

Aus dem Hygienischen Institut der Freien und Hansestadt Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. HARMSSEN).

Über autonom vermehrungsfähige Zellbestandteile.

Von

GEORG MEINECKE.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Mai 1955.)

Wohl kaum eine moderne Auffassung von der Zelle kann die Tatsache ganz ignorieren, daß die Zelle nicht nur Baustein, sondern darüber hinaus ein dynamisches System aus Funktionen ist. Es entspricht allerdings dem biologischen Normalzustand einer Zelle, daß diese sowohl ihre Funktionsganzheit als auch ihre morphologische Einheit normalerweise gegen einen Zerfall zu sichern vermag; ohne derartige Garantien würde die Zelle ein äußerst unzuverlässiges Glied eines Organismus sein; dieser würde bei den geringsten Belastungen in kleinste Einzelteile zerfallen. Gegen diesen Zerfall wird der Organismus nicht nur durch die etwa wie in einem Mosaik zusammenwirkenden Kohärenzfaktoren der Moleküle gesichert, sondern durch die Funktionsganzheit eines Systems, welches den Austausch der Baustoffe ermöglicht, ohne daß das Wesen der Funktion, ja und auch das morphologische Bild von der Zelle prinzipiell verändert wird. In dieser Hinsicht zumindest besteht also eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den Zellbestandteilen in bezug zur Zelle und der Zelle in bezug auf das Gewebe. Der konstruktive Aufbau des Gewebes kann derselbe bleiben, obwohl die Zellen erneuert werden. Wieweit man die Bedeutung dieses Vergleiches auch einschränken mag, die *konstruktive Beständigkeit des Ganzen wird nicht durch die Beständigkeit der Mosaikstücke garantiert*. Dieses an sich bekannte Phänomen des Lebendigen hat mich aus verschiedener Sicht immer wieder interessiert [MEINECKE (1—7)]; es war auch die eigentliche Triebfeder, zunächst zufällige Beobachtungen beim Zerfall weißer Blutzellen weiterzuverfolgen, weil es interessieren muß, die tatsächliche oder vermeintliche Abweichung von jener Tendenz, der zufolge sich die dynamische Ganzheit der Zelle erhalten möchte, eingehender kennenzulernen. Als ich 1939 diese Beobachtungen — über die ich kurz referieren werde — machte, ahnte ich allerdings noch nicht, welch verschiedene Möglichkeiten der Theorienbildung ich damit ansprechen würde. Wenn ich heute einige wenige neue Beobachtungen zu diesem Thema beibringe, so möchte ich dem die Versicherung voranschicken, daß meine Untersuchungen nichts zu irgendwelchen Theorien beitragen können, welche die Bedeutung jener Faktoren herabsetzen, die die Funktionsganzheit einer Zelle im Lebendigen aufrechterhalten.

Die Zahl der Autoren, welche in der Zelle nicht die letzte biologische Einheit sehen wollen, ist sehr groß; die meisten unter ihnen haben ihre Auffassungen unabhängig voneinander entwickelt, und sie stimmen nicht völlig miteinander überein, so BRÜCKE, WIGAND, HEIDENHAIN, WIESNER, ALTMANN, SPENCER, v. DARANYI, REINER MÜLLER, ENDERLEIN, DECHOW, FRICK, MEYER-ABICH, SCHANDERL, SANTO und RUSCH, WALLIN, HURST und STRONG, PIERANTONI, TISSOT, PORTIER, H. SCHWARZ-KRÄPELIN, BUSSE-GRAWITZ, LEPESCHINSKAJA u. a. Die Idee, daß ein verhältnismäßig großer Komplex wie die Zelle aus niederen biologischen Einheiten zusammengesetzt sein sollte, ist so naheliegend, daß die große Zahl diesbezüglicher Theorien nicht erstaunlich ist; auf die Besonderheiten dieser verschiedenen Theorien soll hier nicht eingegangen werden. Auch hinsichtlich der geschilderten Beobachtungen muß hier eine Auslese vorgenommen werden, die jedoch keinen Wertmaßstab darstellen soll, sondern sich aus dem Umstand ergibt, daß ich nur zu solchen Beobachtungen Stellung nehmen will, die ich aus eigenen Erfahrungen glaube beurteilen zu können. Meine eigene Aufgabenstellung weicht von der der meisten genannten Autoren darin ab, daß ich das eigentliche Problem in der *funktionellen Ganzheit* der Zelle sehe, nicht in ihrem Zerfall, für den ich mich lediglich deshalb interessiere, um für etwaige *Ausnahmefälle* von den Tatsachen her orientiert zu sein. Da nämlich Zellbestandteile in das funktionelle System einer Zelle so eingefügt sind, daß man von einer Art „Einbürgerung“ sprechen könnte, bedeutet die „Ausbürgerung“ im allgemeinen — namentlich wenn ihr nicht ein biologisches Motiv zugrunde liegt —, daß diese Zellbestandteile von ihren natürlichen „Lebensbeziehungen“ abgeschnitten sein, also vermutlich absterben oder zumindest inaktiv werden. Der mechanische Zerfall von Zellen bietet jedenfalls wenig Aussicht, daß die Zerfallsprodukte lebensfähig bleiben. Auf bemerkenswerte Ausnahmen weisen allerdings z. B. die Versuche von LETTRÉ hin, der mit seinen Mitarbeitern wiederholt Hinweise gab, daß aus Tumorzellen abzentrifugierte Granula von anderen Zellen wieder aufgenommen wurden, teils im Zuge der Phagocytose, teils aber, indem sie sich — z. B. mit den granulafreien Restzellen — wieder zu einem Zellsystem vereinigten.

PIERANTONI (1927) will bei *Rana esculenta* eine Vermehrung der Dotterplättchen beobachtet haben. Durch Serienaufnahmen konnte er auch zeigen, daß sich die Kolonien — von vermeintlichen Dotterplättchen — vergrößerten, daß diese offensichtlich gewachsen waren. Doch zeigen die Aufnahmen das makroskopische Bild der Kolonien. Es ist nicht ersichtlich, wieweit es sicher ausgeschlossen werden konnte, daß nicht unbemerkt auf den Agar geratene Bakterien statt der Dotterplättchen zu Kolonien auswuchsen. BUCHNER und KOCH äußerten sich skeptisch zu diesen Versuchen. Dagegen hat auch JÄGERSTEN (1930)

berichtet, daß isolierte Dotterkörnchen aus frischen Oocyten von zweierlei Art seien — wie er durch Färbeversuche mit Neutralrot und Eosin ermittelt habe — teils tote, teils solche, die in einer Weise reagierten, daß man sie gewissermaßen als lebende Einheiten ansehen müsse. Im geeigneten Medium könnten letztere beträchtliche Zeit hindurch am Leben erhalten werden. Doch möchte er nicht die Symbionten-Theorie PIERANTONIS als Erklärung heranziehen.

Mit den Dotterplättchen hat sich einige Jahre später auch LEPE-SCHINSKAJA (1934; deutsche Berichte: 1952) befaßt. Sie hat Dotterschollen von Hühnerembryonen mehrere Stunden hindurch während der Bebrütung beobachtet und davon auch Serienaufnahmen gemacht. Ihre Bilder zeigen zweifellos, daß diese Dotterschollen während der Bebrütung *Veränderungen* erfahren. Sie konnte u. a. in den Endstadien zentrale Körper nachweisen, die — wie sie angibt — auf die Feulgenfärbung positiv reagierten. Sie meint — in Anlehnung an die älteren Auffassungen von HIS —, daß aus Dotterschollen Blutinseln und Blutgefäße mit Blutzellen hervorgehen. Die Entstehung solcher Blutinseln wird durch ein Schema veranschaulicht. Wirklich nachweisen konnte LEPESCHINSKAJA meines Erachtens jedoch bisher nur die erfolgte Veränderung der Dotterschollen während der Bebrütung und die Bildung von zentralen Körperchen in ihnen. Nicht jeder Kritiker wird die Endprodukte dieser Entwicklung schon Zellen nennen wollen. So ist z. B. bekannt, daß intracelluläre Symbionten in den Wirtstieren zu Riesenformen anwachsen und daß sich in diesen Riesenformen zentrale Körperchen bilden, so daß sie — wie H. J. MÜLLER, ein Schüler BUCHNERS, schreibt — „fast wie körpereigene Zellen wirken“, aber doch keine Körperzellen sind.

Ich möchte jedoch darauf verzichten, zu diesen und früheren Versuchen eine endgültige Kritik zu äußern, etwa in der Hinsicht, daß keiner der vorgebrachten Beweise wirklich zwingend sei, und zwar deshalb nicht, weil ich weiß, wieviel außergewöhnliche Geduld solche Versuche erfordern, die nahezu immer mit unbiologischen Voraussetzungen arbeiten müssen. Sie entziehen sich vorläufig auch noch der routinemäßigen Bearbeitung. Ich möchte die Diskussion hier abbrechen und zunächst über meine eigenen bisherigen Arbeiten kurz referieren, die zu unserem Thema in direkter oder indirekter Beziehung stehen.

1. In Untersuchungen, die ich 1939—1940 am Hygienischen Institut Berlin durchführte, konnte ich ein massenhaftes Ausschwärmen von aktiv beweglichen Stäbchen aus lebenden, noch beweglichen Amöben beobachten und an ein und derselben Zelle durch Serienaufnahmen belegen. Dieser Vorgang kam insbesondere dann zustande, wenn die Amöben aus eiweißarmer, kochsalzhaltiger, flüssiger Kultur auf kochsalzfreien, festen, eiweißhaltigen Nährboden überimpft wurden. Allerdings ließen sich damals die Amöben nicht bakterienfrei kultivieren.

1a. Im zweiten Teil der Versuche gelang es, die Entstehung von amöboid beweglichen Zellen aus Mikrokolonien von *Reinkulturen* der „Begleitbakterien“ mehrfach genauestens zu beobachten und einmal durch Serienaufnahmen mikrophotographisch zu belegen.

Eine Wiederholung dieses zweiten Teiles meiner Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt mißlang, vermutlich weil irgendeine der subtilen Voraussetzungen nicht gegeben war [vgl. MEINECKE (3)].

2. Ein Jahr später konnte der Vorgang des Ausschwärmens, der Abspaltung, Abschnürung von Stäbchenformen aus dem Zelleib, insbesondere von spitzen Pseudopodien, auch bei weißen Blutzellen des Frosches *in vitro* mehrfach beobachtet und mikrophotographisch in Serienaufnahmen von ein und derselben Blutzelle belegt werden [vgl. MEINECKE (4)].

3. Nach meiner Rückkehr aus französischer Gefangenschaft nahm ich 1947 im Hygienischen Institut der Hansestadt Hamburg meine Versuche wieder auf. In steril abgeschirmten Beobachtungsgefäßen konnte bei heterogener Blutunterlagerung bei weißen Blutzellen des Frosches u. a. die Unterteilung spitzer Pseudopodien in kleine Körnchen, ein Wachstum der Ausläufer, die Entstehung breiter Zungen und Flächen und deren Unterteilung in Septen, die Bildung von bakterienkolonieartigen Riesenkomplexen beobachtet und mikrophotographisch in Serienaufnahmen von ein und derselben weißen Blutzelle belegt werden [vgl. MEINECKE (1); weitere Serienbilder in besserer Reproduktion in Abb. 3a—h dieser Arbeit!].

4. Prinzipiell der gleiche Vorgang, jedoch ohne Pseudopodienbildung konnte auch an roten Blutzellen des Menschen unter ähnlichen Bedingungen (bei heterogener Blutunterlagerung) beobachtet und mikrophotographisch durch Serienaufnahmen ein und desselben Komplexes belegt werden [vgl. MEINECKE (4)].

5. Ferner habe ich beobachtet und durch mikrophotographische Serienaufnahmen von den gleichen Zellen dargestellt, daß in steril abgeschirmten Beobachtungsgefäßen bei heterogener Blutunterlagerung aus kugeligen Gebilden, die im Cytoplasma hypochromer (also wohl kranker) roter Blutzellen ziemlich regelmäßig um den Kern angeordnet waren und aus dem Cytoplasma hervorzuragen schienen, echte Pilzmycelien und Sproßverbände einer Mycelhefe hervorwuchsen [vgl. MEINECKE (2)].

6. Es konnten wiederholt bewegliche Stäbchen in Pilzzellen beobachtet [vgl. MEINECKE (5, 7)], diese durch eine Photoserie mikrophotographisch durch Darstellung der Lageveränderung demonstriert werden. Die Stäbchen sind im May-Grünwald-Giemsa-Präparat rotviolett, d. h. ähnlich wie Zellkerne tingiert [MEINECKE (5)]. Über die Natur der beweglichen Stäbchen, insbesondere über ihre etwaige Bakteriennatur, konnte nichts Endgültiges ermittelt werden [MEINECKE (5, 7)].

7. u. 8. Weitere Photoserien zur Position 2 konnten Ende 1954 erzielt werden. Darüber wird in dieser Arbeit u. a. berichtet.

Da trotz aller Schwierigkeiten doch eine gewisse Wiederholbarkeit nachgewiesen werden konnte, hat es mich immer wieder gereizt, sobald ich Zeit dafür fand, die Wiederholung erneut herbeizuführen. Allerdings war ich darauf angewiesen, mich auf zwei grundsätzliche Versuchsbedingungen zunächst zu beschränken, um die Chancen der Wiederholbarkeit nicht zu sehr zu vermindern. Auch habe ich mich zunächst aus Gründen der Arbeitserleichterung auf Kaltblütler (Frösche oder Kröten) beschränkt. In der einen riskanteren Versuchsreihe (I) ging ich von der

Lymph, die in vivo durch Kochsalz- oder Ringerlösung vorher verdünnt worden war, aus, in der anderen (II) jedoch unter sehr viel strengeren Kautelen von dem Herzblut von Fröschen, Kröten, Mäusen u. a. nach der Methode der heterogenen Blutunterlagerung, auf welche ich unten näher eingehe. Ich habe für die Versuchsreihe steril abgeschirmte Beobachtungsgefäße verwendet, die ich im Laufe der Jahre immer mehr vervollkommen habe und die jetzt die folgende Form haben:

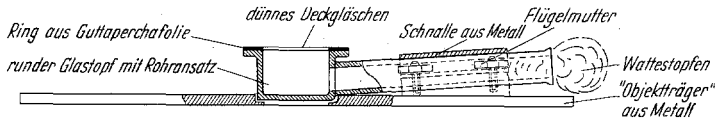


Abb. 1. Beobachtungsgefäß für mikroskopische Beobachtungen mit Objektiven starker Eigenvergrößerung (u. a. Ölimmersion 100mal) unter steriler Abschirmung.

Dieses Gefäß besteht aus einem kleinen runden Glastopf mit einem Flansch, dessen obere Fläche glatt geschliffen ist. Der Glastopf ist seitlich geöffnet, die Öffnung ist zu einem etwas schrägliegenden Röhrchen verlängert. Dieses Röhrchen kann mit einem Watte- oder Gummistopfen verschlossen werden. Das Gefäß ist mit einer Schnalle aus Metall und mit Flügelmuttern auf einer Unterlage aus Metall montiert. Die Unterlage ist wie ein Objektträger ausgeführt, der in der Mitte eine dem Gefäß entsprechende Öffnung besitzt, um die Lichtstrahlen aus dem Kondensor des Mikroskopes durchtreten zu lassen. Vor dem Sterilisieren im Heißluftsterilisator wird der obere geschliffene Rand mit einem Ring aus dünner Guttaperchafolie belegt, und darauf wird das (runde) Deckgläschen getan, das sehr dünn sein darf. Mittels einer kleinen Spannvorrichtung — hierzu eignet sich eine Schlauchklemme — wird das Deckgläschen in dieser Lage während des Sterilisierens festgehalten. Beim Sterilisieren schmilzt der Guttapercharing, und das Deckgläschen verklebt gasdicht mit seiner Unterlage. Nach vielem Probieren mit den üblichen Kittarten — Deckglaskitt, Kautschuk, Gummi usw. — hat sich dieses Verfahren am besten bewährt, weil durch die dünne Folie eine gleichmäßige Auflage des Deckgläschens garantiert wird und die Guttaperchaschicht zwar dicht, aber doch so elastisch ist, daß Spannungen beim Abkühlen des Gefäßes sich nicht schädlich auswirken können. Möglicherweise kann dieses Gefäß auch für andere Zwecke (Gewebeulturen usw.) modifiziert werden. Das Gefäß kann nach der Sterilisation im üblichen bakteriologischen Arbeitsverfahren wie ein Röhrchen beschickt und gehandhabt werden. Das mikroskopische Bild wird kaum beeinträchtigt; allerdings ist mit ihm die Dunkelfeldmikroskopie so ohne weiteres nicht durchführbar.

Vorbereitungen für die Versuche (I).

Den Kröten (bzw. Fröschen) werden einige Tage vor Beginn der mikroskopischen Untersuchungen täglich 2—3 cm³ sterile Kochsalz-(oder Ringer-)Lösung unter die Haut injiziert. Um Verunreinigungen durch die Hautoberfläche zu vermeiden, ging ich der Einfachheit halber so vor, daß ich die Kröte (bzw. den Frosch) mit Wasser und Seife abwusch, sie (bzw. ihn) mit Äther narkotisierte, gekühlte Kochsalzlösung (0,9%) in die Spritze einsog, dann die Nadelspitze erhitze und — noch glühend — schnell durch die Haut stach und unverzüglich nach dem Durchstich die kalte Flüssigkeit injizierte, so daß die Spitze gleichzeitig abgekühlt wurde. Durch dieses Verfahren soll eine Durchmischung der Lymphflüssigkeit

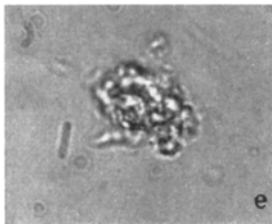
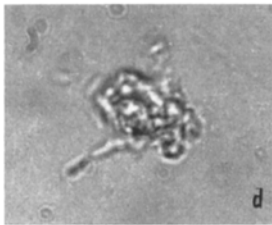
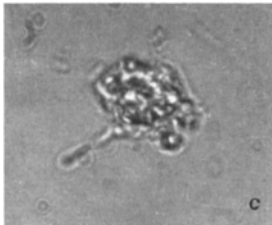
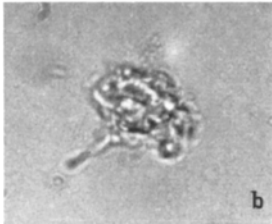
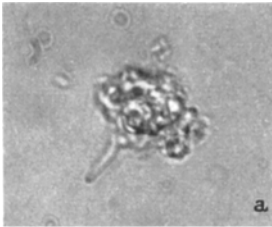
mit Kochsalzlösung in vivo erzielt werden. Unmittelbar vor der beabsichtigten Untersuchung wird ebenfalls eine solche Injektion vorgenommen und verdünnte Lymphe in die Spritze aufgesogen. Ein Tropfen dieser Flüssigkeit wird mit der Öse einer etwas längeren Impfnadel durch das Röhrchen in das Beobachtungsgefäß eingeführt und unter das Deckgläschen gehängt. Da die Untersuchung meistens mehrere Tage in Anspruch nimmt, wird folgende zusätzliche Maßnahme empfohlen: Es wird vor dem Sterilisieren ein kleines $\frac{1}{2}$ —1 mm starkes Glasplättchen auf den Boden des Gefäßes gelegt und mitsterilisiert. Durch Umschwenken des Gefäßes, nachdem der Tropfen aufgehängt worden ist, fällt dieses auf den Tropfen, drückt ihn platt und bleibt durch Adhäsion unter dem Deckgläschen hängen. So werden störende Einflüsse von Kondenswassertropfen vermieden. Seitlich des Beobachtungsfeldes werden etwa 4 mm³ Zuckeragarbröckchen angehängt.

Beobachtungen an weißen Blutzellen in vitro.

a) Ein Teil der Blutzellen bläht sich auf etwa das doppelte Volumen auf. Dabei fällt auf, daß kurzstäbchenförmige Granulationen in der Zelle in lebhaft „wimmelnder“ Bewegung sind, die bis zu einer Stunde lang anhalten können. Vermutlich steht diese Bewegung mit der inneren Spannung der Zelle im Zusammenhang. Plötzlich reißt die Zelle und der Zellinhalt ergießt sich über die Oberfläche des Glases oder des Nährbodens (z. B. über eine dünne Endoagarschicht). Dabei fiel mir auf, daß die Kurzstäbchen und Kurzstäbchenbündel noch nach dem Zerplatzen der Zelle durch feine mikroskopisch, aber unauffällige Fäden miteinander verbunden sein müssen, da der eine Komplex den anderen nach sich zieht. Ich hatte den Eindruck, daß dieser Vorgang mehr ist als lediglich ein Zerplatzen der Zelle, daß es sich *vielmehr um eine Ausbreitung des Zellinhaltes über eine möglichst weite Fläche handeln muß*. Auch einige der Kurzstäbchen verschwinden vor dem Auge des Beobachters, zerplatzen augenscheinlich. Doch bleibt ein Teil bis zuletzt in seiner Form erhalten. Eine Vermehrung dieser Kurzstäbchen habe ich bisher nicht beobachten können. Doch habe ich in dieser Hinsicht noch nicht genügend experimentelle Erhebungen weitergeführt, weil mich der Vorgang des Sichausbreitens der Zelle, auf den ich auch in früheren Veröffentlichungen schon hingewiesen habe, mehr interessierte als diese Frage.

b) Ein anderer Teil der weißen Blutzellen bleibt zunächst in lebhafter amöboider Bewegung und bildet dabei vorzugsweise fadenförmige Pseudopodien aus. Neben den gewiß auch vorhandenen flächigen Pseudopodien haben mich diese fadenförmigen besonders interessiert. Manchmal führen diese sozusagen „suchende“ Bewegungen aus; dabei konnte ich wiederholt eine polkörperchenartige Verdunkelung an der Spitze eines solchen schlängelnde Bewegungen ausführenden Pseudopodiums ermitteln und auch feststellen, daß sein Querschnitt rund war. Eine solche weiße Blutzelle zeigt Abb. 2a, deren amöboide Ortsveränderung soeben aufgehört hat (vgl. auch die fadenförmigen Pseudopodien in

Abb. 3a—c dieser Arbeit und in Abb. 3a und 6 meiner früheren Arbeit [1952a]). Es war mit dem neuen Beobachtungsgefäß möglich, die schon



früher wiederholt beobachtete und mikrographisch nachgewiesene Ablösung von Stäbchen von solchen Pseudopodien in günstigerer Vergrößerung zu beobachten und darzustellen: Das Pseudopodium schnürt sich etwa in der Mitte ein (Abb. 2b), die Spitze bewegt sich lebhafter (Abb. 2b, c), um sich endlich gänzlich abzulösen (Abb. 2e) und in lebhafter Molekularbewegung in der Nähe der Zelle zu verbleiben. Eine Vermehrung des Stäbchens konnte ich nicht feststellen, da ich es später aus dem Beobachtungsfeld verlor.

Aus diesem Tropfen ließen sich Stäbchen auf Bakteriennährböden (Zuckeragar, Fleischwasseragar) auf Platten und in Röhren züchten. Auch diese Stäbchen zeigten an den Polen dunklere Konzentrationspunkte. Doch ließen sie sich nach der zehnten Überimpfung nicht mehr weiterzüchten und es war mir nicht möglich, die Art näher zu bestimmen.

Eine sichere Beziehung zwischen diesen Stäbchen und den von den weißen Blutzellen abgelösten ließ sich bisher nicht nachweisen.

Vorbereitungen für die Versuche (II).

Bei diesen Versuchen wurde nach der Methode der heterogenen Blutunterlagerung verfahren. Die hier gezeigten Aufnahmen sind noch mit einem einfachen Beobachtungsgefäß aus einer steril abgeschirmten Ampulle [vgl. Abb. 1, MEINECKE (1)] mit einem Trockensystem aufgenommen worden; doch wird die in der vorläufigen Mitteilung

Abb. 2a—e. Weiße Blutzelle in vitro, aus der Lymphe der Kröte stammend. Die Zelle bildet ein fadenförmiges Pseudopodium, dessen Spitze sich als Stäbchen abschnürt. (Vergr. etwa 1000mal.)

[MEINECKE (1)] veröffentlichte Serie hier durch bessere Reproduktionen ersetzt und durch weitere Aufnahmen ergänzt. — Bei der Methode der heterogenen Blutunterlagerung wird folgendermaßen verfahren:

Die Innenseite des Beobachtungsgefäßes (bzw. die Unterseite des Deckgläschens bei einem Versuch mit dem oben dargestellten Beobachtungsgefäß) wird mit dem Herzblut eines Laboratoriumstieres (in diesem Falle der weißen Maus) bis zur Hälfte des Beobachtungsfeldes bestrichen. Die dünne Blutschicht wird mit einem ebenfalls sehr dünnen Gelatinefilm (*Gelatina sterilisata* 10% der Firma Merck, *nicht*: Nährgelatine!) überzogen und nach dem Erstarren mit dem Herzblut eines anderen Laboratoriumstieres (in diesem Falle eines Frosches) beimpft. Das Blut wird in allen Fällen unter Beachtung aller Kautelen nach dem von R. H. ERDMANN für das Anlegen von Gewebekulturen beschriebenen Verfahren mit einer feinen Capillarpipette entnommen, die bei der Entnahme von *unten* in das Herz des lebenden narkotisierten Tieres eingeführt wird.

Weitere Beobachtungen an weißen Blutzellen *in vitro*.

In der Regel, nachdem die amöboiden Ortsveränderungen der weißen Blutzelle aufhören, die Pseudopodienbildung aber noch andauert, kommt es zunächst zur Ausbildung und Rückbildung vorzugsweise fadenförmiger Pseudopodien. Abb. 3a zeigt diesen Vorgang — im Vergleich zu Abb. 3b — an einem Granulocyten. Auch die stäbchenförmigen Ausläufer — rechts oben — bildeten sich wieder zurück. Abb. 3b zeigt die erneute Ausbildung faden- und stäbchenförmiger Pseudopodien. Deutlich erwiesen sich diese als *Ausläufer der inneren Netzstruktur* (3b rechts unten). Doch zeigte gerade dieser stäbchenförmige Ausläufer ein wenig später (Abb. 3c, unten rechts) die Abschnürung eines Stäbchens, ganz ähnlich, wie wir das in der früheren Serie in vergrößertem Maßstab (Abb. 2a—e) zeigen konnten und wie es *wiederholt* von mir beobachtet wurde. Es ist ausgeschlossen, daß das unter sterilen Kautelen frisch entnommene Herzblut in diesen Zellen Bakterien enthalten hätte; es war eindeutig zu erkennen, daß alle diese Stäbchenformen Ausläufer der Zelle waren (vgl. u. a. die „Stäbchen“ in Abb. 3c links mit dem breitlappigem Pseudopodium der Abb. 3a links!). Diese „Stäbchen“ vermehrten sich weiterhin nicht in der sonst bei Bakterien üblichen Form durch Zweiteilung usw., sondern — wie ich das auch früher beschrieben habe — durch Verbreiterung der Ausläufer zu Zungen (Abb. 3d und e) und später zu Flächen (Abb. 3f), welche sich allmählich mehr und mehr verbreiterten und auch in die Tiefe wuchsen (3f oben rechts). Mehr und mehr prägte sich bei der weiteren Ausdehnung eine septenartige Unterteilung der Flächen aus (3g), zum Schluß (3h) war von der früheren Organisation der Zelle kaum noch etwas zu erkennen. Das Endergebnis hatte Ähnlichkeit mit einer Bakterienkolonie. Richtiger gesagt handelte es sich um einen Riesenkomples aus feinen Körnchen und Kurzstäbchen, die sich — zumal die ursprünglich durchsichtige Zelle mehr und mehr kompakter, undurchsichtig wurde — offensichtlich vermehrt haben mußten. Bezeichnend an diesem Vorgang scheint mir, daß die Entstehung eines Riesenkompleses eines Granulocyten in seinen Entwicklungsstadien verfolgt werden

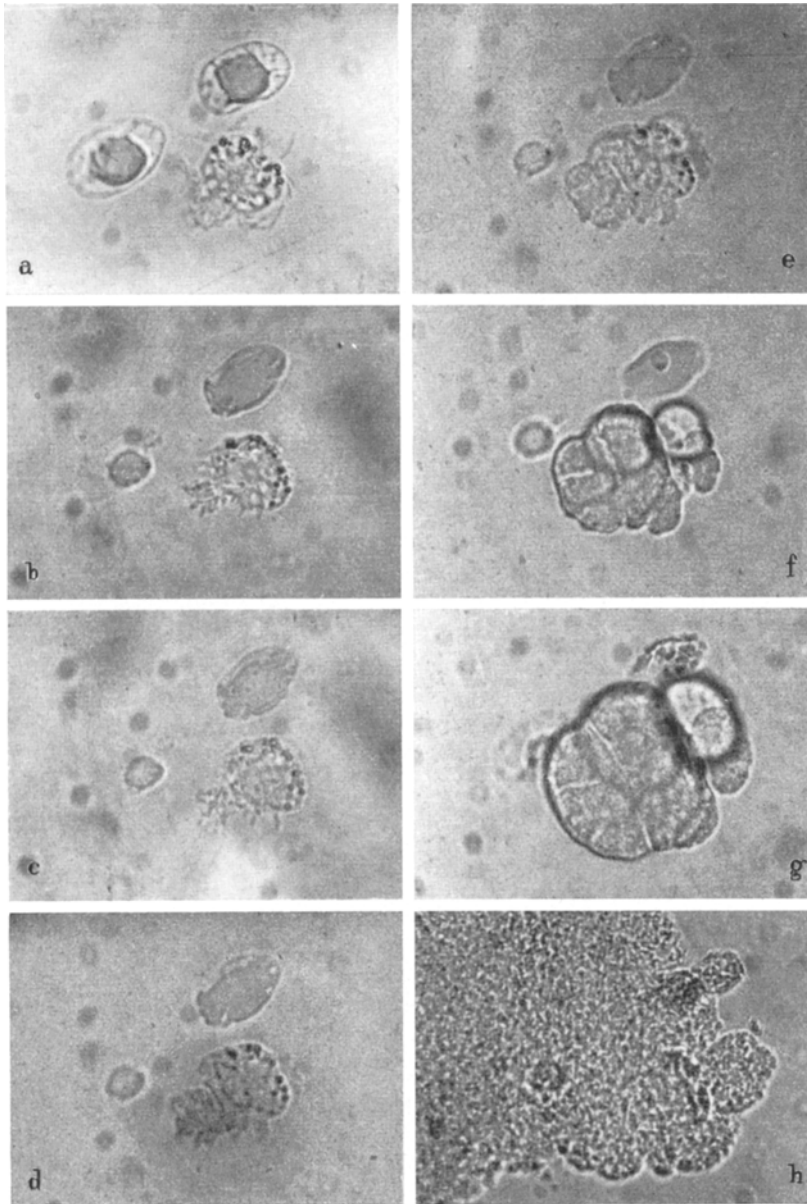


Abb. 3 a—h. Veränderung eines Granulocyten, aus dem Froschherzen stammend, in vitro, bei heterogener Blutunterlagerung. (Vergr. etwa 600mal.) a Links ein breitlappiges Pseudopodium, rechts fadenförmige Pseudopodien. b Nach inzwischen erfolgter Rückbildung der früheren erfolgt teilweise Neubildung stäbchenförmiger Pseudopodien, welche (rechts) mit dem intracellularen Netz der Zelle in Verbindung stehen. c Ablösung eines Stäbchens vom Pseudopodium (rechts!). d Umbildung der stäbchenförmigen Pseudopodien in Zungen; e in Flächen. f, g Weiterwuchern des Complexes, auch in die Tiefen. Septenartige Unterteilung des Complexes. h Weitere, über die ursprüngliche Organisation der Zelle hinausgehende Ausbreitung des Complexes.

konnte, der über die normale Organisation der Granulocyten hinausführte, so daß im gewissen Sinne von einer „Wucherung“ der Zellbestandteile gesprochen werden kann.

In diesem Versuch formten sich auch andere weiße Blutzellen zu Riesenkomplexen um; auch kleinere Teile, die bei den amöboiden Ortsveränderungen von den Leukocyten ausgestoßen worden waren, ergänzten sich zu ovalen Komplexen mit feiner Körnelung. Bei anderer Gelegenheit [MEINECKE (4)] habe ich Riesenzellbildungen auch bei roten Blutzellen, sowohl bei kernhaltigen als auch bei kernlosen, beobachten, zum Teil auch diese durch Serienaufnahmen belegen können.

Der Versuch, die Zellbestandteile zu isolieren und auf Bakteriennährböden zu kultivieren, ließ sich bisher noch nicht so durchführen, daß beweiskräftige Ergebnisse erzielt werden konnten.

Diskussion.

Die *eigene* Deutung meiner Beobachtungen geht über das Beobachtete kaum hinaus. Sie umfaßt lediglich die Beschreibung von *Formbildungsparallelen* — in diesem Falle zwischen Zellbestandteilen und denen niederer Organismen —, betont aber ausdrücklich, daß damit *nicht* gemeint ist, jene seien mit diesen *identisch* (vgl. MEINECKE 1949: 1186, 13. Zeile von unten, 1952a: 95 unten, 1952b: 200, 1953: 203). „Sofern die Herkunft bakterienartiger Gebilde aus den Zellen und die Identifikation mit Zellbestandteilen einwandfrei nachgewiesen wird, halte ich es für ratsam, diese Gebilde auch dann nicht mit primitiven Bakterien auf eine Stufe zu stellen, wenn sie sich mit den zur Zeit üblichen Methoden nicht von diesen unterscheiden lassen. Man sollte sie genau so als Zellbestandteile registrieren, wie man amöboide Zellen der Gewebekultur als Körperzellen und nicht als Amöben bezeichnet. Aus diesen Gründen habe ich auch in meinen früheren Mitteilungen nur von Bakterien*formen* gesprochen, und ich möchte die Diskussion grundsätzlich auf das beschränken, was nachweisbar, darstellbar und kontrollierbar ist. Der experimentelle Weg von der Körperzelle bis zu dem in Röhren gezüchteten pilzartigen Organismus ist zu weit, als daß er ausreichende wissenschaftliche Sicherheiten garantiert“ (MEINECKE 1952a: 95).

Noch mehr gelten diese Einschränkungen für die sog. Blutfäden (KIMURA, TAKEUCHI, SCHÜMMELFELDER u. a.), die ganz sicher keine Mikroorganismen, sondern — wie auch RÖSSLE (1927: 283) hervorhebt — Abkömmlinge von Erythrocyten sind. Auch die regulär anzutreffenden Netzstrukturen in Blutzellen sind *zelleigene Gebilde*!

Unter Formbildungsparallelen versteht meine Arbeitshypothese z. B. folgendes: Ähnlich wie ein Konstrukteur „Normen“, „Baupläne“, die sich in einfachen Konstruktionen bewährt haben, auch für hochentwickelte Konstruktionen verwendet, falls sie angebracht sind, ähnlich

scheint das in höheren Organisationen der Lebewesen im Vergleich zu primitiveren der Fall zu sein, wobei allerdings die niederen Funktionen und Formen in den höheren oft eine Anpassung und Abwandlung erfahren haben. (Neben den Formbildungsparallelen wird dabei an die nicht weniger wichtigen physiologischen und funktionellen Parallelen gedacht, die jedoch, da meine Untersuchungen vorwiegend mikroskopische Beobachtungen sind und morphologische Voraussetzungen ansprechen, von diesen aus nur erschlossen werden können.) Als Beispiel sei an die Leukocyten im Vergleich zu den Amöben erinnert. Diese existieren auf ganz verschiedenen Entwicklungsebenen, sie sind sicherlich nicht identisch und sie haben auch sehr unterschiedliche funktionelle Aufgaben; dennoch sind gewisse Formbildungstendenzen (Pseudopodienbildung, Phagocytose, intracelluläre Verdauung, Bewegung usw.) und dementsprechende funktionelle und physiologische Eigenschaften sozusagen konstruktiv, d. h. im „Bauplan“, also keineswegs nur äußerlich, zwischen beiden so ähnlich, daß wir die eine Erscheinung als Lehrmodell für die andere verwenden können.

In diesem Sinne bedeutet die beschriebene Entwicklung des Granulocyten — neben anderen Einzelheiten — zu „bakterienkolonieartigen Riesenkomplexen“ zwar nicht die Entstehung einer Bakterienkolonie aus einer Zelle, aber doch eine über die Organisation der Zelle hinausgehende Tendenz, die eine Autonomie von Zellbestandteilen vermuten läßt. Es ist wichtig, daß dieser Vorgang genau beobachtet werden konnte. Was aber weitere Forderungen, etwa den Nachweis der Lebensfähigkeit außerhalb der Zelle und auf Nährböden zu führen, anbetrifft, so ist zu beachten, daß solche Forderungen im Rahmen der biologischen Möglichkeiten bleiben müssen:

„Zellen sind Ganzheiten. Es wäre unzweckmäßig, wenn diese ohne außergewöhnlichen Anreiz in selbständig wuchernde Bestandteile „zerfallen“ dürften. Im gesunden Lebensgeschehen jedenfalls — das darf mit größter Wahrscheinlichkeit vorausgesetzt werden — müssen sehr anpassungsfähige Faktoren wirksam sein, die die Einheit der Zelle mit besonderer Energie aufrechtzuerhalten bestrebt sind, und es ist anzunehmen, daß diese Faktoren auch nach der Entnahme der Zelle aus ihrem natürlichen Verband noch nachwirken“ [MEINECKE (1, 6)].

Ganz anders sind die Erscheinungen allerdings zu deuten, wenn die Auflösung der Zelle kein „mechanischer Zerfall“, sondern eine biologisch vorgesehene Funktion sein würde. Dann könnte es z. B. sein, daß bakterienartige „Sendboten“, Funktionen und Formen und ihren Fähigkeiten entsprechende biologische Aufgaben erfüllen sollen (Sekretion, Zersetzung artfremder Stoffe, Durchsetzung von Körperhöhlen, -flüssigkeiten und -oberflächen mit arteigenen Substanzen, Unterstützung der Gerinnung, des Wundverschlusses, Porenverschlusses, Vorbereitung der Gewebsbildung, ferner Fettbildung, Fermentbildung und sonstiger Wirkstoffe usw.). Doch das ist eine *Arbeitshypothese* für weitere Unter-

suchungen. Ehe diese nicht abgeschlossen sind, kann ich mich zu bestimmten Schlußfolgerungen in dieser Richtung noch nicht entschließen.

Auch bezüglich der Frage der Überimpfung von Zellbestandteilen sind die biologisch gegebenen und möglichen Voraussetzungen zu beachten. Schon die Herauszüchtung von Symbionten aus den pilztragenden Zellen und pilztragenden Organen, z. B. der Insekten, gelingt nur in wenigen Ausnahmen, weil die Anpassung an den Wirtsorganismus besonders eng ist. Noch mehr muß das für Zellbestandteile vorausgesetzt werden, worauf ich erneut hinweisen möchte! Wenn schon für die Gewebezüchtung besondere Voraussetzungen gegeben sein müssen, so doch erst recht für die Zellbestandteile, zumindest für die sichtbaren, größeren, die noch eine Individualität und Lebensabhängigkeit besitzen. Man wirft doch auch nicht einfach Zellkomplexe eines Organes in irgendeine Nährbrühe und erwartet, daß dieses Organ dann weiterwächst. „Über Bedingungen, die zu einer lebenserhaltenden Pflege von Zellbestandteilen Voraussetzung sind, wissen wir heute noch sehr wenig.“

Gewisse Hinweise geben die Versuche von LETTRÉ und seinen Mitarbeitern, welche Zellen sozusagen als „Medium“ für Bestandteile aus anderen Zellen verwenden und, um den Nachweis der Herkunft zu erbringen, die Zellbestandteile vorher durch Isotope markieren (vgl. LETTRÉ und WBRA). — Möglicherweise würde auch ein eingehendes Studium der Entstehung des sog. *Zelldetritus* in Gewebekulturen zu unserem Thema einiges beitragen können.

Zusammenfassung.

Es konnte beobachtet und durch mikrophotographische Serienaufnahmen belegt werden:

1. Unter näher beschriebenen Voraussetzungen verändern sich weiße Blutzellen der Kröte in vitro durch Vergrößerung ihres Volumens. Dabei kommt es zunächst zu lebhaften kurzstreckigen Bewegungen von Körnchen und kurzstäbchenförmigen Granulationen in der Zelle. Plötzlich bricht die Zelle auf und ihr Inhalt breitet sich über eine weite Fläche aus, die über das Beobachtungsfeld hinausreichen kann. Die Kurzstäbchen bleiben dabei einzeln oder auch zu mehreren miteinander in elastischer Verbindung; das „fadenziehende“ elastische Verbindungsgeflecht — das selbst mikroskopisch nicht sichtbar ist — läßt sich aus den koordinierten Bewegungen der Teilchen erschließen. Ein Teil der Stäbchen geht zugrunde.

2. Von den stäbchenförmigen Pseudopodien weißer Blutzellen der Kröte lösen sich in vitro — namentlich bei Anwesenheit von kleinen Agarnährbodenstückchen — Stäbchen ab, die an den Enden polkörperchenartige Konzentrationspunkte aufweisen. — Der Vorgang der Ablösung und Ablösung der Stäbchen konnte durch Serienaufnahmen

dokumentiert werden. Eine Vermehrung der Stäbchen konnte nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

3. In Anwendung der Methode der heterogenen Blutunterlagerung konnte bei Granulocyten der Froschlymphe die Bildung fadenförmiger Pseudopodien, die Ablösung von Stäbchenformen, dann aber weiterhin beobachtet werden, daß sich diese Stäbchen nicht bakterienartig, d. h. durch Teilung der Stäbchen, vermehrten, sondern daß die stäbchenförmigen Pseudopodien sich zu Zungen verbreiterten, dann zu lappigen Flächen und zu einem Riesenkomplex anwuchsen, der — septenartig unterteilt — im Endergebnis wie eine „Bakterienkolonie“ in Erscheinung trat.

4. Es wird damit erneut auf *Formbildungsparallelen* zwischen Zellbestandteilen und primitiveren Lebenseinheiten hingewiesen, jedoch wird ausdrücklich hervorgehoben, daß Zellbestandteile nicht mit Mikroorganismen identifiziert werden sollen.

Literatur.

(Soweit im Text erwähnt; weiterführende Literaturangaben vgl. am Schluß der früheren Veröffentlichungen des Verfassers.)

BIERLING, R.: Z. Krebsforsch. **60**, 31 (1954). — BUCHNER, P.: Endosymbiose der Tiere mit pflanzlichen Mikroorganismen. Basel 1953. — ERDMANN, RH.: Praktikum der Gewebepflege. Berlin 1922. — HARMSSEN, H., u. G. MEINECKE: Klin. Wschr. **1951**, 560. — JÄGERSTEN, G.: Z. Zellforsch., Abt. A **29**, 356 (1930). — KELLER, H.: Z. Naturforsch. **5b**, 269 (1950). — KIMURA, R.: Fol. haemat. (Lpz.) **32**, 297 (1925). — KOCH, A.: Z. Morph. u. Ökol. Tiere **19**, 259 (1930). — LEPESCHINSKAJA, O. B.: Die Entstehung von Zellen aus lebender Materie. Berlin 1952. — LETTRÉ, H.: Naturwiss. **37**, 335 (1950). — LETTRÉ, H., u. H. WRBA: Z. Krebsforsch. **60**, 80 (1954). — MEINECKE, G.: (1) Schweiz. med. Wschr. **1949**, 1185. — (2) Z. Hyg. **132**, 131 (1951a). — (3) Mikroskopie (Wien) **6**, 357 (1951b). — (4) Mikroskopie (Wien) **7**, 89 (1952a). — (5) Mikrokosmos **41**, 198 (1952b). — (6) Wien. med. Wschr. **1953**, 202. — (7) Naturwiss. Rdsch. **8**, 274, **1955**. — PIERANTONI, U.: Boll. Soc. Natur. Napoli **39**, 167 (1927). — RÖSSLE, R.: Fol. haemat. (Lpz.) **34**, 283 (1927). — SCHÜMMELFELDER, W. u. N.: Klin. Wschr. **1948**, 303. — TAKEUCHI, K.: Fol. haemat. (Lpz.) **34**, 259 (1927).

Dr. GEORG MEINECKE, Hamburg 36, Gorch-Fock-Wall 15—17,
Hygienisches Institut.