

Die Speicherung saurer Vitalfarbstoffe in den Zellen mit Beziehung auf die Probleme der Phagoeytose und der Zellpermeabilität.

Von
J. de Haan.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Groningen, Holland.)

(Eingegangen am 12. Juli 1923.)

Keine der heute geläufigen Theorien zur Erklärung der Permeabilitätserscheinungen der lebendigen Zelle ist imstande, allen bekannten Erscheinungen gerecht zu werden. Dies ist auch gar nicht wunderlich; denn es werden sich kaum 2 Zellarten finden, welche sich in dieser Hinsicht völlig gleichartig verhalten. Je nach der Richtung, in welcher sich der Zellstoffwechsel bewegt, je nach der Stellung, welche eine Zelle im Gefüge des Organismus einnimmt, wird die Struktur einer Zelle und infolgedessen auch die Struktur der äußeren Zellbegrenzung eine verschiedene sein und verschiedene Permeabilitätsverhältnisse aufweisen. Ja selbst bei ein und derselben Zelle muß während der aufeinander folgenden Phasen des Stoffwechsels die Zellhülle sich fortwährend ändern. In dieser Weise erklärt Höber das Bestehen einer „physiologischen“ Permeabilität der Zellen für Substanzen, welche infolge ihrer Lipoid-unlöslichkeit in dieselben nicht hineingehen dürften.

Es gibt also keine einheitliche Zellmembran mit einer bestimmten Struktur. Vielleicht wäre dies noch einigermaßen der Fall bei roten Blutkörperchen, welche in ihrem einheitlichen Plasma und als kaum noch lebendige Gebilde mit ganz geringem Stoffwechsel etwa stationäre Permeabilitätsverhältnisse aufweisen könnten; aber es ist nicht erlaubt, die bei diesen Zellen aufgefundenen Permeabilitätserscheinungen ohne weiteres als für die Zellmembran überhaupt gültig zu verallgemeinern; ein stärkerer eigener Zellstoffwechsel und zumal die Nicht-Homogenität der Umgebung, wie bei Membranzellen, muß eine totale Änderung der Verhältnisse zur Folge haben. Es läßt sich dies in einfacher Weise durch das verschiedene Betragen roter und weißer Blutkörperchen sauren Vitalfarbstoffen gegenüber illustrieren, wie wir fernerhin sehen werden.

Eine große Schwierigkeit für manche Permeabilitätstheorie bietet das Verhalten saurer Farbstoffe vielen Zellen gegenüber. Ich meine das

Eindringen derartiger Stoffe wie Trypanblau trotz absoluter Lipoidunlöslichkeit in bestimmte zellige Elemente des Bindegewebes, die „Pyrrolozellen“ und einige andere Zellarten, wie sich dies in dem ganz allmählichen Anhäufen dieser Farbstoffe in den Zellen äußert.

Durch die Untersuchungen von *Nirenstein*¹⁾ ist neuerdings wohl zur Genüge nachgewiesen, daß bei Paramäcien die *Speicherung* basischer Farbstoffe von lipoidlöslichen Eigenschaften abhängt; ebenso ist es wohl wahrscheinlich, daß die Strukturgebilde in den Zellen, welche diese Farbstoffe sichtbar speichern, auch als „lipoidähnliche“ Stoffe in der Zellhülle vorhanden sein werden und damit die Permeabilität für derartige Farbstoffe beeinflussen werden.

Die Speicherung saurer Farbstoffe in bestimmten Zellarten ist bekanntlich ein durchaus anderes Phänomen. Hier findet eine allmähliche Ausflockung des Farbstoffes statt; die so entstehenden Farbstoffkörnchen stehen meistens in keiner näheren Beziehung zu bestimmten Strukturgebilden der Zelle [*Schulemann*²⁾, von *Möllendorff*³⁾]. Daß diese Speicherung stattfindet, ist ein Beweis dafür, daß die Farbstoffe bei völliger Lipoidunlöslichkeit in die Zelle vorher eingedrungen sind. Um dies zu erklären spricht *Höber* von physiologischer Permeabilität, d. h., daß bei bestimmten Funktionszuständen die Zelle permeabel wird. *Höber* und auch zahlreiche andere Forscher (*Schulemann*) haben die Erscheinung dabei mit einer Art Phagocytose von Farbstoff verglichen, da es sich hier oft um Zellen handelt, welche auch anderswo phagocytotisch wirksam sind. Von *Möllendorff* denkt sich die Ausflockung dadurch verursacht, daß die Zellen fortwährend sozusagen durch eine lymphoide oder wässrige Flüssigkeit mit Farbstoff irrigiert werden und daß es dabei schließlich zur Ausflockung des Farbstoffes kommt. Gegenüber *Höber*, *Nirenstein* u. a. meint letzterer Autor, daß für die Permeabilität die Lipoidlöslichkeit ohne Bedeutung ist. *Bethe*⁴⁾ hat in den letzteren Jahren die Speicherung saurer Farbstoffe in Zusammenhang gebracht mit sauren Eigenschaften des Zellinhaltes der in Betracht kommenden Zellen.

In den hier folgenden Vorführungen möchte ich versuchen, für diese merkwürdige Speicherung saurer Farbstoffe gewissermaßen eine Erklärung zu geben. Ich werde mich dabei auf bekannte Eigenschaften dieser Farbstoffe *in vitro* stützen, welche auch im lebenden Körper wieder gefunden werden, und dieselben in Zusammenhang bringen mit der schon erwähnten phagocytotischen Wirksamkeit der farbstoffspeichernden Zellen.

1) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **179**, 233. 1920.

2) Biochem. Zeitschr. **80**, 1. 1917.

3) Siehe die Zusammenfassung in: *Ergebn. d. Physiol.* 1920.

4) Siehe unter anderem *Biochem. Zeitschr.* **127**, 18. 1922.

An erster Stelle muß hervorgehoben werden, daß im Innern des Wirbeltierkörpers der zu speichernde Farbstoff (ich denke mir als Beispiel Trypanblau) nicht in freiem Zustande vorkommt, sondern etwa quantitativ an die Eiweißkörper von Blutplasma und Gewebeflüssigkeit bei der im Körper vorwaltenden H -Ionenkonzentration adsorbiert ist. Demzufolge werden hier ganz andere Gesetze für die Eigenschaften der Farbstoffe gelten als z. B. in wässriger Lösung, wo dieselben teilweise als freie Elektrolyte mit negativer Ladung vorhanden sind. Schon aus diesem Grunde kann meines Erachtens die oben erwähnte Meinung *Bethes* betreffs der Farbstoffspeicherung die Speicherung in den Zellen des Wirbeltierkörpers unmöglich erklären. *Bethe* denkt sich bekanntlich diese Speicherung dadurch bedingt, daß der Zellinhalt saurer Natur ist, und daß bei dieser Reaktion die positiv geladenen Zellkolloide den negativ geladenen Farbstoff adsorbieren. Durch Versuche mit Zellmodellen wird versucht diese Anschauung zu erläutern. Es wird z. B. nachgewiesen, daß eine kolloide Sollösung, z. B. Blutserum oder eine Gelatinelösung, falls dieselbe durch eine Dialysemembran von einer wässrigen Farbstofflösung getrennt ist, saure Farbstoffe dann anreichert, wenn die Reaktion sauer ist, und daß dabei die Farbstoffe entsprechend schneller in das Sol (das Zellmodell) eindringen; für basische Farbstoffe gelten umgekehrte Verhältnisse. Bei alkalischer Reaktion löst sich bekanntlich die Adsorptionsbindung saurer Farbstoffe; ja es kommt nach *Bethe* sogar zu einer negativen Adsorption, und infolgedessen wird die Diffusionsgeschwindigkeit herabgesetzt.

Was *Bethe* hier *in vitro* vorführt, *stimmt nicht mit der Farbstoffspeicherung der Pyrrolzellen überein, sondern gerade mit der Farbstoffadsorption außerhalb der Zellen an die Plasmakolloide*. Eine Farbstoffspeicherung durch Adsorption in die Zellen sollte bei den überaus kleinen Dimensionen und der riesigen Oberflächenentwicklung fast momentan bis zur Sättigung weiterschreiten, wie man es in Wirklichkeit bei der Speicherung basischer Farbstoffe sieht. Die adsorptive Anhäufung der Farbstoffe in den Zellen wäre nur möglich, falls die adsorptiven Eigenschaften der Zellkolloide dem Farbstoff gegenüber so stark wären, daß sie imstande wären, die Adsorptionsbindung des Farbstoffes mit den Plasmakolloiden zu sprengen. Aber nun ist bekannt, daß die Speicherung saurer Farbstoffe geradezu das Gegenteil einer Adsorption ist, und zwar eine Ausflockung des Farbstoffes *qua talis*. Die Anreicherung des Farbstoffes vollzieht sich nicht in kürzester Zeit, sondern überaus langsam; es handelt sich also nicht um eine schnell ablaufende Adsorption, sondern um eine mühsame Arbeit. Auch gibt es, wie schon *von Möllendorff* bemerkte, keine basischen Zellen, welche nur basische Farbstoffe, und keine sauren Zellen, welche nur Säurefarbstoffe festlegen, sondern sämtliche Zellen, welche Säurefarbstoffe festlegen, speichern zugleich basische Farbstoffe in intensivster Weise.

Meines Erachtens ist es nicht erlaubt, wenn es sich darum handelt, eine Erklärung der langsamen Speicherung saurer Farbstoffe zu geben, diese Farbstoffe nur an sich zu betrachten, sondern immer im Zusammenhang mit dem Kolloidadsorbens des Plasmas. Durch Anhäufung des Farbstoffes in der Zelle wird bewiesen, daß derselbe die Grenze zwischen Protoplasma und Milieu passiert hat. Findet dieses Passieren der Zellgrenze statt getrennt von seinem Kolloidadsorbens oder zusammen damit? Eine Trennung im Sinne der Bildung einer (stärkeren) Adsorption an die Zellkolloide liegt gewiß nicht vor, wie wir oben ausgeführt haben.

Von Möllendorff hat nachgewiesen, daß es sich bei der Anhäufung saurer Farbstoffe immer um denselben Prozeß handelt, ob wir es mit einer Pyrrolzelle oder mit einer speichernden Nierenzelle zu tun haben. In einer kürzlich erschienenen Arbeit über die Nierenfunktion¹⁾ haben wir nun nachzuweisen versucht, daß diese Speicherung der Farbstoffe in den Zellen der Tubuli contorti der Ausdruck sei einer konstanten Funktion dieser Zellen, und zwar der Rückresorption der Plasmakolloide, welche im primären Glomerulusfiltrat vorhanden sein sollten. Bei der Adsorption und Verarbeitung dieser Plasmakolloide sollte der ebenfalls in die Zelle hineingezogene Farbstoff immer stärker sich anreichern. Die Innenseite der Zellen der Tubuli muß also Eigenschaften entfalten, welche den bekannten Erscheinungen der Phagozytose sehr nahe stehen.

Es liegt nun auf der Hand, auch für die Speicherung der Säurefarbstoffe in den Pyrrolzellen und in anderen Zellen, eine ähnliche Erklärungsweise herbeizuführen, wo schon vom Anfange an diese Speicherung mit einer Art Phagozytose verglichen ist. In diesem Sinne äußerte sich z. B. Höber²⁾ und Schulemann³⁾. Schulemann versucht für diese Meinung Beweisgründe anzuführen und weist darauf hin, daß die Farbstoffteilchen ebenso wie Partikel, welche regelmäßig phagozytiert werden, negativ geladen sind. Es ist jedoch bekannt, daß auch andere positiv geladene Teilchen von denselben Zellen phagozytiert werden; und von Möllendorff weist darauf hin, daß hier wiederum, eben sowie bei der Theorie Bethes, gefragt werden kann, warum diese Phagozyten sämtliche positiv geladenen basischen Farbstoffe überaus stark adsorbieren, d. h. phagozytieren?

Dennoch bleibt es wahr, daß Speicherung von sauren Farbstoffen sich bei Zellen findet, welche auch anderswo stark phagozytotisch wirksam sind. Weiterhin sind die engen Beziehungen, welche zwischen Oberflächenwirkung und Adsorption von Seiten der Zelle und dem Zustandekommen der Phagozytose bestehen, wohl allgemein anerkannt.

¹⁾ J. de Haan und A. Bakker, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**, 125. 1923.

²⁾ Physik. Chemie der Zelle und Gewebe 1914, 438.

³⁾ l. c.

Dabei ist es eine bekannte Tatsache, daß im allgemeinen für die Verankerung von indifferenten Partikeln und deren Aufnahme in die Zelle die Anwesenheit von Serumstoffen fast ausnahmslos eine notwendige Vorbedingung ist, wenigstens insofern man mit den Phagocyten von höheren Tieren zu tun hat. In sehr einfacher Weise ließ sich dies z. B. für die Phagocytose von Reiskörnern durch Leukocyten nachweisen [*De Haan*¹⁾, *Ouweloen*²⁾]. Nur wenn die Stärkekörner vorher mit Serum geschüttelt sind, werden sie nach Auswaschen in einer reinen physiologischen Kochsalzlösung von Leukocyten aufgenommen. *Ouweloen* wies nach, daß dabei Eiweißstoffen eine große Rolle zukommt. Inwiefern diese Stoffe komplexer Natur sind (Komplemente, Amboceptoren), davon braucht hier nicht die Rede zu sein. Jedenfalls ist fast ausnahmslos die sog. Spontanphagocytose von sehr untergeordneter Bedeutung: daß letztere unter gewissen physikalisch-chemischen Oberflächenbedingungen möglich sein kann, sei hier nur gestreift: die Aufnahme von Kohlepartikeln in einem kolloidfreien Milieu ist davon ein bekanntes Beispiel.

Es werden also die Partikel im allgemeinen dann phagocytiert, d. h. adsorbiert, falls sie sich mit einer eiweißartigen Hülle umgeben haben, also eigentlich zu Eiweißteilchen geworden sind. Aber dann weist diese Tatsache darauf hin, daß dieselben Zellen auch dann, wenn es sich nicht um Phagocytose handelt, in inniger Beziehung zu den Eiweißkörpern der Umgebung stehen werden. Von dieser bestehenden Affinität ist im Spezialfalle die Phagocytose nur eine Äußerung.

Eine solche Oberflächenaktivität würde jedoch bei diesen Zellen, welche ja fortwährend von Eiweiß umringt sind, unmittelbar gesättigt sein. Bleibend ist dieselbe nur möglich, falls man annimmt, daß das Festlegen des Eiweißes an die Zelle auch fortwährend im Stoffwechselbetrieb der Zelle wieder aufgehoben wird, d. h. daß dies Eiweiß fortwährend in der Zelle in irgendeiner Weise geändert wird. Aber dann wird auch sofort deutlich, weshalb dieselben Zellen, welche phagocytotisch wirksam sind, zugleich Säurefarbstoffe speichern: in diesem Falle geht zusammen mit dem Eiweiß statt des suspendierten Partikels das ultramikroskopische Farbstoffteilchen an die Zelle heran, wird durch den fortwährenden Eiweißstoffwechsel frei werden und allmählich sich anreichern, dann ausflocken in derselben Weise, wie wir es früher für die Nierenzellen klarzulegen versucht haben. Dieselbe Betrachtung wie für Farbstoffe gilt für das Anhäufen von Metallen (Silber usw.) in Endothelzellen. *Phagocytose und Speicherung der Säurefarbstoffe wären in dieser Weise als sekundäre Nebenerscheinungen des normalen Zellstoffwechsels zu betrachten: Die Zellen der Tubuli contorti wären einseitig (polar) orientierte Phagocyten, die verschiedenen Leukocytenformen dagegen allseitig wirksam.*

¹⁾ Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. **6**, 388. 1922.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 129. 1917.

Man könnte sich fragen, weshalb die polymorphkernigen Leukocyten, welche bekanntlich im eiweißhaltigen Milieu stark phagozytieren und auch proteolytische Wirkungen zeigen, dennoch keine nennenswerte Speicherung saurer Farbstoffe aufweisen. Ich habe diese Frage schon in einem früheren Artikel gestreift¹⁾. Diese Leukocytenart nimmt ganz gewiß saure Farbstoffe auf, es kommt jedoch meiner Meinung nach deshalb nicht zu einer stärkeren Speicherung, weil diese Zellen nur eine sehr kurze Lebensdauer haben.

Die Aufnahme saurer Farbstoffe in polymorphkernige Leukocyten wurde schon von *Hal Downey*²⁾ nachgewiesen. Selber sah ich deutliche Aufnahme von Trypanblau in diesen Zellen in einem Gefrierschnittpräparat in den Irisvenen eines Kaninchens, welches vor einigen Stunden intravenös Trypanblau erhalten hatte; ebenso in Exsudatleukocyten der Bauchhöhle nach intraabdominaler Einverleibung des Farbstoffes. Auch wenn man im mikroskopischen Bilde keine Färbung der Zellen sieht, läßt sich die Aufnahme in den Zellen in leichter Weise nachweisen, wenn man das Blut zentrifugiert [*Harris*³⁾]. Es bildet sich dann eine stark gefärbte Schicht von weißen Blutkörperchen, oberhalb der roten, welche letztere keine Spur von Farbstoff aufnehmen. Auf diesen Gegensatz zwischen roten und weißen Blutzellen wurde im Anfange dieses Artikels schon hingewiesen.

Daß für die Speicherung von Farbstoffen in der Zelle das Vorhandensein von Eiweißstoffen notwendig ist, läßt sich viel weniger leicht durch Versuche feststellen als dies für die Phagozytose der Fall ist.

Ich habe es in der Weise versucht, daß ich eine Suspension von (meist mononucleären) Leukocyten durch Injektion von Milch in die Bauchhöhle eines Kaninchens herstellte und das Exsudat danach ausheberte. Die (erst gewaschenen) Leukocyten wurden teilweise in Ringerlösung, zum anderen Teil in Ringerlösung mit 50% Kaninchenserum für mehrere Stunden in den Brutschrank (37°) gestellt, nachdem beiden Suspensionen Trypanblau bis zu einer Konzentration von 1 : 1500 zugesetzt worden war; es wurde möglichst steril gearbeitet. Nach etwa 20 Stunden Aufenthalt bei 37° war es im Milieu mit Serum wirklich zu einer deutlichen Speicherung des Farbstoffes in den normal aussehenden Makrophagen gekommen. Im Kontrollpräparat mit Ringerscher Lösung waren jedoch die Zellen nicht mehr als lebendig zu betrachten; schon in einer früheren Arbeit⁴⁾ haben wir Versuche mitgeteilt, welche zeigten, daß die Leukocyten nur im Serummilieu ihre Lebenseigenschaften behalten. In diesem Falle waren dieselben in der für den Versuch notwendigen Zeit schon stark degeneriert und hatten sich diffus mit Trypanblau gefärbt.

Es zeigt sich wiederum aus diesem Versuch, wie sehr man daran festhalten muß, daß die Lebenseigenschaften der Zellen nur in ihrem richtigen Milieu studiert werden können, daß die Zellen mit ihrem Milieu ein unzertrennbares Ganzes bilden.

Es läßt sich dies in einfacher Weise demonstrieren durch einen ähnlichen Versuch wie der soeben beschriebene, nur mit einigen Modifikationen. Wenn man eine ziemlich dicke Suspension von (polymorphkernigen) Exsudatleukocyten

¹⁾ *J. de Haan*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **194**, 448. 1922.

²⁾ *Anat. record* **12**, 429. 1917; **15**, 103. 1918.

³⁾ *Brit. journ. of exp. pathol.* 1920.

⁴⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **194**, 448. 1922.

des Kaninchens einerseits in Kaninchenserum, andererseits in Ringerlösung, beide mit 1 : 100 000 Trypanblau versetzt, $\frac{1}{2}$ Stunde lang bei 37° stehen läßt und nachher zentrifugiert, so läßt sich colorimetrisch nachweisen, daß im Serum der Farbstoff noch in der anfänglichen Intensität vorhanden ist, aus der Ringerlösung jedoch von den Leukocyten mehr als die Hälfte des Farbstoffes aufgenommen ist; in letzterem Falle wurde der Farbstoff nicht mehr von den Serumkolloiden festgehalten und konnte sich in dem (nicht mehr normalen) Zellenmaterial anreichern, wahrscheinlich auf dem Wege der Adsorption an das langsam der Cytolyse verfallende Protoplasma.

Läßt sich demnach die hervorragende Rolle des Eiweißes durch den direkten Versuch nur schwierig nachweisen, so glaube ich doch, daß sich so die Phagocytose und Speicherung der Säurefarbstoffe in den Phagocyten in ungezwungener Weise erklären läßt, ebenso wie die Farbstoffspeicherung in den Nierenzellen, bei welchen letzteren auf diese Rolle des Eiweißes aus ganz anderen Gründen geschlossen wurde. Jedenfalls wird bei dieser Annahme der nicht zu umgehenden Tatsache Rechnung getragen, daß die Farbstoffe de facto völlig an die Eiweißkörper der Körperflüssigkeiten adsorbiert sind. Die für die Speicherung notwendige eiweißspaltende Wirkung können wir in den Makrophagen ruhig annehmen. Zwar sind proteolytische Fermente am unzweideutigsten in polymorphkernigen Leukocyten nachgewiesen; man sieht jedoch als gewöhnliche Erscheinung bei jeder Entzündung, daß (abgestorbene) polynucleäre Leukocyten von den Makrophagen zu mehreren zugleich aufgenommen und intracellular verdaut werden; dies wäre kaum möglich, ohne daß es sich dabei um eine Eiweißspaltung handelt. Die einkernigen Zellen sind ja bekannt als Ausräumer der Entzündungsreste. In Einklang damit ist die bekannte Tatsache, daß in entzündeten Geweben die Speicherung von Farbstoffen wie Trypanblau ganz enorm gesteigert ist.

Betreffs der Herkunft und das Los dieser als Makrophagen wirksamen Zellen verweise ich auf frühere Arbeiten¹⁾. Inwieweit die Vitalfärbung hier unsere Kenntnisse vermehren kann, darauf hoffe ich an anderer Stelle zurückzukommen.

Durch diese Annahme scheint es mir nun auch möglich, die divergierenden Ansichten Höbers und von Möllendorffs über die Aufnahme saurer Farbstoffe und über Zellpermeabilität im allgemeinen einander etwas näher zu bringen. Einerseits wird dem Begriff Höbers der „physiologischen Permeabilität“ eine physikalisch-chemische Grundlage gegeben, andererseits wird die Art und Weise, wie die Ausflockung der Farbstoffe im Zellinnern (von Möllendorff) zustande kommt, unserem Verständnis vielleicht etwas näher gebracht.

In Einklang mit der Annahme, daß die sauren Farbstoffe sich in der Zelle nur anhäufen als Ausdruck ihrer normalen Wirksamkeit, stehen die jüngsten Untersuchungen von Hertz²⁾ bei Höber, welcher nachweisen konnte, daß *Opalina Ranarum* Farbstoffe wie Trypanblau nur dann

¹⁾ J. de Haan, Diss. Groningen 1920. — K. J. Feringa, Diss. Groningen 1922.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 196, 444. 1922.

speichert, wenn dieselbe zusammen mit Futterpartikeln verabreicht wird. Es wird in diesem Artikel über den Mechanismus dieser physiologischen Permeabilität nichts Näheres gesagt, aber es scheint mir mindestens sehr wahrscheinlich, daß es sich auch hier um eine Bindung der Farbstoffe an diejenigen Partikel oder gelöste Substanzen handelt, welche für das Infusorium die geeignete Nahrung bieten¹⁾.

Es scheint mir wünschenswert, in dieser Hinsicht das Betragen der Darmzellen gewisser niederen Tiergruppen, welche bekanntlich ausgesprochene phagocytotische Eigenschaften entfalten, gegenüber gelösten Säurefarbstoffen in gebundenem Zustande näher zu prüfen. Die Darmepithelzellen der Vertebrata speichern die mit dem Futter verabreichten Farbstoffe nicht und sind ebensowenig phagocytotisch wirksam.

Auf die Bedeutung, welche die hier vorgetragene Meinung für unsere Auffassungen betreffs Herkunft und Los der als Serumeiweiß zusammengefaßten komplexen Verbindungen haben kann, wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen. Die neueren Untersuchungen deuten wohl daraufhin, daß der Gesamtheit dieser Serumeiweißkörper zwar eine wichtige mechanische Funktion im Sinne einer Druckerhaltung zukommt, aber dabei keineswegs einem ruhigen Gewässer großer Stabilität ähnlich ist: ihre relative Konstanz kann nur ein sehr labiles Gleichgewicht bedeuten, welches fortwährenden starken, inneren Prozessen unterworfen ist, und wo Neubildung und Zerfall einander ziemlich gut die Wage halten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß an den Prozessen in beide Richtungen die zelligen Elemente in Blut und Gewebsspalten selbst (z. B. Leukocyten, Zellen des Reticuloendothelialapparates) in intensivster Weise beteiligt sind; stehen dieselben ja mit der Blut- und Gewebeflüssigkeit in unmittelbarem Kontakt.

Ich habe hier die Eiweißkörper als ein Ganzes zusammengefaßt. Es ist natürlich sehr gut möglich, daß sich bestimmte Arten oder Derivate nachweisen lassen, welchen bei der hier betrachteten Zellspeicherung eine hervorragende Rolle zukommt.

Es sei nur noch auf eines hingewiesen. Es häufen sich die Angaben über die große Bedeutung der Leber beim Eiweißstoffwechsel, in Zusammenhang mit dem Einflusse dieses Organs auf die mit der Portalvene zugeführten Produkte des Darmkanals. Ich nenne hier nur die histologischen Befunde *Bergs*²⁾ betreffs der Anhäufung in den Leberzellen von albumoseähnlichen Körpern nach Eiweißfütterung; dazu auch

¹⁾ In dieser Weise ist es unzweifelbar zu deuten, daß beim Frosche (ebenso wie bei Säugetieren) ein erheblicher Teil des Farbstoffes im unteren Abschnitte des Darmkanals sich anhäuft und schließlich entfernt wird. Dabei kann der Farbstoff an dieser Stelle Wochen hindurch reichlich vorhanden bleiben, ebenso wie in der Gallenblase, auch wenn das Tier im übrigen Körper und im Harn keinen Farbstoff mehr enthält; letzteres ist der Fall, wenn der Frosch bei 0° C verweilt; Gallenentleerung und Defäkation sind dann oft völlig eingestellt.

²⁾ Siehe unter anderem Arch. f. mikroskop. Anat. **94**. 518. 1920.

die bekannten Untersuchungen *Widals* und seiner Schüler über die „*Crise hémoclasique*“. Nun gehören die *Kupfferschen* Sternzellen der Leber wohl zu den Zellen, an denen sich die Phagozytose von gelösten und ungelösten fremden Stoffen wohl am deutlichsten demonstrieren läßt; sie betrifft hier alle Stoffe (kolloide Metalle usw.), welche im Blute an Eiweißkörper gebunden vorkommen. Liegt hier nicht ein deutlicher Hinweis vor, daß in diesen *Kupfferschen* Zellen die Speicherung fremder Stoffe nur der Ausdruck ist von der Verarbeitung von körpereigenen Substanzen oder wenigstens solcher, welche dem Blut der Portalvene eigen sind?

Schließlich wäre es vielleicht nicht unnötig, noch zu bemerken, daß die hier behandelte Farbstoffspeicherung mit der Möglichkeit, daß eine Substanz durch die Zelle hindurchgeht, also die Zelle oder eine Membran passiert, nur wenig zu schaffen hat. Mit dem Vorhandensein eines Farbstoffes in der Zelle wird über das Passieren der Zelle nichts ausgesagt; einerseits gehen die Stoffe meistens in ganz verdünntem Zustande durch Zellen und Membranen (*von Möllendorff*), andererseits besteht die Möglichkeit, daß Farbstoffe an der einen Seite in irgendeiner Weise in die Zelle hineingelangen, ohne daß dieselben die gegenüberliegende Seite auch zu passieren vermögen; als ein Beispiel der letzteren Möglichkeit wäre wahrscheinlich die Speicherung der Säurefarbstoffe in den Nierenzellen von der Innenseite der Tubuli her zu nennen. Mit *von Möllendorff* glaube ich, daß bei der Zell- (und Membran-) Permeabilität ein Einfluß der Teilchengröße nicht zu leugnen ist: in dieser Hinsicht verhalten Speicherung und Permeabilität sich in umgekehrtem Sinne: leicht diffusibele Farbstoffe wie Fluorescein werden deshalb nicht gespeichert werden, weil dieselben zwar mit den Eiweißstoffen in bestimmte Zellen hineingelangen werden, aber nach ihrem Freiwerden ebenso leicht wiederum hinausdiffundieren und durch Adsorption wiederum an das Eiweiß der Körperflüssigkeiten festgelegt werden.

Zusammenfassung.

Die Speicherung saurer Farbstoffe und die Phagozytose werden von einem gemeinschaftlichen Gesichtspunkte aus betrachtet. Es werden einige Erscheinungen angeführt, welche es wahrscheinlich machen, daß sowohl die Phagozytose als die Farbstoffspeicherung sich als sekundäre Nebenerscheinungen zu einer konstanten Zellarbeit hinzugesellen; letztere würde darin bestehen, daß die „phagozytierende“ Zelle eine Affinität hat zu den Eiweißkörpern der umgebenden Körperflüssigkeit, dieselben an sich heranreißt und in irgendeiner Weise verarbeitet: infolgedessen werden auch etwaige an das Eiweiß adsorbierte Partikel oder gelöste Farbstoffteilchen mit aufgenommen, und dabei muß es zu einer allmählichen Anhäufung der Farbstoffe kommen. In diesem Sinne wäre wahrscheinlich die „physiologische“ Permeabilität im Sinne *Höbers* zu deuten.