XIV.

Beiträge zur Biologie der Lymphozyten¹⁾.

Von

Dr. S. Bergel.

(Hierzu Tafeln VI—VII.)

Die grundlegenden Blutuntersuchungen Ehrlich's hatten zu dem Hauptergebnis geführt, dass die polymorphkernigen neutrophilen granulierten Leukozyten und die einkernigen basophilen ungranulierten Lymphozyten zwei in morphologischer, färberischer und genetischer Beziehung verschiedene Zelltypen darstellen. Wenn diese Lehre auch noch nicht allgemein anerkannt ist, sondern einzelne Autoren alle weissen Blutkörperchen von einem einheitlichen Grundtypus abstammen und direkt ineinander übergehen lassen, so neigt doch die grosse Mehrzahl der Forscher der Ehrlich'schen dualistischen Anschauung zu. Ausser dieser prinzipiellen Meinungsverschiedenheit bietet die meisten Schwierigkeiten die Frage nach der Abgrenzung der Lymphozytengruppe, bzw. der Stellung der sogen. grossen Mononukleären und der Uebergangsformen im System der weissen Blutkörperchen. Einige Autoren stehen auf dem Standpunkt, dass die grossen Einkernigen von den Lymphozyten abstammen, andere glauben sie von dem myeloischen System herleiten zu sollen, und wieder andere halten sie für eine selbständige Zellart. Die Plasmazellen sind wohl allgemein als Lymphozytenabkömmlinge anerkannt. Ein grosses Hindernis für die Klärung dieser Fragen war es, dass man lediglich auf die histologischen und färberischen Zellmerkmale angewiesen war, die natürlich mit der Verfeinerung der Untersuchungsmethoden in gewisser Weise variierten und abweichende Resultate ergaben, während man über die funktionellen Eigenschaften der lymphozytären Gebilde, die doch etwa $\frac{1}{4}$ aller weissen Blutkörperchen ausmachen, und unmöglich ohne Zweck und Bedeutung sein können, nichts wusste. Nachdem ich aber vor einer Reihe von Jahren den Nachweis erbringen konnte, dass die Lymphozyten ein fettspaltendes Ferment enthalten und absondern, erhielt die Ehrlich'sche Lehre von der prinzipiellen Trennung der oben genannten Zelltypen durch den Nachweis auch ihrer funktionellen Verschiedenartigkeit die endgültige Bestätigung und es eröffnete sich die Möglichkeit, schon auf Grund der lipolytischen Funktion der Lymphozyten, vielleicht nicht einmal ihrer einzigen, eine Reihe von ungeklärten

1) Vortrag, gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 23. 7. 1919. — Die Untersuchungen sind z. T. mit den Mitteln ausgeführt, die dem Verfasser von der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Aerzte aus der Adelheid Bleichröder-Stiftung zur Verfügung gestellt wurden.

Fragen der Lösung näherzubringen und ein biologisch-klinisches Verständnis der bei vielen Krankheitszuständen gesetzmässig beobachteten Lymphozytose zu gewinnen. Durch den Nachweis des fettspaltenden Fermentes in den Lymphozyten erhielt z. B. der mehrfach bestätigte Befund seine biologische Begründung, dass bei Zuführung reiner Fettaufnahme die Anzahl der Lymphozyten steigt, und dass diese sowie die Lymphdrüsen bei der Fettverdauung eine Rolle spielen. Die auffallende, aber vielfach gemachte Beobachtung, dass in den letzten Kriegsjahren auch bei anscheinend Gesunden eine Verschiebung des gewohnten Blutbildes zugunsten der Lymphozyten eingetreten ist, erklärt sich meiner Ansicht nach ungezwungen folgendermassen: Infolge der schweren Unterernährung wird das Reservematerial des Körpers, insbesondere das eigene Körperfett angegriffen und abgebaut. Es ist eine schon früher experimentell und klinisch erwiesene Tatsache, dass während eines Inanitionszustandes eine starke Fettvermehrung im Blut gefunden wird. Als Reaktion dagegen muss auch die fettspaltende Wirkung des Blutes eine stärkere werden, um zu ermöglichen, dass das mobilisierte Körperfett den gesteigerten Anforderungen entsprechend gespalten wird. Daher die reaktive starke Vermehrung der lipolytischen Lymphozyten. Ein im übrigen schon in der Friedenszeit bekannter klinischer Befund, dass im Hungerzustand eine Vermehrung der Lymphozyten und erhöhte Fettspaltung im Blut stattfindet. Auf die vielfachen Beziehungen der Lymphozytose zur Fettspaltung und Bakteriolyse habe ich schon früher hingewiesen. Gerade bei denjenigen Erkrankungen nämlich, deren Erreger fettartig sind, besonders bei Tuberkulose, Lepra und Lues, wird eine lokale und allgemeine Lymphozytose beobachtet, die ich als eine Reaktionserscheinung gegen die lipoiden Krankheitsstoffe auffasse. Ich konnte im einzelnen nachweisen, dass nach Injektionen von Oelen oder Lezithin in die Brust- oder Bauchhöhle von Tieren Exsudate erzeugt werden, die ungemein reich an Lymphozyten sind, die eine Lipase enthalten, die emulgierten Tröpfchen in ihren Zelleib aufnehmen und dort verdauen, bzw. in Lymphdrüsen und Milz weiterführen; ich habe ferner im Kaiser Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie in Dahlem festgestellt, dass auf die intraperitoneale Injektion von roten Blutkörperchen, die eine Lipoidhülle besitzen, gerade die lipolytischen einkernigen weissen Blutkörperchen in Reaktion treten, dass sie es sind, welche die Erythrozyten aufnehmen, um ihren Zelleib agglutinieren und schliesslich ihre Hülle lösen. Es ergab sich, dass bei der Hämolyse der Ambozeptor von dem Lymphozytenferment gebildet wird, das sich nach mehrfacher Vorbehandlung spezifisch gegen das Lipoid der homologen Blutkörperchenart einstellt. In dem gleichen Institut habe ich den Nachweis führen können, dass nach intraperitonealer Injektion von Tuberkelbazillen besonders bei tuberkuloseresistenten Tieren, z. B. weissen Mäusen, die Tuberkelbazillen von den Lymphozyten aufgenommen und in ihrem Zelleibe, nach mehrfacher Vorbehandlung nicht bloss schneller, sondern auch ausserhalb desselben in der Peritonealflüssigkeit, ihrer Fetthülle entkleidet werden, und dadurch in die nur nach der modifizierten Gram'schen Methode färbbare Much'sche granuläre Form übergehen. Dieselben Fähigkeiten besitzen bzw. gewinnen auch die Lymphdrüsen. Die Lympho-

zyten erwiesen sich vermöge ihres lipolytischen Fermentes als eine spezifische Waffe gegen die Fettsubstanz der Tuberkelbazillen. Ähnlich wie bei der Tuberkulose liegen die Verhältnisse bei der Lepra. Im höchsten Grad bemerkenswert sind weiterhin die vielfachen Beziehungen, die zwischen lipoidhaltigem Lueserreger, Lymphozytose, Lymphdrüenschwellung, Fettspaltung und Wassermann'scher Reaktion bestehen, auf die ich jetzt nicht näher eingehen kann. Es ist ein allgemeines biologisches Gesetz, das durch noch viele andere anatomische, klinische und experimentelle Befunde gestützt ist, dass Substanzen, Krankheitserreger fett- bzw. lipoidartigen Charakters die Lymphozyten chemotaktisch anlocken, dass auf fetthaltige Antigene die Lymphozyten als Antikörperbildner reagieren, die das Antigen abbauen, zerstören. Die Lymphozyten besitzen eben einen Rezeptorenapparat, der auf Fette eingestellt ist. Die alte Anschauung, dass akute Infektionen mit Leukozytose, chronische mit Lymphozytose einhergehen, muss zugunsten der tieferen Erkenntnis fallen gelassen werden. In der Tat gelingt es auch, wie gesagt, künstlich durch intraperitoneale bzw. intrapleurale Injektionen von Fetten oder Lipiden elektiv eine starke, fast ausschliessliche Lymphozytenansammlung zu erzeugen. Wohl haben einige Autoren darüber berichtet, dass nach Injektionen gewisser Substanzen ein lymphozytenreiches Exsudat zustande kommt, z. B. Wolff-Eisner und v. Torday usw., ebenso hat u. a. Wolff-Eisner die aktive Emigrationsfähigkeit der Lymphozyten als Ausdruck einer Chemotaxis vermutet, aber das gesetzmässige Auftreten einer Lymphozytose nach Einverleibung von Substanzen bestimmter chemischer Konstitution und die biologische Bedeutung dieser Lymphozytose, sowie der exakte Nachweis der elektiven Chemotaxis ist bisher nicht erbracht worden, und konnte erst nach der Erkenntnis der lipolytischen Funktion der Lymphozyten aufgedeckt werden.

Bei meinen Untersuchungen der Beziehungen zwischen der Einführung von fett- und lipoidartigen Substanzen und dem Auftreten von lymphozytären Elementen in den Exsudaten konnte ich ferner bemerkenswerte gesetzmässige morphologische Veränderungen feststellen, die sich sowohl am Kerne wie am Protoplasma der lymphozytären Zellen abspielen, und die infolge eindeutiger objektiver Befunde eine Klärung mancher ungelöster Fragen herbeizuführen imstande sind. Bei der systematischen Beobachtung des morphologischen und färbereichen Verhaltens der Exsudatzellen vor der Aufnahme der emulgierten Fetttropfchen und in den verschiedenen Phasen des Aufnahme- und Verdauungsprozesses innerhalb dieser Zellen konnten bisher unbekannte, aber charakteristische und stets in gleicher Weise sich wiederholende Veränderungen an den einzelnen Bestandteilen der Zellelemente wahrgenommen werden, die typisch waren für das jeweilige Funktionsstadium der Zelle, einerseits für den Zustand der Ruhe und andererseits für die verschiedenen Phasen der Zelltätigkeit. Sie erinnern, abgesehen von einzelnen neuen Befunden, prinzipiell an ähnliche Erscheinungen, die bei manchen sezernierenden Organzellen festgestellt sind. Heidenhain hatte beobachtet, dass in den Speicheldrüsenzellen usw.

die Kerne im Zustande der Ruhe und der angestrengten Arbeit wesentliche Verschiedenheiten aufweisen; starke Veränderungen des Zellkernes sind auch in sezernierenden Zellen von insektenfressenden Pflanzen festgestellt worden. Ferner sind Kernveränderungen infolge von Ermüdungserscheinungen an den Ganglienzellen verschiedener Tiere besonders von Mann gefunden worden. Auf die Arbeiten Haberland's bezüglich Gestaltsveränderungen des Kerns bei Pflanzen-, bzw. Korschelt's, Hertwig's bei Tierzellen sei hier nur hingewiesen.

Als Versuchstiere für meine Experimente wurden besonders Meerschweinchen und Kaninchen benutzt. Injiziert wurde Mandelöl, Knochenöl, Lezithin in Emulsion und meist 10 proz. Lezithin in ölicher Lösung, sowohl in die Brust- wie in die Bauchhöhle; Meerschweinchen erhielten z. B. 1 g intrapleurale und 2 g intraperitoneale. Das Exsudat wurde alsdann in gewissen Zwischenräumen mittels Glaskapillaren entnommen, und vor allem auf seinen Zellgehalt sowie auf das morphologische und färberische Verhalten der einzelnen Zellteile bei der Aufnahme und in den verschiedenen Stadien während der Verarbeitung der Fette geachtet. In der lebenden Zelle, wenn sie mit Fetttröpfchen angefüllt ist, ist es nicht gut möglich, feinere Veränderungen der Kernstruktur und besonders ihre Identifizierung mit den lymphozytären Elementen nachzuweisen, sondern man ist auf die Färbung des fixierten Präparates angewiesen.

Gefärbt wurde zur Kontrolle nach verschiedenen Methoden, mit Hämatoxylin-Eosin, Triazid, mit dem Pappenheim'schen Gemisch Methylgrün-Pyronin, nach May-Grünwald, aber allermeist wurde die Giemsa-Färbung benutzt, die sich am besten bewährte und auch die schönsten Bilder lieferte. Ausserdem wurden zum Zwecke des Studiums der Genese der Exsudatzellen die Auflagerungen, die sich nach den Injektionen von Lezithin in ölicher Lösung auf den serösen Häuten besonders der Brusthöhle bildeten, sowie das Netz, die Milz und die Leber histologisch untersucht. Die Befunde waren im einzelnen folgende: 4—5 Stunden nach der Injektion ist der Zellgehalt sehr gering, das Fett zu einem Teile emulgiert. Nach 10—12 Stunden trifft man eine grössere Anzahl von polymorphkernigen Leukozyten neben einer relativ schon beträchtlichen Menge von einkernigen ungranulierten basophilen Lymphozyten (Taf. VI, Abb. 1). Letztere haben noch meist die gewöhnliche Form der kleinen Lymphozyten mit grossem, fast ganz rundem Kern und schmalem Protoplasmasaum; daneben findet man vereinzelt Typen mit ganz leicht eingebuchtetem Kern. Nach 24 Stunden sind die Polymorphkernigen auch noch in gewisser Zahl vorhanden, aber die Lymphozyten sind schon absolut deutlich vermehrt; man findet bereits eine gewisse Anzahl von Lymphozyten, deren Kern etwas gekrümmt ist, an einer Seite eine etwas tiefere Einbuchtung zeigt, und die einen etwas breiteren Protoplasmasaum besitzen. Einige Lymphozyten haben bereits 1—2 Fetttröpfchen in das Protoplasma aufgenommen (Taf. VI, Abb. 2); an dieser Stelle pflegt dann gewöhnlich der Zelleib etwas ausgebuchtet zu erscheinen. Häufig sieht man, was besonders interessant und auch an den Bildern deutlich zu erkennen ist, ausgesprochene pseudopodienartige Fortsätze selbst an kleineren und mittleren Lymphozyten, in deren peripheren Teilen phago-

zytierte Fetttröpfchen sich befinden (Taf. VI, Abb. 3). Nach 1½ bis 2 Tagen ist die Anzahl der Polymorphkernigen sehr zurückgegangen, die einkernigen ungranulierten Basophilen haben sich weiter beträchtlich vermehrt, es findet eine starke Phagozytose von Fetttröpfchen häufig mittels Pseudopodien, und zwar lediglich durch diese Zellen statt, während die Polymorphkernigen das Fett in ihren Körper nicht oder nur ganz ausnahmsweise einmal aufnehmen. An den lymphozytären Elementen beobachtet man nun gerade in diesem Stadium gesteigerter Funktion ausserdem Veränderungen des ursprünglich runden Kernes, man sieht ihn eine ovale, abgeplattete Gestalt annehmen, die weiterhin eine stärkere Krümmung bis zuweilen zur Nierenform aufweist, man findet eine, selten auch zwei etwas tiefere Einbuchtungen, und häufig war die Beobachtung, dass die Fetttröpfchen, wie wir das auch in den Photogrammen sehen, in der Konkavität des manchmal bis zur Hufeisenform gekrümmten Kernes lagen, von ihm wie umklammert waren (Taf. VI, Abb. 4 u. 5). Die morphologische und tinktorielle Ähnlichkeit dieser Zellen mit grossen Einkernigen und Uebergangsformen ist sehr stark. Daneben waren auch noch typische kleine und mittlere Lymphozyten mit rundem Kern und wenig Protoplasma in grösserer Anzahl vorhanden. Aber selbst bei stärkerer Einkerbung und Krümmung war der Kern der Einkernigen immer auffallend dick, plump und grobbalkig, niemals durch dünne Verbindungsfäden getrennt und, abgesehen von den differenten färberischen Merkmalen des Protoplasmas, von den polymorphen Zellen sofort zu unterscheiden. Das Protoplasma hatte an Menge beträchtlich zugenommen, die Zellen waren daher meist viel grösser. Oefter fand man in dem Exsudat Gebilde, die abgestossenen Endothelzellen ähnlich sahen, und die zuweilen leichte Veränderungen ihrer Zellkonturen aufwiesen. Nach 3—4 Tagen war ungefähr der gleiche morphologische Befund zu erheben. Polymorphkernige Zellen waren nur vereinzelt zu sehen, an der Aufnahme der Fetttröpfchen waren sie nicht oder nur ganz ausnahmsweise beteiligt, dagegen waren in den massenhaft vorhandenen lymphozytären Elementen viele Fetttröpfchen phagozytiert. Neben Zellen vom Typus der grossen Lymphozyten, die bei grossem Protoplasmaleib einen mehr rundlichen, oft exzentrisch gelagerten Kern besassen, sah man eine grosse Anzahl von ungranulierten basophilen einkernigen Zellen mit gekrümmtem, an einer, höchstens zwei Stellen eingebuchtetem, aber immer grobbalkigem, plumpem Kern, ihr Protoplasmaleib war ziemlich umfangreich, Typen vom Charakter der grossen Mononukleären und der Uebergangsformen. Zellteilungserscheinungen wurden oft beobachtet, manche Zellen hatten zwei meist ganz runde oder etwas ovale Kerne. Zuweilen konnte wahrgenommen werden, dass nicht bloss das Protoplasma die Fetttröpfchen aufnahm, sondern dass auch der Kern im gefärbten Präparat von hellen, durchsichtigen Stellen wie durchlöchert war. Die Phagozytose pflegt schliesslich so stark zu werden, dass ein grosser Teil der lymphozytären Elemente mit Fetttröpfchen vollgepfropft ist, und in diesem Zustande ist oft der Kern in abgeplatteter und stark gekrümmter Form exzentrisch, oft ganz am Rande der Zelle gelagert, ähnlich den sogenannten Fettzellen

(Taf. VI, Abb. 6). Sehr häufig beobachtet man, wie auch unsere Bilder zeigen, dass um grössere Fetttropfen kranz- oder vielmehr kugelförmig lymphozytäre Elemente, einkernige ungranulierte basophile Zellen gelagert sind, die oft breitleibig aufsitzend, oft mit kürzeren oder längeren Fortsätzen sich der Tropfenoberfläche eng anschmiegend, an ihrer unteren Begrenzung deutlich die Form eines Hohlkugelabschnittes zeigen, und in ihrem Protoplasma mehr oder weniger fein verteilte Fetttröpfchen enthalten (Taf. VI u. VII, Abb. 7—11). Bei diesen oft starken Formveränderungen der ganzen Zelle, des Kernes und Protoplasmas, spielen ausser den aktiven, durch die Funktion bedingten Faktoren auch rein mechanische, durch den gegenseitigen Druck der vielen um die Tropfenoberfläche gelagerten Elemente eine Rolle. Man hat direkt den Eindruck, dass die lymphozytären Zellen mit ihren Fortsätzen sich an die Fetttropfen fest ansaugen und einzelne Teilchen in ihren Körper aufnehmen. Auch Zellen mit mehreren Kernen, riesenzellenähnliche Gebilde werden nicht selten gefunden. Nach 5 Tagen besteht das Exsudat fast ausschliesslich aus einkernigen ungranulierten basophilen Zellen, meist vom Typus der grossen Lymphozyten, aber auch kleine Lymphozyten sind in gewisser Anzahl vorhanden; polymorphkernige Leukozyten sind nur ganz vereinzelt zu sehen. Bei geringer Menge injizierten Oeles fängt der Tröpfchengehalt des Zellkörpers um diese Zeit bereits an abzunehmen, die stark eingebuchteten und gekrümmten Kernformen bilden sich zurück, werden viel weniger häufig sichtbar, der Kern zeigt wieder eine mehr ovale, der rundlichen sich nähernde Gestalt, liegt aber noch öfter exzentrisch. Am 6. und 7. Tage (Taf. VII, Abb. 12) sind in dem Exsudat gleichfalls fast ausnahmslos lymphozytäre Zellen von meist grossem, aber jetzt schon in ziemlicher Menge auch wieder von kleinem Typus. Das Protoplasma ist häufig schon leer oder enthält nur noch wenig Fetttröpfchen, ist aber meist noch ziemlich breit, der Kern zeigt nur an verhältnismässig wenig Exemplaren eine leicht gekrümmte Form, grössere Einbuchtungen oder stärkere Krümmungen sind gar nicht mehr zu sehen, häufig hat er schon eine runde oder fast runde Gestalt und liegt manchmal noch exzentrisch, oft auch schon in der Mitte. Nach etwa 8—9 Tagen (Taf. VII, Abb. 13) zeigt der Charakter des Exsudates noch weitere Veränderungen, indem jetzt wieder, wie zu Anfang, der Typus der Lymphozyten mit rundem oder fast rundem Kern und kleinem ungranuliertem basophilem Protoplasma überwiegt, neben Zellen vom grossen Lymphozytentypus, Fetttröpfchen sind fast ganz aus den Zellen verschwunden. Dass man öfter degenerierte oder in Degeneration befindliche Zellen findet, ist begreiflich. Auf der Höhe der Tätigkeit erscheint die Färbbarkeit der ganzen Zelle, sowohl des Kernes wie des Protoplasmas, bei gewissen Färbemethoden manchmal etwas weniger intensiv, als im Zustande der Ruhe; die Unterschiede sind aber, wenn überhaupt, nicht wesentlich. Ferner konnte beobachtet werden, dass die Zellen bei sehr gesteigerter Funktion eine leichtere Verletzlichkeit ihres Körpers aufwiesen, so dass sie bei Zerrungen, Quetschungen hin und wieder Zerfallerscheinungen zeigten; bei der Technik der Ausstrichpräparate muss hierauf Rücksicht genommen werden. Aber

selbst bei degenerierten, in Zerfall begriffenen Zellen war noch der Unterschied zwischen einkernigen und polymorphkernigen gewöhnlich deutlich wahrzunehmen, auch hier sind die Kernfragmente bei den ersteren viel breiter, plumper, massiger als bei den polymorphen.

Die Tatsache, dass man imstande ist, durch Injektionen von Substanzen bestimmter chemischer Konstitution, von Fetten und Lipoiden in die Brust- und Bauchhöhle von Tieren chemotaktisch lymphozytäre Exsudate zu erzeugen, während die polymorphkernigen Leukozyten, die nach Injektion eiweissartiger Substanzen in Massen auftreten, hier nur in verschwindender Minderheit und auch nur zuerst für kurze Zeit vorhanden sind, dass ferner elektiv gerade nur diese lymphozytären Elemente die Fetttropfen, oft durch pseudopodienartige Fortsätze, phagozytieren und in ihrem Körperinnern verdauen, kann als ein weiterer Beweis gelten für das klinisch und anatomisch begründete Gesetz, dass auf Antigene fettartigen Charakters die Lymphozyten reagieren. Inwieweit hier ausserdem noch physikalisch-chemische Momente, Aenderungen der Oberflächenspannung u. dgl. mitspielen, soll späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Infolge der Möglichkeit, in einer immerhin geschlossenen Körperhöhle bestimmte Zellgruppen auf chemotaktisch auf sie abgestimmte Substanzen einwirken zu lassen, liessen sich durch systematische Untersuchungen dieser Zellen während der verschiedenen Phasen ihrer Tätigkeit ausser den pseudopodienartigen Fortsätzen bestimmte Veränderungen der Zellbestandteile feststellen. Man konnte beobachten, dass dem jeweiligen Zustande der Ruhe und Tätigkeit eine verschiedene morphologische Beschaffenheit des Zellkerns und des Protoplasmas dieser Zellen entspricht, dass gesetzmässig eine funktionelle Zustandsänderung auch mit einer morphologischen Veränderung des Zellkörpers einhergeht. Es konnte aber andererseits auch festgestellt werden, dass zwar eine Wandlungsfähigkeit des Kernes und des Protoplasmas je nach dem Funktionszustande innerhalb gewisser Grenzen möglich ist, dass aber trotzdem die Lymphozyten stets ihren spezifischen lymphozytären Charakter beibehalten, dass sie niemals in polymorphkernige, granuläre, neutrophile Zellen übergehen, sondern dass tatsächlich die Lymphozyten in anatomischer und auch in funktioneller Beziehung ein vollkommen verschiedener Typus sind gegenüber den Leukozyten; innerhalb der Gruppe der Lymphozyten bilden aber die kleinen und grossen Formen mit rundem, gebogenem und eingekerbtem, zentral oder exzentrisch gelegenen Kern, also auch die den grossen Mononukleären und Uebergangsformen ähnlichen Zellen biologisch eine zusammengehörige Einheit, deren in einer gewissen Breite vorhandene morphologische Verschiedenheit an Kern und Protoplasma nur durch den jeweiligen Funktionszustand bedingt ist und infolgedessen kein trennendes Merkmal innerhalb der grossen Gruppe der einkernigen ungranulierten basophilen Zellen darstellt. Die Frage der prinzipiellen Trennung der Lymphozyten von den Leukozyten erscheint nunmehr endgültig gelöst, die der Bewegungsfähigkeit, der Pseudopodienbildung, der phagozytären Eigenschaften auch der kleinen

Lymphozyten im positiven Sinne entschieden. Die Untersuchungsergebnisse lassen auch den Schluss zu, dass die grossen Mononukleären und sogen. Uebergangsformen, die ein ungranuliertes basophiles Protoplasma besitzen, biologisch zur Lymphozytengruppe zu rechnen sind.

Man könnte vielleicht den Einwurf erheben, dass es sich bei den geschilderten Beobachtungen in Wirklichkeit gar nicht um gesetzmässige morphologische Veränderungen handelt, die durch den Funktionszustand der Zellen bedingt sind, sondern dass vielleicht beginnende Degenerationserscheinungen am Kern und am Protoplasma vorliegen. Gegen diese Auffassung spricht aber, abgesehen von dem Aussehen und der Färbbarkeit der Zellen vor allem der Umstand, dass man innerhalb der Körperhöhle einen zyklischen Ablauf der Zellveränderungen, wenn auch nicht an dem gleichen Zellindividuum, so doch an den Zellgruppen beobachten kann, und zwar von ihrer ursprünglichen Ruhegestalt mit dem runden Kern und dem schmalen Protoplasma, übergehend in den Zustand der Tätigkeit mit den beschriebenen Kern- und Protoplasmaveränderungen, und zurückkehrend zur Ausgangsform, dem runden Kern und dem schmalen Protoplasma, dass also auf die beschriebenen Veränderungen nicht der definitive Zerfall der Zellen, sondern vielmehr eine Rückkehr zur Norm, zum Ruhestadium folgt. Ebensowenig haben die beschriebenen Veränderungen etwas mit beginnenden Zellteilungen zu tun, die ja ein ganz anderes Aussehen darbieten; auch die Jugend oder das Alter der Zellen allein kann bei diesen Beobachtungen wohl kaum in Betracht kommen, da erstens die zeitlichen Differenzen verhältnismässig sehr gering sind, und vor allem aus den eben angegebenen Gründen eine alte Zelle wieder in ihren Jugendzustand zurückkehren müsste. Ebensowenig kann man bloss von reifen und unreifen Zellen sprechen. Man könnte ferner daran denken, dass die Kernveränderungen passiv und rein mechanisch durch Verdrängung infolge der aufgenommenen Fetttropfen hervorgerufen seien, allein es ist nicht gut anzunehmen, dass die Konsistenz des Kerns eine so geringe sei, dass sie den Fetttropfen nachgibt, zumal man beobachten kann, dass besonders im Beginn der Tätigkeit Zellen starke Krümmungen des Kernes aufweisen, und nur ein oder wenige kleine Fetttropfen, räumlich vom Kern entfernt, in ihrem Körper haben. Am ehesten wäre diese sehr geringe Möglichkeit noch bei prall gefüllten Zellen zu erwägen.

Viele klinischen Befunde lassen sich nun durch diese Beobachtungen ungezwungen erklären, da gerade bei solchen Krankheitszuständen, die im übrigen mit einer Lymphozytose einhergehen, derartig veränderte Lymphozyten gefunden und als „pathologische Lymphozyten“, als sogenannte Riederformen bezeichnet werden; sie entsprechen höchstwahrscheinlich den von mir geschilderten, durch die gesteigerte Funktion bedingten Veränderungen der Lymphozyten, mit denen sie morphologisch identisch sind. Es erscheint daher richtiger, biologisch nicht von dem Auftreten „pathologischer Lymphozytenformen“ bei gewissen Erkrankungen zu sprechen, sondern die Auffassung hat mehr Wahrscheinlichkeit für sich und erleichtert auch das klinische Verständnis, dass bei diesen Er-

krankungen lymphozytäre Elemente in Aktion bzw. in Reaktion treten, die während und infolge ihrer gesteigerten funktionellen Inanspruchnahme eine von der normalen Ruhegestalt abweichende Form annehmen; die Zellen an sich sind nicht pathologisch, sondern pathognomonisch für ein Stadium erhöhter Tätigkeit. Man wird also klinisch nicht bloss die Anzahl der Lymphozyten, ihre Vermehrung oder Verminderung berücksichtigen müssen, sondern auch ihre morphologische Beschaffenheit als Ausdruck ihres Funktionszustandes in Betracht zu ziehen haben. Aehnliche Befunde von Kernveränderung und Protoplasma-vergrösserung während der gesteigerten Funktionsausübung der Lymphozyten habe ich auch bei meinen Hämagglutinations- und Hämolysestudien, und bei dem Abbau der Fetthüllen der Tuberkelbazillen durch diese Zellen beobachtet¹⁾.

Für die Anschauung, dass die grossen Mononukleären und Uebergangsformen sich z. T. wenigstens aus den Lymphozyten entwickeln, mit ihnen in einer Wechselbeziehung stehen und nur den morphologischen Ausdruck eines bestimmten Stadiums gesteigerter funktioneller Tätigkeit darstellen, spricht ausser den experimentellen Untersuchungen auch eine grosse Anzahl klinischer Befunde; freilich fehlt es auch hier nicht an Einwänden. — Grosse Einkernige und Uebergangsformen werden meist in gewissen Stadien besonders derjenigen Krankheiten beobachtet, die erfahrungsgemäss mit einer Vermehrung der Lymphozyten einhergehen, z. B. bei den akuten Formen der lymphatischen Leukämie, bei den aleukämischen Lymphadenosen, häufig bei Basedow, bei der Syphilis, bei der Tuberkulose, bei Malaria, Röteln, Variola, Parotitis epidemica usw. Ein Parallelismus von Lymphozytose und Vermehrung der grossen Einkernigen besteht auch bei der Anwendung sogen. automonotroper Mittel, Pilocarpin, Pituitrin, Cholin, wo die gleichzeitige Vermehrung der Lymphozyten und Mononukleären für eine chemotaktisch gleichsinnige Beeinflussung spricht, wie das auch Falta, Bertelli und Schweeger glauben. Auch bei der Fettverdauung sind neben den Lymphozyten meist die Uebergangsformen vermehrt. Wenn die Angaben verschiedener Autoren über die Beziehungen von Lymphozytose zur Vermehrung der Einkernigen und Uebergangsformen z. T. differente sind, so mag sich das vielleicht daraus erklären, dass die Untersuchungen während verschiedener Funktionsstadien gemacht wurden, und dass nicht immer gleichzeitig eine absolute Vermehrung sowohl der Lymphozyten im hergebrachten Sinne und der grossen Einkernigen und Uebergangsformen vorzuliegen braucht, sondern es ist sehr wohl denkbar, dass in einem gewissen Krankheitsstadium die in Wirklichkeit vermehrten Zellen des lymphatischen Systems zum kleinen Teil sich noch in Ruhe befinden, also als kleine typische Lymphozyten erscheinen, zum grösseren Teile aber in gesteigerter Tätigkeit sind, also als Mononukleäre und Uebergangsformen morphologisch sich präsentieren; in diesem Fall wird eine Mononukleose bzw. starke Vermehrung der Uebergangsformen einhergehen können mit einer Verminderung der

1) Zeitschr. f. Tuberk. 1914. Bd. 22. H. 4. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 106.

Lymphozyten im hergebrachten Sinne bei in Wirklichkeit gleichsinniger Beeinflussung der lymphatischen Elemente. Im übrigen ist oft eine Grenze gar nicht zu ziehen, da man bei manchen Bildern nicht mit Bestimmtheit sagen kann, was ein grosser Lymphozyt und was eine Mononukleäre ist. Schon gewisse, unter physiologischen Verhältnissen erhobene Befunde finden in den geschilderten Untersuchungsergebnissen ihre Erklärung. Köllicker, später Virchow und weiterhin v. Ebner haben festgestellt, dass in den ersten Chylusgefässen sehr viele Lymphozyten gesehen werden mit eingebuchtetem, hufeisenförmig gekrümmtem Kern. Das spricht nun nicht, wie z. B. Grawitz meint, dafür, dass hier Uebergänge von Lymphozyten zu Leukozyten stattfinden, sondern erklärt sich wohl dadurch, dass in den ersten Chylusgefässen, wo sehr viele Fetttröpfchen vorhanden sind, die Lymphozyten in einem Zustand sehr gesteigerter Tätigkeit sich befinden und infolgedessen die veränderte Kernkonfiguration aufweisen. Im weiteren Verlaufe nimmt einerseits, wie ebenfalls festgestellt ist, die Zahl der Fetttröpfchen sehr ab, und die Lymphe des Ductus thoracicus zeigt daher z. T. bereits im Ruhestadium sich befindende Lymphozyten, also die kleinen Formen mit rundem Kern und schmalem Protoplasmasaum, und nur viel weniger sogen. Uebergangsformen. Es ist im übrigen interessant, dass auch in den Darmepithelzellen, in denen nach unseren heutigen Kenntnissen die Rückverwandlung der resorbierten wasserlöslichen Fettbestandteile in Neutralfett stattfindet, von Asher bestimmte morphologische Unterschiede während des Hungerns und nach Fütterung gefunden wurden, was auf eine aktive Tätigkeit dieser Zellen bei der Resorption bzw. Verdauung schliessen lässt.

Um einen Einblick in die Entstehung der Exsudatzellen zu gewinnen, habe ich die Auflagerungen, die sich besonders nach den intrapleurale Injektionen von Lezithin in ölicher Lösung auf der Serosa bildeten, sowie das Netz, Milz und Leber histologisch untersucht. Die Befunde erscheinen um so bemerkenswerter, als es sich bei den Auflagerungen um ein Untersuchungsobjekt handelt, das die in Betracht kommenden Bestandteile fast isoliert enthält, also eine eindeutiger Beobachtung zulässt. Ich konnte ebenfalls das, was auch andere Autoren schon beschrieben haben (Widal, Orth, Schridde, Hirschfeld, Schwarz u. a.), feststellen, dass die Lymphozyten nicht, wie Ehrlich annahm, nur passiv ausgeschwemmt werden, sondern aktiv aus den Gefässen in die Gewebe auswandern; ich konnte Lymphozyten in der zufällig abgehobenen Gefässwand steckend nachweisen (Taf. VII, Abb. 14). Ich konnte ferner in dem freien Exsudat feststellen, dass sie Protoplasmafortsätze ausstrecken, kürzere und längere, schmalere und breitere, mit denen sie Fetttröpfchen phagozytieren, dass sie sich mit einem grösseren oder kleineren Teil ihres Zelleibes eng der Form grösserer Fetttröpfchen anschmiegen, also sich aktiv bewegen und Lokomotionsfähigkeit besitzen. Nach den Injektionen von Lezithin in ölicher Lösung treten aus den in die Beläge hineingewachsenen jungen Gefässen und aus den Gefässen des Netzes unvergleichlich viel mehr einkernige Lymphozyten als polymorphkernige Leukozyten aus, weil Fette eben eine elektive Anlockungsfähigkeit für die Lymphozyten

besitzen; es ist also zum mindesten ein sehr grosser Teil der einkernigen Exsudatzellen hämatogenen Ursprungs. Ich konnte aber neben einem oft massenhaften Auswandern von einkernigen weissen Blutkörperchen aus den Gefässen und einer haufenweisen Umlagerung der Gefässe mit diesen Zellen (Taf. VII, Abb. 15) beobachten, dass Adventitiazellen zu einem Teil noch an der Gefässwand hingen, zu einem Teil von ihr losgelöst waren (Taf. VII, Abb. 16); es lässt sich allerdings nicht immer ausschliessen, dass diese Zellen sich nicht umgekehrt den Gefässwänden anlegen. Diese ursprünglichen Adventitiazellen sieht man dann auch in einiger Entfernung von den Gefässen in beträchtlicher Anzahl und in veränderter Gestalt wieder, sie haben ein mehr gequollenes Aussehen, eine fast rundliche Form mit vakuolärem Protoplasma und weniger intensiv färbbarem Kern, und besitzen phagozytäre Eigenschaften. Sie unterscheiden sich zunächst deutlich von den einkernigen weissen Blutkörperchen, die z. T. in dem Gefässraum vorhanden sind, z. T. direkt in der Gefässwand stecken, teils ausserhalb der Gefässe näher oder ferner dem Gefässrohr in grösseren Mengen liegen, dadurch, dass letztere vorerst einen kreisrunden, sehr stark färbbaren Kern und einen kleineren, ganz gleichmässig gefärbten Protoplasmaleib besitzen. In etwas weiterer Entfernung von den Gefässen haben aber auch diese Lymphozyten ihre Gestalt verändert, der Kern bleibt zwar zunächst noch der gleiche, er liegt aber öfter etwas exzentrisch, und schon jetzt sieht man manchmal in dem noch kleinen Lymphozytenleibe Fetttröpfchen eingelagert, wobei öfter eine Abplattung bzw. leichte Krümmung des Kernes beobachtet wird, später wird der Protoplasmasaum breiter. Also auch die kleinen Lymphozyten haben, was geleugnet wurde, was wir aber auch in den Exsudaten selbst häufig konstatieren konnten, amöboide Beweglichkeit und phagozytäre Fähigkeiten. Da die Emigration aus den Gefässen eine fast ausschliesslich lymphozytäre ist, während innerhalb derselben Gefässe sehr viele polymorphkernige Zellen liegen, die nicht auswandern (Taf. VI, Abb. 17 u. 18), so ist dadurch meines Wissens zum ersten Male die chemotaktische elektive Einwirkung der injizierten Substanz gerade auf die lymphozytären Elemente eindeutig und zwingend erwiesen. In dem Exsudat selbst sieht man ferner Zellen, die teils ohne weiteres als abgestossene Endothelien zu erkennen sind, teils gewisse Aenderungen ihrer äusseren Begrenzungsfläche erlitten haben, die sie den lymphozytären Elementen zwar ähnlicher machen, aber doch meist eine Unterscheidung zulassen.

Kurz zusammengefasst sind die wesentlichsten Resultate der Untersuchungen, dass die Fette und Lipide eine elektive chemotaktische Anziehung auf die auch innerhalb der Gefässe befindlichen lymphozytären Elemente ausüben, dass nur diese und nicht die Leukozyten auswandern und die Fetttröpfchen in ihren Körper aufnehmen und verarbeiten, bzw. z. T. in die Lymphdrüsen und Milz weiterführen, dass die Lymphozyten die Fähigkeit besitzen, aktiv aus den Gefässen zu wandern, Protoplasmafortsätze auszustrecken, mit denen sie die Tröpfchen erfassen, sich grösseren kugelförmigen Fetttropfen mit einem Teile ihres Zellkörpers

dicht anzulagern, dass sie also amöboide Beweglichkeit und Ortsbewegungen haben, dass auch schon die kleinen lymphozytären Formen Fetten gegenüber phagozytäre Eigenschaften besitzen, und dass bei der Aufnahme und Verarbeitung dieser Fettstoffe in dem Zelleib gesetzmässige Veränderungen an dem Zellkern und an dem Protoplasma während der einzelnen Stadien des Funktionsvorganges festzustellen sind. Diese Veränderungen, Abplattungen, Krümmungen, Einkerbungen, exzentrische Lage des Kerns, Grösserwerden des Protoplasmas bei der Tätigkeit und Rückkehr zur runden Form des Kerns mit geringem Protoplasma in der Ruhe spielen sich indessen nur innerhalb einer gewissen Breite ab, stets behalten die Lymphozyten ihre sonstigen charakteristischen Hauptmerkmale bei und niemals finden Uebergänge des lymphozytären Typus in den des leukozytären statt. Die Gruppe der Lymphozyten ist weiter zu fassen, als Ehrlich es getan hat; auch die mononukleären Zellen und die Uebergangsformen, die charakterisiert sind durch einen zwar gekrümmten und etwas eingebuchteten, aber niemals polymorphen Kern und durch ein ungranuliertes basophiles Protoplasma, sind funktionell zur Gruppe der lymphozytären Elemente zu rechnen, da man feststellen kann, dass Zellformen mit derartigen morphologischen Kennzeichen sich aus bzw. zu typischen Lymphozyten umbilden können. Der grösste Teil der Exsudatzellen nach Oel- bzw. Lipoidinjektionen ist hämatogenen Ursprungs, ein Teil stammt von Adventitiazellen ab, und nur ein geringer Teil ist endothelialer Herkunft. Die bei gewissen Erkrankungen regelmässig gefundene Vermehrung der grossen Einkernigen und der Uebergangsformen gleichzeitig mit oder auch ohne Lymphozytose kommt durch die gesteigerte funktionelle Inanspruchnahme und dadurch bedingte Gestaltsveränderung der Lymphozyten zustande. Die klinische Bedeutung der Lymphozytose als Abwehrreaktion des Organismus gegenüber Krankheitserregern fettartigen Charakters ist durch den Befund des fettspaltenden Fermentes in den Lymphozyten biologisch verständlich geworden und gewinnt noch durch den Nachweis der amöboiden Beweglichkeit, der elektiven Emigrationsfähigkeit, der phagozytären Eigenschaften und der durch die Funktion bedingten morphologischen Veränderungen der Lymphozyten an Sicherheit.

Es wäre zweckmässig, wenn neben der allzu einseitigen morphologischen Betrachtung des Blutbildes eine mehr klinisch-biologische, funktionelle Auffassung Platz greifen würde, da wir dartun konnten, dass die morphologischen Veränderungen in einer gewissen Breite nur der äussere Ausdruck für das innere Geschehen in der Zelle sind, dessen Wesen wir zu ergründen suchen. Die morphologischen Einzeluntersuchungen, so wertvoll sie an sich auch sein mögen, dürfen nicht ausschliesslicher Selbstzweck, sondern nur Mittel zum Zweck der Erkenntnis der inneren Vorgänge eines Lebensprozesses sein.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17.

Fig. 18.