesem Zustand einen geschlossenen, verhältnismäßig abbauresistenten Fremdkörper darstellen. So werden selbst Auslaugungserscheinungen in den Randpartien dieser Blutkörperchenmassen kaum beobachtet. Wohl bemerkt man eine erhebliche Zellvermehrung in ihrer Umgebung, jedoch weisen die ihr angehörenden Elemente in reichlichem Maße regressive Veränderungen auf, die vor allem in Form von Kernpyknosen zum Ausdruck kommen. Darüber hinaus stellt man eine homogene Verquellung der Fasersubstanzen fest. Als Ursache dieser Erscheinung kann eine Schädigung des Gewebes durch den „Hämatom“-Druck angenommen werden.

Um den zur Diskussion stehenden zeitlichen und qualitativen Ablauf des Entzündungsvorganges sowie die von ihm bewirkte Reinigung des Gewebes vom eingebrachten Fremdkörper zu untersuchen, wird folgende Versuchsanordnung getroffen.

Versuchsprotokoll. 14 Hainschnecken. Froschblutinjektion in den hinteren, freien Fußabschnitt. Das verwandte Blut ist 1:1 mit 2%iger Citratlösung verdünnt. Nach dem Eingriff schimmert das eingebrachte Blut rötlich durch die Körperoberfläche durch. Nicht selten Störung der Bewegungsfähigkeit im Bereich von Injektionsstelle und distalem Fußabschnitt. Sonst kein abnormes Verhalten. Abtötung je zweier Versuchstiere nach 0, 2, 6, 10, 15, 20 und 24 Stunden in 5%iger Urethanlösung. Entsprechend der Versuchsdauer eine deutliche Verkleinerung der rötlich verfärbten Injektionsstelle, die schließlich einen schmutzig bräunlichen Farbton annimmt und eventuell nach 24 Stunden fast gänzlich verschwunden sein kann. Fixierung in Susa. Einbettung in Paraffin. Hämalaun-Eosin und LEPEHNE-Reaktion.

Befunde. Unmittelbar nach der Injektion: Allenthalben im Gewebe verstreut zu Gruppen beieinanderliegende Froschblutkörperchen. Verlust ihrer ovalen Form. Erhebliche Deformierung. Anpassung der Gestalt an die jeweiligen Raumverhältnisse. Ockerfarbene Tönung des Protoplasmaleibes. Auffallend blaß färbare Kerne bei Fehlen des gewohnten dunkelblauen Chromatinfarbtönen. Zuweilen heben sich die Kerne kaum durch einen Farbintensitätsunterschied vom Protoplasma ab. Bei LEPEHNE-Reaktion hellbraune Darstellung der Blutkörperchen. Bei stärkerer Deformierung und besonders an den Eindrücken der Oberfläche dunkelbrauner Farbton und scharfe Konturierung. Kerne teils dunkler getönt, teils in der Farbe des Hämoglobins untergehend. Nur wenige Erythrocyten groß und fast farblos. Ihre Konturen erscheinen erst nach Abblenden. Bräunlichrote Anfärbung ihrer Kerne.

Nach 2 Stunden. Kaum wesentliche Zunahme der Formveränderung der Blutkörperchen. Dunklerer, intensiver ockerfarbener Ton des Protoplasmas. Dunklere Tönung und Verkleinerung der Zellkerne. Bei LEPEHNE-Reaktion stellen sich die Blutkörperchen als rundliche oder vielgestaltige Schollen von dunkelbrauner Farbe dar. Blasse, kaum hervortretende Zellkerne. Bereits Auftreten großer, leerer Stromahüllen, die sich mit dem roten Farbton der Gegenfärbung darstellen. Kerne dieser Elemente braun gefärbt, klein und pyknotisch verformt. Zuweilen ungleichmäßige Hämoglobinauslaugung, am ausgeprägtesten perinucleär bei gewohnter Hämoglobindichte in der Gegend der Zellmembran. Einzelne Erythrocyten mit schwarzen Granula im Protoplasma und dichter gelagert auch im Zellkern (da im Hämalaun-Eosin-Präparat nicht sichtbar, wahrscheinlich Kunstprodukte). Als entscheidender Befund erstmalig Hämoglobinkügelchen in der Umgebung der Blutkörpercheneinlagerungen. Sie stellen sich bei der LEPEHNE-Reaktion als kleinste, hellbraune, runde Elemente dar. Lagerung, ob intra- oder extracellulär, fraglich.

Nach 6 Stunden: Blutkörperchen weiterhin dunkel ockerfarben. Blaß getönte Kerne, heben sich vom Protoplasma kaum ab. Dunklere Tingierung (Verdichtung) der Zellsubstanz bei LEPEHNE-Reaktion. Weit seltener Hämoglobinauslaugungen. Gespeicherte Hämoglobinkügelchen weiterhin spärlich. Hervorzuheben ist, daß in einem Falle zahlreiche derartige Speichereffekte im abgesonderten Schleim auf der Körperoberfläche zu finden sind.

Nach 10 Stunden. Mehrzahl der Erythrocyten an Umfang deutlich kleiner. Zuweilen gänzlicher Schwund des Zelleibes bei isoliertem Auftreten der Kerne. Soweit noch vorhanden charakteristischer roter Farbton des Protoplasmas bei Färbung mit Eosin. Dunkle, pyknotisch verformte Zellkerne. Hämoglobinspeicherungen in recht reichlicher Menge. Die kleinsten der Kügelchen etwa an der Grenze der Sichtbarkeit (Objektiv 45). Durchmesser der größeren etwa der zehnte Teil eines Amöbocytenkerndurchmessers. Blaßbräunlicher Ton bei einer mit der Größe wechselnden Farbintensität.

Nach 15 Stunden. Neben immer noch mit erhaltenem Protoplasmaleib nachweisbaren Blutkörperchen zahlreiche freie, pyknotisch geschrumpfte Kerne sowie Kerntrümmer. Massenhaft Hämoglobinkugeln, an Größe jetzt zunehmend.

Nach 20 Stunden. Im Vordergrund des Befundes pyknotische Kerne und deren Trümmer. Die Zahl der Hämoglobinkügelchen nimmt kaum noch zu.

Nach 24 Stunden. Keine wesentliche Änderung des Bildes. In den beiden letzten Versuchsreihen fällt auf, daß sich hier und da immer wieder einzelne Blutkörperchen finden, die den Abbauvorgängen weitgehendst standgehalten haben und im Aussehen weit früheren Zeitstadien entsprechen.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit seien die entzündlich-reaktiven Veränderungen, d. h. die sich als Folge der Blutkörpercheninjektion an Mesenchym und Gefäßapparat abspielenden Erscheinungen einer gesonderten Darstellung zugeführt.

Unmittelbar nach der Injektion. In der Umgebung der Injektionsstelle weder eine Veränderung der Weite der Gefäße noch ihres Inhaltes.

Nach 2 Stunden. Vereinzelte Amöbocyten verlassen die Gefäßlichtung. Deutliche Verformung der durch die Gefäßwand tretenden Elemente. In der Umgebung der Erythrocytenablagerungen rundliche oder ovale Zellkerne. Diese müssen als Blutkörperchenkerne nach Verlust der hämoglobinentblösten Stromahülle aufgefaßt werden (nicht zu verwechseln mit zelligen Reaktionen des Mesenchyms).

Nach 6 Stunden. Reichlichere Amöbocytenemigration, ohne daß diese jedoch eine beherrschende Stellung im Bilde der Abwehrreaktion einnimmt. In der Umgebung der Blutkörperchen Zellvermehrungen, nach Form, Größe und Struktur der Kerne am ehesten als Amöbocyten anzusprechen.

Nach 10 Stunden. Fallweise wechselnd vermehrtes Auftreten von Amöbocyten in den Gefäßlichtungen. Erhebliche Zunahme der Zellexsudation. Zellproliferation in der unmittelbaren Gefäßumgebung. Deutlicheres Hervortreten der Zellansammlungen in der Nachbarschaft der Blutkörperchen. Keine Beteiligung der Amöbocyten an der Hämoglobinspeicherung.

Nach 15 Stunden. Abnahme von Gefäßreaktion und Zellemigration, jedoch Zunahme der sich um die Blutkörperchen oder deren Reste scharenden Zellen, jetzt allerdings auf Kosten von Elementen mit dichten spindelförmigen Kernen. Fragliche intracelluläre Hämoglobinablagerungen liegen in diesen, den Histiocyten höherer Tiere entsprechenden Zellen, die in spärlicherer Zahl bereits in den zeitlich vorausgehenden Reaktionsstadien nachgewiesen werden konnten. An ihnen nicht selten regressive Veränderungen in Form hantelartiger Deformierungen und Einschnürungen der Kerne.

Nach 20 und 24 Stunden. Absinken von Gefäßreaktion und Zellemigration auf das nach 2 Stunden beschriebene Maß. Unwesentliche Zunahme der lokalen Reaktion. Als Besonderheit wäre generell hervorzuheben, daß dann, wenn das injizierte Material in Lymphräume eindringt, es zu einer besonders reichlichen Ansammlung von Wanderzellen histio- und hämatogener Natur und wahrscheinlich auch proliferierter endothelialer Elemente kommt.

Zur technischen Durchführung unserer Versuche sei bemerkt, daß beim Einlegen der Versuchstiere in 5%ige Urethanlösung — und nur unter dieser Bedingung verlassen die Tiere im Absterben ihr Haus und sind einer exakten Weiterverarbeitung zugänglich — der Tod erst nach einigen Stunden eintritt, wie aus den immer noch auf äußeren Reiz hin auslösbaren, trägen Abwehrbewegungen hervorgeht. Es dürfte unter dieser Voraussetzung ziemlich sicher sein, daß auch die Stoffwechselvorgänge noch geraume Zeit über den als Beginn der Abtötung

angegebenen Zeitpunkt hinweg andauern, und daß somit die unter dem betreffenden Stundenvermerk geschilderten Befunde tatsächlich einem bereits späteren Zeitabschnitt entsprechen. Da dieser Fehler jedoch infolge der immer gleichbleibenden Methodik durch sämtliche Versuchsreihen läuft, kann er, was besonders für die Untersuchung über die Allergisierung der Versuchstiere gilt, generell vernachlässigt werden.

Bei Durchmusterung der Präparate von unmittelbar bzw. wenige Stunden nach der Froschblutinjektion getöteten Schnecken fällt auf, daß das Protoplasma der Blutkörperchen bei Färbung mit Eosin je nach Dichte mehr oder weniger dunkel ockerfarben in Erscheinung tritt. Rein zeitlich gesehen ist es wenig wahrscheinlich, daß diese Veränderung beginnenden Abbauvorgängen entspricht. Im Gegenteil muß man feststellen, daß dann, wenn die Abbauprozesse grob nachweisbare Formen annehmen, die abweichende Anfärbbarkeit der Blutkörperchen geradezu schlagartig verschwindet und dem gewohnten Farbton des Hämoglobins Platz macht. Nach diesen Überlegungen schien es eher möglich, daß eine Besonderheit der Versuchs- oder auch der Verarbeitungstechnik für das abweichende Verhalten der Erythrocyten verantwortlich gemacht werden kann. Als diesbezüglich auffälligster Eingriff darf wohl wiederum die Abtötung der Versuchstiere in Urethanlösung gelten, wobei deren Organismus unter allmählichem Absterben innerhalb 3—4 Stunden sicher weitgehendst mit der genannten Substanz durchtränkt wird. Um dieser vermuteten Beeinflussung der Hämoglobinfärbbarkeit nachzugehen, versetzten wir Froschblut zu gleichen Teilen mit einer 5%igen Urethanlösung und fertigten sofort als auch nach 4 Stunden Ausstriche an, wobei in letzterem Falle das Blut vor dem Ausstreichen durch mehrmaliges Waschen vom Urethan befreit wurde. Es zeigte sich nun, daß in beiden Präparaten bei Färbung mit Eosin der beobachtete ockerfarbene Ton des Erythrocytenprotoplasmas auftrat. Im Gegensatz hierzu standen Ausstriche von Blutkörperchen die sich zuvor über verschiedene Zeiten in Aufschwemmungen zerriebenen Schneckengewebes befanden, und deren Hämoglobin mit Eosin den gewohnten roten Farbton zu erkennen gab. Einer Klärung der Frage, warum bereits in fortgeschrittenen Abbaustadien befindliche Blutkörperchen sowie Hämoglobinspeichereffekte trotz gleicher Urethaneinwirkung ähnliche Abweichungen in der Färbbarkeit vermissen lassen, gingen wir, als zu weit vom Thema abliegend, nicht nach.

Überschaut man den Abbaumodus in seinem Gesamtablauf, so fällt auf den ersten Blick eine eigentümliche Zweiteilung auf. Diese kommt darin zum Ausdruck, daß kurz nach der Injektion ein kleiner Teil der in das Schneckengewebe eingebrachten Erythrocyten unter weitgehendster Auslaugung des Hämoglobins in Form großer geschwollener Elemente, aber mit leeren und lediglich kernhaltigen Stromahüllen in Erscheinung tritt, während andere Blutkörperchen außer einer sicher durch äußere Umstände bedingten Verformung zum gleichen Zeitpunkt keinerlei Veränderungen der Protoplasmasubstanz zu erkennen geben. An einer gewissen, aber auch wiederum nur kleinen Zahl dieser Erythrocyten scheint sich auch in den folgenden Stunden noch der beschriebene Hämoglobinschwund durch Auslaugung zu vollziehen, wogegen die große Menge der restlichen Elemente einer zweiten Form des Abbaues anheimfällt. Bei dieser nimmt der Zellkörper unter allmählicher Verdichtung und Verkleinerung der Protoplasmasubstanz zunächst unregelmäßig-schollige Formen an, und in

der Folge verlieren die jetzt pyknotisch schrumpfenden Kerne allmählich den umgebenden Zellkörper, indem es zu einem gleichlaufenden Verlust von Hämoglobin und Stromahülle kommt. Nicht selten erweckt dabei dieser den späteren Zeitabschnitten eigene Abbaumodus den Eindruck einer Art homologen Verkleinerung der betroffenen Blutkörperchen. Im Endstadium des Protoplasmaschwundes bemerkt man zuweilen, wie die Kerne aus dem Rest des Zelleibes ausgestoßen werden, bzw. wie dieser von jenen abzufließen scheint. Als Erklärung für diese Verschiedenartigkeit des Blutkörperchenabbaues könnte man erwähnen, daß die älteren, weniger resistenten Elemente der Auslaugung anheimfallen, während die jungen Formen diesem Schicksal zu widerstehen in der Lage sind. Dem scheint jedoch nicht so, denn die leeren Stromahüllen finden sich entsprechend der Injektion keineswegs gleichmäßig über das Fußgewebe verteilt, sondern liegen meist gruppenweise beieinander, so daß man den Eindruck gewinnt, daß der Ort der Ablagerung für die Art des einzuschlagenden Abbaues von ausschlaggebender Bedeutung ist. Führt man diesen Gedanken sinngemäß zu Ende, so wären im gleichen Gewebe Orte verschiedener Abbauintensität anzunehmen, was durchaus in der jeweiligen Lage zu Blutgefäßen und Lymphbahnen eine Erklärung finden könnte. Fällt doch beispielsweise auf, daß gerade unter der Körperoberfläche, also in weitester Entfernung von den zentral verlaufenden Gefäßen, der Fremdkörperabbau besonders rege vonstatten geht.

Eine oberflächliche Auswertung unserer Befunde könnte den Eindruck erwecken, daß bei den „Auflösungserscheinungen“ einfache Zerfallsprozesse, etwa nach Art autolytischer Vorgänge, das Wesen des Blutkörperchenschwundes ausmachen. Zwar wollen wir nicht in Abrede stellen, daß derartige Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen, und daß vor allem der strukturelle Aufbau der Erythrocyten für die Auslaugung des Farbstoffes aus der Stromahülle von nicht unwesentlicher Bedeutung sein dürfte. Jedoch kommt darüber hinaus den abbauenden Kräften des Schneckenorganismus bei der Beseitigung der Blutkörperchen zweifelsohne eine entscheidende Rolle zu. Dieses sei durch Ergebnisse einiger ergänzender Versuche belegt.

Mischt man Froschblut mit einer Aufschwemmung zerriebenen Schneckengewebes und fertigt nach verschiedenen Zeitabständen Ausstriche an, so kann man zwar auch unter diesen Bedingungen das Auftreten abgebläster und geschwollener Erythrocyten feststellen. Jedoch erscheinen ihre Zellgrenzen in diesem Falle unscharf und die Kerne nehmen am Vorgang der Schwellung und Abblassung teil, so daß sich diese als autolytisch zu wertenden Veränderungen eindeutig von den Befunden der Vitalversuche unterscheiden. Als weiterer Beweis für den „aktiven“ Abbau der Blutkörperchen möchten wir

die beschleunigten Abräumvorgänge im Gewebe allergisierter Tiere anführen und werden in einem gesonderten Teil unserer Arbeit auf diese Erscheinung näher eingehen. Als dritte in diesem Sinne ausdeutbare Beobachtung möge ein Zufallsbefund gelten, den wir im Rahmen unserer Vorversuche erheben konnten. Injizierten wir beispielsweise das Blut urethannarkotisierter Frösche, so zeigte sich verglichen mit den unter Verwendung von Normalblut erzeugten Bildern eine deutliche Verzögerung des Erythrocytenabbaues — eine Erscheinung, die wir als nächstliegend auf die Anwesenheit von Urethan im Blute der narkotisierten Frösche zurückzuführen geneigt waren. Tatsächlich gelang es auch, in mehreren, im einzelnen nicht näher zu schildernden Versuchsreihen zu zeigen, daß unter Urethanwirkung der „Blutkörperchenschwund“ verzögert abläuft. Berücksichtigt man weiterhin Angaben aus der Literatur, die besagen, daß Urethan in der Lage ist, die verschiedensten Abwehrleistungen des Organismus, wie Phagocytose, Speicherung u. a. zu lähmen (EICKHOFF, MASSHOFF, HEINZEL, v. ROM und SIESS), so ergibt sich aus unserer Beobachtung zwangsläufig der Schluß, daß die geschilderte „Auflösung“ der Froscherythrocyten das Ergebnis abbauender Kräfte sein muß. Zwar läßt sich über deren Natur schwerlich etwas aussagen, da sie sich zumindest einem direkten morphologischen Nachweis entziehen; jedoch möchten wir in Anlehnung an die Überlegungen MASSHOFFS, der den Abbau arteigener und artfremder Blutkörperchen im Mesenchym der Säuger (Maus) studierte, humorale Effekte als bestimmend für die Anfangsstadien des Erythrocytenabbaues annehmen.

Über den Verbleib der in den frühen Stadien sichtbar werdenden hämoglobinfreien Stromahüllen lassen sich an Hand unserer Befunde keine Aussagen machen. Sie verschwinden offensichtlich plötzlich und lassen die Kerne, die bereits während der Hämoglobinauslaugung deutlich pyknotische Veränderungen zu erkennen geben, als chromatindichte, schollig verformte Elemente frei im Gewebe liegend zurück. Den Endeffekt des Abbaues stellen in diesem Falle wie auch beim Entblößen der Kerne durch Verdämmerung bzw. Abfließen der Protoplasmasubstanz das Auftreten verschieden großer, nicht selten zu fast staubförmigen Partikeln zerfallener Chromatintrümmer dar. Diese kennzeichnen in mehr oder minder dichter Lagerung noch weit über die 24-Stundengrenze hinaus den Ort der Injektion, sammeln sich jedoch auffälligerweise innerhalb sowie in der Umgebung von Lymphgefäßen in größerer Dichte an. Nie konnten wir eine intracelluläre Einverleibung derartiger Kernreste beobachten; ebenso wie auch, was an dieser Stelle der Vollständigkeit halber eingefügt sei, die Phagocytose ganzer Erythrocyten eine ausnehmend seltene Erscheinung blieb und eindeutig nur nach intraabdomineller Verabreichung der Blut-

körperchen festzustellen war. Offensichtlich sind die Erythrocyten oder deren Kerne bzw. Kerntrümmer als solche zu groß, um von Zellen des Schneckenmesenchyms aufgenommen zu werden.

Das durch Diffusion oder durch Verdämmerung der Protoplasmasubstanz von den Blutkörperchen abgegebene oder, richtiger gesagt, ihnen entzogene Hämoglobin tritt, wie wohl angenommen werden kann, in kolloidaler Lösung in das umgebende Gewebe über. Damit sind grundsätzlich ähnliche Verhältnisse geschaffen, wie wir sie nach Injektion einer kolloidalen Farbstofflösung vorfinden. In beiden Fällen kommt es zu einer Verdichtung der kolloiddispersen Phase, die sich schließlich in Form tropfiger Gebilde der morphologischen Feststellung darbietet. Dieser Vorgang ist der bei höheren Tieren bekannten Speicherfunktion gewisser Zelleinheiten durchaus gleichzusetzen, wenn auch im vorliegenden Falle die intracelluläre Lagerung der auftretenden Hämoglobinkugeln nicht immer eindeutig nachgewiesen werden kann. Eine genaue Lokalisation der Hämoglobintröpfchen stößt insofern auf Schwierigkeiten, als Mesenchym- und Wanderzellen der Schnecken unter Anwendung der üblichen Färbemethoden nach Art eines Syncytiums ohne sichtbare Zellgrenzen und ohne sichere Abgrenzung gegen die Grundsubstanz in Erscheinung treten. Andererseits spricht jedoch die unregelmäßige Lagerung der Hämoglobinkugeln bezogen auf die Zellkerne zuweilen für eine extracelluläre Lokalisation der Speichereffekte. Wir möchten diesen Befund, der auch im Anschluß an Trypanblauinjektionen in das Fußgewebe zu beobachten ist, jedoch als sekundär entstanden, d. h. als Folge eines Zerfalls speichernder Zellen auffassen. Dabei nehmen wir an, daß es zu diesem Vorgang besonders dann kommt, wenn die speicherbare Substanz an umschriebener Stelle in übermäßiger Menge auftritt. Erfolgt die Trypanblaugabe nämlich in die Leibeshöhle, so finden sich im Fuß die gespeicherten Granula stets intracellulär und in Nachbarschaft der Zellkerne als zarte Bestäubung der Protoplasmasubstanz und ihrer Ausläufer wieder.

Über das weitere Schicksal des Hämoglobins konnten wir morphologisch keine endgültigen Anhaltspunkte gewinnen. Bis zu der beschriebenen Speicherung bleibt seine chemische Struktur offenbar weitgehend erhalten, wie aus der auch an den Speichereffekten eindeutig positiv ausfallenden LEPEHNE-Reaktion hervorgeht. Aber auch eine sich hieran anschließende Weiterverarbeitung des gespeicherten Hämoglobins scheint nicht stattzufinden, zumindest kommt es nicht zu Abbauerscheinungen, bei denen ionisiertes, mit der Berliner Blau-Reaktion faßbares Eisen frei wird. Diese Feststellung kommt uns durchaus nicht unerwartet, liegt doch im Blutfarbstoff höherer Tiere für den Stoffwechsel der Schnecke, die selbst über ein kupferhaltiges

Hämocyanin verfügt, ein völlig unphysiologischer Körper vor, der einer Aufspaltung demzufolge offensichtlich nicht zugänglich ist. Trotz der erheblichen Zahl unserer Versuche gelang es nur einmal einen Anhaltspunkt für eine in Frage kommende Ausscheidungsmöglichkeit des unverarbeitet anfallenden Hämoglobins zu gewinnen, indem wir bei einem Tier im Schleim der Körperoberfläche kleinste, nach Größe und Aussehen den Speichereffekten gleichende Hämoglobinkügelchen fanden. Es wird damit wahrscheinlich, daß der Schneckenorganismus die Ausscheidung des Froschhämoglobins unter Beteiligung der Schleimdrüsen vor sich gehen läßt. Doch scheint dieser Vorgang wie auch die Eliminierung von Farbstoffen — nach Trypanblauinjektion läßt sich noch nach 2—3 Wochen eine deutliche Blaufärbung des Körpers erkennen — recht langsam zu verlaufen. So konnten wir an unseren Versuchstieren noch nach einer Zeitdauer von 3—4 Wochen Hämoglobinreste in Form grober, dunkelbrauner Kugeln und Schollen (LEFEHNE-Reaktion), wenn auch nur vereinzelt, so doch regelmäßig nachweisen.

Wegen ihrer grundsätzlichen Bedeutung über die Vorstellung vom Ablauf des Entzündungsprozesses wenden wir uns den reaktiven Gewebsveränderungen in einer gesonderten Besprechung zu. Als eine der ersten Erscheinungen in diesem Sinne bemerkt man bereits wenige Stunden nach der Blutinjektion das Austreten von Amöbocyten, d. h. von Blutwanderzellen aus den Lichtungen der Gefäße, ohne daß diese selbst dabei zunächst morphologische Veränderungen aufweisen. Hier sei angeführt, daß MESSING etwa 6 Stunden nach dem Einbringen von Fremdkörpern Gefäßreaktionen sowie das Auftreten von Wanderzellen am Reizort beobachtete und damit, wie wir annehmen möchten, mit seinen Versuchsbedingungen ähnliche Vorgänge wie die von uns gesehenen auslöste, denn auch bei unseren Versuchstieren treten zum gleichen Zeitpunkt in der unmittelbaren Umgebung der Blutkörperchen zunächst allerdings noch mäßige Zellvermehrungen in Erscheinung. Da die in Frage kommenden Elemente den Amöbocyten weitgehend gleichen, möchten wir sie mit diesen identisch erklären, wenn sich auch ein exakter morphologischer Beweis für diese Behauptung kaum führen läßt. Eindeutig ist jedoch die oben bereits erwähnte und noch von RÖSSLE abgelehnte Zellauswanderung aus den Gefäßen, die sich uns besonders in der Phase des Zelldurchtrittes durch die Gefäßwand zuweilen recht eindrucksvoll darbot. Ob analog den entzündlichen Vorgängen bei höheren Tieren gleichzeitig mit dem Zellaustritt flüssige Bestandteile die Gefäßlichtung verlassen, wagen wir jedoch auf Grund unserer Befunde nicht zu entscheiden. Ebenso läßt sich schwerlich etwas über die Funktion der exsudierten Amöbocyten am Ort der Entzündung aussagen. Phagocytosefähig scheinen sie den in das

Gewebe eingebrachten Erythrocyten gegenüber zumindest nicht zu sein, und auch von einer Beteiligung an der Hämoglobinspeicherung konnten wir uns kaum überzeugen. Die hämatogene Zellulation erreicht etwa 10 Stunden nach der Injektion des Froschblutes ihren Höhepunkt. Zur Vervollständigung der bisher erhobenen Befunde sei ergänzend hinzugefügt, daß in den später zu besprechenden Allergisierungsversuchen in einem zeitlichen Intervall von 12 und 13 Stunden (Verwendung von urethanfreiem Blut!) nach dem Einbringen der Blutkörperchen zuweilen Erscheinungen beobachtet werden konnten, die in ihrer Art etwa den aus der Pathologie der Wirbeltiere bekannten Veränderungen der Prästase und Stase gleichkommen dürften. Die sonst nie völlig entfalteten kleineren Gefäße zeigen in diesem Falle bei einer sich maximal gedehnt darstellenden Wandung kreisrunde Lichtungsquerschnitte, die sich als dicht mit Amöbocyten gefüllt erweisen. Allerdings treten Zellemigrationen dabei kaum in Erscheinung, und auch die Zellvermehrungen in der Nachbarschaft der Gefäßveränderungen gehen nicht über das übliche Maß hinaus. Jedoch konnten derartige Befunde, wie gesagt, nur vereinzelt erhoben werden, wie überhaupt die Gefäßerscheinungen im Rahmen der entzündlichen Abwehrvorgänge — abgesehen von den Fehlern, die sich aus der Unzulänglichkeit der Versuchstechnik ergeben — recht inkonstant zu sein pflegen. Vermißt man doch beispielsweise nicht selten in der Umgebung der Injektionsstelle Zellemigrationen oder gar Gefäßveränderungen fast völlig.

Schon frühzeitig überschreitet die hämatogene Zellulation ihren Höhepunkt und wird von proliferativen Erscheinungen am ortsständigen Bindegewebe abgelöst. So stellt man bereits 10—15 Stunden nach der Blutinjektion in der unmittelbaren Umgebung der Gefäße, vor allem in einem Abschnitt, den man etwa als Adventitia bezeichnen könnte, ein vermehrtes Auftreten von Zellen fest, das kaum allein als Folge einer Zellexsudation aufgefaßt werden kann, und bei dessen Zustandekommen die Proliferation „adventitieller“ Elemente eine maßgebliche Rolle spielen muß. Diese Erscheinung bildet sozusagen den Beginn einer zweiten Phase des entzündlichen Abwehrvorganges, die im wesentlichen durch das Vorhandensein histiogener Reaktionen gekennzeichnet ist. Während hämatogene Zellulation und eventuelle Gefäßveränderungen gradmäßig zurückgehen, und die Amöbocyten sich am Reizort nicht weiterhin vermehren, wenn nicht gar weniger werden, übernehmen Abkömmlinge der ortsständigen Fibrocyten die Führung im entzündlichen Abwehrgeschehen. Bezüglich Gestalt und Funktion dürften sie den aus der Morphologie der Wirbeltiere bekannten Histiocyten weitgehend gleichzusetzen sein. So beteiligen sie sich wie diese aktiv an der Beseitigung der Blutkörperchen, allerdings, wie

erwähnt, nicht in Form der Erythrophagocytose, sondern mittels der ihnen zukommenden Speicherfähigkeit. Sie dürften damit an der Aufnahme und Ablagerung des unter humoraler Einwirkung aus den Blutkörperchen austretenden Farbstoffes entscheidenden Anteil haben, wenn auch eine intracelluläre Lokalisation der Speichereffekte aus den angeführten Gründen nicht immer zutrifft.

Überschaut man rückblickend die Ergebnisse größerer Versuchsreihen, so fällt immer wieder die Inkonstanz der Einzelbefunde auf, die sowohl den eigentlichen Abbau der Erythrocyten als auch die sich an Gewebe und Gefäßen abspielenden reaktiven Veränderungen betrifft. Es finden sich dabei nicht nur, wie bereits oben erwähnt, beim gleichen Tier zuweilen von Gewebsbezirk zu Gewebsbezirk Abbauprozesse wechselnder Intensität, sondern man stellt vor allem auch Schwankungen innerhalb der Reihen gleich behandelter Versuchstiere fest. Wenn wir die erstgenannte Erscheinung damit zu erklären suchten, daß wir am gleichen Tier Orte verschiedener Stoffwechsellage annahmen, so möchten wir auch die innerhalb größerer Serien von Tier zu Tier wechselnden Befunde, abgesehen von Fehlern der Methodik, in erster Linie einem mehr oder minder intensiven Stoffwechsel der Einzeltiere zuschreiben. Daß außerdem bei der Befunderhebung jahreszeitliche Schwankungen mit im Sommer beschleunigten und im Winter trägeren Reaktionsvorgängen festzustellen sind, bedarf wohl keiner weiteren Erörterung. Hieraus ergibt sich, daß man zur Auswertung der Ergebnisse immer von einem gewissen Mittelwert ausgehen muß, womit, was zumal für die im letzten Abschnitt zu besprechenden Allergisierungsversuche gilt, eine gewisse Subjektivität in der Beurteilung nicht ausgeschlossen werden kann.

Abschließend seien in Anlehnung an die bereits erwähnten Untersuchungen MASSHOFFS einige vergleichende Bemerkungen angeschlossen. Er kommt bei subcutaner Verabreichung artgleichen und artfremden Blutes an Mäuse zu dem Schluß, daß dieses „prinzipiell in bestimmten Phasen“ dem Abbau anheimfällt. Als erste Phase dieses Vorganges sieht er den Entzug der flüssigen Blutbestandteile und das dadurch bedingte Zusammendrängen der geformten Elemente — eine Erscheinung, die wir in völlig gleichlaufender Weise bestätigen konnten, falls wir darauf ausgingen, das Blut an umschriebener Stelle „hämatomartig“ in das Gewebe einzubringen. Die Blutkörperchen lagern sich in unserem Falle dann häufig so dicht zusammen, daß ihre Konturen kaum noch zu erkennen sind. Da dieses Erythrocytenkonglomerat jedoch, wie eingangs ausgeführt, sich weiteren Abbauerscheinungen gegenüber außerordentlich resistent verhält, verfolgten wir sein Schicksal nicht weiter, sondern wählten zur Untersuchung die Tiere aus, bei denen es zu einer mehr locker diffusen Verteilung der Blutkörperchen im Mesenchym gekommen war. In diesen Fällen sieht man neben dem für Säuger unbekannten Abbau durch Schwund der Protoplasmasubstanz und dadurch bedingter annähernd homologer Verkleinerung der Blutzellelemente an einem allerdings nur kleinen Teil der Erythrocyten die von MASSHOFF u. a. beschriebene Auslaugung des Hämoglobins aus den Stromahüllen. Verbunden mit diesen Vorgängen setzen bei Säugern und Schnecken in ähnlicher Weise reaktive Erscheinungen ein, wobei der Beginn von Reaktion und Abbau, den MASSHOFF unter Verwendung artfremden Blutes nach etwa 8 Stunden feststellte, in unserem Falle wesentlich früher liegt, wie überhaupt das ganze Abbaugeschehen in zeitlich geraffter Form abzulaufen scheint. So erheben wir die Befunde, die sich bei Mäusen über 2—3 Tage hinziehen, bereits in den ersten 24 Stunden — abgesehen allerdings vom Schicksal der Kernreste und von der langsamen Ausscheidung des Hämoglobins. Dies steht offensichtlich im Gegensatz zur zweifellos trägeren Stoffwechsellage unserer

Versuchstiere, und man könnte zur Erklärung lediglich anführen, daß die lockere Lagerung der Blutkörperchen im Mesenchym der Schnecken dem gesetzten „Hämatom“ eine größtmögliche Oberfläche verleiht und dadurch die Abbauprozesse zeitlich gesehen optimal ablaufen. Hierzu kommt noch, daß das Froschblut für Schnecken ein völlig artfremdes, um nicht zu sagen „tierklassenfremdes“ Eiweiß darstellt und somit ohnehin geeignet ist, eine heftigere Reaktion auszulösen. Die Art der dabei vom Körper aufgebauten cellulären Elemente kommt denen der Säuger im wesentlichen gleich. Hier wie dort beobachtet man ein erstes Reaktionsstadium mit Zellemigration und Vorherrschen hämatogener Zellen am Reizort, während in einem zweiten Stadium unter Abklingen der Gefäßerscheinungen histiogene Elemente in den Vordergrund des Geschehens treten. Bezüglich der Funktion der Wanderzellen bestehen jedoch zumindest graduelle Unterschiede, insofern als diese beim Säuger Phagocytose und Speicherung erkennen lassen, wogegen bei unseren Versuchstieren erstere fehlt. Die Speicherung läßt sich zwar nachweisen, betrifft jedoch das unveränderte Hämoglobin und geht nicht mit einer gleichzeitigen Aufspaltung des Moleküls einher.

Mit den bisher wiedergegebenen Versuchen konnten wir zeigen, daß dem Mesenchym der Schnecke nicht nur retikuloendotheliale Eigenschaften etwa nach Art eines retikuloendothelialen Systems „im weiteren Sinne“ (ASCHOFF) zukommen, sondern daß es darüber hinaus in der Lage ist, eine entzündliche Reaktion zu produzieren, die mit dem Auftreten histio- und hämatogener Zellulationen sowie einer unter gewissen Voraussetzungen möglichen reaktiven Beteiligung der Gefäße in ihren Grundzügen dem entzündlichen Geschehen bei Wirbeltieren wenn auch nicht gleichkommt, so doch weitgehend ähnelt. Von dieser Erkenntnis ausgehend schien es trotz ablehnender Äußerungen in der Literatur (METSCHNIKOFF, MESNIL, KLADIENKO) angezeigt, der Frage nach einer gleichzeitig möglichen Umstimmung der Reaktionslage im Sinne der bei Wirbeltieren bekannten Allergisierung nochmals nachzugehen. Da, wie bereits einleitend besprochen, kaum Aussicht auf Erfolg besteht, eine solche Allergie bei niederen Tieren, mit Hilfe serologischer Methoden, d. h. durch den Nachweis von Antikörpern in der Hämolymphe zu verifizieren, suchten wir in Anlehnung an RÖSSLE, der in seiner Arbeit über die Merkmale der Entzündung im allergischen Organismus den Blutkörperchenabbau am Säuger nach wiederholten subcutanen Hühnerblutinjektionen studierte, die angestrebte Änderung der Reaktionslage in dem zeitlich und quantitativ beeinflussten Ablauf des Entzündungsvorganges nachzuweisen.

Wir verabreichten in einer ersten Versuchsserie unseren Tieren in Abständen von je 3—4 Tagen zwei, drei oder vier Froschblutgaben in das Bindegewebe des hinteren freien Fußabschnittes, wobei, um die Begriffe der Serologie anzuwenden die ersten Injektionen als spezifische Vorbehandlung und der letzte Eingriff als sog. Erfolgseinjektion gedacht waren. Zur Verwendung kam wie in den zuvor geschilderten Entzündungsversuchen mit Citrat im Verhältnis 1:1 versetztes Froschblut, ebenso wie auch Versuchstechnik und Verarbeitung des gewonnenen Materials in gleicher Weise beibehalten wurden. Die Abtötung der Tiere erfolgte jeweils 24 Stunden nach der letzten Injektion. Wenn diese Versuche auch keine

Klärung der aufgeworfenen Frage brachten, so sei ihr Ergebnis doch kurz umrissen, da es bei oberflächlicher Beurteilung zu Fehlschlüssen Anlaß geben könnte. Während nach zweimaliger Injektion von Froschblut Erythrocytenabbau und zellige Reaktionen des Bindegewebes befundmäßig keine auswertbaren Abweichungen von den Ergebnissen nach einmaligem Eingriff aufweisen, beobachtet man bereits nach drei- und deutlicher nach viermaliger Froschblutgabe entgegen einer mäßigen Zunahme zellig reaktiver Veränderungen eine zweifelsfreie Verzögerung der Abbauvorgänge. Sieht man von der Tatsache ab, daß Reste der ersten und zweiten bzw. auch dritten Injektion in Form von Kerntrümmern zur Zeit der Befunderhebung noch nachweisbar sind, und daß sicher auch ein großer Teil des gespeicherten Hämoglobins als Folge dieser Eingriffe aufgefaßt werden muß, so lassen sich doch, vor allem nach vier Injektionen, die mit dem letzten Eingriff in das Gewebe eingebrachten Blutkörperchen deutlich an den zeitlich erheblich verzögerten Abbauvorgängen erkennen. Sie erweisen sich bei der gewohnten unregelmäßigen Verformung als auffallend gut erhalten und entsprechen in ihrem Aussehen etwa den bei einmaliger Injektion nach 6 und auch 10 Stunden zu beobachtenden Erythrocyten. Dabei ist vor allem die ockerfarbene Tönung ihres Protoplasmakörpers hervorzuheben, die in früheren Versuchen nur in allerersten Stadien festzustellen war. Diese zweifelsfreie Verzögerung zwar nicht der Reaktion, so doch des Reaktionserfolges scheint zunächst im Sinne der Angaben RÖSSTES und LETTERES zu sprechen, die bei mehrfachen Gaben einen von Mal zu Mal verzögerten Abbau der eingebrachten Blutkörperchen feststellen konnten. Allerdings stimmten uns unsere Befunde infolge ihres diesbezüglich geradezu verdächtig „idealen“ Verhaltens von vornherein kritisch, zumal auch die bei höheren Tieren gleichzeitig auftretende Abriegelung des Reaktionsortes durch zellig-proliferative und vasculäre Vorgänge fehlte. Wir nahmen daher als wahrscheinlichere Ursache für die verzögerte Reinigung des Gewebes vom reizenden Agens eine funktionelle Erschöpfung der humoralen und mesenchymalen Leistungen an, wobei das schließliche Versagen durch den immer am gleichen Ort erfolgenden Eingriff begünstigt sein dürfte. Die im Nachstehenden mit einem Wechsel in der Anordnung durchgeführten Versuche geben uns in dieser Anschauung recht, indem sie, wie wir sehen werden, ein gänzlich anderes Verhalten des hyperergisch umgestimmten Mesenchyms unserer Versuchstiere zeigen.

Auf Grund der in den Vorversuchen gemachten Erfahrungen gingen wir im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen dazu über, die bei der Erzeugung eines anaphylaktischen Schockes üblichen Injektions-schemen anzuwenden. Durch die zeitliche Abtrennung der Erfolgsinjektion von den sensibilisierenden Eingriffen glauben wir vor allem dem Umstimmungsvorgang einen zur Entwicklung notwendigen Spielraum eingeräumt zu haben. Andererseits wird erreicht, daß das bei den Erstinjektionen in das Gewebe eingebrachte Froschblut in diesem Zeitraum fast restlos aus dem Organismus ausgeschieden wird und bei der Erhebung der Befunde nicht in störender Form in Erscheinung tritt. Wir wählten zunächst einen Zeitabstand von 17 Tagen, fanden jedoch keine greifbaren Unterschiede zwischen den Befunden von Versuchs- und Kontrolltieren (letztere mit „Erfolgsinjektion“ ohne vorherige Sensibilisierung), worauf wir das zeitliche Intervall weiterhin steigerten und zu folgendem Injektionsschema kamen: vorbereitende

(sensibilisierende) Injektionen am 1., 5. und 9. Tag — auslösende (Erfolgs-) Injektion nach weiteren 26 Tagen. Mit dieser Verteilung der Eingriffe ließen sich Ergebnisse erzielen, die auch unter Hinzufügen einer weiteren vorbereitenden Blutgabe am 14. Tag oder bei Verteilung der Gaben auf größeren Zeitraum (1., 8. und 14. Tag) nicht weiter verbessert werden konnten. Die sensibilisierenden Froschblutinjektionen erfolgten in die Leibeshöhle der Schnecken, einmal um analog den Verhältnissen bei Wirbeltieren das Antigen auf großer Fläche angreifen zu lassen und damit die Bedingungen für eine optimale Sensibilisierung zu schaffen, und zum anderen um den Ort der Erfolgsinjektion soweit möglich von störenden Resten früherer Blutgaben freizuhalten. Das zur Verwendung kommende Blut wurde, um den bei mehrfacher Injektion schädigend oder auch tödlich wirkenden Citratzusatz zu vermeiden, im Verhältnis 1:10 mit 0,45%iger Kochsalzlösung („schneckenphysiologisch“) verdünnt. Da sich zeigte, daß die Gerinnungsfähigkeit des Froschblutes im Sommer erheblich ansteigt und auch mit einer Verdünnung in der erwähnten Weise nicht verhindert werden kann, gingen wir generell dazu über, den Zusatz der Kochsalzlösung bei der Blutentnahme beliebig zu steigern, die Blutkörperchen auszuwaschen und nachträglich das gewünschte Verdünnungsverhältnis wieder herzustellen. Gibt man von dieser Blutkörperchenaufschwemmung $0,02\text{--}0,03\text{ cm}^3$, so entspricht die verabfolgte Antigenmenge etwa den bei der Allergisierung höherer Tiere üblichen Dosen. Für die in den Fuß vorgenommene Erfolgsinjektion wurde wie üblich Citratblut verwandt. Eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch das zugleich mit dem Antigen verabreichte Citrat sowie Blutplasma wurde insofern berücksichtigt, als die zur Beurteilung der Befunde herangezogenen, nicht vorbehandelten Kontrolltiere eine gleiche einmalige Injektion erhielten. Vorbereitende wie Erfolgseingriffe wurden ohne Beeinträchtigung der Tiere vertragen, und vor allem traten zu keinem Zeitpunkt der Versuche irgendwelche Symptome auf, die im Sinne anaphylaktischer Schockerscheinungen ausgedeutet werden könnten. Die Tiere kamen 12 Stunden nach der letzten Blutkörperchengabe zur Untersuchung, da sich zu diesem Zeitpunkt erfahrungsgemäß reaktive Erscheinungen und Hämoglobin- bzw. Protoplasmaschwund der Erythrocyten in einem Stadium befinden, das für die Beurteilung einer quantitativen Änderung besonders günstig erscheint. Verarbeitung des Materials wie oben.

Zusammenfassender Befund. Mit nur wenigen Ausnahmen stellt man in der weitaus großen Mehrzahl der Fälle eine das Fußgewebe in größerer Ausdehnung betreffende Infiltration mit Froscherythrocyten fest. Diese liegen in einer von Tier zu Tier allerdings weitgehend wechselnden Menge teils in größeren Haufen, teils auch nur zu wenigen beieinander. Sie füllen die zwischen den Faserelementen verbleibenden Gewebsspalten und werden zuweilen auch einmal in kleineren

Lymphgefäßen angetroffen. Dabei zeigen die Zellkörper die üblichen Verformungen. Das Protoplasma färbt sich nach LEPEHNE mehr oder weniger intensiv braun an. Gleichzeitig erweisen sich die Zellkerne als unterschiedlich groß und dicht. Während sie sich bei manchen Tieren etwas geschwollen und abgebläht darstellen, erscheinen sie in anderen Fällen deutlich pyknotisch verformt und geschrumpft. Man bemerkt fast durchweg eine erheblich fortgeschrittene Verkleinerung des Protoplasmaleibes. Nur bei einigen wenigen Tieren finden sich geschwollene Erythrocyten, aus denen das Hämoglobin weitgehend ausgelaugt ist, und die sich zuweilen als noch kernhaltige, im übrigen aber leere Stromahüllen zu erkennen geben. Dieser Form des Erythrocytenabbaues entsprechend trifft man bei anderen Tieren zwischen wenigen stark verformten Blutkörperchen zahlreiche dichte, runde Kerne an, die nach den bisherigen Befunden als ihres Zelleibes entblöhte Blutkörperchenkerne aufzufassen sind. Kerntrümmer lassen sich nur in einigen wenigen Fällen nachweisen. Verglichen mit der Menge des eingebrachten Froschblutes, die sich von Fall zu Fall an Hand der Formelemente bzw. deren Reste etwa schätzen läßt, erscheint die Zahl der gespeicherten Blutfarbstoffkügelchen deutlich vermehrt. Diese liegen wie üblich teils intra-, teils extracellulär und gleichen nach Form und Größe den aus früheren Versuchen bekannten Ablagerungen. Einwandfreie Erythrophagocytosen sind auch in der vorliegenden Tierreihe nicht festzustellen. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Tiere bemerkt man in der Umgebung der meist zu Gruppen beieinander liegenden Blutkörperchen und deren Reste eine erhebliche zellige Reaktion. Dabei handelt es sich vorwiegend um das Auftreten großer, rund- oder ovalkerniger Elemente mit lockerer Chromatinstruktur. Nach Form und Größe kommen sie den Amöbocyten weitgehendst gleich. Zellen mit dichten und spindeiligen Kernen treten demgegenüber völlig in den Hintergrund und fehlen nicht selten gänzlich. Die Gefäße zeigen in der Regel bei normaler Querschnittsform keine Änderung bezüglich Inhalt und Weite der Lichtungen. Lediglich hier und da erkennt man auch in größerer Entfernung von den Blutkörperchenablagerungen einen mäßig vermehrten Amöbocytengehalt bei nur spärlichen Zellemigrationen. Diesem Befund steht bei 2 Tieren eine maximale Ausweitung der Gefäßlichtungen gegenüber, die bei mehrfach über das Normale hinausgehender Vergrößerung des Umfanges prall mit dicht liegenden Amöbocyten angefüllt erscheinen. Trotz gleichzeitiger erheblicher Zellvermehrung in der Umgebung trifft man kaum Zellemigrationen an. Ein Austritt flüssiger Blutbestandteile aus den Gefäßen läßt sich nicht nachweisen.

Die histologischen Befunde 8 nicht vorbehandelter Kontrolltiere entsprechen bezüglich Blutkörperchenabbau und mesenchymaler Reaktion den im Entzündungsversuch gesehenen Bildern unter Berücksichtigung der jahreszeitlichen Schwankungsbreite. Vergleicht man die an Versuchstieren und Kontrollen erhobenen Befunde, so zeigen sich bei ersteren fast durchweg zeitlich fortgeschrittenere und intensivere Abbauerscheinungen, die zwar vorwiegend wiederum dem Zeitpunkt der Untersuchung entsprechend nach Art der früher angegebenen Protoplasmaentblöbung der Zellkerne verlaufen, jedoch bereits nach einem Zeitintervall von 12 Stunden zum mengenmäßig vermehrten Auftreten weitgehend verkleinerter Erythrocyten und protoplasmafreier Kernelemente führen. Darüber hinaus lassen sich in einigen wenigen Fällen als weiterer Ausdruck einer Abbaubeschleunigung

bereits in reichlicher Zahl zu Chromatinbröckeln zerfallene Kernreste feststellen — ein Befund, der in dieser Form bei Kontrolltieren durchweg fehlt. Ebenfalls als Zeichen der zeitlichen Intensivierung der Gewebsreinigungsvorgänge möchten wir den zuweilen bei vorbehandelten Tieren nachweisbaren Abbau der Blutkörperchen durch Auslaugung der Stromahüllen auffassen, da derartige Befunde 12 Stunden nach erfolgter Blutinjektion normalerweise nicht mehr zu erheben sind. Verbunden mit der geschilderten Abbaubeschleunigung bemerkt man eine zuweilen recht erhebliche Vermehrung der Hämoglobinspeicherung, die wohl in erster Linie durch den verstärkten Anfall bedingt sein dürfte, bei deren Zustandekommen man andererseits jedoch auch eine Aktivierung der Zelleistung in Erwägung ziehen muß. Wiederum liegen die dabei auftretenden Hämoglobinkugeln teils intra-, teils extracellulär, auch stellen sie sich wie gewohnt mit der LEPEHNE-Reaktion braun dar und weichen in Form und Größe von den bei Normaltieren zu erhebenden Befunden nicht ab. Auch Abbauprozesse am Molekül des Hämoglobins scheinen, soweit sich dies zumindest mit der erwähnten LEPEHNE- sowie mit der Berlinerblau-Reaktion entscheiden läßt, unter den durch die Vorbehandlung gegebenen Verhältnissen nicht stattzufinden.

Ebenso wie die Abbauvorgänge zeigen auch die zelligen Reaktionen bezüglich ihres qualitativen Verhaltens keine faßbaren Unterschiede. Hier wie dort stehen groß- und lockerkernige Elemente in der Umgebung der Blutkörpercheneinlagerungen im Vordergrund des Befundes. Jedoch fallen mengenmäßige Vergleiche zwischen beiden Versuchsreihen zugunsten der vorbehandelten Tiere aus, indem sich bei diesen ein eindeutig und zuweilen sogar erheblich vermehrtes Auftreten amöbocytärer Elemente am Reizort nachweisen läßt. Erythrophagocytosen seitens der genannten oder anderer Zellen treten jedoch auch unter den gegebenen Verhältnissen nicht in Erscheinung. Einen weiteren allerdings nur bei wenigen Tieren feststellbaren Unterschied zeigt das Verhalten der Gefäße. Während die Kontrollen diesbezüglich keinerlei Auffälligkeiten zu erkennen geben, und auch die Mehrzahl der vorbehandelten Schnecken das für den Zeitpunkt der Reaktion gewohnte Gefäßbild bieten, weichen 2 Tiere der Versuchsreihe hiervon grundsätzlich ab. Man findet bei ihnen in der Umgebung einer umschriebenen, jedoch lockeren Ablagerung der injizierten Froschblutkörperchen eine maximale Ausweitung der Gefäße, die sich im Querschnitt getroffen kreisrund darstellen, und deren Lumina prall mit dicht liegenden Amöbocyten ausgefüllt erscheinen — ein Befund, der morphologisch mit prästatischen und statischen Veränderungen an den Capillaren höherer Tiere zumindest eine auffallende Ähnlichkeit bietet.

Berücksichtigt man selbst die in der Art der Versuchsmethodik liegende Unmöglichkeit einer streng objektiven Auswertung der Befunde, so ergibt sich aus dem Gesagten doch einwandfrei, daß nach spezifischer Vorbehandlung unserer Versuchstiere Blutkörperchenabbauerscheinungen und Gewebsreaktion intensivere und, was das Verhalten der Gefäße anbetrifft, vereinzelt auch neuartige Formen annehmen. Dabei bleibt jedoch zunächst der Einwand zu entkräften, ob es sich bei diesen Erscheinungen nicht unter Umständen lediglich um den Ausdruck einer unspezifischen Aktivierung der mesenchymalen Abwehrkräfte handelt. Um hier auf experimentellem Wege eine Klärung zu schaffen, gingen wir ähnlich wie LETTERER, der sich in seinen Untersuchungen über die Umstimmung der Gewebsreaktion nach Injektion von arteigenem Eiweiß mit dem gleichen Einwand auseinandersetzt, in einer weiteren Versuchsserie dazu über, mit Froschblut vorbehandelten Schnecken als Erfolgsinjektion teils wiederum Froschblut, teils jedoch nach Art eines Kontrollversuches Eidechsenblut (*Lacerta agilis*) in gleicher Dosis zu verabreichen.

Aus den Befunden dieser Versuchsserie ergeben sich bezüglich Erythrocytenabbau und reaktiver Veränderungen keine grundsätzlich neuen Gesichtspunkte. Die spezifisch vorbehandelten Tiere zeigen nach der Erfolgsinjektion mit der üblichen Schwankungsbreite zwar wiederum die schon in der ersten Versuchsreihe nachgewiesene Steigerung der geweblichen Abwehrvorgänge, jedoch lassen die mit Eidechsenblut gespritzten Schnecken weder das erhoffte Verhalten unvorbehandelter noch das vorbehandelter Tiere erkennen. Wohl stellt man bei ihnen eine Steigerung der Abbauerscheinungen fest, gewinnt jedoch den Eindruck, daß die Speichertätigkeit des Mesenchyms mit dem Fremdstoffangebot nicht Schritt hält. In ihrer Gesamtheit liegt die Intensität der Abwehrleistung etwa zwischen den an spezifisch vorbehandelten und nicht vorbehandelten Schnecken erhobenen Befunden. Eine exakte Erklärung für dieses Verhalten liegt nicht ohne weiteres auf der Hand. Man könnte einerseits daran denken, daß die zweifellos deutliche Steigerung von Abbau und Reaktion nach Eidechsenblutgabe am froschblutsensibilisierten Tier der Effekt einer unspezifischen Reizung des Mesenchyms ist, womit eine weitere Steigerung der Abwehrleistung bei der spezifisch reinjizierten Schnecke als Ausdruck der auf das Antigen der Vorbehandlung ausgerichteten Umstimmung zu werten wäre. Demgegenüber muß andererseits in Erwägung gezogen werden, inwieweit man neben der letztgenannten und als Folge einer Allergisierung im üblichen Sinne aufzufassenden Erscheinung eine weitere Umstimmung der Reaktionslage annehmen muß, die in ihrer Art nicht streng spezifisch sich gegen die Blutkörperchen verschiedenster Tiere richtet. Um dies zu klären setzten wir eine dritte Versuchsserie an und wählten dabei die Antigene völlig different von-

einander, d. h. wir verwandten zur Vorbehandlung Pferdeserum und zur Erfolgsinjektion Froschblut. Gleichzeitig wurde als Kontrolle ein Leerversuch durchgeführt, in dem wir unvorbehandelten Tieren Froschblut verabreichten. Versuchs- und Kontrollreihe zeigten insofern voneinander abweichende Ergebnisse, als die vorbehandelten Schnecken wiederum eine geringfügige, aber deutliche Steigerung der reaktiven Erscheinungen zu erkennen gaben, diesmal allerdings weniger unter dem Bilde einer zeitlichen Beschleunigung der Abbauprozesse als vielmehr in Form einer Steigerung der zelligen und insbesondere der vasculären Reaktionen. Ohne den sich damit zu den Befunden der Froschblut/Eidechsenblut-Tiere ergebenden Unterschieden eine Bedeutung beimessen zu wollen, kann das Ergebnis dieser dritten Versuchsserie nur dahingehend ausgewertet werden, daß man für Schnecken einmal eine völlig unspezifische und durch die Verabreichung jedes beliebigen Eiweißkörpers auslösbare Aktivierung der Abwehrkräfte und zum anderen eine gegen das Eiweiß der Vorbehandlung gerichtete Umstimmung der Reaktionslage annimmt. Diese letztere möchten wir, wie bereits mehrfach in der Wahl der Bezeichnungen zum Ausdruck gebracht, mit der bei Wirbeltieren bekannten Allergie gleichsetzen. Wir glauben uns dazu berechtigt, weil sich in Anordnung und Ergebnis unserer Versuche die Kriterien erfüllen, die allgemein als charakteristisch für allergische Phänomene gefordert werden (DOERR), d. h. das Abweichen der Reaktion von der Norm, die Spezifität bezüglich der Vorbehandlung und das unspezifische Verhalten des Erscheinungsbildes. Der als Viertes geforderte Nachweis spezifischer Gegenstoffe dürfte in unserem Falle kaum möglich sein (KLADIENKO), auch halten wir ihn nach Erfüllung der drei ersten Punkte für weniger wichtig.

Wenn somit nach den Grundsätzen der Serologie eine im Anschluß an wiederholte Froschblutgaben auslösbare Gewebsreaktion zu einem wesentlichen Teil als allergisch-hyperergischer Natur angesprochen werden muß, so ergeben sich aus dem morphologischen Vergleich mit dem Verhalten der Wirbeltiere doch einige grundsätzliche Unterschiede. Hier müssen aus der einschlägigen Literatur (RÖSSLE, LETTERER, GERLACH, KALBFLEISCH) wegen der Ähnlichkeit des verwandten Allergens vor allem die Untersuchungen RÖSSLES und LETTERERS herangezogen werden. Beide, RÖSSLE unter Anwendung artfremden und LETTERER bei Injektion art- und körpereigenen Blutes, kommen zu dem Ergebnis, daß die allergische Gewebsreaktion keine spezifischen Merkmale aufweist, und daß sie sich lediglich mit „graduellen Unterschieden hinsichtlich der Intensität und des zeitlichen Ablaufes“ von der entsprechenden Reaktion am nicht vorbehandelten Tier unterscheidet. Zum gleichen Resultat gelangte GERLACH, der sich beim Studium der Morphologie des Arthusphänomens dahingehend äußert,

daß lediglich Unterschiede quantitativer Art zu finden, spezifisch celluläre Veränderungen jedoch nicht nachzuweisen seien. Übertragen auf das Ergebnis unserer Untersuchungen können wir uns, wie bereits erwähnt, der qualitativen Gleichheit der reaktiven Erscheinungen voll auf anschließen, wobei allerdings nicht übersehen werden darf, daß das Mesenchym unserer Versuchstiere kaum über mehrfache Abwehrmöglichkeiten verfügt und somit von vornherein auch unter verschiedensten Bedingungen nicht in der Lage wäre, artverschiedene Entzündungsbilder zu produzieren. Wenn wir, was zwar nur bei einigen wenigen Tieren der Fall war, über die qualitativ genormte Reaktion hinaus gleichzeitig Gefäßveränderungen im Sinne der Prästase und Stase beobachteten, so möchten wir dies nicht für eine grundsätzlich neue Form der Reizbeantwortung halten, sondern hier nur von einer geradezu exzessiven Steigerung des Möglichen sprechen. Weit regelmäßiger stellt man diese Intensivierung der Reaktion jedoch im vermehrten Auftreten von Wanderzellen am Reizort fest. Mit diesen Erscheinungen kommen unsere Befunde der Morphologie des Arthusphänomens zwar bei weitem nicht gleich, doch zeigen sie von den Verhältnissen der Schnecke aus betrachtet den für das allergisch-hyperergische Geschehen charakteristischen beschleunigten Beginn sowie die größere Heftigkeit der einsetzenden Reaktion.

Grundsätzliche Unterschiede finden sich jedoch im Abbau der mit der Erfolgsinjektion in das Gewebe eingebrachten Blutkörperchen. Während RÖSSLE und LETTERER bei ihren an Wirbeltieren durchgeführten Experimenten mit steigender Gewebsallergie eine Verzögerung sahen, beobachteten wir gleichlaufend mit der Intensivierung der Gewebsreaktion eine Beschleunigung der Abräumvorgänge, die sich qualitativ jedoch wiederum in den gewohnten Bahnen bewegten. Die lockere und auf größeren Raum verteilte Lagerung der Erythrocyten gegenüber den von RÖSSLE gesetzten „Hämatomen“ scheint als Ursache nicht in Frage zu kommen, da beispielsweise LETTERER nach Injektion des Blutes in die Bauchhöhle, also nach einer Verteilung auf größten Raum, den gleichen Befund der Abbauverzögerung beim allergisierten Tier erhob. Den Grund dieser verzögerten Gewebsreinigung bei allergisch-hyperergischer Reaktionslage sehen RÖSSLE u. a. in einer Abgrenzung der Injektionsstelle teils durch „Gefäßsperrre“, teils, was vor allem für spätere Zeitpunkte in Frage kommt, durch einen aus proliferierenden Mesenchym- sowie Wanderzellen bestehenden Granulationswall. Beides suchen wir bei unseren Tieren vergeblich, wenn auch zuweilen gefäßstasenähnliche Veränderungen festgestellt werden konnten. Wir möchten annehmen, daß sich aus dieser Eigenheit das andersartige Verhalten der Gewebsreinigungsprozesse zur Genüge erklärt. Zwar kommt es mit diesen beschleunigten Abbauvorgängen zu einer bei Wirbeltieren durch den

„Sperrmechanismus“ verhinderten Überschwemmung des Organismus mit schädigenden Stoffen (RÖSSLE), doch ergibt sich hieraus für unsere Versuchstiere kein weiterer Nachteil, führt doch auch die Reinjektion des Antigens in die Bauchhöhle, wie wir zeigen konnten, nie zu einer Beeinträchtigung der Tiere im Sinne anaphylaktischer Erscheinungen.

Es bleibt die Frage, welchen Schluß man aus der Feststellung ziehen kann, daß entzündliche und allergisch-hyperergische Vorgänge sowohl bei Wirbeltieren als auch bei Schnecken im Grundsätzlichen die Gleichen sind. Wie eingangs erwähnt, erscheint es nicht ohne weiteres berechtigt, aus diesem Befund stammesgeschichtliche Erkenntnisse abzuleiten. Dennoch muß zunächst die Tatsache hervorgehoben werden, daß ein entzündliches Geschehen mit vasculärer Beteiligung und — nach entsprechender Vorbehandlung — auf allergisch-hyperergischer Basis bereits bei der Tiergattung zu beobachten ist, die sich erstmalig durch den Besitz eines organisierten Gefäßsystems auszeichnet. Folgen wir der Anschauung, daß die heute lebenden Schnecken sich von einer in der direkten phylogenetischen Reihe der Tierstämme stehenden Urform in eigengesetzlicher Entwicklung abgespalten haben, und nehmen zugunsten der Phylogenese der Entzündung an, daß dieses Urtier bereits über Kreislauf und Möglichkeit einer entzündlichen Reaktion verfügte, so scheint uns bemerkenswert, daß in dieser langen Entwicklungsreihe bei im Endeffekt so verschieden organisierten Tieren der grundsätzliche gleiche Mechanismus von Entzündung und allergisch-hyperergischer Reaktion beibehalten bzw. im selben Sinne fortentwickelt wurde. Dies im gleichen Zeitraum, in dem unter anderem die für die Exkretion flüssiger und gelöster Stoffwechselschlacken verantwortlichen und als „Nieren“ bezeichneten Organe eine voneinander völlig verschiedene Ausgestaltung erfahren sollten und doch am Ende ihrer Entwicklung die gleiche Leistung bei morphologisch weitgehendst verschiedenem Bauplan erfüllen. Wenn wir mit diesem Beispiel das hiervon so unterschiedliche Verhalten der als Entzündung bezeichneten Funktion des Gewebes herausstellen, so möchten wir damit auf eine für die Phylogenese der entzündlichen Reaktion offenbar geradezu schicksalhafte Verknüpfung ihrer Einzelkomponenten hinweisen.

Zusammenfassung.

In Beantwortung der eingangs aufgeworfenen Fragen kommen wir abschließend zu dem Ergebnis:

1. Daß bei Schnecken (*Tachea nemoralis*) im Phagocytose- und Speicherversuch den mesenchymalen Zellen und ihren Abkömmlingen gewebsreinigende Funktionen zukommen, indem sie die in den Körper eingebrachten Fremdstoffe aufnehmen und ablagern.

2. Daß nach intrakardialer Verabreichung von Tusche diese Aufgabe von Gefäßendothelien übernommen wird (*Helix pomatia*).

3. Daß mit der Verabreichung von Froschblutkörperchen in das Fußgewebe eine entzündliche Reaktion ausgelöst wird, die mit dem Auftreten histio- und hämatogener Zellen, sowie einer unter gewissen Voraussetzungen möglichen reaktiven Beteiligung der Gefäße in ihren Grundzügen dem entzündlichen Geschehen bei Wirbeltieren weitgehend ähnelt.

4. Daß nach Allergisierung, d. h. nach mehrmaliger Verabreichung von Froschblut ein qualitativ gleiches, jedoch bezüglich Gewebsreaktion und Blutkörperchenabbau quantitativ gesteigertes Abbaugeschehen ausgelöst wird.

5. Daß dieser Wandel des Entzündungsbildes teils als Folge einer spezifischen Umstimmung der Reaktionslage, teils aber auch als Ausdruck einer unspezifischen Aktivierung der Abwehrkräfte anzusprechen ist.

6. Daß mit dem Auftreten eines Gefäßsystems in der Tierreihe nicht nur erstmalig die Möglichkeit, sondern auch die Tatsache einer aushistiogener und hämatogener Komponente bestehenden Entzündung gegeben ist.

7. Daß dieser Komplex des entzündlichen Abwehrvorganges in der Entwicklungsgeschichte der Mollusken zu einem im Endeffekt mit den Wirbeltieren vergleichbaren Erscheinungsbild führt, woraus man auf eine phylogenetisch enge Verknüpfung zwischen lokalen Abwehrvorgängen und hämatogener Beteiligung schließen darf.

Literatur.

- ASCHOFF, L.: *Erg. inn. Med.* **26**, 1 (1924). — DU BOIS, A.-M.: *Rev. suisse Zool.* **49**, 190 (1942). *Zit. nach RIES*, *Ber. wiss. Biol.* **61**, 331 (1943). — CAMERON, G. R.: *J. Path. a. Bacter.* **35**, 933 (1932). *Zit. nach F. HODER*, *Ber. wiss. Biol.* **24**, 372 (1933). — COUTEAUX, R.: *Bull. Soc. zool. France* **62**, 148 (1937). *Zit. nach M. GERSCH*, *Ber. wiss. Biol.* **44**, 412 (1937). — DOERR, R.: In BETHE-EMBDENS *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. XIII, S. 650. 1929. — GERLACH, W.: *Virchows Arch.* **247**, 294 (1923). — GOLDNER, J.: *C. r. Soc. Biol.* **99**, 1323 (1928). *Zit. nach R. JOSEPH*, *Ber. wiss. Biol.* **9**, 806 (1929). — HERMANN, G. et E. CANU: *C. r. Soc. Biol.* **1891**, 646. *Zit. nach RÖSSLE*. KALBFLEISCH, H.: *Verh. dtsh. path. Ges.*, 30. Tagg, 1937, 73. — KLADIENKO, D. P.: *Med. Z. vseukrain., Acad. Nauk.* **6**, 389 (1936). *Zit. nach L.-H. v. CZERNUCKI*, *Ber. wiss. Biol.* **40**, 412 (1937). — KOWALEWSKI, A.: *Zit. nach RÖSSLE*. — LETTERER, E.: *Verh. dtsh. path. Ges.*, 26. Tagg, 1931, 199. — MASSHOFF, W.: *Beitr. path. Anat.* **109**, 177 (1944). — MASSHOFF, HEINZEL, v. ROM u. SIESS: *Klin. Wschr.* **1948**, Nr 25/26. — MEISENHEIMER, J.: *Die Weinbergschnecke*. Leipzig 1912. — MESNIL, F.: *Zit. nach SACHS*. — MESSING, S.: *Zbl. Path.* **14**, 915 (1903). — METSCHNIKOFF, E.: *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*. Paris 1892. *Zit. nach RÖSSLE*. — *L'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris 1901. (Deutsch Jena 1902.) — RÖSSLE, R.: *Verh. dtsh. path. Ges.*, 17. Tagg, 1914, 218; 19. Tagg, 1923, 19. — SACHS, H.: In BETHE-EMBDENS *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. XIII, S. 405. 1929. — SAWARSIN, A.: *Arch. biol. Nauk (russ.)* **37**, 527 (1935). *Zit. nach L.-H. v. CZERNUCKI*, *Ber. wiss. Biol.* **36**, 267 (1936). — SCHILLING, V.: *Virchows Arch.* **196**, 1 (1909). — WOLF-HEIDEGGER, G.: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **50**, 623 (1941).