

## 2 Die Leukozytolyse

Pischinger (1983):

„Die Frage nach dem Schicksal der Leukozyten beschäftigt die Hämatologie schon längere Zeit, vor allem seit Undritz 1942 in Ausstrichen nativen Blutes gesunder Menschen und Tiere Leukozyten beschrieb, die er als Abbauzellen deutete. Diese sind von unterschiedlicher Größe (7 bis 24 Mikron). Das Zytoplasma ist einheitlich basophil, nur manchmal mit einem oxyphilen Hof um den Zellkern versehen. Der Kern ist vollständig strukturlos, wie pyknotisch meist dunkel gefärbt. Gelegentlich sieht man eine Kernfragmentation. Solche Abbauzellen gibt es für alle im Blut vorhandenen Leukozytenarten. Sie kommen allerdings sehr selten vor. Koch, Heilmeyer, Laves und andere äußern sich analog (Literatur bei Pischinger 1957).

Spätere Autoren setzten die Blutproben vor Herstellen des Ausstriches der Einwirkung von Hypotonie *in vitro* aus (Achard, Mauriac, Sampson, Storti, Schröder und Mitarbeiter u. a.). Dabei traten verschiedene progrediente Auflösungsformen von Leukozyten auf. Es handelt sich also bei diesen Methoden um echte *Resistenzprüfungen* für die Zellen. H. J. Schröder bringt nicht nur die einschlägige Literatur, sondern auch eine große Zahl eigener Untersuchungen über die Beeinflussbarkeit der Leukozytenresistenz durch physikalische, chemische, pharmakologische und klinische Faktoren. Durch die Hypotonie werden je nach Anfälligkeit Quellungsformen verschiedenen Grades und Ausmaßes erzeugt.

1957 habe ich in einer ausführlichen Arbeit über das Schicksal der Leukozyten im Blut gezeigt, daß man auch ohne Vorbela-

stung der Blutprobe *in vitro* Auflösungsformen in Ausstrichen findet, die jenen bei Hypotoniebelastung entstehenden in jeder Hinsicht, das ist nach Form und relativer Zahl weitgehend gleichen. Ich glaube jedoch nicht, daß solche Zellreste mit den Abbauzellen nach Undritz identifiziert werden dürfen.

*Das folgende Kapitel befaßt sich weniger mit der Erscheinung der Leukozytolyse an sich, sondern mit dem Problem, ob und welche Zusammenhänge zwischen Leukozytenabbau im Blut und den Grundregulationen des Organismus bestehen: also ob der Vorgang als Zelle-Milieu-Reaktion angesehen werden kann.*

In der schon erwähnten Arbeit über das Schicksal der Leukozyten konnte ich zeigen, daß im Ohrloffel des Kaninchens die absoluten Zahlen der Leukozyten des Blutes von der Arterie zur Vene um durchschnittlich 17% (Irrtumswahrscheinlichkeit  $P$  weniger als 0,001) abnehmen. Die Aufklärung dafür brachte die genaue Analyse gewöhnlicher, allerdings unter besonderen Kautelen hergestellter Ausstriche von Kapillarblut. Ich fand Zerfallsprodukte aller Leukozytenarten in allen Stadien, die jenen Formen gleichen, die Schröder nach hypotoner Beeinträchtigung beschreibt: von nackten Kernen bis zu netz- und fladenförmigen Produkten, die ihre Herkunft aus Zellkernen nur noch dadurch dokumentieren, daß sie eine positive Feulgen-Reaktion geben, also aus Kernsubstanz bestehen. Ich kann somit nicht zweifeln, daß im Blut ein ständiger Verbrauch von weißen Blutzellen stattfindet. Das Ausmaß der „Leukolyse“, wie ich den Vorgang genannt habe, soll nun untersucht werden. Vorher

muß aber die spezielle Ausstrichtechnik beschrieben werden, die das Entstehen exogener Artefakte, etwa durch Quetschung vermeidet.

Am besten macht man die Ausstriche mit der Kante eines 26 mm breiten Objektträgers. Die Kante ist besonders zugerichtet: Der mittlere Bereich wird mit einem Polierpapier (auf ebener Unterlage aufgeklebt) in einer Breite von 18-20 mm soweit angeschliffen, daß ein Spalt von etwa  $\frac{1}{10}$ - $\frac{1}{20}$  mm entsteht, wenn die ausstreichende Kante mit den unbeschliffenen Rändern dem Ausstrichträger aufliegt. Es wird bei einem Winkel zwischen beiden Gläsern von 25-30° der nicht zu große Blutropfen mit mäßiger Geschwindigkeit nachgezogen. Rasches Arbeiten nach Entnahme des Blutropfens bis zum Ausstreichen ist nötig, damit eine Ansammlung der Leukozyten an den Rändern des Blutfilmes vermieden wird. Natürlich soll das Blut nicht über die Ränder der eingeschliffenen Kehlung hinaustreten. In den so hergestellten Präparaten sollen die Erythrozyten in einfacher Schicht und die Leukozyten (annähernd) gleichmäßig verteilt sein.

Die üblichen Ausstrichapparate sind für diese Zwecke ungeeignet:

1. wegen des zu großen Winkels von 45° wird der Ausstrich zu dick und
2. braucht es zu lange, bis der Tropfen ausgestrichen wird, weshalb die Hauptmasse der Leukozyten an den Rändern liegt;
3. kann die vor der Quetschung schützende Kehlung an den ausstreichenden Gläschen schlecht angebracht werden.

Die mechanische Belastung der Zellen ist beim nachgezogenen Blutropfen lediglich die Viskosität des Blutplasmas. So gewonnene Präparate habe ich in der schon er-

wähnten Arbeit „über das Schicksal der Leukozyten“ analysiert und beschrieben, und zwar aus differenten Kreislaufgebieten. In allen derartigen Ausstrichen finden sich Lysisformen von Leukozyten. Ihre Zahl wechselt je nach dem Körperbereich, aus dem die Blutprobe stammt und dem Zustand der untersuchten Person.

Nach Beobachtungen Kellners (persönliche Mitteilung) über das Verhalten von Leukozyten bei Zusatz von Vitamin C in vitro, erfolgt die Destruktion der Zellen zunächst unmerklich, dann aber plötzlich. Man sieht in Blutausstrichen von Kleintieren (Meerschweinchen, Ratte, Maus) blaßgefärbte, wie gequollen erscheinende Leukozyten, zweifellos erste morphologische Zeichen einer beginnenden Lysis, die sich auch im Dunkelfeld schon erkennen lassen. Es kann sich bei allen diesen Erscheinungen keinesfalls um reine Artefakte handeln. Übrigens habe ich seinerzeit (1942) betont, daß auch der „Artefakt“, kritisch beurteilt, eine biologische Aussage machen kann. Wenn im Ausstrich z. B. *eine feulgenpositive Lysisform* dicht neben einem *gänzlich intakten Lymphozyten* liegt, so heißt dies, daß sich beide, weil sie derselben mechanischen Belastung ausgesetzt waren, in *verschiedenen Zuständen* befunden haben müssen.

Es erschien sinnvoll und angezeigt, die Lysisformen von Leukozyten in die Differenzierung des Blutbildes einzubeziehen, um das Ausmaß der Leukolyse zu erfassen. Bei anscheinend Gesunden finden sich im Blut aus der Fingerbeere 5-7 % Lysisformen. Bei 5000 Absolutzahl an Leukozyten entfallen circa 300 Lysisformen pro  $\text{mm}^3$ , das heißt bei Annahme einer gleichmäßigen Verteilung im Körper und 5 l Blut sind zu jedem Zeitpunkt 1-2 Mrd. Leukozyten in Auflösung begriffen. Wieviel im

Augenblick *tatsächlich völlig verschwinden*, läßt sich auf direktem Wege nicht ermitteln. Denn man weiß nicht, wie lange es vom Beginn des Lysisprozesses bis zum gänzlichen Verschwinden der Zelle dauert. Allerdings kann man aus der Zuflußmenge von Lymphozyten unter der Annahme, daß diese nur durch Lysis aus dem Blut verschwinden, errechnen, wieviel in der Zeiteinheit aufgelöst werden. Bei 25 % Lymphozyten und 5000 Gesamtleukozyten gibt es im  $\text{mm}^3$  1250 Lymphozyten, im Gesamtblut von  $5 \text{ l } 1.250.000.000 \times 5 = 6.250.000.000 = 6,25 \times 10^9$  also rund *6 Milliarden Lymphozyten*. Nach den Angaben der Literatur – ich selbst habe es nicht untersucht – soll rund das 6fache zufließen, ergeben sich also 36 Milliarden Lymphzellen. 30 Milliarden müssen demnach *aus dem Blut verschwinden*, damit deren Zahl konstant bleibt: 30 Mrd. pro 24 Std., das sind 1,25 Mrd. pro Stunde oder rund 20 Mio. pro Minute, oder ca. 0,3 Millionen pro Sekunde. Diese Zahl gilt für die Lymphozyten allein. Für die gesamten Leukozyten, die verschwinden, müssen dann bei den angenommenen 25 % an Lymphzellen das Vierfache, also 1,2 Millionen pro Sekunde geschätzt werden. Bedenkt man nun, daß im Ausstrich nur die Vorstadien, das sind die bereits anfälligen Elemente, erfaßt werden, so erscheint das Verhältnis 1-2 Mrd. *in Auflösung begriffener* zu 1,2 Mio. pro Sekunde *tatsächlich verschwundener* Zellen nicht unwahrscheinlich.

Die beschriebenen Tatsachen werden heutzutage in der theoretischen wie klinischen Medizin wenig beachtet.

Es ergibt sich zunächst die Frage, *welche Bedeutung diese Erscheinungen und Vorgänge für den Organismus haben*. Möglicherweise dienen sie einer Erhaltung der Blutbeschaffenheit. Man braucht nur zu

bedenken, daß beim Zerfall der Leukozyten Eiweiß, Aminosäureprodukte, Polysaccharide, Lipide, Nukleinsäuren, alle Arten von Gewebefermenten, dazu physikochemische wie oxydoreduktive und grenzflächenaktive Komplexe frei werden (Pischinger 1957). Das UV-Spektrogramm methanolischer Extrakte aus Leukozyten, übrigens auch von Fibroblasten, zeigt z. B. eine spezifische Farbbande im gleichen Wellenbereich wie unser Monozytenfaktor aus dem Blut. So kann es nicht überraschen, wenn die schon früher berichteten Versuche G. Kellners zeigen, daß und wie die Stoffe der zur Auflösung gelangenden Fibroblasten das Milieu zu beeinflussen vermögen. Das gleiche muß für die Leukozyten gelten. Es handelt sich in beiden Fällen, bei den Leukozyten wie bei den Fibroblasten, um nicht degenerierende Elemente, also *nicht um jene Formen mit pyknotischem Kern*, mit denen man die Mauserung der Leukozyten erklären will (Laves, Biermann).

Systematische Zählungen der Zerfallsformen in Ausstrichen vieler Personen in verschiedenen Zuständen lehren, daß die relativen und absoluten Zahlen pro  $\text{mm}^3$  im peripheren (Fingerbeeren-)Blut beträchtlich schwanken. Es muß die nächste Aufgabe sein, diese Schwankungen nach Ursache und Bedeutung aufzuklären. Zunächst muß aber noch einiges über meine Zähltechnik nachgetragen werden: Der Genauigkeit wegen habe ich Blut stets bis zur Marke 1,0 der Mischpipette aufgezogen (Verd. 1 : 10) und alle 9 Millimeterquadrate der Bürkerschen Kammer durchgezählt. Diese Technik gibt bei einer zehnmaligen Zählung einer Probe eine Standardabweichung  $S =$  aufgerundet + 6 %. Die Standardabweichung des Mittelwertes beläuft sich auf  $s_x =$  rund 2 %. Selbstverständlich

habe ich bei Vergleichszählungen immer dieselbe Kombination von Kammer und Pipette benutzt. Wo es darauf ankam, habe ich Doppelbestimmungen mit zwei Garnituren gemacht. Der Mittelwert bildete das Ergebnis. Die Einzelwerte wurden aber nur dann verwendet, wenn sie nicht wesentlich höher voneinander abwichen, als auf den Unterschied der beiden Zählkammern bezogen werden durfte. Andernfalls wurde die Zählung wiederholt.

Es folgen einige Tabellen zur Frage nach dem Verhalten der Leukozyten (DBB) und der Lysisformen auf Beeinflussung des Organismus mit dem monozytogenen Serumrest Faktor „M“ und mit Penizillin. Ich bringe die DBB-Werte ausführlich, um zu zeigen, daß die Zahlen für alle Leukozytenarten nach subkutanen Injektionen in Bewegung kommen, wie es in der Hämatologie bekannt ist und für Kurzzeitreaktionen speziell von Lickint und auch Storck gezeigt wurde z. B. auf Bestrahlungen, Hydrotherapie, Blitzgüsse, Licht- und Wärmebogen u. a. Bekannt ist auch schon, daß sich bei derartigen Einflüssen auch die Verhältnisse in den Lysisformen ändern (Lit. siehe bei Schröder 1959).

Zunächst soll ein Beispiel folgen zur Wirkung eines ml Elpimed (Gebro = M 1:100). Dies entspricht einer Trockenmenge von ungefähr 100 Mikrogramm (Tab. 1). Zur Kontrolle erhielt derselbe Proband eine Woche später 1 ml physiologische Kochsalzlösung subk. (Tab. 2) G. P., m., 15 J., 53 kg; hypertrophische Tonsillen.

Es folgen drei Beispiele aus der ärztlichen Praxis, in denen die eben erkannte verschiedene Wirkung des Monozytenfaktors und physiologischer Kochsalzlösung weiter kontrolliert werden soll.

Ein letzter Versuch mit Meerschweinchen soll prüfen, ob sich zwischen anderen Einflüssen differenzieren läßt.

Zum Versuch kamen 3 Tiere mit ungefähr gleichem Gewicht von 500 g aus demselben Wurf eines reinen Stammes.

Der Unterschied zwischen den Werten der Tab. 1, 2, 5 und 6 einerseits und der Tab. 2 und 7 andererseits liegt klar auf der Hand. Die Injektion von *physiologischer Kochsalzlösung* im Fall 2 und 7 ruft *kaum* nennenswerte Veränderungen in den Leukozyten- und auch Lysiszahlen hervor. Die geringen Schwankungen, soweit sie nicht in die Fehlerbereiche fallen, erklären sich daraus, *daß eine physiologische Kochsalzlösung nur hinsichtlich der osmotischen Beschaffenheit physiologisch sein kann, aber in der chemischen Beschaffenheit keineswegs dem Gewebe entspricht* und daher eine Milieuabwandlung verursachen muß.

Im Vergleich dazu bringt die subkutane Injektion eines ml vom 1:100 mit physiologischer Salzlösung verdünnten aktiven Serumextrakt Faktor „M“ (entsprechend wie gesagt einem Trockengehalt von etwa 100 Mikrogramm des Wirkkomplexes) sowohl beim Menschen wie beim Meerschweinchen eine eklatante *Vermehrung der Lysisformen* hervor: bei 1 z. B. steigen diese von 325 über 382; 550; 1051 auf 2720 in 9 Stunden, gefolgt von einem Abfall auf 646 zum nächsten Morgen (24-Std.-Wert). Auffällig ist dabei das gleichzeitige *Absinken* der Lymphozytenzahlen.

Die Beispiele 3, 5 und 7 zeigen in den Differentialblutbildern nach subkutaner Gabe von 1 ml aktiven Serumextraktes (1:100 verdünnt) so wie in der Tabelle 8 in den folgenden Stunden ebenfalls einen star-

ken zahlenmäßigen Anstieg der Lysisformen, wobei die Lymphozytenzahlen wiederum wie bei Beispiel 1 abnehmen.

Beispiel 4 läßt dagegen diese Reaktionen auf Gabe des aktiven Extraktes „M“ allerdings vermissen: Die Lysisformen nehmen eher ab, die Lymphozyten zu. Diese Reaktion verläuft hier also umgekehrt, wie bei 3, 5 und 6.

Diese inverse Reaktion, der man nicht selten (übrigens auch in anderen Bereichen) begegnet, dazu der Befund nach Penizillingabe (Tab. 8) haben für die Beurteilung der Leukozytenerscheinung besonderes Interesse. Im Fall 4 blieben bei gleichem Einfluß wie bei den entsprechenden vorigen Beispielen, also Verabreichung von aktivem Serumextrakt M, die Zahlen der Lysisformen gleich hoch und die Lymphozyten nahmen zu. Die Ursache dafür kann daher nur im Zustand des Organismus zu suchen sein, und zwar im Wirkungsbereich des monozystensteigernden (aktiven) Serumextraktes M. Tatsächlich bestanden bei dem Probanden der Tab. 4 Beherdungen, die entsprechend unseren Erfahrungen die vegetativen Grundfunktionen beeinträchtigen.

Weiterhin fällt das Beispiel Tab. 8 auf. Das Tier verendete 3 Tage nach subkutaner Verabreichung von 4000 I. E. Na-Penizillin. Die „Toxizität“ von *Penizillin* beim Meerschweinchen ist bekannt, ohne daß man eine eindeutige Ursache dafür angeben könnte. Man denkt an eine Schädigung der Darmflora. In unserem Experiment ist aber doch auffällig, daß die Zahl der Lysisformen in 24 Stunden von 690 auf 410 und gleichzeitig auch die Lymphozyten- und Eosinophilenzahlen erheblich *abgesunken* sind. Die Toxizität des Penizillins für das Meerschweinchen drückt sich bei subkutaner Injektion darin aus, daß die Regula-

tionen im Bereich des Blutes miterfaßt und beeinträchtigt werden. Mehr läßt sich zur Zeit nicht sagen. Es wäre zu prüfen, ob auch beim Menschen Derartiges geschieht. Jedenfalls weisen die Feststellungen F. Pergers, daß Penizillin beim Menschen den Ca-Spiegel im Serum senkt, in diese Richtung, wenn auch ohne „toxischen“ Effekt. Doch die Überempfindlichkeiten gegen Penizillin müssen als Regulationsstörungen gedeutet werden, und zwar im Sinne einer Regulationshemmung.

Die Betrachtungen über die Leukozytolyse bzw. Leukolyse können nicht abgeschlossen werden, ohne noch auf zwei Erscheinungen, die in der Literatur berichtet werden, einzugehen. Diese sind: die Zytolyse nach Freund-Kaminer und die Testungsmöglichkeiten des Pichlmayerschen Antilympho- bzw. Antigranulozytenserums, über die H. Schröder und Mitarbeiter berichten.

Zunächst sollen die Schröderschen Untersuchungen und die damit zusammenhängende Literatur aus früherer Zeit kurz behandelt werden, weil sie sich zwanglos an die eben referierten Befunde anschließen.

Die Präparation Schröders beruht auf einer genormten osmotischen Belastung des Blutes *in vitro*, die je nach Anfälligkeit der Leukozyten verschiedene Zerfallsformen zeigen. Andere Autoren gebrauchten davon abweichende Belastungen, z. B. mit Harnstoff und Kochsalz mit geringem Oxalatzusatz (Achard und Feuillie). Ursprünglich hat man aber nativ ausgestrichenes Blut von Menschen und Tieren studiert (Undritz, Koch), also ungefähr die gleiche Technik angewandt wie in den hier vorliegenden Analysen. Sowohl nach Belastungen wie nativ finden sich die gleichen Destruktionsformen.

Tab. 1

Zeit		Ges.-Zahl	N	E	M	L	Z
5.1.	9.10	6490	2596	260	390	2920	325
	9.15		Injektion 1 ml Elpimed (Gebro)				
	9.35	6390	2860	254	254	2610	382
	10.00	5490	2910	220	275	1535	550
	10.45	4780	1720	240	287	1482	1051
	17.15	9380	3845	565	375	1875	2720
6.1.	8.00	5380	2045	270	323	2100	646

Tab. 2

Zeit		Ges.-Zahl	N	E	M	L	Z
12.1.	8.30	4780	1770	286	286	1960	478
	8.37		Injektion physiol. Salzlösung 1 cm <sup>3</sup> , sk.				
	8.57	5510	2315	220	275	2480	220
	9.22	4530	1721	408	317	1676	408
	10.07	4620	2217	277	416	1340	370
	16.37	6330	3165	253	443	1962	507
13.1.	7.30	5600	2130	336	392	2350	392

Tab. 3: M. K., w., 50 J.: Cephalaea

Zeit		Ges.-Zahl	N	E	B	M	L	Z
8.2.	9.00	5200	2288	208	104	104	2288	208
	9.05		Injektion 1 ml Elpimed sk.					
	10.00	5100	2400	408	0	102	1834	356
	12.00	5000	1650	300	0	300	1950	800

Tab. 4: H. P., w., veget. Dystonie, beherdet, ausgedehnte Op.-Narben

Zeit		Ges.-Zahl	N	E	B	M	L	Z
3.3.	9.00	3700	1665	74	37	74	1665	185
	9.05		Injektion 1 ml Elpimed sk.					
	10.00	3950	2014	79	0	158	1620	79
	11.00	4500	1845	45	45	180	2205	180

Tab. 5: R. P., m., 50 J., Vitium

Zeit		Ges.-Zahl	N	E	B	M	L	Z
29.1.	8.20	4910	1720	245	0	440	2360	145
	8.25		Injektion 1 ml Elpimed sk.					
	9.20	4420	2080	221	0	486	1500	133
	12.20	5470	2740	95	0	383	1740	512

## 2 Die Leukozytolyse

Tab. 6: Meerschweinchen, m., ELPIMED

Zeit		Ges.-Zahl	N	E	M	L	Z
20.1.	9.15	10728	1952	867	217	6825	867
	9.25		Injektion 0,2/400 g KG sk.				
	10.55	9640	3376	771	771	3180	1542
	16.55	8006	1865	648	466	3730	1297
21.1.	8.30	7900	1658	632	475	4110	1025

Tab. 7: Meerschweinchen, m., physiologische Kochsalzlösung

Zeit		Ges.-Zahl	N	E	M	L	Z
27.1.	10	7670	1189	1880	153	4065	384
	10		Injektion 0,2/400 g KG sk.				
	10	6220	1120	1896	62	2550	497
	11	7100	1562	2200	71	2800	497
	16	7300	1533	2260	146	2810	438
28.1.	9	7840	1255	2038	157	4000	392

Tab. 8: Meerschweinchen, m., Penizillin-Na

Zeit		Ges.-Zahl	N	E	M	L	Z
3.2.	9	11439	2860	2630	343	4916	690
	9		Injektion 4000 I. E. Penizillin in 0,2 cm <sup>3</sup> phys. Kochsalzl.				
	10	12022	1800	2650	120	6730	722
	16	5478	1646	930	220	2080	602
4.2	8	8267	4962	992	413	1490	410

5. auf 6.2. starke Abnahme der Lymphozyten und der Zerfallsformen.

Aus den vielen Berichten verdienen in Zusammenhang mit den vorliegenden Studien einige Erscheinungen hervorgehoben zu werden: die Zahlen der *Abbauzellen* sind nach Untersuchungen mit allen den genannten Methoden *durch Pharmaka beeinflussbar, sie sind dosisabhängig*. Am wichtigsten erscheinen aber die aus vielen Nativuntersuchungen gezogenen Schlußfolgerungen Kochs: er ist der Meinung, daß es sich bei den verschiedenen Reaktionen „nicht um eine direkte Einwirkung der Stoffe“ handelt, sondern daß das Verhalten der

Abbauzellen als *unspezifische* Reaktion aufzufassen sei. Hierfür spräche insbesondere die Tatsache, daß zahlreiche in ihrem Wesen uneinheitliche Eingriffe mit Vermehrung der Abbauzellen einhergehen, also mit Steigerung des Leukozytenzerfalls. Koch meint, da es möglicherweise einen bestimmten endogenen Wirkstoff gibt, der in allen Fällen mit Zunahme der Abbauzellzahl aus unterschiedlicher Ursache entstände. Diese letzte Schlußfolgerung läßt an die Ergebnisse unserer vorliegenden Untersuchungen denken. Nach meinen

Erfahrungen dürfte es sich u. a. um die Stoffe des aktiven Serumextraktes handeln, die wechselnd reichlich vorkommen und normalerweise die *Zerfallszahlen erhöhen*. Es muß aber offenbar auch Faktoren geben, die leukolysehemmend wirken, wie z. B. Penizillin beim Meerschweinchen. Im übrigen glaube ich, daß es sich nicht um spezifische Stoffe handelt. Das entsprechend Wirksame sind die physikalischen und physikochemischen Aktivitäten, die den respektiven Substanzen eigen sind. Es würde sich somit um unspezifische Vorgänge handeln.

Spezielles Interesse dürfte die Leukozytolyse durch die Beobachtungen J. Schröders (1970) über den „Resistenztest als in vitro-Verfahren der Wirkungsbestimmung antilymphozytärer und antigranulozytärer Seren“ gewinnen (ALS nach Pichlmayr und Mitarbeiter). Denn hiermit werden die heute für die Organtransplantation entscheidenden immunsuppressiven Lymphozytenreaktionen an den Bereich der unspezifischen Regulationen angeschlossen. J. Schröder konnte mit Original-Pichlmayrschen Antiseren zeigen, daß man mit Resistenzbestimmungen an weißen Blutzellen die Wirksamkeit und Stärke von ALS testen kann. Wenn dem so ist, so müssen auch die antilympho- und antigranulozytären Reaktionen sozusagen mit einer Wurzel in das unspezifische Geschehen reichen. Das ist allgemein gesehen auch begrifflich: *denn wo die Basis der Lebensfunktionen versagt, können auch die spezifischen Vorgänge nicht klaglos ablaufen*.

In Zusammenhang mit der Leukozytolyse ist noch die *zytolytische Reaktion* nach Freund und Kaminer (1910) zu behandeln. Denn sie kann zum Verständnis des Vorganges einer Zellauflösung an sich beitragen.

Bekanntlich haben Freund und seine Mitarbeiterin Kaminer entdeckt, daß das Serum vom Karzinomiker die dem Serum vom Gesunden eigentümliche Fähigkeit, Krebszellen aufzulösen, verloren hat. Später zeigte sich, daß für die Probe sich auch Leberzellen eignen. Doch die Hoffnung, damit einen Krebstest gewonnen zu haben, erfüllte sich nicht. Denn einen Verlust der zytolytischen Fähigkeit sieht man auch bei anderen schweren Erkrankungen. Daher hat man die Methode als Tumordiagnostikum vorsichtiger beurteilt als anfänglich. Die Erscheinung als solche blieb jedoch weiterhin Gegenstand der Forschung. Man spricht von Zytolysinen des normalen Serums, deren Wirkung beim Kranken gehemmt ist. Besonders wichtig für die vorliegenden Darstellungen ist die Angabe von Stern und Willheim, daß bei fehlender zytolytischer Fähigkeit gleichzeitig auch das RES geschädigt ist. Sie glauben, daß es zu den Aufgaben des RES gehört, das normale lytische Verhalten des Serums zu garantieren. Denn *eine Bespeicherung des RES mit Farbstoffen verursacht den Verlust der lytischen Funktion des Serums (Versuche an Kaninchen)*.

In Zusammenhang mit diesen Forschungsergebnissen muß zurückgegriffen werden auf die bereits früher ausführlich berichteten Arbeiten G. Kellners über die Zelle-Milieu-Reaktionen in Zellkulturen bei Abwandlung der chemischen und physikochemischen Konstitution der Kulturflüssigkeit. Es zeigte sich, daß bei nicht angepaßter Beschaffenheit der letzteren es zur massiven Zytolyse kommt und daß erst dann, wenn offenbar das Milieu durch die freigesetzten Zellstoffe angepaßt ist, das Wachstum der Kultur wieder einsetzt. Kellner hat die Experimente auch physikochemisch durchgearbeitet und gesehen, daß in

dieser Hinsicht die Konstitution des Kulturmediums bestimmend ist für die Reaktionsweisen der Zellen; bei zu starken Abweichungen setzt die Zytolyse ein.

Die Leukolyse, die man zur Zytolyse im Serum und in der Kultur in Parallele setzen kann, scheint somit von physikochemischen Faktoren abzuhängen wie: pH, rH, Ober- und Grenzflächenaktivität.

Sie erweist sich, da deren Dämpfung mit gleichzeitigem Lymphozytenrückgang das Tier zugrundgehen läßt, als *ein für den Organismus elementarer Vorgang*. Sie wird offensichtlich durch eine im Physikochemischen bzw. Energetischen begründete Milieuänderung im Blut ausgelöst. In diesem Sinne kann man – allgemein formuliert – von einer regulatorischen Zelle-Milieu-Reaktion sprechen, die uns schon früher für das weiche Grund-(Binde-)Gewebe beschäftigte. Es muß hier wie dort durch die Stoffe der destruierten – wohlgemerkt aber nicht degenerierenden – Zellen das Milieu (hier das Blutplasma) zum adäquaten Zustand zurückgebracht werden. Man darf nicht übersehen, daß es sich durchaus nicht um geringe Mengen wirksamer Stoffe handelt, die durch den Zellabbau frei werden. Kellner (pers. Mitteilung) errechnete bis zu einem halben Gramm Leukozyten- (Feucht-)gewicht, das im Augenblick der Zählung zerfällt und dessen Stoffe wirksam werden.

Es fügen sich noch eine Reihe weiterer Fragen an, z. B. und wie schon gesagt: wieviel an Leukozyten tatsächlich der Lösung anheimfallen. Geht die Menge parallel mit der Zahl der Lysisformen oder sind diese Größen umgekehrt proportioniert? Das heißt: nehmen die Lysisformen ab, weil der restlose Zerfall rascher erfolgt, oder werden die Leukozyten resistenter? Durch Koch wissen wir übrigens, daß die Zahl der

Abbauszellen mit dem Gehalt des Serums an Peroxydasen, die von den Granulozyten herrühren, parallel geht. Demnach wäre die Zahl der Abbauszellen nach Koch als ein Indikator für den intravitalem Leukozytenzerfall verwendbar. Eine weitere Frage betrifft das Schicksal bzw. die Funktion der sicherlich nicht geringen Mengen von *Nukleinsäuren*, die im Lysisvorgang dauernd frei werden. Eine 3. Frage wird noch behandelt werden müssen, nämlich, woher kommen die monozytensteigernden *Stoffe*, die – wie sich zeigt – mit leukolysierenden Faktoren gleichgestellt werden dürfen. – Schließlich dürfen die zytolytischen Vorgänge bei den Leukozyten der Blutkrankheiten nicht vernachlässigt werden. Die Abbauförmlichkeiten finden sich hier besonders reichlich. Die Fragen müssen Gegenstand besonderer hämatologischer Arbeiten sein.“

Von Bedeutung ist aber nicht die Leukolyse an sich, sondern ihr Beitrag zur Grundregulation. Dies setzt bereits die Bereitschaft („Sensibilität“) eines gewissen Prozentsatzes an Leukozyten, entsprechend der individuellen Ausgangslage, zur physiologischen Lyse voraus. Die Erfassung dieses „Pools“ läßt eine Abschätzung der Reaktivität der Grundsubstanz zu (Heine 1988, Draczynski 1998 a, b, s. Beitrag Perger).

### 2.1 Regulation der Tumorgrundsubstanz

Das Regelzentrum normaler Grundsubstanz ist der Fibroblast. Dagegen ist in schnellwachsenden, malignen Tumoren jede Zelle durch die Abschnürung von „Tumormatrixvesikeln“ zur Synthese tumoreigener Grundsubstanz befähigt (Abb.

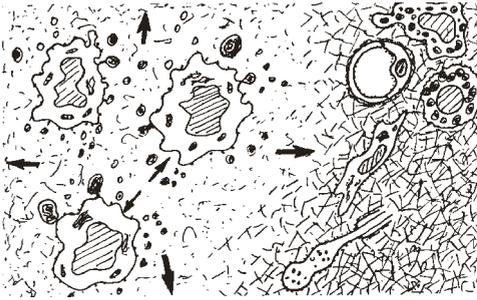


Abb. 8: Regulation der Tumormatrix durch Tumormatrixvesikel. In der linken Bildhälfte sind 3 Tumorzellen dargestellt, von denen sich Matrixvesikel abschnüren. Die Grundsubstanz ist in kleinere Bruchstücke zerfallen. Die Pfeile deuten die Ausbreitung dieses Prinzips in die Umgebung an sowie die gegenseitige Beeinflussung der Tumorzellen untereinander. Auf der rechten Bildseite ist normal vernetzte Grundsubstanz mit typischen Zellkomponenten dargestellt (vgl. Abb. 1).

8, Heine 1987a, 1988a). Diese hochenergetische Reaktionlage ist normaler Grundregulation überlegen. Durch para- und autokrine Stimulation kann sich das Tumorgeschehen unter fortschreitender Einbeziehung benachbarten Gewebes peripher ausbreiten (Abb. 8, 9). Durch proteolytische und hydrolytische Enzyme aus den zerfallenen Tumormatrixvesikeln wird die reguläre Grundsubstanz zerstört. Bedeutsam ist dabei Plasmin, das durch Freisetzung von Plasminogenaktivatoren aus den Tumormatrixvesikeln, vor allem Proteoglykane abbauen kann (Heine 1987a). Entsprechend läßt sich in Malignomen auch eine „Vereinsamung“ der Grundsubstanz an Polysaccharidkomponenten beobachten. Dabei kommt es mit zunehmender Entdifferenzierung und damit Malignität zu einem Überwiegen der Hyaluronsäure (ein hochnegativ geladenes, gestrecktes Glykosaminoglykan, das keine Proteinbindung

aufweist) (Heine 1987a). Dabei ist bemerkenswert, daß Hyaluronsäure ein phylogenetisch uralter Bestandteil der Grundsubstanz aller Mehrzeller ist. Beim Menschen tritt sie mit Bildung des Mesenchyms am Ende der zweiten Entwicklungswoche auf (Abb. 7). Erst später werden Proteoglykane gebildet. Die Bedeutung dieses Polyanions liegt darin, daß es mitogen und gleichzeitig differenzierungshemmend wirkt (Toole 1983, Heine 1987a). Bei Malignomen tritt dieses Prinzip am falschen Ort und zur fal-

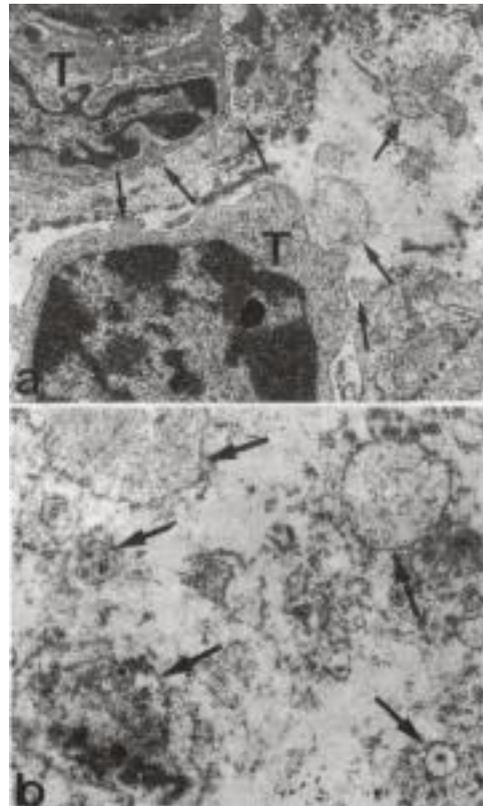


Abb. 9: Sziirrhöses Mammakarzinom. a) Bildung von Tumormatrixvesikeln (Pfeile) an der Oberfläche von Tumorzellen T. x 5000. b) In der Tumormatrix zerfallene Tumormatrixvesikel (Pfeile). x 7500.

## 2 Die Leukozytolyse

schen Zeit wieder auf (Heine 1987a). Da, abgesehen von der Bedeutung chirurgischer und radiologischer Verkleinerung der Tumormasse, Zytostatika i.v. gegeben auch intakte Grundsubstanz schädigen, muß empfohlen werden, daß vor, mit und nach schulmedizinischer Behandlung die Grundregulation des gesunden Gewebes adjuvant aktiviert und zu erhöhter Grund-

substanzenregulation angeregt wird. Dazu eignen sich alle sogenannten natürlichen Therapien, da sie die Fähigkeiten und Reserven des Organismus zur Selbstheilung anregen. Denn auch im Kranken sind meist noch solche normale Potenzen und Reserven vorhanden, die therapeutisch angeregt werden können (vgl. Leupold 1945, 1954).