XII.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Breslau.

(Direktor: Prof. Dr. Minkowski.)

Serologische Untersuchungen über die Struktur und die Herkunft der Blutplättchen.

Von

F. Rosenthal und C. Falkenheim.

(Mit 5 Abbildungen.)

I.

Trotz der Fülle von Arbeiten, die sich seit der Entdeckung der Blutplättchen durch Donné im Jahre 1844 mit der Frage der Abstammung der Plättchen beschäftigt haben, scheint das Problem der Genese der Blutplättchen noch nicht einer endgültigen Lösung entgegengeführt zu sein. Im Laufe der Jahre — wir verweisen im einzelnen auf die ausführlichen historischen Darstellungen von Werzberg, Schilling und Degwitz — ist eigentlich jeder Formbestandteil des Blutes mit der Herkunft der Blutplättchen in Zusammenhang gebracht worden. Die meisten dieser Anschauungen halten einer ernsthaften Kritik nicht mehr stand und haben heute nur noch geschichtliches Interesse. So glaubten Ranvier und auch Löwit, Wooldridge, Grawitz und Eisen, daß die Plättchen lediglich Eiweißniederschläge aus dem Plasma seien. Als Zerfallsprodukte des Zytoplasmas oder des Kernes der Leukocyten wurden sie von Al. Schmidt und seiner Schule, von Weigert, Decastello u. A. angesehen, Schwalbe, Rieß u. A. haben in ihnen ganz allgemein Abkömmlinge der weißen Blutkörperchen gesehen, und Rieß hat in einer jüngsten Arbeit seiner Anschauung neue Stützen zu verleihen versucht. Nach Pappenheim und Weidenreich stellen die Blutplättchen entweder selbständige Gebilde dar, bei denen es offen bleiben muß, ob sie einen echten Zellkern besitzen, oder sie stehen

verwandtschaftlich den Erythrocyten sehr nahe. Soweit eine erythrocytäre Genese der Blutplättchen in Betracht kommt, stimmen ihre Anschauungen bis zu einem gewissen Grade mit den Ansichten von Arnold, Maximow, Hirschfeld, Werzberg und in vielen Zügen mit der noch gleich näher zu besprechenden Theorie Schillings überein. Hiernach sind die Plättchen als ausgetretene Innenkörper der roten Blutkörperchen zu betrachten. Nach Arnold leiten sich die Blutplättchen von dem mit fortschreitender Entwicklung unsichtbar werdenden Normoblastenkern ab, dessen Rest, das Nukleoid, schließlich frei als Plättchen aus dem roten Blutkörperchen austrete. Auch Maximow führt die Blutplättchen auf Nukleole der Erythrocyten zurück, nur daß er unter dem Begriff des Nukleoids nicht Kernreste, sondern eigentlich unklare Verdichtungen des Protoplasmas sieht. Die gleiche Meinung vertreten auch Hirschfeld und Werzberg, allerdings weisen ihre Anschauungen manche Varianten über den Charakter der Nukleole auf.

Unter allen Theorien über die Genese der Blutplättchen ist die Wrightsche Lehre von der Abstammung der Plättchen aus den Megakaryocyten des Knochenmarks histologisch am besten begründet. Führende Namen wie Aschoff, Schridde, Benda, Ogata, haben sich ihr rückhaltslos angeschlossen, Aschoff hält sogar die Riesenzellabstammung der Blutplättchen für endgültig bewiesen.

Wiewohl auch die Tatsachen der klinischen Pathologie mit dieser Lehre weitgehend im Einklang stehen (vgl. Frank, Degwitz, Naegeli, Kaznelson), sind doch von Schilling gegen sie auf Grund von Untersuchungen am lebenswarm fixierten Präparat Einwände erhoben worden. Seine Anschauungen gipfeln darin, daß die Blutplättchen sich von den Normoblastenkernen ableiten, daß sie durch regelrechte Kernteilungen aus den pyknotischen Kernen entstehen, und daß sie somit als letzte physiologische Kernreste einer Anzahl junger, kreisender Erythrocyten auf der Umwandlung zum kernlosen Stadium aufzufassen sind. Der Wrightschen Lehre von der megakaryocyto-genen, leukocytär-protoplas-matischen Herkunft der Blutplättchen tritt somit die Schillingsche Theorie der erythrocytär-karyogenen Genese der Blutplättchen gegenüber.

Gegen das Schillingsche Beweismaterial hat Brieger auf Grund von Nachprüfungen den Einwand erhoben, daß die kernartigen, an den Erythrocyten vereinzelt haftenden »Plättchenkerne« Kunstprodukte infolge schlechter Fixierung mit dem Dominici-Fixativ seien. Nach ihm bedeutet die Schillingsche Lehre nur eine komplizierende Vermutung, keine Lösung der Blutplättchenfrage. Auch

Degwitz findet bei Anwendung der Schillingschen Technik hochgradige Schrumpfungsprozesse bei Dominici-Fixativ, besonders der Leukocyten, und auch ihm erscheint der histologische Beweis für eine erythrocytär-karyogene Ableitung der Blutplättchen mit der Schillingschen Technik nicht erbracht¹⁾.

Die Bedeutung des dritten Formbestandteiles des Blutes für die klinische Pathologie macht eine weitere Bearbeitung dieses umstrittenen, bisher fast nur histologisch erfaßten Gebietes dringend wünschenswert. Wir haben daher mit den folgenden Untersuchungen einen neuen Weg beschritten und mit Hilfe serologischer Methoden versucht, durch das Studium der Rezeptorenstruktur der Blutplättchen neue Einblicke in die stammesverwandtschaftlichen Beziehungen der Blutplättchen zu den beiden anderen großen Formenkreisen des hämatopoetischen Systems zu gewinnen. Ein wesentlicher Vorzug unserer Methodik gegenüber allen bisherigen histologischen Untersuchungsweisen ergab sich schon von vornherein dadurch, daß die enorme morphologische Empfindlichkeit der Plättchen äußeren Einflüssen gegenüber in unserer Versuchsanordnung nicht berücksichtigt zu werden brauchte.

Über einen Teil unserer Befunde haben wir bereits auf dem Kongreß für innere Medizin summarisch berichtet. Bevor wir im einzelnen auf unsere inzwischen weitergeführten und auch mit kernhaltigem Blute abgeschlossenen Untersuchungen eingehen, sei kurz zu den Einwänden Stellung genommen, die Schilling gegen die Beweiskraft unserer Ergebnisse unter Berufung auf die Arbeiten von Le Sourd und Pagniez sowie Sacerdotti mit »antihämatoblastischen Seris« erhoben hat.

Die Versuche der genannten Autoren können mit unseren Experimenten nicht in Parallele gesetzt werden. Schon die Versuchsanordnung ist eine völlig verschiedene. Durch Vorbehandlung von Meeresschweinchen mit Blutplättchen des Kaninchens — eine Beschreibung der beobachteten Technik fehlt — wollen sie ein »Antiplättchenserum« erzeugt haben, dessen Injektion beim Kaninchen eine isolierte Verminderung, ja sogar ein Verschwinden der Plättchen im kreisenden Blut

1) Morawitz und Loeber konnten durch geeignete Versuchsanordnung zeigen, daß die Blutplättchen einen deutlich meßbaren respiratorischen Gasaustausch haben, also O verbrauchen. Der Befund ist mit der Anschauung über eine erythrocytäre Genese der Plättchen schwer vereinbar, da die Erythrocyten des strömenden Blutes unter normalen Verhältnissen keinen meßbaren Gasaustausch haben. Es ist schwierig, sich vorzustellen, daß die atmenden Plättchen Abkömmlinge nicht atmender Erythrocyten sind.

ohne Beeinflussung der Erythrocytenzahlen hervorgerufen haben soll. Abgesehen davon, daß die unabhängig von den Erythrocytenwerten sich vollziehenden Schwankungen der Plättchenkurve nicht sehr für die erythrocytäre Genese der Plättchen im Schillingschen Sinne sprechen, kann auch das Absinken der Blutplättchen nicht als sicherer Ausdruck einer spezifischen Serumwirkung gedeutet werden, da nach den Untersuchungen von Degwitz ähnliche Wirkungen auch mit Injektionen beliebiger Eiweißarten und z. B. auch mit Tuberkulin erzielt werden können. Irgend eine Beweiskraft kommt somit den Versuchen von Le Sourd und Pagniez sowie Sacerdotti überhaupt nicht zu, sie lassen, wie auch Degwitz viel überzeugender dargetan hat, nur den Schluß zu, daß die Blutplättchen in der Zirkulation stärkste Schwankungen in ihrer Zahl erfahren können, ohne daß die Erythrocyten des Blutes irgendwelche Beeinflussungen aufzuweisen brauchen ¹⁾.

Gegenüber diesen Untersuchungen in vivo handelt es sich bei unseren Befunden um Ergebnisse des serologischen Reagenzglasversuches. Wir gingen bei unseren Untersuchungen von folgender Fragestellung aus: Es war zu prüfen, ob die mit einwandfreien, reinen Zellaufschwemmungen hergestellten Immunsera neben den gattungsspezifischen Antikörpern auch zellspezifisch eingestellte Immunsustanzen enthalten, und ob sich nicht mittels serologischer Methoden auch spezifische Strukturen der einzelnen Zellelemente aufdecken lassen, die über die Befunde histologischer Untersuchungsmethoden hinaus tiefere Einblicke in den Bau und die verwandtschaftlichen Beziehungen der drei Zellformen des Blutes gestatten.

Systematische Untersuchungen in dieser Richtung fehlen noch vollkommen. Es hängt dies wohl in erster Linie mit der Schwierigkeit zusammen, Leukocyten und Blutplättchen in der erforderlichen Reinheit und Menge für die Zwecke der Immunisierung und serologischen Untersuchung zu gewinnen. Soweit in der Literatur überhaupt Untersuchungen über Leukocyten-Immunsera (vgl. Metschnikoff, Besredka, Leschke, ferner die Zusammenfassungen von Landsteiner, Sachs, Fleischmann und Davidsohn) vorliegen, beschäftigen sie sich mit der Wirkung auf Leukocyten, ohne daß Fragen der Spezifität der Reaktionen im einzelnen überhaupt angeschnitten werden. Nur Besredka betont die hämolytische Wirkung seiner durch Knochenmark und Lymphdrüseninjektionen gewonnenen Sera; doch

1) Bei Sacerdotti findet sich außerdem eine kurze Notiz, daß ein »Anti-plättchenserum« auf Erythrocyten nur schwach agglutinierend wirkte und daß ein »Antierythrocytenserum« ohne Wirkung auf Blutplättchen gewesen sei.

ist bei der Art seiner Technik eine Reinheit seiner Zellsuspensionen sicher auszuschließen. Die in den Blutplättchen mancher Tiere vorhandenen bakteriziden Stoffe für Milzbrand, die Plakanthrakozidine von Gruber und Futaki sind für die uns hier beschäftigende Frage ohne Belang.

Zur Herstellung unserer Immunsera haben wir Kaninchen mit reinen Suspensionen von Erythrocyten, Leukocyten und Blutplättchen des Menschen immunisiert. Die so gewonnenen Immunsera wurden dann gegenüber den drei als Antigen benutzten Zellgruppen des Blutes geprüft. Die Erythrocyten wurden nach dem Defibrinieren des Blutes in der üblichen Weise gewaschen, die nach dem Zentrifugieren sich auf dem Erythrocytensediment weißlich absetzende Leukocytschicht wurde mit einem flachen Spatel unter gleichzeitigem Neigen des Zentrifugenglases zusammen mit der anliegenden Erythrocytenschicht abgetragen. Die erforderlichen Leukocytenmengen lieferte uns ein Fall mit hochgradiger Pyurie bei doppelseitiger Nierentuberkulose, bei dem sehr erhebliche Mengen von polynukleären Leukocyten ohne Beimengungen von Erythrocyten entleert wurden. Nach dem Abzentrifugieren des Harns wurden die Leukocyten mehrmals mit Kochsalzlösung gewaschen und mit Kochsalzlösung zu entsprechender Dichte aufgefüllt. Die Reingewinnung der Blutplättchen in ausreichender Menge war demgegenüber recht mühevoll, zumal ohne Rücksicht auf Materialeinbuße gearbeitet wurde, um eine völlige Reinheit der Plättchenaufschwemmung zu gewährleisten. Der Arbeitsgang zur Plättchengewinnung war so, daß am Tage vorher aus der gestauten Armvene etwa 80 bis 100 cem Menschenblut in 4—5 sterilen Reagenzröhrchen aufgefangen wurden, die vorher mit 2 cem 10%igem Natriumzitat in physiologischer Kochsalzlösung beschickt worden waren. Nachdem das Blut im Eisschranke etwa 10—15 Stunden sedimentiert hatte, wurde das Plasma unter Zurücklassung einer 1 cm dicken Plasmazone oberhalb des Erythrocytensedimentes abpipettiert, in besondere, ganz spitz ausgezogene Röhrchen überführt und hierauf zunächst ungefähr 5 Minuten langsam, dann mindestens 20 Minuten mit 2500—3000 Umdrehungen zentrifugiert. Es setzen sich danach zunächst die letzten, noch im Plasma suspendierten roten Blutkörperchen in der Kuppe des Zentrifugenröhrchens und darüber als dicke, weiße Schicht die Blutplättchen ab. Mit fein ausgezogener Kapillare wird diese Plättchenschicht vorsichtig abgehoben, mit 1% Natriumzitat in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, zentrifugiert und nach mikroskopischer Kontrolle der Reinheit des Plättchensedimentes schließlich auf das entsprechende Volumen mit 1% Natriumzitat in physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Nur Plättchenaufschwemmungen mit völliger Abwesenheit von Erythrocyten und Leukocyten wurden zur Immunisierung verwendet, auch Plättchensuspensionen mit deutlicher makroskopischer Spontanagglutination wurden für die serologischen Versuche verworfen. Die rein gewaschene, für die Versuche fertige Plättchenaufschwemmung zeigt bei mikroskopischer Durchsicht ein ungeheures Gewimmel der kleinen, eckigen bis runden Scheiben, ohne daß sich Erythrocyten oder Leukocyten nachweisen lassen.

Von der einwandsfreien Reinheit unserer Plättchensuspensionen gibt das folgende Mikrophotogramm ein deutliches Bild (vgl. Abb. 1).

Man sieht im Photogramm des Burri-Präparates ausschließlich gleichmäßig verteilte, zum Teil gequollene Plättchen ohne Beimengungen von roten und weißen Blutkörperchen.

Da die Immunisierung mit menschlichen Erythrocyten beim Kaninchen vorzugsweise die Bildung von Hämagglutininen, weniger von Hämolysinen zur Auslösung bringt, haben wir bei der Prüfung der Spezifität der erzeugten Immunsera besonders die immunisatorisch gebildeten Zellagglutinine in den Kreis unserer Untersuchungen

Abb. 1 (Obj. 8,5 mm; Komp.-Ok. III, Leitz).

gezogen. Prüft man zunächst ein in der angegebenen Weise hergestelltes Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum auf seine Immunagglutininwirkung gegenüber Erythrocyten, Leukocyten und Blutplättchen, so ergibt sich folgendes Resultat:

Versuch 1.

Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum.

12. I. 1921. 8 ccm gewaschene rote Blutkörperchen intravenös.

20. I. 1921. 10 ccm gewaschene rote Blutkörperchen intraperitoneal.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 27. I. 1921 $1\frac{1}{2}$ Stunde 56°. Zu jeder Röhrchenreihe je 1 ccm 5%ige Erythrocytenaufschwemmung, bzw. je 1 ccm Leukocyten- oder Plättchenaufschwemmung. Ablesung des Resultates nach 2stündigem Aufenthalt der Röhrchen bei 37° im Brutschrank und Aufenthalt im Eisschrank bis zum nächsten Tage.

Serummenge	Erythrocyten- agglutination	Leukocytenagglutination	Plättchen- agglutination
1. $1,0^{1/10}$	komplett	stark — fast komplett	fast 0
2. $0,75^{1/10}$	»	» — »	0
3. $0,5^{1/10}$	»	stark	0
4. $0,25^{1/10}$	»	stark — mäßig	0
5. $1,0^{1/100}$	»	» — »	0
6. $0,75^{1/100}$	»	» — »	0
7. $0,5^{1/100}$	»	mäßig	0
8. $0,25^{1/100}$	stark	sehr schwach	0
9. Kontrolle	0	0	0

Ergebnis: Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum agglutiniert nicht nur Erythrocyten, sondern auch Leukocyten bis zu beträchtlichen Verdünnungen ($0,25^{1/100}$). Dagegen werden die Blutplättchen selbst durch die im Versuch angewandten stärksten Serumkonzentrationen nicht in nennenswerter Weise zur Verklumpung gebracht.

Zu einem entsprechenden Ergebnis führte der folgende

Versuch 2.

Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum.

12. I. 1921. 8 ccm gewaschene rote Blutkörperchen intravenös.

20. I. 1921. 10 ccm gewaschene rote Blutkörperchen intraperitoneal.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 1. II. 1921. Versuchs-anordnung wie bei Versuch 1.

Serummenge	Erythrocyten- agglutination	Leukocyten- agglutination	Plättchen- agglutination
1. $1,0^{1/10}$	komplett	komplett	0?
2. $0,75^{1/10}$	»	stark	0
3. $0,5^{1/10}$	»	»	0
4. $0,25^{1/10}$	»	mäßig — stark	0
5. $1,0^{1/100}$	fast komplett	» — »	0
6. $0,75^{1/100}$	mäßig	sehr schwach	0
7. $0,5^{1/100}$	mäßig — schwach	fast 0	0
8. $0,25^{1/100}$	0	0	0
9. $1,0^{1/10000}$	0	0	0
10. Kontrolle	0	0	0

Ergebnis: Auch in diesem Versuche agglutiniert das Erythrocyten-Immunserum nicht nur rote, sondern auch weiße Blutkörperchen in höheren Verdünnungen, dagegen werden die Plättchen auch

durch die stärkste angewandte Serumdosis nicht oder kaum beeinflußt.

Auch der folgende Versuch 3 zeigt das gleiche, mit den Versuchen 1 und 2 übereinstimmende Resultat.

Versuch 3.

Menschenerythrocyten-Kaninchen-Immunserum.

20. I. 1921. 10 ccm gewaschene Erythrocyten intraperitoneal, ebenso am 24. II. und 28. II. 1921.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 12. III. 1921. Versuchsanordnung wie früher.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Leukocyten-agglutination	Plättchen-agglutination
1. $1,0^1_{/10}$	komplett	stark	0
2. $0,75^1_{/10}$	»	»	0
3. $0,5^1_{/10}$	»	mäßig — stark	0
4. $0,25^1_{/10}$	»	mäßig	0
5. $1,0^1_{/100}$	»	mäßig — schwach	0
6. $0,75^1_{/100}$	»	schwach	0
7. $0,5^1_{/100}$	»	»	0
8. $0,25^1_{/100}$	fast komplett	0	0
9. $1,0^1_{/1000}$	schwach	0	0
10. Kontrolle	0	0	0

Ergebnis: Auch dieses Erythrocyten-Immunserum entfaltet trotz seiner beträchtlichen agglutinatorischen Wirkung auf Erythrocyten und auch Leukocyten keine nennenswerte Wirkung auf Blutplättchen. Selbst eine Serumdosis, die 40 mal größer ist als die, eine fast komplette Erythrocytenagglutination bewirkende Serummenge, vermag keine Plättchenagglutination hervorzurufen.

Es zeigen somit die Versuche 1—3 übereinstimmend, daß die durch Vorbehandlung mit Menschenerythrocyten erzeugten Immunagglutinine auf rote und weiße Blutkörperchen — auf letztere ein wenig schwächer — eingestellt sind, dagegen auf Blutplättchen keine nennenswerte agglutinatorische Wirkung ausüben.

Zur weiteren Veranschaulichung der hier sich ergebenden Verhältnisse seien die folgenden Mikrophotogramme wiedergegeben, welche das Versuchsergebnis des Versuchs 3 bei einer Serumverdünnung von $0,25^1_{/100}$ fixieren (vgl. Versuch 3, 8).

Das Mikrophotogramm links oben gibt den Zustand der Erythrocytenaufschwemmung, dasjenige rechts oben den der Leuko-

cytensuspension und das darunter befindliche Mikrophotogramm das Verhalten der Plättchenaufschwemmung nach Beendigung des Versuchs wieder. Man sieht die roten Blutkörperchen bei dieser Verdünnung noch stark agglutiniert, während die Leukocyten- und die Plättchenaufschwemmung bei dieser Konzentration des Erythrocyten-Immunserums keine Veränderungen gegenüber den Kontrollen ohne Serumzusatz aufweisen (vgl. Abb. 2).

Es fragt sich nun weiter, ob die etwas geringere agglutinatorische Beeinflussung der Leukocyten durch das Erythrocyten-Immunserum, wie sie in allen drei Versuchen im Vergleich zur Erythrocytenagglutination in die Erscheinung tritt, im Sinne einer relativen

Abb. 2 (Obj. 8,5 mm; Komp.-Ok. III, Leitz).

Spezifität des Erythrocyten-Immunserums auch gegenüber den weißen Blutkörperchen aufzufassen ist oder ob nicht hier ganz andere Vorgänge eine Rolle spielen. Man könnte nämlich den Einwand machen, daß das fast völlige Ausbleiben einer Plättchenagglutination und die etwas geringere Agglutination der Leukocyten in den oben wiedergegebenen Versuchen überhaupt nicht das Ergebnis verschieden ablaufender spezifischer Immunitätsreaktionen sei, sondern einfach auf einer geringeren konstitutionellen Agglutinabilität der Leukocyten und der Blutplättchen beruhe. Daß dieser Einwand nicht zu Recht besteht, und daß in der Tat in den geschilderten Befunden verschiedenartige serologische Strukturen der drei Formelemente des Blutes zum Ausdruck kommen, geht aus den folgenden Versuchen mit Sicherheit hervor. Hier zeigt sich nämlich, daß von einer herabgesetzten Agglutinabilität der Blutplättchen und der Leukocyten nicht die Rede sein kann, und daß bei Verwendung von Leukocyten-

und Blutplättchen-Immunseris eine starke Agglutination der weißen Blutkörperchen- und der Plättchenaufschwemmungen im Gegensatz zu den Erythrocyten stattfindet. Wir geben in dem Versuch 4 das Resultat eines Versuchs mit Leukocyten-Immunserum wieder, das durch mehrfache intraperitoneale Injektion von gewaschenen menschlichen Leukocyten (vgl. oben) in Kaninchen gewonnen worden war.

Versuch 4.

Menschenleukocyten-Kaninchen-Immunserum.

14. II. 1921. 10 cem dicke gewaschene Leukocytenaufschwemmung intraperitoneal, ebenso am 24. II. und 28. II. 1921.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 12. III. 1921. Versuchs-anordnung wie früher.

Serummenge	Erythrocyten-agglutination	Leukocytenagglutination	Plättchen-agglutination
1. 1,0 ¹ / ₁₀	mäßig	komplett	mäßig
2. 0,75 ¹ / ₁₀	schwach	stark — fast komplett	stark
3. 0,5 ¹ / ₁₀	0	stark	»
4. 0,25 ¹ / ₁₀	0	»	»
5. 1,0 ¹ / ₁₀₀	0	mäßig	»
6. 0,75 ¹ / ₁₀₀	0	mäßig — schwach	»
7. 0,5 ¹ / ₁₀₀	0	wohl 0	»
8. 0,25 ¹ / ₁₀₀	0	0	»
9. 1,0 ¹ / ₁₀₀₀	0	0	sehr schwach
10. 0,75 ¹ / ₁₀₀₀	0	0	»
11. Kontrolle	0	0	»

Ergebnis: Durch Leukocyten-Immunserum werden Leukocyten und Plättchen stark agglutiniert, während Erythrocyten auch durch starke Serumkonzentrationen nur eine geringe Verklumpung erfahren.

Es geht hieraus zweierlei hervor:

1. Das Ausbleiben der Plättchenagglutination und die etwas geringere Agglutination der weißen Blutkörperchen gegenüber der starken Erythrocytenagglutination in den Versuchen 1—3 kann nicht auf eine native verminderte Agglutinabilität von Leukocyten und Blutplättchen zurückgeführt werden, sondern ist der Ausdruck von Spezifitätsdifferenzen der drei Immunsera.

2. Das Ausbleiben der Blutplättchenagglutination bei Verwendung von Erythrocyten-Immunseris und die starke Plättchenagglutination durch Leukocyten-Immunserum spricht dafür, daß zwischen Leukocyten und Blutplättchen größere Übereinstimmungen in der

antigenen Struktur bestehen als zwischen Erythrocyten und Blutplättchen.

Die folgenden Mikrophotogramme (vgl. Abb. 3) geben ein Übersichtsbild über das Versuchsergebnis bei Verwendung von $0,25^{1/10}$ Leukocyten-Immunserum (vgl. Versuch 4, 4). Die Erythrocyten erfahren hier keine Agglutination (links oben) durch die angewandte Dosis des Leukocyten-Immunserums, dagegen werden umgekehrt wie beim Erythrocyten-Immunserum Leukocyten- und Blutplättchenaufschwemmungen durch die gleiche Serummenge stark agglutiniert (Leukocytenagglutination rechts oben, Blutplättchenagglutination unten).

Abb. 3 (Obj. 8,5 mm; Komp.-Ok. III, Leitz).

Zeigen die vorangehenden Versuche, daß zwischen Leukocyten oder, wie wir allgemeiner sagen möchten, zwischen den Zellen des myeloischen Systems und den Blutplättchen nähere strukturverwandtschaftliche Beziehungen bestehen als zwischen roten Blutkörperchen und Blutplättchen, so wird dieses Ergebnis durch die folgenden Versuche mit Menschenplättchen-Immunserum weiter gewichtig gestützt:

Versuch 5.

Menschenblutplättchen-Kaninchen-Immunserum.

12. I. 1921. 5 ccm dichte Blutplättchenaufschwemmung intravenös, ebenso am 15. und 17. I. 1921.

Am 20. und 21. I. 1921 dichte Plättchenaufschwemmung intraperitoneal.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 27. I. 1921. Versuchsanordnung wie früher.

Serummenge	Erythrocyten- agglutination	Leukocytenagglutination	Plättchen- agglutination
1. $1,0\frac{1}{10}$	sehr schwach	stark — fast komplett	stark
2. $0,75\frac{1}{10}$	0	» — » »	»
3. $0,5\frac{1}{10}$	0	stark	»
4. $0,25\frac{1}{10}$	0	stark — mäßig	mäßig
5. $1,0\frac{1}{100}$	0	mäßig — stark	»
6. $0,75\frac{1}{100}$	0	schwach	0
7. $0,5\frac{1}{100}$	0	0	0
8. $0,25\frac{1}{100}$	0	0	0
9. Kontrolle	0	0	0

feinflockige
Agglutination

Ergebnis: Die agglutinierende Kraft des Plättchen-Immunserums richtet sich in ausgesprochener Weise vornehmlich gegen Leukocyten und Blutplättchen, während die Erythrocyten agglutinatorisch auch bei starken Serumkonzentrationen nur in sehr geringem Maße beeinflußt werden.

Versuch 6.

Menschenblutplättchen-Kaninchen-Immunserum.

8. und 10. II. 1921. 5 cem dichte Blutplättchenaufschwemmung intravenös.

Am 14., 17. und 19. II. 1921 dichte Plättchenaufschwemmung intraperitoneal.

Am 24. II. 1921 Blutplättchenaufschwemmung intravenös, am 28. II. 1921 intraperitoneal.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 12. III. 1921. Versuchsanordnung wie früher.

Serummenge	Erythrocyten- agglutination	Leukocyten- agglutination	Plättchen- agglutination
1. $1,0\frac{1}{10}$	komplett	komplett	komplett
2. $0,75\frac{1}{10}$	fast komplett	»	»
3. $0,5\frac{1}{10}$	» »	fast komplett	»
4. $0,25\frac{1}{10}$	stark	» »	»
5. $1,0\frac{1}{100}$	mäßig	stark	»
6. $0,75\frac{1}{100}$	sehr schwach	stark — mäßig	»
7. $0,5\frac{1}{100}$	0	mäßig — stark	stark
8. $0,25\frac{1}{100}$	0	mäßig	mäßig — stark
9. $1,0\frac{1}{10000}$	0	schwach	mäßig
10. $0,75\frac{1}{10000}$	0	fast 0	mäßig — schwach
11. $0,5\frac{1}{10000}$	0	0	schwach
12. $0,25\frac{1}{10000}$	0	0	sehr schwach
13. Kontrolle	0	0	0

Ergebnis: In diesem Versuche tritt auch eine nicht unerhebliche Agglutination der Erythrocyten durch das Plättchen-Immunsrum bei stärkeren Serumverdünnungen in die Erscheinung. Wir lassen es offen, ob es sich hierbei um den Ausdruck einer Mitagglutination infolge einer Rezeptorengemeinschaft artgleicher Zellelemente handelt oder ob doch den zur Immunisierung verwendeten Plättchensuspensionen vielleicht vereinzelte Erythrocyten beigemischt gewesen sind, die bei den häufig vorgenommenen Injektionen zur immunisatorischen Auslösung von spezifischen Hämagglutininen geführt haben (vgl. hierzu unsere späteren Bindungsversuche). Jedenfalls ist auch in diesem Versuche eine deutlich stärkere agglutinatorische Beeinflussung von Leukocyten und Blutplättchen durch das Plättchen-Immunsrum gegenüber den Erythrocyten festzustellen. Vergleicht man die Endtiter, bei denen noch eine makroskopisch deutlich nachweisbare Agglutination der drei Formelemente des Blutes durch Plättchen-Immunsrum in die Erscheinung tritt, so werden hier Leukocyten etwa 3 mal, Erythrocyten etwa 30 mal schwächer als die Blutplättchen agglutiniert.

Zur Veranschaulichung der spezifischen Plättchenagglutination durch das Plättchen-Immunsrum sei das folgende Mikrophotogramm wiedergegeben, das die Verklumpung der Plättchensuspension nach Einwirkung einer Serumdosis von $0,75\frac{1}{100}$ zeigt (vgl. Abb. 4).

Abb. 4 (Obj. 5,4 mm; Komp.-Ok. III, Leitz).

Man kann also in Zusammenfassung der Versuche 1—6 bisher folgendes sagen: Die mit roten Blutkörperchen immunisatorisch erzeugten Agglutinine wirken hauptsächlich auf rote Blutkörperchen,

daneben auf weiße Blutkörperchen, kaum dagegen auf Blutplättchen. Die mit Leukocyten und Blutplättchen erzeugten Immunsera wirken vorzugsweise auf Leukocyten und Blutplättchen, wesentlich geringer oder kaum auf rote Blutkörperchen. Nach dem Ausfall dieser Immunitätsreaktionen darf man daher wohl (nach Ablehnung noch später zu behandelnder Einwände) auf gewisse nähere zellverwandtschaftliche Beziehungen zwischen Blutplättchen und den Zellen des leukopoetischen Systems schließen, während sich aus dem Ausfall des serologischen Versuches keine engeren strukturellen Übereinstimmungen zwischen Erythrocyten und Blutplättchen ergeben.

Für die näheren strukturellen Beziehungen zwischen den Zellen des leukopoetischen Systems und den Blutplättchen lassen sich auch aus dem Bindungsversuch weitere Stützen gewinnen. Prüft man nämlich nach der üblichen Technik durch Untersuchung des abzentrifugierten Abgusses das Bindungsvermögen der drei Formbestandteile des Blutes gegenüber den durch sie erzeugten Immunkörpern, so ergibt sich, wie aus der folgenden tabellarischen Übersicht 7 hervorgeht, daß im Gegensatz zu den Erythrocyten das Bindungsvermögen der Leukocyten für Plättchenagglutinine dem Bindungsvermögen der Blutplättchen fast gleichkommt, und daß die Erythrocytenagglutinine des Erythrocyten-Immunserums von Leukocyten und Blutplättchen deutlich schwächer als von Erythrocyten gebunden werden.

Versuch 7.

Von 10 agglutinierenden Einheiten des	Erythrocyten	Leukocyten	Blutplättchen
Erythrocyten-Immunserum vom 1. II. 1921.	10	6	5
Blutplättchen-Immunserum vom 12. III. 1921.	2	9	fast 10

Es zeigt sich also in diesen Bindungsversuchen, daß die mit Blutplättchen immunisatorisch ausgelösten Antikörper eine wesentlich stärkere Affinität zu Blutplättchen und zu den Zellen des leukopoetischen Systems als zu den roten Blutkörperchen besitzen, und daß sowohl Blutplättchen- wie Leukocytenaufschwemmung gegenüber den Immunagglutininen des Erythrocyten-Immunserums eine geringere Avidität als die Erythrocyten aufweisen. Es war nun weiter in dem Bindungsversuche mit Erythrocyten-Immunserum bemerkenswert, daß

trotz der Bindung von 5 hämagglutinierenden Einheiten an die Blutplättchenaufschwemmung keine Plättchenagglutination erfolgte. Stimmt dieses Ergebnis auch mit dem Resultat unserer Versuche 1—2 überein, in denen eine nennenswerte Blutplättchenagglutination durch das sonst gut wirksame Erythrocyten-Immunserum nicht erfolgte, so spricht doch dieser Befund weiter auch dafür, daß die hämagglutinatorischen Immunsustanzen mit den plakagglutinatorischen Immunkörpern wohl nicht identisch sein dürften, daß also Hämagglutinine und Plakagglutinine auf verschiedenartige antigene Strukturgruppen der Zellen zurückgehen.

II.

Sprechen die geschilderten Befunde¹⁾ dafür, daß zwischen den Blutplättchen und den Zellen des leukopoetischen Systems hinsichtlich der serologischen Struktur allem Anschein nach engere Beziehungen bestehen als zwischen Blutplättchen und Erythrocyten — wie im Lichte der Ehrlichschen Rezeptorenlehre diese Beziehungen zum plastischen Ausdruck gebracht werden können, wird noch zu diskutieren sein —, so läßt sich doch gegen die Verwertbarkeit unserer Ergebnisse ein Einwand erheben, dem wir wohl durch die folgenden Untersuchungen gerecht geworden sind und den auch Schilling gegen unsere Resultate bei menschlichem Blut erhoben hat.

Sind im Sinne der Nukleoidtheorie und im Sinne der Schilling'schen Lehre die Plättchen Kernreste, so könnte man sich vorstellen, daß bei der Immunisierung mit Blutplättchen sich besonders Antikörper gegen Kernsubstanzen bilden, die sowohl an den Blutplättchen, wie an den kernhaltigen Leukocyten, nicht aber an den nach dem Defibrinieren von den Plättchenkernresten befreiten Erythrocyten Angriffsorte zu finden brauchen. Dementsprechend brauchen die Plättchenimmunsera, wie wir dies in unseren Versuchen gefunden haben, die Erythrocyten nicht oder nicht erheblich zu agglutinieren. Die Mitagglutination, die die Leukocyten durch Blutplättchenimmunsera erfahren und die Agglutination, die umgekehrt auch die Plättchen durch Leukocyten-Immunsera erfahren, könnte dann gleichfalls als Aus-

1) Nach Abschluß unserer Untersuchungen am menschlichen Blut erschien eine Arbeit von Bedson (Journ. of pathol. and bacteriol. Bd. 24, Nr. 4, S. 469 bis 476), der sich mit der gleichen serologischen Fragestellung beim Meer-schweinchenblut beschäftigte. Die methodischen und technischen Fehler der Arbeit sind vielfältiger Art. So bewirkt allein schon die Verwendung nicht ganz reiner Zellaufschwemmungen unkontrollierbare Fehlerquellen. Die im folgenden beschriebenen Versuche am Hühnerblut sind daher zugleich eine erneute Bestätigung für die Allgemeingültigkeit unserer am Menschenblut gewonnenen Ergebnisse.

druck einer spezifischen Einwirkung von »Kernsubstanz-Antikörpern« auf die Kernsubstanzen der Zellelemente aufgefaßt werden. Von der gleichen Vorstellung aus wäre es auch begreiflich, daß die Erythrocyten-Immunsera, die mit den roten, von Kernsubstanzen freien Blutkörperchen erzeugt sind, keine oder nur geringe Wirkung auf die im Sinne Schillings an Kernsubstanzen reichen Blutplättchen entfalten. Die auf serologischem Wege sich anscheinend ergebenden strukturellen Übereinstimmungen zwischen Blutplättchen und Leukocyten brauchten somit nicht Ausdruck verwandtschaftlicher Beziehungen zu sein, sondern konnten auch einfach durch gewisse Übereinstimmungen der chemischen Zusammensetzung beider Zellformen vorgetäuscht sein.

Um diesem Einwande zu begegnen, daß die geschilderten Versuchsergebnisse lediglich Ausdruck der verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Kernsubstanzen seien, wie sie in Leukocyten und Plättchen enthalten sind, jedoch gerade in den Erythrocyten durch den Austritt der Kernreste als Plättchen nach Schilling fehlen, dehnten wir unsere Untersuchungen auch auf kernhaltiges Vogelblut, d. h. Hühnerblut aus. Hier lag die Möglichkeit vor, die Beziehungen auch von kernhaltigen Blutkörperchen zu Plättchen bzw. ihnen entsprechenden Zellen im serologischen Versuch zu prüfen und den geschilderten Einwand auf seine Stichhaltigkeit zu untersuchen.

Hierbei ergibt sich allerdings zunächst die Frage, ob wir den Plättchen des Säugetierblutes den dritten Formbestandteil des Blutes der niederen Vertebraten, die sogenannten Spindelzellen, gleichsetzen dürfen. Die Frage nach der Bedeutung und Herkunft dieser Zellen und ihrer Stellung zu den Blutplättchen der Mammalier ist fast so alt, wie die Untersuchungen über die Plättchen selbst. Was ihre Funktion betrifft, so geht das übereinstimmende Urteil aller maßgebenden Autoren heute dahin, daß die Spindelzellen des Vogelblutes die gleiche biologische Rolle, wie die Plättchen bzw. die Megakaryocyten im Blut der Säugetiere spielen. Was die Genese der Spindelzellen angeht, so ist der Stand der Frage heute so, daß eine große Reihe von Autoren — wir nennen nur Bizzozzero, Dekhuyzen, Rieß, Pappenheim, Kasarinoff, Werzberg — die Spindelzellen für eine Zellart *sui generis* hält, vor allem aber eine Entstehung aus den Erythrocyten scharf ablehnt. Dieser Anschauung steht auf der einen Seite Schilling gegenüber, der analog seiner erythrocytär-karyogenen Plättchentheorie die Spindelzellen als hämoglobinoide, gealterte kernhaltige Erythrocyten auffaßt. Auf der anderen Seite setzt Wright auf Grund vergleichender Studien die Spindelzellen (Thrombo-

cyten) der Vögel den allerdings fixen Megakaryocyten der Mammalier gleich, da er in ihrem Zytoplasma ähnliche Körnelungen wie bei den Mammaliern fand. Ebenso wie nach ihm die Plättchen bei den Säugern durch Abschnürungen des Zytoplasmas der Knochenmarksriesenzellen entstehen, sah er auch bei den Thrombocyten der Vögel durch Plasmaabschnürung rundliche, plättchenähnliche Gebilde mit granulierter Mittelmasse und hyaliner Randzone entstehen, die bereits von Eisen als Plasmocyten beschrieben und durch Giglio-Tos und Pappenheim bestätigt worden waren. Mit dieser Anschauung stellt er gleich wie in der Plättchenfrage der Schillingschen erythrocytären eine leukocytaire Abstammungslehre entgegen. Die Lehre von der Herkunft der Spindelzellen befindet sich somit auf der gleichen Entwicklungsstufe wie die Lehre von der Genese der Plättchen.

Es ergab sich somit für unsere weiteren Versuche folgende Fragestellung: Unsere serologischen Versuche hatten die Blutplättchen im Hinblick auf ihre serologische Struktur dem leukopoetischen System nahegerückt und gegen eine nähere Verwandtschaft mit den roten Blutkörperchen gesprochen — vorausgesetzt, daß es sich nicht lediglich auf Grund des vielleicht karyogenen Charakters der Blutplättchen (Schilling) um Reaktionen gegen Kernsubstanzen gehandelt hatte. War nur dieses der Fall, dann mußten nach Verwendung der kernhaltigen roten Blutkörperchen und der kernhaltigen Spindelzellen — gealterten, kernhaltigen Erythrocyten nach Schilling — zur Erzeugung spezifischer Antisera stärkste verwandtschaftliche Beziehungen im serologischen Versuche zutage treten. Das Ausbleiben der Reaktionen trotz des beiderseitigen Vorhandenseins von Zellkernen mußte gegen die erythrocytogene Natur der Spindelzellen entscheiden und zeigen, daß auch die Resultate unserer Menschenblutversuche nicht durch Kernsubstanzen bedingt worden waren, sondern auf stammesverwandtschaftlichen Beziehungen beruhten, welche die Blutplättchen den Abkömmlingen des Systems der weißen Zellen naherücken.

Zur Gewinnung der Antisera in der folgenden Versuchsreihe mit Vogelblut wurde im großen ganzen die gleiche Arbeitsweise, wie oben geschildert, beobachtet: Hühnerblut stand uns durch einen Geflügelschlachthof in beliebigen Mengen zur Verfügung. Die stärkere Gerinnungstendenz und die Gefahr des Überwucherns von Bakterien in der heißen Jahreszeit zwangen uns zu gewissen methodischen Änderungen ohne prinzipielle Bedeutung. Wir verwandten als gerinnungshemmendes Medium, das gleichzeitig das Wachstum der Bakterien unterdrücken sollte, 3% Fluornatrium in physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1:10 Blut. Ferner warteten wir nicht die spontane Sedimentierung ab, sondern trennten die

Erythrocyten mit den Leukocyten von dem Plasma mit den Spindelzellen durch fraktioniertes Zentrifugieren. Bei der anschließenden Auswaschung des Plasmas wurde das Fluornatrium durch Kochsalzlösung ersetzt. Es gelang auch bei dieser Methode, eine praktisch völlige Reinheit des Injektionsmaterials zu erzielen. Die zur Immunisierung erforderlichen Erythrocyten wurden wie früher durch Defibrinieren und Waschen gewonnen, wobei nach dem ersten Zentrifugieren die oberste weißliche Schicht, in der sich die Leukocyten absetzen, abgegossen bzw. mit dem Spatel entfernt wurde. Zur Immunisierung verwandten wir wieder Kaninchen. In den folgenden Versuchen 8 und 9 sind unsere Resultate wiedergegeben.

Versuch 8.

Hühnererythrocyten-Kaninchen-Immunserum.

30. V. 1921. 5 ccm gewaschene Hühnererythrocyten intravenös.

6. VI. 1921. 5 „ „ „ „

13. VI. 1921. 10 „ „ „ intraperitoneal.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 20. VI. 1921 $1\frac{1}{2}$ Stunde 56° .

Serummenge	Erythrocyten- agglutination	Spindelzellen- agglutination
1. $1,0^{1/10}$	komplett	0
2. $0,75^{1/10}$	„	0
3. 0,5	„	0
4. $0,25^{1/10}$	„	0
5. $1,0^{1/100}$	„	0
6. $0,75^{1/100}$	„	0
7. $0,5^{1/100}$	„	0
8. $0,25^{1/100}$	fast komplett	0
9. $1,0^{1/1000}$	schwach	0
10. $0,75^{1/1000}$	0	0
11. Kontrolle	0	0

Ergebnis: Das für Hühnererythrocyten hochwertige Erythrocyten-Immunserum agglutiniert die Spindelzellen des Hühnerblutes auch in den verwendeten starken Konzentrationen bis $1,0^{1/10}$ nicht.

Es besteht somit eine ausgesprochene Spezifität des Hühnererythrocyten-Immunserums gegenüber den roten Blutkörperchen, während die Spindelzellen trotz ihres Kerngehaltes innerhalb der in dem Versuch gewährten quantitativen Bedingungen überhaupt nicht beeinflußt werden. Das Ausbleiben der Spindelzellenagglutination bei hochwertigem Erythrocytenantiserum spricht somit gegen einen näheren zellverwandtschaftlichen Zusammenhang zwischen Spindelzellen und roten Blutkörperchen und spricht im besonderen

gegen die Schillingsche Annahme, daß die Spindelzelle ein gealterter hämoglobinloser Erythrocyt sei. Zugleich ergibt sich aus dem vorliegenden Befund für unsere früheren Ergebnisse am menschlichen Blut, daß die serologisch erschlossenen engeren Beziehungen zwischen den Zellen des leukopoetischen Systems und den Blutplättchen in der Tat Ausdruck strukturbioologischer Verwandtschaftsbeziehungen sind, und daß die Anwesenheit von Kernsubstanzen in den Zellen nicht von entscheidender Bedeutung für den Ausfall der Immunitätsreaktionen ist.

Ein prinzipiell gleiches Ergebnis erhielten wir auch, als wir Kaninchen mit kernhaltigen Stromata der Hühnererythrocyten immunisierten, aus denen wir durch Saponin-Behandlung das Hämoglobin entfernt hatten. Es resultiert hierbei schließlich ein gelbweißer Bodensatz vom makroskopischen Aussehen des Eiters. Wenn wir auch mit diesen Stromata nicht ein so hochwertiges Immunserum wie mit Hühnererythrocyten erzielten, so war doch auch dieses »Stroma-Kern«-Immunserum spezifisch auf Hühnererythrocyten und ihre Stromata eingestellt, ohne die kernhaltigen Spindelzellen zu beeinflussen. Aus dieser Versuchsanordnung geht vielleicht noch deutlicher hervor, wie wenig der Kernsubstanzz Gehalt von Zellantigenen den Charakter eines Immunserums beherrscht und welche tiefgehenden Differenzen der serologischen Struktur auch zwischen kernhaltigen Vogelerythrocyten und den Spindelzellen des Vogelblutes bestehen.

Zeigten die bisher angeführten Versuche, daß die durch Hühnererythrocyten immunisatorisch ausgelösten Antikörper keine wesentliche Wirkung auf die Spindelzellen entfalten, so wird in Analogie zu den Erfahrungen mit Menschenplättchen-Immunserum (vgl. Versuch 5 und 6) aus dem folgenden Versuchsbeispiel 9 ersichtlich, daß umgekehrt auch durch die Immunisierung mit Spindelzellen Antikörper auftreten, die nicht oder kaum auf die roten Blutkörperchen des Huhnes eingestellt sind.

Es geht aus diesem Versuche hervor, daß das Spindelzellen-Immunserum Spindelzellen noch bis zu starken Verdünnungen agglutiniert, während Hühnererythrocyten auch in einer vierzigmal stärkeren Konzentration durch das gleiche Serum keine beachtenswerte Agglutination erfahren. Es werden somit durch die Immunisierung mit Spindelzellen Antikörper ausgelöst, die wohl auf die Spindelzellen, aber auf Erythrocyten nur in geringfügigem Grade eingestellt sind. Ergab sich aus unseren Versuchen mit Hühnererythrocyten-Immunserum und Hühnerstromata-Immunserum, daß die antigenen, zur Bildung von Hämagglutininen

Versuch 9.

Hühnerspindelzellen-Kaninchen-Immunserum.

22. VI. 1921. Hühnerthrombocyten intraperitoneal.

24. VI. und 30. VI. 1921. Hühnerthrombocyten intravenös.

Blutentnahme und Prüfung des Serums am 7. VII. 1921.

Serummengen	Erythrocyten- agglutination	Spindelzellenagglutination
1. 1,0 ¹ / ₁₀	Spur	komplett
2. 0,75 ¹ / ₁₀	0	»
3. 0,5 ¹ / ₁₀	0	»
4. 0,25 ¹ / ₁₀	0	»
5. 1,0 ¹ / ₁₀₀	0	»
6. 0,75 ¹ / ₁₀₀	0	»
7. 0,5 ¹ / ₁₀₀	0	»
8. 0,25 ¹ / ₁₀₀	0	»
9. 1,0 ¹ / ₁₀₀₀	0	} Spur von Spontanagglutination
10. Kontrolle	0	

führenden Strukturgruppen der Erythrocyten zum mindesten nur rudimentär in den Spindelzellen vertreten sind, so sprechen die Ergebnisse des Versuchs 9 dafür, daß offenbar die Spindelzellen über eigene, ihnen eigentümliche antigene Gruppen, im Ehrlichschen Sinne über Rezeptoren verfügen, die wiederum in stärkerer Ausprägung den Erythrocyten fremd sind. Auch dieser Versuch spricht somit gegen die Schillingsche Theorie der erythrocytär-karyogenen Genese der Spindelzellen und beweist zugleich von neuem, daß die einfache Anwesenheit von Kernsubstanzen in den Zellen die Spezifität der Immunitätsreaktionen nicht in Frage stellt.

III.

Den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen am Vogelblut bildete die Frage, ob die aus den Versuchen 4—6 sich ergebenden näheren strukturellen Beziehungen zwischen menschlichen Blutplättchen und den Zellen des leukopoetischen Systems etwa nur serologischer Ausdruck der den beiden Zellformen zukommenden Kernsubstanzen sein könnten. Nachdem wir jetzt diese Möglichkeit auf Grund der Resultate beim kernhaltigen Hühnerblut ablehnen können, nachdem wir weiter gezeigt haben, daß Erythrocyten und Blutplättchen bzw. Spindelzellen in ihrer serologischen Struktur beträchtliche Unterschiede aufweisen, gelangen wir nunmehr in Zusammenfassung unserer Gesamtergebnisse zu folgenden Anschauungen

über die serologische Struktur der Blutplättchen und ihrer verwandtschaftlichen Beziehungen zum serologischen Bau der Erythrocyten und der Zellen des leukopoetischen Systems:

Hierbei ist noch folgendes vor auszuschicken: Wenn wir im folgenden den Vorstellungen über den serologischen Bau der Blutplättchen die Ehrlichsche Vorstellungswelt der Rezeptorentheorie zugrunde legen, so soll die Einführung der Rezeptoren nur ein plastisches Bild geben, nichts anderes bedeuten als ein ordnendes Prinzip. Die Rezeptoren dokumentieren sich

1. durch die Auslösung spezifischer Immunkörper und
2. durch die Bindung der Immunkörper an die ihnen entsprechenden Strukturgruppen der Zellen. Während die Antikörperbindung für sich allein noch kein sicherer Beweis für die Anwesenheit von Rezeptoren zu sein braucht (vgl. Morgenroth und Rosenthal), ist die Immunkörperbildung stets an die Existenz von Rezeptoren gebunden. Das Auftreten gleichartiger Immunkörper nach Immunisierung mit verschiedenen Antigenen setzt somit gleiche Rezeptorengruppen, die Bildung verschiedenartiger Antikörper differente Rezeptoren in den zur Immunisierung verwendeten Zellen voraus. Damit würde sich auf Grund unserer Ergebnisse im Sinne der von Ehrlich und Morgenroth angebahnten Lehre von der Pluralität der Rezeptoren folgendes Bild der Rezeptorenstruktur ableiten lassen:

Wir bezeichnen als E-Rezeptor die für die roten Blutkörperchen besonders charakteristische antigene Strukturform, die zur immunisatorischen Ausbildung der spezifischen Hämagglutinine Veranlassung

Abb. 5.

gibt, und grenzen ihm gegenüber den L-Rezeptor als verschieden ab, der bei parenteraler Einverleibung von Blutplättchen und Leukocyten

die Produktion von plättchenagglutinierenden Immunsubstanzen, von Plakagglutininen, bewirkt. Die Berechtigung hierfür ergibt sich daraus, daß Erythrocyten-Immunserum nicht oder wenig Blutplättchen und Spindelzellen beeinflusst, während umgekehrt Plättchenimmunserum und Spindelzell-Immunserum nicht oder kaum rote Blutkörperchen zur Agglutination bringt (vgl. Versuch 1—3, 8, 5, 9). Da nun Leukocyten-Immunserum (vgl. Versuch 4) rote und weiße Blutkörperchen als auch Blutplättchen stark agglutiniert, so folgert hieraus im Sinne der Ehrlich-Morgenrothschen Lehre, daß in den Leukocyten sowohl antigene Gruppen vom Typus der E-Rezeptoren wie der L-Rezeptoren vertreten sein müssen. Mit der Anwesenheit des E-Rezeptors auch in den Leukocyten wird es verständlich, daß die Erythrocyten-Immunsere nicht nur auf Erythrocyten, sondern auch auf die weißen Blutkörperchen agglutinatorisch einwirken, während das Fehlen bzw. die mangelnde Ausbildung des E-Rezeptors in den Thrombocyten das Ausbleiben der Plättchen- und Spindelzellenagglutination durch Erythrocyten-Immunsere erklärt (Versuch 1—3, 8). Umgekehrt macht das Fehlen bzw. die geringe Ausprägung des E-Rezeptors in den Blutplättchen und die Anwesenheit des L-Rezeptors in ihnen es begreiflich, daß Plättchenimmunsere nicht nur Plättchen, sondern auch Leukocyten stark agglutinieren, während Erythrocyten durch Plättchenimmunsere kaum oder ganz beträchtlich schwächer beeinflusst werden (Versuch 1—6).

Mit anderen Worten: Der für die Thrombocyten des Blutes charakteristische L-Rezeptor ist auch in den Zellen des leukopoetischen Systems, nicht jedoch in den roten Blutkörperchen deutlich ausgebildet.

Aus diesen Feststellungen ergeben sich folgende weitere Schlüsse:

Zwischen Erythrocyten einerseits und Blutplättchen sowie Spindelzellen andererseits bestehen erhebliche Differenzen der Rezeptorenstruktur, die gegen einen näheren zellverwandtschaftlichen Zusammenhang und gegen eine erythrocytäre, bzw. erythrocytär-karyogene Abstammung der Blutplättchen sprechen.

Zwischen den Zellen des leukopoetischen Systems und Blutplättchen lassen sich wichtige Übereinstimmungen der Rezeptorenstruktur nachweisen, die für nähere verwandtschaftliche Beziehungen und mehr im Sinne einer leukocyitären Genese der Blutplättchen sprechen.

Zu welchen Zellen des leukopoetischen Systems im einzelnen die Blutplättchen in engerer zellverwandtschaftlicher Beziehung stehen,

darüber gestatten unsere Versuche keinerlei Rückschlüsse. Berücksichtigen wir aber am Ende unserer Ausführungen, daß nach den Befunden von Wright, Naegeli und Oelhafen, von Aschoff, Schridde, Ogata u. a. die Megakaryocyten dem System der weißen Zellen angehören, so liefern die vorangehenden Untersuchungen auch über den Weg des serologischen Experimentes eine neue Stütze zugunsten der bisher nur histologisch begründeten Wrightschen Theorie von der leukocytär-megakaryocytogenen Abstammung der Blutplättchen und gegen die Lehre von ihrer erythrocytären-karyogenen Genese.

Literatur.

Ausführliche Literaturübersichten finden sich bei den mit * versehenen Arbeiten.

Brieger, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38, S. 1053. — *Degwitz, Folia hämat. 1920, Bd. 25, Hft. 3. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 1. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1920, Bd. 11, Hft. 3/4, S. 144—155. — Ehrlich und Morgenroth, Berlin. klinische Wochenschrift 1901, Nr. 21, S. 569. — *Fleischmann und Davidsohn, Folia serologica 1908, Bd. 1, Hft. 3. — *Landsteiner, Handbuch der Biochemie von Oppenheimer, Bd. 2, 1, S. 542. — Leschke, Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1913, Bd. 16, Hft. 5/6. — Le Sourd et Pagniez, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1910, T. 68, S. 35 und 74. — Morawitz und Loeber, Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 432. — Morgenroth und Rosenthal, Biochem. Zeitschrift 1912, Bd. 39, S. 97. — Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1919. Das Blut in Aschoff, Lehrbuch der path. Anatomie 1919. — Oelhafen, Fol. hämat. 1914, Bd. 18, S. 171. — Ogata, Zieglers Beiträge 1912, Bd. 52, S. 1. — Rieß, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 90. — Rosenthal und Falkenheim, Kongreß für innere Medizin 1921. — *Sachs, Hämolsine des Blutserums. (Cytotoxische Sera.) In Kolle-Wassermann, Handbuch der pathog. Mikroorganismen, Bd. 2, 2, S. 793. — Sacerdotti, Arch. d. ital. Biol. 1911, T. 56. Anatomischer Anzeiger 1900, Bd. 17 und 18, Ergänzungsband. Arch. Sc. med. Torino Vol. 35, S. 127—148. — *Schilling, Fol. hämat. 1912, Bd. 14, Hft. 2, S. 155. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 49. Ebenda 1921, Nr. 7 und 30. — *Schridde, Anat. Hefte 1907, Bd. 94, S. 33. — *Werzberg, Fol. hämat. 1910, Bd. 10, Hft. 2, S. 368. — Winogradow, Ebenda Bd. 18, S. 207. — Wright, Virchows Archiv 1906, Bd. 186. Journ. of Morph. 1910, Bd. 21.