

(Aus dem *Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität zu Frankfurt a. M.* Direktor: Prof. Dr. *Bernh. Fischer-Wasels*.)

## **Beiträge zur Herkunft der polymorphkernigen Leukocyten.**

### **I. Über die Entstehung von Leukocyten aus Gefäßendothelien und im Entzündungsherd.**

Von

**Dr. Walter Falk,**

Assistent am Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. November 1927.)

In den Arbeiten, die sich mit der Herkunft der weißen Blutkörperchen bei der Entzündung beschäftigten, wurde gelegentlich darauf hingewiesen, daß es allgemein-biologische Probleme sind, die den Streit über diese Frage nicht zur Ruhe kommen lassen. Handelt es sich doch um eine Frage, die auch sonst in der allgemeinen Pathologie — es sei nur an die Bildung der Geschwulstzelle erinnert — lebhaft erörtert wird: wie weit sind bestimmte Zellen im postfetalen Leben ausdifferenziert, beziehungsweise welche Entwicklungsfähigkeiten wohnen ihnen noch inne? Der Satz „*omnis cellula e cellula ejusdem generis*“ ist bei den sesshaften Zellen leichter zu erweisen als bei dem ständig „im Flusse befindlichen“ Blut. In diesen rein mechanischen Einflüssen scheint der Hauptgrund zu liegen, weshalb der wissenschaftliche Kampf um dieses Gebiet noch kein Ende gefunden hat. Immerhin bestand seit einer Reihe von Jahren über gewisse Fragen eine weitgehende Einigkeit, die nur vorübergehend durch einige Arbeiten gestört wurde.

Hier sind zu nennen: *Weidenreich*, *Weill*, *Oeller*, *Töppich*, *Domagk* und in gewisser Hinsicht auch *Maximow*. In letzter Zeit sind von *v. Möllendorff* und seinen Schülern umfangreiche Untersuchungen angestellt, die eine grundsätzliche Neueinstellung erfordern würden — falls sich ihre Unanfechtbarkeit erweisen läßt.

Schon auf der letzten Pathologentagung in Danzig hat *Büngeler* (s. u.) hierzu Stellung genommen und durch experimentelle Untersuchungen neue Beweise für die Berechtigung der Auswanderungslehre erbracht. In der Aussprache zu diesem Vortrag wurde von *B. Fischer-W.* der besondere Wert solcher experimentell gewonnenen Ergebnisse im Gegensatz zu den rein histologischen unterstrichen und zugleich auf

unsere bis dahin vorliegenden, negativ verlaufenden Nachprüfungen der *v. Möllendorffs*chen Versuche an der Vena jugularis des Meerschweinchens berichtet. Ebenso ablehnend äußerte sich damals auch *Gerlach* ebenfalls auf Grund eigener experimenteller Untersuchungen.

Auf einige andere experimentelle Wege, die *v. Möllendorff* überhaupt nicht beschritten hat, kommen wir später zu sprechen.

*v. Möllendorff* ist von mehreren Seiten an die Lösung der Probleme herangegangen. Es sind z. Zt. an unserem Institut Untersuchungen im Gange, die die verschiedenen Wege der *v. Möllendorffs*chen Versuche mit gleicher Methodik nachprüfen. Der Einwand, nur ein Teilproblem herausgegriffen zu haben, den *v. Möllendorff* gegen den kürzlich erschienenen *Gerlachs*chen Aufsatz<sup>1</sup> vorbringt, sei also hier gleich vorweggenommen. Wir haben uns *deshalb* zuerst mit den Versuchen an der isolierten Meerschweinchenvene befaßt, weil der Nachweis der Neuentstehung von Leukocyten in der *blutleeren* Vene *außerhalb* des Tierkörpers wirklich für die Histiogenese der Granulocyten von ganz besonderer Bedeutung, ja unbedingt beweisend sein konnte. Alle anderen Versuche sind entweder nicht grundsätzlich neu, oder sie erfahren — bei zugegebenem Endergebnis — eine angreifbare Ausdeutung.

*v. Möllendorff* beschränkt sich nicht darauf, zu behaupten, daß die Art der örtlichen Leukocytenbildung *auch* vorkomme, sondern gibt an, daß diese die weitaus vorherrschende sei. Er zweifelt sogar verschiedentlich die Richtigkeit des klassischen *Cohnheims*chen Auswanderungsversuches an. Es ist demgegenüber notwendig, wie dies *Gerlach* bereits in sehr ausgesprochener Weise getan hat, zu betonen, daß wir außer Erörterung lassen wollen, ob *überhaupt* Leukocyten aus Bindegewebszellen entstehen können und zweitens unsere Erörterungen ausschließlich auf die polynucleären, granulierten Leukocyten beschränken wollen. Wir betrachten es also hier nur als unsere Aufgabe, zu untersuchen, ob die Anschauung zu Recht besteht, daß die polynucleären, granulierten Leukocyten *vorwiegend* im Knochenmark gebildet werden und bei entzündlicher Reizung aus der Gefäßbahn auswandern, oder ob die von *v. Möllendorff* und seiner Schule erhobenen Befunde zu einer Überprüfung dieser These führen müssen.

Es ist notwendig, bevor wir auf die *v. Möllendorffs*chen Arbeiten und unsere experimentelle Nachprüfung derselben eingehen, kurz das diesbezügliche Schrifttum zu berücksichtigen. Auf Vollständigkeit muß dabei bewußt verzichtet werden. Umfaßt doch allein das Literaturverzeichnis der im Jahre 1914 erschienenen Monographie von *E. Schwarz*, die sich zudem auf die eosinophilen Zellen beschränkt, rund 3000 Nummern! Aber selbst von den zahlreichen durchgesehenen Arbeiten sollen viele unberücksichtigt bleiben; und zwar diejenigen, in denen sich wohl Ergebnisse finden, die aber nicht erkennen lassen, wie sie zu-

stande gekommen sind, weder auf theoretisch-kritischem, noch auf experimentellem Wege. Wir waren bestrebt, dieses Merkmal auf die Arbeiten pro und contra in gleicher Weise anzuwenden.

Lebhafte Beachtung haben die Veröffentlichungen *Oellers* und *Töppichs* in den letzten Jahren gefunden, die die Entstehung von Granulocyten aus den Capillarendothelien der Lungen gesehen haben wollen. Insbesondere *Gerlach* und *Finkeldey*, sowie *Seemann* aus dem *Aschoffschen* Institut haben nach gründlicher Nachprüfung *nichts* hiervon bestätigen können. Der Beweis ist diesen Untersuchern in so überzeugender Weise gelungen, daß selbst *v. Möllendorff* rät, diese Frage „vorläufig noch offen zu lassen“. Schließlich konnte *Lang* in Gewebekulturen der Lunge nichts von leukocyitärer Umwandlung der Alveolarepithelien feststellen. Es könnte scheinen, daß daher *Maximows* neuerdings wiederholte Kritik überflüssig wäre, wenn die Ergebnisse der beiden erstgenannten Forscher nicht häufig von anderen als feststehende Tatsachen übernommen würden. So hat noch in allerletzter Zeit ein so angesehener Kliniker wie *Matthes*<sup>2</sup> in einem Vortrag über „die experimentellen und biologischen Grundlagen der Proteinkörpertherapie“ sich auf die *Oellerschen* Befunde gestützt.

*Siegmund* hält zwar die von *Oeller* behauptete „direkte Umstellung der Epithelen (der Lunge) nicht für erwiesen“, glaubt aber, daß „örtliche Granulocytenentstehung aus basophilen, hämatoblastischen Vorstufen zweifelsfrei endothelialer bzw. adventitieller Herkunft im *Zwischengewebe* der oft sehr stark verbreiterten *Alveolarsepten* — ebenso wie in Milz, Leber und Knochenmark — einwandfrei zu erweisen“ ist. Wir haben uns vergeblich bemüht, diesen einwandfreien Beweis in *Siegmunds* Arbeiten zu finden. Immerhin betont *Siegmund* ausdrücklich, daß mit der Tatsache, daß das indifferente, mesenchymale, reticuläre Gewebe sowohl in Richtung granulocytärer, wie lymphoider und erythroblastischer Gebilde entwicklungsfähig sei, die Auswanderung nicht gelegnet werden solle. *Siegmund* hat an der Kaninchenleber seine Versuche gemacht. Nach wiederholter Einspritzung von Colibacillen in Blutadern fanden sich 10—30 Minuten nach der letzten Einspritzung in den Lebercapillaren u. a. Zellen mit feiner eosinophiler Körnelung, die positive Oxydaseraktion gaben. Die beobachteten Kern-Zustandsbilder wurden als „progressive Veränderungen, Streckungen, Eindellungen, Einschnürungen“ bezeichnet. Die Zellen werden als solche angesehen, die mit „typischen Myelocyten gelapptkerniger Leukocyten identisch sind“. *Siegmund* ist sich selbst bewußt, hiermit keinen „absoluten Beweis für die Entstehung von Granulocyten aus Gefäßwandzellen“ geliefert zu haben. Das ist ihm in der Aussprache zu seinem Vortrag von *Sternberg* auch sofort bestätigt worden, der mit *Helly* darauf hinwies, daß die Leber als hämatopoetisches Organ für solche

Versuche ganz ungeeignet sei. Selbst *Kuczynski*, dessen Standpunkt in bezug auf diese Fragen sonst sich dem *Siegmunds* nähert, gab an, einen unmittelbaren Übergang von Sternzellen in Leukocyten nie gesehen zu haben und mißt hier der Oxydasereaktion keine Beweiskraft zu, weil sie ingestiv oder durch die oxydative Aufspaltung der Aminosäuren in diesen Zellen bedingt sein könne. Dem möchten wir noch hinzufügen, daß *Aschoff* das gelegentliche Vorkommen labiler Oxydase-reaktion an den Reticuloendothelien betont. Es scheint nicht, daß *Siegmund* die Prüfung auf labile Oxydase nach Angabe von *Katsunuma* angestellt hat. Die weiterhin von *Siegmund* beschriebenen Intimagranulome in Gefäßen möchte *Maximow* eher „im Sinne von Epithelschädigung und von Ansiedlung hämatogener Zellen als im Sinne von Makrophagen-, Monocyten- und Granulocytenentstehung aus Endothelzellen deuten“.

An den Studien von *G. Herzog* über extramedulläre Leukocytenbildung hat *Maximow* auszusetzen, daß dieselben an serösen Häuten gemacht worden sind, in denen „besonders große Mengen undifferenzierter, hämopotenter Mesenchymzellen vorhanden, die besonders den Capillaren entlang angeordnet sind“. Weiterhin führt er gegenüber *G. Herzog* *E. Schwarz* an, der angibt, daß „in den Fällen, wo im Bindegewebe unzweifelhafte kompaktkernige, myelocytenähnliche eosinophile Zellen vorkommen, wahrscheinlich Reste embryonalen, myeloiden Gewebes oder myeloider Potenzen an den Orten einstmaliger fetaler Myelopoese“ vorhanden seien. Selbstverständlich kann eine solche Behauptung nur eine Annahme sein. Wir haben sie gegenüber *Herzog* kaum nötig, der wörtlich an anderer Stelle sagt: „daß die . . . pseudo-eosinophilen Leukocyten . . . bei den gewöhnlichen entzündlichen Prozessen weitaus in der Hauptmasse als solche aus den Blutgefäßen ausgewandert sind, ist über jeden Zweifel erhaben.“ Im übrigen sei auf die von *Maximow* erwähnte Fehlerquelle hingewiesen, die in der Verwechslungsmöglichkeit der eosinophilen Zellen mit Plasmazellen mit eosinophiler Körnelung liegt. *Herzog* glaubt an einem Sektionsfall von frischer urämischer Perikarditis die Bestätigung früher erhobener experimenteller Befunde gefunden zu haben. Angenommen, die als unreife Granulocytenformen angesprochenen Zellen seien wirklich solche, so ist aus einem rein morphologischen Bilde ein Schluß auf eine Entwicklung, ein funktionelles Geschehen, ganz unmöglich. Aus den Bildern läßt sich die *Herkunft* der betreffenden Zellen nicht ermitteln. In der *Herzogschen* Arbeit heißt es: „Die Blutgefäße sind stark gefüllt . . . Zwischen den roten Blutkörperchen finden sich auffällig reichlich kernhaltige Zellen (wahrscheinlich sind weiße gemeint) . . . Außer reifen, gelapptkernigen feinkörnigen Granulocyten, die etwas über die Hälfte ausmachen, vereinzelte mit runden Kernen und spärlicher Protoplasma-körnelung. In der Gefäßwand reife und unreife Leukocyten und kleine

Lymphocyten.“ Angesichts eines solchen Bildes die Leukocyten-einwanderung in die Gefäße zu behaupten, ist uns nicht verständlich und müßte folgerichtig dazu führen, das gleiche bei den *roten* Blutkörperchen anzunehmen. Es soll zugegeben werden, daß in der Theorie ein Streit darüber möglich ist, ob eine gleichzeitige Aus- und Einwanderung vorkommen kann. Der Beweis für die Auswanderung ist durch den vieltausendfach nachgeprüften *Cohnheimschen* Versuch erbracht; für die Einwanderung ist er aber noch zu liefern. Er dürfte beim oben beschriebenen Befund — prall gefüllte Gefäße im Entzündungsgebiet — außerordentlich schwer zu führen sein.

*Domagk* hat ähnliche Versuche mit entsprechenden Ergebnissen wie *Oeller* gemacht. Auf ihn trifft demnach auch das zu, was über die *Oellerschen* Arbeiten gesagt wurde. Es erscheint jedoch erforderlich, noch auf einen Punkt in *Domagks* Untersuchungen einzugehen. Er fand, daß das Knochenmark seiner Tiere nicht so hochgradige Veränderungen aufwies wie man erwarten sollte, wenn die betreffenden Zellen alle aus dem Blute, also aus dem Knochenmark stammen würden. Auf die Rolle der Knochenmarksuntersuchungen für die uns beschäftigende Frage wird noch einzugehen sein. An dieser Stelle sei nur darauf hingewiesen, daß — wie aus den Niederschriften bei *Domagk* zu sehen ist — nur histologische Untersuchungen des Knochenmarks gemacht wurden. Es leuchtet aber ohne weiteres ein, daß aus einzelnen Schnittpreparaten wirklich keine Schlußfolgerungen auf die Menge zu ziehen möglich ist. Der qualitative Befund hingegen — es fanden sich reichlich Megakaryocyten, reichlich Polynucleäre und deren Vorstufen, sowie Mitosen — läßt unseres Erachtens so viel aussagen, daß das Knochenmark funktioniert, und daß es noch nicht zur Erschöpfung gekommen ist. Wenn diese vorhanden wäre, müßte untersucht werden, ob sie sich in allen Knochen gleichzeitig und gleich stark bemerkbar macht. Es ist sehr einfach folgendermaßen zu schließen: im Gewebe sind massenhaft Leukocyten; da das Knochenmark unverändert ist, müssen dieselben örtlich entstanden sein. Wie gewagt aber ein solcher Schluß ist, das geht schon aus einfachen Berechnungen von *Taylor* hervor (angeführt bei *E. Schwarz*). Eine Abnahme der betreffenden Zellart im Blute bzw. im Knochenmark beispielsweise um 5% läßt sich mit den üblichen Methoden noch gar nicht nachweisen. Dabei entspricht dieser Prozentsatz, auf die Gesamtblutmenge berechnet, 3 Milliarden Zellen. Daraus geht hervor, daß schon sehr ausgedehnte örtliche Gewebsteile von Leukocyten geradezu überschwemmt sein können, ohne daß sich ein Fehlen oder Geringerwerden derselben an der Bildungsstätte wird nachweisen lassen.

Als weiteren Beweis, daß die von ihm gesehenen „Zwischenstadien“ bis zu polymorphkernigen Leukocyten von den Endothelien abzu-

leiten sind, führt *Domagk* den „oft deutlich zu beobachtenden Zusammenhang dieser Zellen mit den Endothelien“ an. Wir haben unseren Zweifel, daß es sich überhaupt um Zwischenstufen handelt, bereits ausgesprochen. Aber dieses selbst zugegeben, so halten wir den syncytialen Zusammenhang nicht für derartige, weitgehende Schlüsse für ausreichend. Hier sind zudem Täuschungen gar zu leicht möglich.

Den bisher angeführten Untersuchungen ist gemeinsam, daß die Entstehung von Granulocyten aus dem Endothel der Gefäße behauptet wird. Demgegenüber hat *Maximow* seine Ansicht, daß „die Endothelzellen der gewöhnlichen Gefäße im erwachsenen Organismus hochdifferenzierte Elemente sind, die nicht nur keine Blutzellen, sondern auch keine Histiocyten und bei Entzündung keine Polyblasten hervorbringen können“, auch experimentell belegt. Seine Ergebnisse sind durch *Clark* und *Clark*<sup>3</sup> bestätigt worden.

Auf etwas anderem Wege versucht *Feringa* die Beweisführung für die örtliche Entstehung der polymorphkernigen Leukocyten. Dieser Forscher hat nach der Einspritzung verschiedener wässriger Lösungen in die Bauchhöhle des Kaninchens eine starke Abnahme sowohl der Granulocyten wie der Lymphocyten im Blut festgestellt. Diese Abnahme wurde jedoch von einer kurzdauernden Leukocytose abgelöst, die als ausgleichende Vergrößerung nach Reizung des Knochenmarks bei Leukopenie aufgefaßt wird. Ein anderes Bild ergab sich nun nach Einspritzung von Ölen. Hier fand sich nur selten eine Abnahme der Leukocytenzahl, diejenige der Lymphocyten war meist geringer als bei der ersten Versuchsreihe. Ebenfalls bestand ein Unterschied in der sich anschließenden, hauptsächlich durch Polynucleäre bedingten Hyperleukocytose. „Daß die dem Blut entzogenen Lymphocyten sich nicht im Exsudat finden, kommt daher, weil diese Zellen in den Geweben um die Bauchhöhle herum angehäuft bleiben. Bei dieser Anhäufung geht ein Teil der monoclären Elemente via einer Myelocytenzwischenstufe in polynucleäre Zellen über.“ Der Beweis hierfür wird weniger *direkt* experimentell erbracht als durch Analogie mit der Gewebekultur. Es ist *Feringa* gelungen, denselben Vorgang bei der Kultur *in vitro* zu erzielen. Während wir für die tierexperimentellen Ergebnisse keine Bestätigung finden konnten, decken sich die Befunde *in vitro* mit denen *Maximows*, zu dessen unitarischer Lehre sie bestens passen. Dieser sah in der Kultur bei Zusatz von Knochenmarkextrakt zum Blutplasma die Umwandlung von Lymphoblasten in Myeloblasten. Methodisch ist dieser Weg zweifellos der wertvollste. Ob der Zusatz von Knochenmarkextrakt unbedingt notwendig ist, entzieht sich unserer Kenntnis. Man könnte sich aber vorstellen, daß hierdurch besondere Verhältnisse geschaffen werden, die denen bei der extramedullären Myelogenese unter pathologischen Verhältnissen entsprechen. In diesem Zusammenhang sei auf

die Kritik *Büngelers*<sup>4</sup> über ähnliche Befunde der Gewebeskultur hingewiesen.

Es ist zu berücksichtigen, daß das Verfahren der bakteriellen Kultur mit absoluter Reinzüchtung einer Bakterienart bei der Gewebeskultur nicht so einfach durchzuführen ist. Auch wenn *Maximow* lymphoides Gewebe als Ausgangspunkt genommen hat und im Lymphknötchen die myeloide Metaplasie der großen basophilen Rundzelle sah, so muß dem doch entgegengehalten werden, daß es sehr schwer — wenn nicht einstweilen unmöglich ist —, bestimmte Zellarten als Ausgangsmaterial anzusprechen. Es ist z. B. von *Sternberg* gezeigt, daß sehr wohl auch innerhalb des lymphoiden Gewebes Zellen der myeloischen Reihe vorkommen können. *Großmann* und *Erdmann* konnten überdies auf Grund eigener Erfahrungen die *Maximowschen* Befunde nicht bestätigen (zit. nach *Schittenhelm*).\*

Um dem genannten Einwand zu entgehen, wurde von *Bloom*<sup>22</sup> im *Maximowschen* Institut die Lymphe des Ductus thoracicus als Ausgangspunkt für die Gewebeskultur von Lymphocyten genommen. Eine Erörterung darüber, ob die Lymphe außer den in großer Überzahl vorhandenen Lymphocyten noch Monocyten und andere Zellen enthält, ist in diesem Zusammenhang bedeutungslos, weil *Bloom* selbst das Vorkommen von Monocyten angibt. Es ist also auch kein vollständig einheitliches Ausgangsmaterial vorhanden gewesen, und es ist nahelegend, anzunehmen, daß die entstandenen Fibroblasten von den Monocyten abstammen, wie dies *Carrel* und *Ebeling*<sup>23</sup> gezeigt haben. Wir werden noch durch 2 Umstände in unserem kritischen Standpunkt bestärkt, einmal durch die Angabe, daß zu Beginn einige Lymphocyten zugrunde gehen, zweitens durch *Blooms* Mitteilung, daß die „positiven Resultate nicht in allen Lymphkulturen erhalten“ wurden. Bis zum Beweis des Gegenteils sind die „vorläufig nicht zu definierenden Gründe“ hierfür das Fehlen von Monocyten in solchen Kulturen.

Die Zulässigkeit der Übertragung solcher Ergebnisse auf die Bindegewebsbestandteile wird gerade von *Maximow* auf das entschiedenste bestritten. Er hat 1926 die von *v. Möllendorff* gemachten Angaben mit dessen eigener, bis dahin bekanntgegebener Methodik nachgeprüft und „augenscheinlich dieselben Befunde erhoben“, ohne sich jedoch mit deren Deutung einverstanden erklären zu können. Er fand „keine Beweise für die Entstehung der Histocyten, geschweige denn der eosinophilen Zellen aus den Fibroblasten.“ *v. Möllendorff* weist darauf

---

\* *Anmerkung bei der Korrektur:* *Shiomi* konnte in ausgedehnten experimentellen Untersuchungen am *Lubarschschen* Institut sich nicht von der Entstehung typischer Granulocyten aus Lymphocyten in der Gewebeskultur — so wie es *Maximow* angibt — überzeugen.

hin, daß *Maximow* nur wenige Nachprüfungen gemacht habe. Dieser Einwand könnte nur für den Fall Berechtigung haben, daß *Maximow* negative Befunde mitgeteilt hätte. So aber, da Einigkeit über das Tatsächliche, nur eine Unstimmigkeit über dessen Ausdeutung besteht, wäre es sogar erlaubt, auf die experimentelle Überprüfung der *Möllendorffs*chen Befunde ganz zu verzichten. Auch *Fuchs*, der an unserem Institut sich jüngst mit der experimentellen Nachprüfung einer Arbeit von *Möllendorffs* Schülerin *Knake* befaßt hat, fand im wesentlichen die von dieser beschriebenen Bilder, die aber nach unserer Ansicht keineswegs eine derartige Deutung zulassen.

Es wurde oben bereits kurz darauf hingewiesen, daß im kranken Körper Verhältnisse vorliegen können, bei denen eine Blutbildung außerhalb des Knochenmarkes statthat. Gemäß der eingangs gegebenen Beschränkung auf unser Thema müssen wir auf die Erörterung solcher Zustände verzichten. Die von *v. Möllendorff* angeführte Arbeit *Hoffs*, in der er eine Bestätigung seiner Theorien sieht, kommt für uns deshalb nicht in Betracht, weil sie sich auf pathologische Befunde bei Anämien stützt.

Ähnlich liegen die Dinge bei extramedullärer Granulocytenbildung im frühen postfetalen Leben. Kurz vor, während und kurz nach der Geburt können rote und weiße Mutterzellen im Blute kreisen. „Kolonisation“ solcher Zellen ist also gut möglich. Sie kommt sehr in Betracht bei Befunden *Gg. B. Grubers*, der im Zwischengewebe der Brustdrüse Neugeborener Blutbildungsherde fand, sowohl für rote wie für weiße Blutzellen. Der Einwand gegen die autochthone Entstehung ist von *Gruber* um so weniger entkräftet worden, als er selbst beschreibt, daß die „dunkelrote Drüsenfärbung des Durchschnittes“ auf starke Blutfüllung bzw. Blutung zurückzuführen ist. Die Mamma des Neugeborenen befindet sich zumeist in einem Reizzustand, bei dem die entzündliche Auswanderung leicht zu erklären wäre. Bei ausgesprochenen Blutungen wird der Gegenbeweis, daß es sich um Mitaustreten der Leukocyten handelt, kaum zu erbringen sein. Last not least haben aber frühere Untersucher, unter anderen *Czerny*, nichts von Blutbildung in der Mamma gesehen. Es könnte dieses zwar an der Technik liegen. Auffallend sind aber noch andere Unterschiede. So, daß *Berka*<sup>5</sup> das Vorkommen von Mastzellen bestreitet, die *Gruber* beschreibt.

Weit vorsichtiger ist *Dieckmann* mit seinen Schlußfolgerungen. Er sah bei Speicherungsversuchen, die sehr hochgetrieben wurden, im peripheren Blut bei jungen, wenige Wochen alten Kaninchen karminebeladene Leukocyten mit gelapptem Kern. Er hält die bindegewebige Abkunft dieser Leukocyten für möglich, weist — allerdings nicht im entsprechenden Zusammenhang — auf die Jugendlichkeit seiner Versuchstiere hin. Zudem finden sich in der Literatur Angaben



darüber; daß bei sehr hochgetriebener Speicherung, insbesondere mit körnigem Material, sich die Leukocyten mitbeladen können.

*Wituschinski* hat im Thymus nach Einführung eines Fremdkörpers Granulocytenbildung beobachtet. Bei noch nicht rückgebildetem Thymus muß es sich um junge Tiere handeln. Schon damit scheiden diese Versuche aus unseren Erörterungen aus. Zudem beschreibt *Wituschinski* das normale Vorkommen von Myelocyten im Thymus.

Vorsicht bei Verallgemeinerung erhobener Befunde ist weiter geboten, wenn diese vom Tier auf den Menschen kritiklos übertragen werden. Diese Gefahr besteht in desto höherem Maße, je niedriger die betreffende Tierart steht. Wir vermissen z. B. bei *Mjassojedoff* die ausdrückliche Angabe, daß seine, am Huhn gemachten Studien nicht ohne weiteres auch für Säugetiere Gültigkeit haben. Er gibt die Auswanderung von eosinophilen Zellen zu, daneben sollen „atypische, acidophil gekörnte Zellen“ unmittelbar aus Lymphocyten entstehen „ohne typisches Myelocytenstadium“. Sie „entwickeln sich nicht im myeloiden Gewebe, sondern im gewöhnlichen lockeren Bindegewebe. Es ist eine typische Eosinophilie lokalen Ursprungs“. Mit solchen, sich ausschließlich auf morphologische Beobachtung stützenden Behauptungen ist sehr wenig anzufangen, solange keine anderen Beweise geliefert werden.

Die Beweisführung *Zietzschmanns* erscheint kaum überzeugender. Auch er erkennt zwar die Myelogenese der Eosinophilen und Auswanderung ausdrücklich an, gibt jedoch an, daß daneben auch die Entstehung der eosinophilen Leukocyten an Ort und Stelle vorkomme. Ganz sicher soll diese der Fall sein bei den einkernigen Eosinophilen. Ob hier nicht die oben erwähnte Verwechslung mit acidophilen Plasmazellen vorgekommen ist, läßt sich nicht entscheiden. Die einzige Beweisführung, die *Zietzschmann* unternimmt, könnte in der mitgeteilten Erfahrungstatsache liegen, daß alte Pferde wenig Knochenmark haben, die Leukocyten infolgedessen im Bindegewebe entstehen müßten. Wir können uns günstigenfalls vorstellen, daß eine derartige Erfahrung als Stütze für ein experimentell gestütztes Ergebnis dienen kann. Es fehlt hier aber ein solches.

Von den kürzlich veröffentlichten, bemerkenswerten Tierversuchen *Malyschews*<sup>6</sup> kommt bei unserer Fragestellung nur die Entwicklung von Zellen der myeloiden Reihe aus den *Kupfferschen* Sternzellen als Reaktion des Lebergewebes auf Verbrennungen in Betracht. Wir können hier auf eine Kritik dieser Befunde verzichten, da dieselben von *Büngeler* und *Wald* an unserem Institut nachgeprüft wurden; es wird demnächst darüber berichtet werden. Die Bestätigung der Allgemeingültigkeit von *Malyschews* Befunden sei einmal unterstellt. Trotzdem könnten sie keineswegs zur Stützung der *Möllendorffschen* Theorie herangezogen werden. Es wird von vielen Seiten anerkannt, daß die

Retikuloendothelien an der Bildung der Monocyten des Blutes beteiligt sind (*Schilling, Schittenhelm, Büngeler* u. a.). Die Vorstellung, daß in diesen Endothelien auch die Fähigkeit zur Myelogenese ruht, ist deshalb nicht so fremdartig wie diejenige, daß dem lockeren und straffen Bindegewebe diese Fähigkeit zukommt. Wichtiger aber ist, daß die Leber im embryonalen Leben ja ein blutbildendes Organ ist und es unter bestimmten pathologischen Verhältnissen vielleicht auch im postfetalen Leben wieder werden kann.

Es sei hier nur an die Blutbildungsherde bei der Leukämie erinnert und vor allem auf die ganz typischen von *B. Fischer*<sup>24</sup> zuerst beschriebenen Fälle von primärem, bösartigen Angioendotheliom der Leber verwiesen. In diesem Gewebe, für dessen Entstehung ein „embryonaler Anlagefehler des ganzen Capillarendothels der Leber“ verantwortlich gemacht wird, ließen sich überall Blutbildungsherde nachweisen.

Von allen Forschern, die vor *Möllendorff* einen Vorstoß gegen die herrschende Lehre der Leukocytenentstehung unternommen haben, wären diejenigen von *Kauffmann*<sup>7</sup> und *Liebreich* in erster Linie geeignet gewesen, umwälzend zu wirken, wenn sich bei der kritischen Nachprüfung ihre Richtigkeit ergeben hätte. Die hier verwandte Methodik wäre nicht angreifbar gewesen. Gegen alle übrigen Untersucher läßt sich mehr oder minder einwenden, daß sie Zustandsbilder für die Beurteilung aufeinanderfolgenden Geschehens verwandt haben. *Kauffmann* hat hingegen in methodisch richtiger Weise die Beobachtung in vivo mit histologisch-morphologischen Untersuchungen verbunden, während *Liebreich* gar völlig unabhängig vom Tierkörper experimentierte. *Kauffmann* hat einen Schritt weiter getan als die übrige wissenschaftliche Gegnerschaft und angegeben, daß bei genauer Einhaltung der *Cohnheimschen* Versuchsanordnung ohne besondere Einwirkung auf das Froschmesenterium (nur Austrocknung des Mesenteriums) keine Leukocytenauswanderung gesehen wurde. Vielleicht kommen, auch sonst bekannte, jahreszeitliche Schwankungen im Verhalten der Frösche hierbei in Frage. Eine völlige Leugnung der Auswanderung ist damit nicht gegeben. Zumal ja durch Anwendung stärkerer Reize die Auswanderung erzwungen und mit Sicherheit direkt beobachtet werden kann.

Als bald nach dem Erscheinen der *Kauffmannschen* Arbeit hat *Marchand*<sup>8</sup>, auf dessen und seines Schülers *Herzog* Arbeiten sich *Kauffmann* wesentlich stützt, das Wort zu einer Erwiderung ergriffen. Es ist dies um so wertvoller, als *Marchand* durch seine umfassende Bearbeitung dieses Gebietes ohnehin dazu berufen war. Nach dieser Kritik sollte an einer Tatsache nicht mehr gerüttelt werden: nämlich daß der klassische *Cohnheimsche* Versuch zu Recht besteht. Einzig streiten ließe sich über die Frage, ob daneben noch Leukocyten auf anderem Wege im Gewebe auftreten.

Zu der überzeugenden Kritik *Marchands* tritt aber noch der einwandfreie und auch den letzten Zweifel ausschließende experimentelle Beweis. Wenn wir die Ausgangszellen im Tierversuch einwandfrei kenntlich machen, ich möchte sagen etikettieren können, so können wir die so markierten Zellen in ihrer weiteren Entwicklung wirklich genau verfolgen. Am Frankfurter Pathologischen Institut ist dies (siehe unten) sowohl mit den Fibroblasten des Gewebes wie mit den Endothelien der Blutgefäße gemacht worden. Beide Zellarten wurden durch Speicherung einwandfrei und deutlich markiert und dann ihr weiteres Schicksal teils bei der erzwungenen Abstoßung ins Blut, teils bei der erzwungenen Wucherung des Bindegewebes systematisch verfolgt. Diese von *Büngeler* mitgeteilten Versuche ergeben ganz einwandfrei, daß eine Umwandlung dieser Zellen in Leukocyten nicht auftritt, obwohl der gleiche Versuch reichliche Leukocyten herbeilockt. Den umgekehrten Weg von gleicher Beweiskraft ist *Westphal*<sup>9</sup> im *Kauffmannschen* Institut gegangen. Er hat durch Vitalfärbung, also Farbstoffspeicherung, die Leukocyten des Blutes und nur diese markiert, hat dann im Entzündungsversuch das Auftreten der *vitalgefärbten* Leukocyten im entzündeten Gewebe nachgewiesen und die Durchwanderung der *gefärbten* Leukocyten unmittelbar am lebenden Objekt gezeigt, hat aber ferner auch noch am Tier, dessen Blut durch Benzol leukocytenfrei gemacht worden war, gefunden, daß nunmehr der Entzündungsherd keinen einzigen Leukocyten enthält. Diese *Westphalsche* Arbeit mit ihrem einwandfreien experimentellen Beweis fanden wir in den ganzen *Möllendorffschen* Arbeiten an keiner Stelle erwähnt!

*Yatsushiro*<sup>25</sup> hat unter *Ribbert* experimentell festgestellt, daß es nicht physikalische Ursachen sind, die die Leukocytenauswanderung bedingen, sondern daß sie auf chemotaktische Reize zurückzuführen ist. Er konnte dabei wahrnehmen, daß die Auswanderung der weißen Blutkörperchen nicht nur an den kleinen Venen und Capillaren stattfindet, sondern daß die Leukocyten sogar die Wand der größeren Venenstämmen des Kaninchens durchwandern.

Diese experimentellen Nachweise sind aber *unvergleichlich* viel wichtiger und *beweisender* als *alle* Deutungen histologischer Übergangsbilder. Die Auswanderung der Blutleukocyten in das Gewebe bei der entzündlichen Reizung ist völlig einwandfrei und unwiderleglich bewiesen. Für die Entstehung von echten Leukocyten aus Bindegewebszellen ist ein Befund, insbesondere irgendein experimenteller Befund von annähernd gleicher Beweiskraft noch niemals beigebracht worden, und ein solcher experimenteller Beweis müßte doch wirklich nach Lage der Dinge leicht zu führen sein. Bisher beweisen alle kritischen und einwandfreien Versuche genau das Gegenteil!

Von der Tatsache der Auswanderung der Leukocyten konnte sich

an unserem Institut auch *Tannenbergl*<sup>10</sup> in ausgedehnten Versuchen am lebenden Tier, sowohl am Kaltblüter wie am Warmblüter, immer wieder überzeugen. *Gerlach* hat daran erinnert, daß schon die Vorläufer *Cohnheims* auch an anderen Organen wie am Mesenterium die gleichen Bilder beobachteten.

Das Vorgehen *Liebreichs*, um die vom Knochenmark unabhängige Neubildung der eosinophilen Zellen zu zeigen, war auf dem ersten Blick bestechend. Er konnte eine ganz erhebliche Zunahme der Eosinophilen nach Vornahme bestimmter Maßnahmen mit frischem Blut nachweisen und hat diese Versuche verschiedentlich Fachleuten vorgewiesen, ohne daß es diesen möglich gewesen wäre, eine andere Deutung als die *Liebreichs* zu geben; so sehr sie vielleicht auch an deren Unanfechtbarkeit zweifelten. *Neumann*<sup>11</sup>, der sich in erster Linie mit der Nachprüfung befaßt hatte, mußte diese Schwierigkeiten noch 1922 in einem Vortrag zugeben. Es ist ihm dann erst durch weitere Arbeiten<sup>12, 13</sup> gelungen, eine einwandfreie Erklärung der auch von ihm selbst gesehenen Erscheinung zu geben. Er fand bei seinen Nachuntersuchungen, daß die Zunahme eine gewöhnliche Sedimentierungsercheinung sei, beruhend auf dem höheren spezifischen Gewicht der eosinophilen Leukocyten und befördert durch die Zentrifugierung des Blutes. Wir fanden in der Literatur keine Widerlegung der *Neumannschen* Anschauungen, vielmehr ihre Bestätigung durch eine Arbeit von *Mayr* und *Moncorps*. Diese halten, auch aus theoretischen Erwägungen, die Neubildung in vitro für unbewiesen, da die Menge der so „gebildeten“  $\alpha$ -Zellen in direktem Verhältnis zu der Menge der im Kubikzentimeter enthaltenen Eosinophilen steht. Sie sahen, wie berechtigt ihre Skepsis war, in dem Ausfall von Versuchen mit wechselnd eosinophile Zellen enthaltendem Blut.

Von den Forschern, welche auf dem Standpunkt der überwiegenden Beteiligung des Knochenmarks an der Granulocytenbildung stehen, wurden nur solche bisher angeführt, deren Arbeiten zur Nachprüfung gegenteiliger Angaben entweder ursprünglich geschrieben waren oder sich bei deren kritischer Betrachtung als erforderlich erwiesen. Auf einige weitere möchten wir doch kurz eingehen. So beanspruchen Arbeiten *Zielers*, die schon jahrelang zurückliegen, dadurch Beachtung, daß *M. v. Möllendorff*<sup>14</sup> über Leukocytenbildung nach Quarzlampenbestrahlung im Bindegewebe der weißen Maus berichtet. *Zieler* faßt demgegenüber das Ergebnis umfangreicher Untersuchungen dahin zusammen, daß er bei der aseptischen Entzündung (Bestrahlung mit Finsenlicht) keinen Anhalt für Entstehung von Lympho- und Granulocyten aus Gewebszellen fand. Es sei dies besonders entgegen der späteren Umdeutung *v. Möllendorffs* hervorgehoben. Natürlich konnte damals (1907) die von *v. Möllendorff* angegebene Methodik keine Verwendung

finden. Herr Prof. *B. Fischer-W.* hat deshalb Nachuntersuchungen veranlaßt, bei denen auf peinliche Innehaltung der Technik und Methodik gesehen wird, auf die von der *Möllendorffschen* Schule so großer Wert gelegt wird.

*W. Fischer* hat die schon häufiger bearbeitete Frage „über die lokale Anhäufung eosinophil gekörnter Leukocyten, besonders beim Krebs“ studiert und sich auch besonders mit der Herkunft dieser Zellen befaßt. Er widerlegt mit guten Gründen dabei die Annahme der Einwanderung im Gewebe entstandener Leukocyten in die Gefäßbahn. Nicht im Einklang hiermit steht die regelmäßig gesehene Randstellung der Leukocyten, die Weite der Gefäße und ihre starke Blutfüllung. Niemals fand er Mitosen an den eosinophilen Zellen, keine Myeloblasten. Während an Stellen, wo sonst extramedulläre Blutbildung — etwa in der Leber — regelmäßig *alle* Zellen des myeloischen Gewebes vorhanden sind. Am bedeutendsten ist aber die Tatsache, daß wir bei der Entzündung die Auswanderung der weißen Blutkörperchen direkt sehen können; die Einwanderung in die Gefäße aber noch niemand beobachtet hat.

Ganz besonders gründliche Studien stammen von *Homma*. Seine Untersuchungen beschränken sich zwar, wie diejenigen vieler Forscher, auf die eosinophilen Leukocyten. Wir erblicken darin keinen Nachteil. Gibt doch *v. Möllendorff* an, daß es ihm sehr häufig nicht gelungen sei, die pseudoeosinophilen von den eosinophilen Zellen zu unterscheiden. Auch wir machten die gleiche Erfahrung, und zwar nicht nur bei der zu besprechenden Versuchsreihe. Jedenfalls trifft das Gesagte für die gebräuchlichen Laboratoriumstiere, Kaninchen und Meerschweinchen, zu.

Von den zahlreichen Fragestellungen, die *Homma* aufwirft, sollen hier nur die unmittelbar hergehörigen Berücksichtigung finden. Er studierte die Reaktion des Gewebes auf Einspritzung von Teilchen von Parasiten, deren eosinophiliemachende Wirkung bekannt ist. Dabei fand er „die ersten Spuren der Eosinophilzellen“ immer innerhalb der Blutkapillaren. Die Tatsache, daß sie sich im Frühstadium nie im Reaktionsgewebe selbst nachweisen ließen, widerlegt wohl schon allein die Annahme „einer Gewebeabkunft der Leukocyten mit folgendem Übertritt in die Gefäße“. Zudem konnte *Homma* dieses *nie-* *mals*, das aktive Auswandern der Eosinophilen dagegen sehr wohl unmittelbar beobachten. Auch durch zahlreiche andere, mittelbare Schlußfolgerungen kommt *Homma* zur radikalen Ablehnung der autochthonen Entstehung eosinophiler Leukocyten. Z. B. verglich er die Schnelligkeit, mit der das Auftreten der Eosinophilen bei gleicher Ursache an verschiedenen Reaktionsorten erfolgt. Er fand dabei, daß dieselbe um so größer ist, je günstiger die Bedingungen für die Auswanderung

sind. So traten in der Bauchhöhle mit ihrer großen Oberfläche und dichtem Capillarnetz früher Leukocyten auf als im subcutanen Bindegewebe.

Bei leichter Reizung — v. Möllendorff<sup>15</sup> fand gerade dann am meisten Übergangsbilder — konnte Homma immer nur reife Zellen finden. Erst bei Steigerung des Reizes oder zeitlich längerer Einwirkung traten auch Myelocyten auf. Dabei sind die Knochenmarksuntersuchungen im Vergleich mit den anderen wichtig. Es zeigte sich nämlich, daß bei noch weiterer Fortsetzung des Reizes die eosinophilen Zellen im Knochenmark und am Reaktionsort gleichzeitig abnehmen. Überhaupt war im Verhältnis der Gewebs- zur Knochenmarkseosinophilie insofern eine gewisse Gesetzmäßigkeit vorhanden, als eine ständige „zeitliche Verschiebung mit einer rationellen Zeitdifferenz“ bestand. Solche Relationen sollen auch zwischen Blut- und Gewebseosinophilen gefunden worden sein, sowohl qualitativer wie quantitativer Art. Homma sind offenbar frühere Arbeiten über die Beziehungen zwischen Knochenmark und Blut bzw. ihres Gehaltes an eosinophilen Zellen unbekannt gewesen, da er angibt, dieselben als erster unternommen zu haben. Dies stimmt zwar nicht. Es läßt sich aber eine weitgehende Übereinstimmung mit den Voruntersuchern feststellen. Ausführliche Literaturangaben finden sich bei E. Schwarz (Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 17, 137. 1914).

Von diesem Forscher stammt wohl die beste zusammenfassende Arbeit der letzten Jahre über die Herkunft der Eosinophilen. Hier ist das ganze, aus der klinischen Erfahrung wie aus dem Tierversuch gewonnene Tatsachenmaterial zusammengetragen und kritisch gewertet. Auf Einzelheiten dieser Arbeit einzugehen, ist unmöglich, ohne zu ausführlich zu werden. Nur eine Stelle erscheint so prägnant, daß sie hier angeführt sein möge:

„Diese Zeugnisse (daß an der Erzeugung der Gewebseosinophilen die  $\alpha$ -Zellen des Blutes beteiligt sind) liegen in dem Reichtum der Gefäße an  $\alpha$ -Zellen in solchen Gebieten und in der Emigration. Es ist natürlich möglich, hier den Spieß umzukehren, indem man Formation in situ behauptet und die Emigration für Immigration erklärt, deren Folge dann der lokale Reichtum der Gefäße an  $\alpha$ -Zellen wäre. Dagegen läßt sich schwer ankämpfen, weil wir einer Zelle die Richtung ihrer Wanderung im toten Objekte nicht ansehen können. Wohl aber läßt sich die Forderung aufstellen, daß diese Rückwanderung für jeden einzelnen Fall erst nachgewiesen werden müßte, weil das Gewöhnliche, Erwiesene bis jetzt die Auswanderung aus den Gefäßen in das Gewebe ist. Die Rückwanderung widerspricht auch unseren biologischen Vorstellungen, die dahin gehen, daß die  $\alpha$ - und  $\varepsilon$ -Leukocyten die Orte aufsuchen, welche positiv-chemotaktische Stoffe besitzen. Da eosinotaktische

und eosinoplastische Reize dieselben sind, wäre also hier der Fall gegeben, daß ein chemischer Reiz wohl die  $\alpha$ -Zellen an dem Orte seiner Wirksamkeit erzeugt, daß aber die fertig gebildeten Zellen von diesem Orte nach einem anderen wandern, dessen Konzentration an solchen Stoffen eine geringere ist. Aber zugegeben, daß eine solche Rückwanderung denkbar ist, so ist doch die Deutung der Durchwanderungsbilder als Emigration die natürlichere.“

Die Frage der Herkunft der Entzündungsleukocyten wurde in neuerer Zeit in Arbeiten *Rössles* gestreift, ganz besonders aber von seinem Schüler *Gerlach* untersucht. Von ihm und *Finkeldey* konnten die Behauptungen *Oellers* und *Töppichs* widerlegt werden. Von zahlreichen Ergebnissen *Gerlachs* seien hier nur einige herangezogen. So konnte er bei den Studien über hyperergische Entzündung in dem gequollenen Bindegewebe kaum einen Leukocyten finden. Er sah häufig mobilisierte Advential- und Bindegewebszellen, ohne daß diese nach dem Herde gewandert wären oder diesen gar demarkiert hätten. An abgeklemmten Ohren und Beinen des Kaninchens, auch an überlebenden, mit Ringerlösung durchspülten Kaninchenohren konnte *Gerlach* ebensowenig wie andere Forscher einen Anhalt für die Leukocytenbildung im Gewebe finden.

In einer kürzlich erschienenen Mitteilung<sup>1</sup>, in der *Gerlach* einen ausführlichen Bericht über negativ ausgefallene Nachprüfungen der unten näher zu besprechenden *v. Möllendorffs*chen Ansichten ankündigt, berichtet *Gerlach* über Versuchsreihen am leukocytenarm gemachten Tier, auf die der häufig gemachte Einwand, daß zugleich mit dem myeloiden Gewebe auch das mesenchymale geschädigt werde, nicht zutreffen könne.

Die Angaben *v. Möllendorffs* und seiner Schüler über die gefundenen histologischen Bilder sind, soweit Nachuntersuchungen vorliegen, im wesentlichen bestätigt worden. Aber im günstigsten Falle läßt die Deutung *dieses* Tatsachenmaterials Zweifel zu. Daher sind Versuchsanordnungen nötig, die eindeutige Antworten geben, Versuchsanordnungen, wie sie *v. Möllendorff* nicht gewählt hat. Aus unserem Institut liegen bereits einige Arbeiten dieser Art vor: *Büngeler* berichtete bereits auf der Freiburger Pathologentagung 1926 über experimentelle Untersuchungen, in denen die Gefäßendothelien durch starke Speicherung deutlich markiert waren. Nach der Speicherung wurde bis zu 4 Wochen gewartet, bis alle gespeicherten Leukocyten (die ja bei der Einspritzung des Farbstoffes diesen auch phagocytieren) aus dem Blute völlig verschwunden waren. Dann wurde eine starke Leukocytose durch Einspritzung von Embryonalpreßsaft in Blutadern erzeugt. Dieser Reiz war so stark, daß sogar Myelocyten im Blute auftraten und außerdem viele Gefäßendothelien ins Blut abgestoßen wurden

und hier als farbstofftragende Monocyten ihre Herkunft *einwandfrei* erkennen ließen. *Niemals* wurde aber auch hier nach dieser Reizeinspritzung auch nur ein einziger farbstofftragender Leukocyt gefunden. Eine Umwandlung der Monocyten zu Leukocyten trat also selbst hier *niemals* ein. Auf dem Danziger Pathologentag 1927 hat dann *Büngeler* über Versuche berichtet, in denen durch unter die Haut Tuscheeinspritzung die Fibrocyten des Bindegewebes deutlich markiert wurden. Später wurde an der gleichen Stelle durch einen heftigen Entzündungsreiz sowohl eine lebhaft wuchernde Fibrocyten als ein reichliches Auftreten von Leukocyten erzwungen. *Niemals* aber traten auch hierbei tuschetragende Leukocyten auf, obwohl alle Abkömmlinge der stark wuchernden Bindegewebszellen reichliche Tuschekörnchen zeigten und obwohl doch der Leukocyt an und für sich gern und reichlich Tusche phagocytiert.

#### *Die Versuche an der isolierten Vene.*

Bei dem zuvor geschilderten Stande der Dinge müssen es schon ganz grundlegende, neue Entdeckungen sein, die geeignet sein könnten, die Lehre von der Auswanderung der Exsudatleukocyten aus der Blutbahn umzustößen. Die *Möllendorfsche* Schule hat eine Anzahl Arbeiten herausgebracht, in denen in systematischer Weise auf verschiedenen Wegen der Versuch unternommen wurde, dieser Lehre den Todesstoß zu versetzen. *Gerlach* hat bereits darauf hingewiesen, daß diese Veröffentlichungen „Beunruhigung“ hervorrufen könnten. Aus der gleichen Erwägung heraus hat Herr Prof. *B. Fischer-W.* umfangreiche Nachprüfungen veranlaßt. Die vorliegende Arbeit ist nur ein Ausschnitt hieraus. Eine Veröffentlichung (*Büngeler*) ist bereits erschienen, eine weitere ist im Druck (*Fuchs*). Die übrigen sind noch nicht abgeschlossen. In Anbetracht, daß *v. Möllendorff* gerade so großen Wert auf seine, mit der Häutchenmethodik und mit der ebenfalls von ihm eingeführten besonderen Färbetechnik gewonnenen Ergebnisse legt, sei nochmals ausdrücklich betont, daß das Herausgreifen einer einzelnen Versuchsreihe nicht willkürlich geschehen ist. Wir werden noch auf eine Kritik seiner Methodik zu sprechen kommen. Bei der Untersuchung der Venen außerhalb des Tierkörpers mußte die bei den Häutchenversuchen angebrachte Kritik aber verstummen. Seine Methodik erschien hier einwandfrei. Traten in der Vene, die keinen Zusammenhang mit dem Blutkreislauf mehr hatte und *blutleer* war, Leukocyten auf, so konnten sie natürlich nicht aus dem Blute stammen. Es wäre dann nur zu prüfen, welcher Wandschicht die Fähigkeit zur Leukocytenbildung hätte zugeschrieben werden müssen.

Nun gingen wir allerdings bei diesen Überlegungen von einer Voraussetzung aus: Nämlich, daß die Vene, in der sich die Leukocyten



bilden sollten, *blutleer* sei. Eine solche Voraussetzung war eigentlich selbstverständlich, wenn man die Entstehung von Leukocyten in ihr beweisen wollte, weil andernfalls ja sofort eine Wiederlegungsmöglichkeit gegeben gewesen wäre. In der ersten diesbezüglichen Veröffentlichung *v. Möllendorffs*<sup>17</sup> war über die Venenversuche nur kurz berichtet. Es wurde auf eine spätere, ausführlichere hingewiesen. Als wir bald nach der ersten Veröffentlichung an die Nachprüfung gingen, konnten wir die Technik daher nur so handhaben, wie wir sie für gegeben hielten. Unsere negativen Ergebnisse erklärten wir uns zunächst mit falscher Technik. Als Herr Prof. *v. Möllendorf* dann in liebenswürdiger Weise Herrn Prof. *B. Fischer-W.* auf dessen Bitte einige von seinen Präparaten überließ, erkannten wir aus diesen, daß sie *prall mit Blut gefüllt waren!* Nunmehr gelang es auch uns, Bilder zu erhalten, die den *v. Möllendorffs*chen entsprachen.

Die angekündigte Arbeit über die Versuche an der isolierten Vena jugularis ist bisher nicht erschienen. *v. Möllendorff* hat aber die Technik kürzlich in einer Polemik gegen *Gerlach*<sup>18</sup> bekanntgegeben. Gleichzeitig erfahren aber hier die früher mitgeteilten Ergebnisse eine ganz wesentliche Einschränkung. Durch indirekte Schlußfolgerungen und weil sich der Nachweis wegen der „notwendigen Verwendung der Schnittmethoden nicht so leicht führen“ lasse, hält *v. Möllendorff* trotzdem an seiner Annahme der Umbildungsfähigkeit des Endothels der großen Venen in Granulocyten fest. Die Bekanntgabe unserer negativ ausgefallenen Nachprüfungen dürfte deshalb nicht weniger notwendig geworden sein. Darüber hinaus glauben wir aber, daß die Widerlegung eines so wichtigen „Teilkomplexes“ — wir halten ihn für den bei weitem wichtigsten — den ganzen Bau zu erschüttern imstande ist.

*v. Möllendorff* ging so vor, daß er die Vena jugularis des Meerschweinchens in situ freipräparierte und am „unteren Ende“, also kardialwärts, zuerst unterband. Die periphere Unterbindung wurde nach genügender „Blutfülle“ und Einspritzung von „etwas“ Hammelserum bzw. Kochsalzlösung vorgenommen. Die so gewonnenen Venenstücke wurden verschieden lange Zeit im Brutschrank in keimfreiem Meerschweinchenserum aufbewahrt, sodann histologisch verarbeitet.

Unsere Versuchsanordnung war dadurch eine grundsätzlich andere, daß wir für Blutleere der Venen sorgten. Wir durchspülten die Venen mit inaktiviertem Hammelserum oder physiologischer Kochsalzlösung und unterbanden das Venenstück beiderseits während dieser Durchspülung. So erhielten wir Präparate, die gar keine oder nur ganz vereinzelte Erythrocyten enthielten. Vielleicht wurde dies noch begünstigt durch eine Maßnahme, die wir unternahmen, um Tiermaterial zu sparen. Es wurde nämlich von jedem Tier vor Beginn der eigentlichen Operation

5—8 ccm Blut durch Herzpunktion entnommen, um Meerschweinchenserum für den nächsten Versuch zu gewinnen.

Die Versuche erstreckten sich über die Zeit von März bis September. Unter den 15 Versuchstieren befanden sich solche aller Altersstufen, beiderlei Geschlechts, auch trüchtige. Von den meisten Tieren konnten mehrere Venenstückchen entnommen werden, außer zahlreichen Vergleichen. Da die Versuchsniederschriften viele Wiederholungen bringen würden, geben wir nur eine zusammenfassende Darstellung der einzelnen Abänderungen. Bei den ersten Versuchen machte uns die Technik einige Schwierigkeiten. Wir wollten zudem mehr Serum gewinnen als sich später als notwendig herausstellte und ließen die Tiere ganz verbluten. Durch diese Maßnahmen dauerte es bei den ersten 3 Tieren bis zu  $1\frac{1}{4}$  Stunde, bis das gefüllte und unterbundene Venenstückchen im Serum lag. Später war zumeist 10—15 Minuten, nachdem die Vene in Angriff genommen war, das Stückchen im Serum, ohne daß es soviel gezerzt wurde wie bei den ersten Versuchen. Als sich herausstellte, daß zwischen Vena jugularis und Vena cava inferior kein grundsätzlicher Unterschied bestand, haben wir auch diese vielfach verwendet; um so mehr, als wir hier bessere Möglichkeiten für Vergleichsuntersuchungen hatten. Es konnten auf diese Weise verschieden behandelte Stückchen der gleichen Vene verglichen werden. Die meisten Venenstücke wurden eine Stunde bei Brutschranktemperatur im Meerschweinchenserum belassen. Einzelne kamen schon nach 10 Minuten in Formalin, andere blieben bis zu  $6\frac{1}{2}$  Stunden im Serum. Nach Formalinfixierung wurden sie in Paraffin eingebettet und sodann in einzelnen Stufen Serienschnitte angefertigt. Als durchaus ausreichend für die Beurteilung erwies sich die gewöhnliche Hämatoxylin-Eosinfärbung. Nur an einzelnen Schnitten wurde außerdem die Oxydasereaktion oder eine *Assmann*-Färbung gemacht. Von diesen Methoden machten wir keinen ausgedehnteren Gebrauch, weil sie sich für diesen Zweck als nicht notwendig erwiesen.

Von *v. Möllendorff* war in dem ersten Bericht über die Venenversuche angegeben worden, daß die Reaktion stürmischer nach vorheriger Sensibilisierung mit Serum verlief, entsprechend seinen Befunden am Bindegewebe. Wir hatten gerade den ersten Versuch dieser Art gemacht und einem Meerschweinchen vor dem Hauptversuch 1 ccm Hammelserum unter die Haut gespritzt, als Herr Prof. *v. Möllendorff* gleichzeitig mit der Übersendung der mikroskopischen Präparate die Mitteilung machte, daß ihm der „angedeutete Unterschied zwischen sensibilisiertem und unsensibilisiertem Material zweifelhaft geworden sei“. Wir konnten deshalb auf die Fortsetzung der Sensibilisierungsversuche um so leichter verzichten, als sich an dem einen Fall ebenfalls *kein* Unterschied gezeigt hat.

Das wesentliche Ergebnis unserer Versuche ist, daß wir in *keinem einzigen Fall das Auftreten eines Leukocyten im Gefäßlumen oder auf der Gefäßintima sahen, wenn vorher das Blut völlig aus dem Gefäß entfernt* worden war. Dabei war es gleichgültig, ob die Vene minuten- oder stundenlang im Meerschweinchenserum bebrütet worden war. Enthielten die Venen — in den Vergleichsversuchen oder bei nicht ganz gelungener Ausspülung — noch rote Blutkörperchen, so waren stets auch weiße vorhanden. Diese lagen wahllos eingestreut zwischen den Erythrocyten. Dabei kam es gelegentlich vor, daß ein Leuko- oder Lymphocyt auch mal dem Endothel anlag. Bilder, aus denen man auf die Umwandlung einer Endothelzelle hätte schließen können, waren *niemals* zu beobachten. Keinerlei als Übergangsformen anzusprechende Gebilde kamen vor. Auch in den Fällen, in denen einzelne weiße Blutkörperchen dem Endothel unmittelbar anlagen, war dieses



Abb. 1. Stabkerniger Leukocyt aus der blutgefüllten Vene eines unvorbehandelten Meerschweinchens. „Beginnende amitotische Teilung“ im Sinne v. Möllendorffs.

wohl erhalten. Eine Endothelzelle sah wie die andere aus. Das Anliegen der Leukocyten an der Gefäßwand — das übrigens nur vereinzelt gesehen wurde — kann gar keine andere Bedeutung haben wie das „Festkleben“ einzelner roter Blutkörperchen an der Innenfläche der Venen, das wir ebenfalls gelegentlich sahen. Bezüglich der Zusammensetzung der weißen Blutzellen ist zu sagen, daß alle Formen vorkamen, die sich im strömenden Blut finden. Diese Angaben beziehen sich auf die Versuche, die streng nach v. Möllendorffschem Muster gemacht wurden: Einspritzung von inaktiviertem Hammelserum bzw. keimfreier physiologischer Kochsalzlösung in die kardialwärts unterbundene, also blutgefüllte Vene. Es wurden pseudoeosinophile, eosinophile, polymorphkernige, stabkernige Leukocyten gefunden, auch Lymphocyten und gelegentlich ein Monocyt. Die stabkernigen Leukocyten wiesen, wie allgemein bekannt, einen etwa bohnenförmigen Kern auf (Abb. 1). Der Kern unterscheidet sich in nichts von denen bei Knake und v. Möllendorff gezeigten mit „beginnender amitotischer Teilung“. Man kann unmöglich diese leichte einseitige Einkerbung des Kerns als beginnende Amitose bezeichnen; es handelt sich zweifellos um stabkernige Leukocyten. Daß diese Zellen aber positive Oxydasereaktion geben und Granulierung des Protoplasmas zeigen, ist wirklich kein irgendwie bemerkenswerter Befund.

Auffallend ist, daß v. Möllendorff von der allgemein eingeführten Einteilung der Granulocyten kaum Gebrauch macht. Wir vermissen Bezeichnungen, wie jugendliche, stabkernige Leukocyten usw. in *allen* Arbeiten der v. Möllendorffschen Schule.

Wir sahen auch keine Veranlassung, die Bezeichnung Lymphocyt zugunsten der basophilen Rundzelle aufzugeben. Nie traten Zellen auf, deren Eingruppierung Schwierigkeiten gemacht hätte. Es handelt sich um schlichte Lymphocyten, die allerdings einen kreisrunden und schmalen basophilen Protoplasmasaum besitzen. Was die Zahl der jeweils vorhandenen Leukocyten anbetrifft, so hat es uns überrascht, daß *v. Möllendorff* aus der Beobachtung am mikroskopischen Schnitt hier Feststellungen gemacht haben wollte, die so weitgehende Schlußfolgerungen, wie Zunahme durch autochthone Entstehung aus dem Gefäßendothel, rechtfertigen könnten. Inzwischen hat *v. Möllendorff* (l. c.) bereits selbst die Unhaltbarkeit dieser Annahme zugegeben und die Umstände aufgezählt, die zu einer Täuschung auch dann führen könnten, wenn man sämtliche Serienschritte auszählen würde. Während *v. Möllendorff* in der brieflichen Mitteilung (Mai 1927) auf den hohen Zellgehalt hinwies, trotz der Verdünnung durch das Serum, gibt er jetzt an, daß dieser dadurch zustande kommt, daß sich im Blutgerinnsel die Leukocyten hauptsächlich ansammeln. Bei der schnell herausgenommenen Versuchsvene läßt sich die Gerinnung vermeiden, während an den Venen, die für den Versuch benutzt werden, nicht nur durch die Maßnahme, sondern hauptsächlich durch die Serumeinspritzung die Agglutination erfolgt. Von den weitgehenden physiologischen Schwankungen bei Normaltieren soll gar nicht die Rede sein.

Sowohl auf Grund theoretischer Erwägungen wie insbesondere auf unsere eigenen Untersuchungsergebnisse gestützt, könnte man die gesamten Behauptungen *v. Möllendorffs* an der *nicht blutfreien* Vene als nicht erörterenswert ablehnen. Die neuerdings behauptete Zunahme der Monocyten und einkernigen Eosinophilen bei gleichzeitig angestellter Kontrolle (beide Venae jugulares) können wir keineswegs bestätigen.

Wie erwähnt, haben wir nicht nur beide Jugulares miteinander verglichen, sondern auch bebrütete und nicht bebrütete Teile der Vena cava. Wir fanden die mitgeteilten *v. Möllendorffs*chen Ergebnisse auch nicht andeutungsweise bestätigt. Es sei denn, daß man das gelegentliche Vorkommen abgelöster, zumeist noch zusammenhängender Endothelien, das doch ein offenes Kunstprodukt ist, für eine solche Deutung in Anspruch nimmt. In der Venenwand kamen keine Leukocyten bzw. als „Übergangsformen“ anzusprechende Zellen vor. Im perivenösen Gewebe lagen in einigen Präparaten einige Haufen von Leukocyten. Abgesehen davon, daß sie stets inmitten von Erythrocyten lagen, fand sich in der Versuchsniederschrift vermerkt, daß eine Unterbindung nicht gehalten hatte oder sonst eine Blutung erfolgt war. Die Abhängigkeit des Vorkommens weißer Blutkörperchen vom Vorhandensein von roten läßt sich besonders schön bei Meerschweinchen 14 zeigen. Hier lag die Vene 10 Minuten nach der Einspritzung

von inaktiviertem Hammelserum in Meerschweinchenserum. An der kardialwärts gelegenen Unterbindungsstelle ist nicht alles Blut entfernt. Hier sieht man unter den roten auch weisse Blutkörperchen

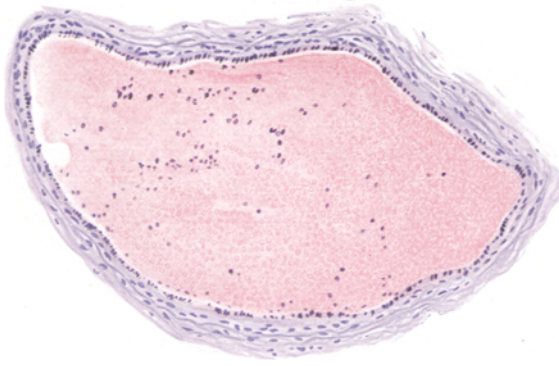


Abb. 2a. Einspritzung von inaktiviertem Hammelserum in die kardialwärts unterbundene Vene. 10 Minuten dauernde Bebrütung in Meerschweinchenserum. An dieser Stelle ist das Blut nicht entfernt worden. Entsprechend sieht man diffus verstreut unter den Erythrocyten zahlreiche Leukocyten.

(Abb. 2a). Weiter entfernt von dieser Stelle, wo die Vene nur Hammelserum enthält, fehlen auch die Leukocyten. Venen, die überhaupt kein Blut enthalten, sind vollständig leukocytenfrei (Abb. 2b).

#### *Die Versuche mit der Häutchentechnik.*

Hätte v. Möllendorff den Venenversuch nicht angegeben, so hätte er erfunden werden müssen, um seine

Annahme zu widerlegen. Nur die unmittelbare Beobachtung des lebenden Materials oder des überlebenden, außerhalb des Tierkörpers könnte beweisend sein. Bricht hier die Beweisführung zusammen, so erweist sie sich überhaupt als unmöglich. Die Häutchenmethode ist gewiß eine schöne Methode, die wunderbare Zellbilder ergibt und zum Studium des morphologi-

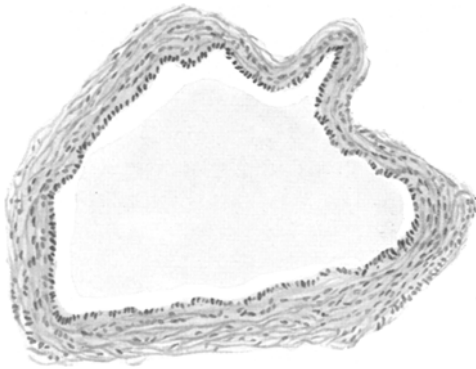


Abb. 2b. Dieselbe Vene, gleiche Behandlung. Sämtliche Erythrocyten sind mit dem Serum herausgespült. Kein einziger Leukocyt, kein Vorstadium eines Leukocyten.

sehen Zustandes der Zelle in hohem Maße geeignet ist. Für die Beurteilung eines in *Entwicklung begriffenen Vorganges* erscheint sie weniger geeignet als beispielsweise die Zerlegung in Serienschnitte. Diese geben uns

nicht nur ein zusammenhängendes Bild, es läßt sich mit ihnen auch leichter eine bestimmte Stelle zur Untersuchung herausgreifen. Die Schwierigkeit, mit der Häutchenmethode Teile gleichstarker Reaktion bzw. die Übergänge zwischen den einzelnen Reaktionsstadien bezüglich ihrer Lokalisation vom Hauptherd zu erfassen, wird sogar von *v. Möllendorff* zugegeben. Auf beide Punkte kommt es aber doch sehr an. Die Häutchenmethode erlaubt nicht einmal den Vergleich von Zustandsbildern, geschweige denn den von Entwicklungsbildern. Mit rein morphologisch-histologischen Methoden läßt sich das Problem nicht klären. Die Auswanderungslehre besteht solange zu Recht, bis die Methoden ihrer Widerlegung die gleichen wie die ihrer Begründung sind, nämlich die unmittelbare Beobachtung des lebenden Vorganges! Hierzu kann der von *Tannenberg* eingeschlagene Weg kommen, einzelne im Leben gesehene Stadien histologisch festzuhalten und auf diese Weise eine Reihe aufeinanderfolgender Bilder zu erhalten.

Die Unzulänglichkeit der Häutchenmethode läßt sich an einem praktischen Beispiel leicht beweisen. So beschreibt *Knake* Übergangsbilder zwischen den Stationen Histiocyten — basophile Rundzellen — Leukocyten und bildet solche ab. Es erscheint mir äußerst fraglich, ob es sich bei diesen Zellen nicht entweder nur um Histiocyten oder jugendliche, stabkernige Leukocyten handelt. Der Ausfall der Oxydasereaktion ist nicht beweisend (siehe *Aschoff*, *Katsunuma*). Wichtiger wäre die Feststellung, ob die Oxydasereaktion vielleicht nur labil ist (Probe mit 1proz. Salzsäurelösung). Auch dem Vorhandensein von Granulierung, die mit der *Giemsa*- oder einer anderen Blutfärbung nachgewiesen werden müßte, käme ein höherer Wert zu. Da gewöhnlich solche Zellen nicht einzeln liegen, ist es bei Serienschnitten ein leichtes, 3 oder noch mehr verschiedene Färbungen praktisch von derselben Stelle vorzunehmen — denn die wenigen  $\mu$  Abstand spielen keine Rolle —, so daß man die gleiche Zellart in ihrem Verhalten gegenüber Färbungen beobachten kann. Das ist beim Häutchenverfahren unmöglich.

Übrigens ist die Beweisführung *Knakes* auch durch andere Umstände lückenhaft. Welcher Grund besteht z. B. dafür, Zellen mit polymorphem Kern, von denen angegeben ist, daß sie bei entsprechender Färbung eosinophile Granula aufweisen, als Übergangsformen zu Leukocyten aufzufassen? Es sind keine Übergangsformen, sondern es sind Leukocyten! Daß alle diese „Übergangsformen“  $2\frac{1}{2}$  Stunden nach der Tuscheeinspritzung Tuschekörnchen enthalten, ist doch gewiß kein Wunder. Es ist unverständlich, warum hieraus auf die Gewebs-Herkunft dieser Zellen geschlossen und nicht einmal zur Erörterung gestellt wird, ob diese Erscheinung nicht durch Phagocytose der Tuschekörnchen durch die weißen Blutzellen des strömenden Blutes bedingt

sein könne. Ich verweise nur auf die erwähnte experimentelle Arbeit von *Westphal*. Im übrigen muß immer wieder betont werden, daß die Feststellung von Übergangsbildern aus morphologischen Zustandsbildern immer nur Konstruktion, also Hypothese sein kann. Dieser Schwierigkeit scheinen sich auch *W.* und *M. v. Möllendorff* 1926 bewußt gewesen zu sein. Sie schrieben damals: „Wenn man überhaupt aus dem Vergleich nebeneinanderliegender Zellbilder Schlüsse auf die Genese für gerechtfertigt hält, dann muß man diese Bilder als Beweis für die Entstehung der Lochkernzellen aus den Fibrocyten gelten lassen.“ Nun, wir halten solche Schlüsse eben nicht für gerechtfertigt!

Bei der Durchsicht der von *Fuchs*<sup>19</sup> angefertigten Häutchenpräparate fanden auch wir schöne Lochkernzellen. Bei der Oxydasereaktion oder *Assmann*-Färbung aber Oxydasekörnchen bzw. Granula in der Kernvakuole zu finden, war uns unmöglich. Wir glauben auch, daß das Häutchen viel zu dick (im Vergleich zum Schnittpräparat) ausfallen muß, um solche Feinheiten an ihm zu erkennen.

Das primäre Auftreten der eosinophilen Granulationen und der Oxydasegranula in der Kernvakuole des Fibrocyten wird ebenso für die entstehungsgeschichtliche Beziehung zum Leukocyten in Anspruch genommen wie die Zunahme dieser Erscheinungen entsprechend der Polymorphie des Zellkerns. Uns kann dies ebensowenig überzeugen wie die Bilder, die den „entscheidenden Befund“ bringen sollen. Auf ihnen sind „Verbindungsfäden“ bzw. „plasmatische Verbindungen“ zwischen Fibrocyten und Leukocyten erkennbar. Die plasmatische Verbindung z. B. in Abb. 4, S. 522 (*Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikrosk. Anat.* 3. 1926) erscheint uns recht zweifelhafter Natur. Es könnte sich dabei um pseudopodienartige Fortsätze der Leukocyten handeln. Das auf S. 523, Abb. 4 dargestellte Bild fordert schärfste Kritik heraus. Hier ist mit Hilfe dessen, was bewiesen werden soll, ein Beweis geführt. Daß die lochkernigen Fibrocyten Vorstufen bzw. Übergangsformen zum polymorphkernigen Leukocyten darstellen, ist eine von *v. Möllendorff* zu beweisende Behauptung. Eine solche Zelle als Leukocyt zu bezeichnen, ist unzulässig. Ihre „Ablösung aus dem Fibrocytennetz“ ist also durchaus kein „entscheidender Befund“.

10 Stunden bis 3 Tage nach subcutaner Trypanblauinspritzung ist „eine lebhafte Umwandlung eines Teiles der abgerundeten Formen im Gange“. „Je länger die Zeit fortschreitet, um so mehr verschiebt sich das Zahlenverhältnis der einzelnen Zellformen zugunsten der farbstoffhaltigen Formen, mit anderen Worten, die Umwandlung derselben in polymorphkernige Formen hört allmählich auf.“ Sollte dieses nicht vielmehr so erklärbar sein, daß einerseits immer mehr Bindegewebszellen den Farbstoff aufnehmen, andererseits mit dem Abklingen des störenden Reizes (Fremdkörpereinspritzung) die Auswanderung der

Leukocyten abnimmt bzw. die ausgewanderten Leukocyten abwandern oder zugrunde gehen? *v. Möllendorff* selbst gibt an, daß am 3. Tage der „Farbstoffreiz ganz erheblich geringer“ geworden ist.

Es muß zugegeben werden, daß den *v. Möllendorff*schen Arbeiten eine gewisse suggestive Kraft innewohnt. Bei genauer Betrachtung beruht diese aber nicht auf der zwingenden Wirkung ihrer Gründe, vielmehr auf dem Temperament ihrer Darstellung. So kommt es, daß zu beweisende Tatsachen häufig als Grundlage für weitere Schlußfolgerungen gebraucht werden. Wenn *v. Möllendorff* sagt, daß das Dogma der Auswanderungslehre auf den meisten Darstellungen lastet, so muß darauf erwidert werden, daß seine Arbeiten von dem Dogma der Histiogenese vollständig beherrscht werden. Als Erläuterung möge der Satz dienen: „Emigrationsbilder sind nicht beweisend, nachdem die Zellbildung aus Gefäßwandzellen sichergestellt ist.“ Er überträgt dieses Dogma sogar häufig auf Arbeiten anderer Forscher, die zu ganz anderen Ergebnissen gekommen waren. Wir vermissen ferner eine genauere Berücksichtigung normaler Befunde. Auf Grund eigener Feststellungen, wie solcher in der Literatur, glauben wir, daß dann manche Feststellung *v. Möllendorff*s eine einfachere Deutung erfahren hätte, so z. B. die des Leukocyten mit beginnender amitotischer Teilung als stabkernigen Leukocyten. Werden aber bei einem Normaltier „Übergangsformen“, d. h. Histiocyten, Rundzellen und Leukocyten verschiedener Reifestadien gefunden, so wird ohne den geringsten Grund ein Reizzustand verfügt. Der Glaube an das Dogma geht so weit, daß das gehäufte Vorkommen der Leukocyten um die Gefäße herum und primäre Freibleiben der von den Gefäßen abgelegenen Gegenden im Frühstadium der Entzündung auch als Beweis für die eigene Lehre angenommen und einfach mit besonderen Umweltbedingungen erklärt wird. Kommen in einer prall mit Blut gefüllten Vene reichlich Leukocyten vor und finden sich solche auch in der Venenwand, so wird aus dem histologischen Präparat ohne weiteres auf Bildung der weißen Blutkörperchen an Ort und Stelle geschlossen, Ja, bisweilen wird dieser Schluß sogar gezogen, ohne daß die Leukocyten die Wand durchsetzen, ohne daß die Endothelien auch nur die geringste Veränderung aufwiesen. Auf S. 108 (Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikrosk. Anat. 6. 1927) ist in Abb. 26 die Abschnürung bzw. Ablösung einer Zelle dargestellt. Selbst im dünnsten Schnittpräparat wäre eine solche Deutung gewagt. Im viel dickeren Häutchen sieht man derartiges aber oft, um beim Verschieben der Mikrometerschraube zu erkennen, daß die Zellen in ganz verschiedenen Ebenen liegen.

Im übrigen sei auf die im Gange befindliche Nachprüfung und deren baldige Bekanntgabe verwiesen.

Es wurde bereits mehrfach erwähnt, daß allein aus theoretischen



Erwägungen heraus die *v. Möllendorffs* Schlüsse abzulehnen sind, weil es auch durch Aneinanderreihen einzelner histologischer Zustandsbilder nicht gelingen kann, die entwicklungsmäßige Aufeinanderfolge zu rekonstruieren, ohne gleichzeitige oder nebenhergehende Beobachtung im Leben. *Tannenber*g und *B. Fischer-Wasels*<sup>20</sup> haben diese Überlegungen schon vor der experimentellen Nachprüfung mit vollem Recht zum Ausdruck gebracht, als sie schrieben: „Eine einwandfreie Beantwortung dieser (*v. Möllendorffs*) Zweifel ist unserer Ansicht nach nicht allein durch histologische oder in vitro Untersuchungen möglich, es bedarf vielmehr vor allem der Beobachtung am *lebenden* Tier bzw. der Verbindung der histologischen Untersuchung an in vivo beobachteten excidierten Gewebstückchen damit.“ Wir können nicht nachdrücklich genug betonen, daß die *v. Möllendorffs*che Methodik solchen Forderungen keineswegs entspricht.

Auch von einer anderen, der eben besprochenen an Bedeutung kaum nachstehenden Methode, hat *v. Möllendorff* keinen Gebrauch gemacht, der modernen Gewebszüchtung. Sollten seine Angaben richtig sein, so müßte es gelingen, aus Endothelzellen und Fibroblasten polymorphkernige Leukocyten zu züchten. Durch *Carrel* und *Ebeling* ist gezeigt worden, daß sich die Monocyten aus dem Blute des Huhnes in der Gewebskultur in Fibroblasten umwandeln können. Der entstehungsgeschichtliche Zusammenhang der Monocyten des Blutes mit dem Retikuloendothel konnte von *Büngeler*<sup>21</sup> experimentell bewiesen werden. Auch die Züchtbarkeit der Fibroblasten zu Monocyten kann nicht an der Tatsache rütteln, daß sich Bindegewebs- und endotheliale Zellen nicht in Granulocyten umwandeln können. Ebenso dürfte es nicht möglich sein, daß *v. Möllendorff* die Kulturergebnisse von *Maximow* und *Feringa* für seine Theorie in Anspruch nimmt. Diese Forscher haben die Umwandlung von Lymphoblasten bzw. Lymphocyten in der Kultur gesehen. Wenn sich diese Befunde in weiteren Untersuchungen bestätigen sollten, was einstweilen nicht der Fall ist, so wäre auch damit noch nichts über den Grad der Differenziertheit der Endothelzelle und ihrer weiteren Entwicklungsfähigkeit gesagt. Es muß deshalb abschließend festgestellt werden, daß *v. Möllendorff* die beiden entscheidenden Punkte in der Beweisführung, die Beobachtung in vivo und die Gewebskultur, nicht beigebracht hat!

#### *Ergebnisse.*

1. Die Lehre von der Auswanderung der Entzündungsleukocyten besteht zu Recht.
2. Die früheren, hiergegen gemachten Einwände können als widerlegt gelten.
3. Nur die Auswanderungslehre wurde durch unangreifbare Methodik bewiesen.

4. Die mit morphologischen Beobachtungen gewonnenen Ergebnisse können als Stütze dieser Lehre dienen.

5. Der v. Möllendorffsche Versuch an der isolierten Vena jugularis ist beweisend gegen seine Theorie der Leukocytenbildung aus Gewebszellen.

6. Auch seine anderen Versuche halten, sowohl was ihre Methodik wie ihre Ergebnisse anbelangt, einer Kritik nicht stand.

### Literaturverzeichnis.

Ausführliche Literaturzusammenstellung findet sich in den Arbeiten von Stockinger, W. v. Möllendorff und M. v. Möllendorff in der Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie **6**, 1927.

Außerdem seien genannt:

<sup>1</sup> Gerlach, Münch. med. Wochenschr. **74**, 1452. 1927. — <sup>2</sup> Matthes, Dtsch. med. Wochenschr. 1927, Nr. 41, S. 1715. — <sup>3</sup> Clark und Clark, Americ. Journ. of Anat. **27**, 221. 1920. — <sup>4</sup> Büngeler, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. **22**, 243. 1927. — <sup>5</sup> Berka, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **8**, 203. 1911. — <sup>6</sup> Malyschew, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **78**, 1. 1927. — <sup>7</sup> Fr. Kauffmann, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **24**, 183. 1921. — <sup>8</sup> Marchand, ebenda **24**, 706. 1921. — <sup>9</sup> Westphal, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. **19**, 80. 1923. — <sup>10</sup> Tannenberg, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **31**, 173. 1925. — <sup>11</sup> Neumann, Wien. klin. Wochenschr. 1922, S. 948. — <sup>12</sup> Neumann, Wien. Arch. f. klin. Med. **6**, 407. 1923. — <sup>13</sup> Neumann und Zimonjić, ebenda **7**, 586. 1924. — <sup>14</sup> M. v. Möllendorff, Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. B: Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. **6**, 151. 1927. — <sup>15</sup> W. v. Möllendorff, ebenda **6**, 27. 1927. — <sup>16</sup> Stockinger, ebenda **6**, 27. 1927. — <sup>17</sup> v. Möllendorff, Münch. med. Wochenschr. **74**, 135. 1927. — <sup>18</sup> v. Möllendorff, ebenda **74**, 1715. 1927. — <sup>19</sup> Fuchs, im Druck. — <sup>20</sup> I. Tannenberg und B. Fischer-Wasels, Handbuch d. normalen und pathol. Physiologie. Bd. **17**, 2. Hälfte, Berlin: Springer 1927. — <sup>21</sup> Büngeler, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **76**, 182. 1927. — <sup>22</sup> Bloom, Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat. **40**, 3. 1927. — <sup>23</sup> Carrel und Ebeling, Journ. of exp. med. **44**, 285. 1926. — <sup>24</sup> Fischer B., Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **12**, 399. 1913. — <sup>25</sup> Yatsushiro, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **12**, 80. 1913.