

DIE WIRKUNG DES ANTIRETIKULÄREN ZYTOTOXISCHEN SERUMS (ARCS) AUF DIE FUNKTION DES RETIKULOENDOTHELIALEN SYSTEMS (RES)

Imre Törő und Béla Aros
(Eingegangen: am 14. April 1951.)

Im Rahmen von Untersuchungen über die Blockierung des RES kam uns die Idee, die Wirkung des antiretikulären zytotoxischen Serums (ARCS) auf die Zellen des RES zu prüfen. Wenn es uns nämlich gelänge, mit Hilfe dieses Serums das RES, ohne die Zellen anderer Organe zu schädigen, zu blockieren, wäre dieses Serum ein allen zuvor gebrauchten Zellgiften überlegenes Blockierungsmittel. Es schien uns aber auch die Klärung der Frage wichtig, ob kleinere Dosen des ARCS eine Reizung des RES bewirken. Nach *Bogomoletz* [2] wirken kleine Dosen des ARCS (d. i. 0,05—0,10 cm³) reizend auf das RES, wogegen grosse Dosen es lähmen. Zur Feststellung dieser Wirkung steht uns eine verlässliche Methode zur Verfügung: es wurde von uns ein Verfahren entwickelt, mit dessen Hilfe die Silberspeicherung des Leber-RES titrimetrisch bestimmt werden kann. Die Wirkung des ARCS ist nach *Nowinsky* [12], *Pomerat* [13], *Sigurdson* [15] und *Anigstein* [1] auch an Gewebeskulturen kontrollierbar. Wir haben uns dieses Verfahrens zur Klärung der Spezifität bedient.

Zur Technik der Versuche

Zur Herstellung des ARCS wurde von uns die Milz und das Knochenmark von Ratten verwendet, wobei wir uns streng an die Vorschriften von *Bogomoletz* hielten. 400 mg Rattenmilz und 100 mg Rattenknochenmark wurden unter Schütteln mit Glasperlen in 6 cm³ physiologischer NaCl Lösung suspendiert. Die Suspension wurde 3 Minuten lang mit 1000 Umdrehungen zentrifugiert. Das so erhaltene Extrakt wurde filtriert und das Filtrat als Antigen verwendet. In 4 tägigen Intervallen wurden zunehmende Dosen von 0,25, 0,50 und 0,75 cm³ injiziert; nach 4 Wochen erfolgte die Injektion von 1,2 cm³. Nach dieser letzten Injektion wurde dem Kaninchen Blut entnommen und darin der Titerwert des Serums bestimmt. Die Bestimmung des Titers erfolgte nach dem Verfahren von *Bogomoletz—Marchuk*. Nach *Bogomoletz* ist ein Serum mit einem Titer von 100 bereits brauchbar. Da wir die Wirkung des ARCS am RES der Leber prüfen wollten, haben wir auch ein zytotoxisches Antileberserum hergestellt und auch dessen Wirkung auf die Silberspeicherung im RES der Leber untersucht. Zur Herstellung des Extraktes wurden 500 mg Rattenleber verwendet. Das weitere Vorgehen und die Immunisierung war identisch wie zuvor geschildert. Es wurden insgesamt 97 weisse Ratten zu den Versuchen herangezogen, deren Verwendung aus den Tabellen hervorgeht. Darunter waren 25 Kontrolltiere, wobei wir die Kontrollen zu jedem Versuch separat genommen haben.

Die Beschreibung der Versuche

Den Ratten No. 4—12 und 16—25 (vgl. Tab. 1) haben wir ARCS von einem Titer von 1000 gegeben. Die Tiere No. 4—6 erhielten in dreitägigen Intervallen insgesamt dreimal je 1 cm³ subkutan, die Tiere No. 7—9 je 0,5 cm³

TABELLE 1.

No	Gewicht der Leber (cg)	Ag-Gehalt in 1 g Leber (γ)	Mittelwert (γ)	Mittl. Abweichg.	%	Gewicht der Milz (cg)	Ag-Gehalt der Milz (γ)	Anmerkung
1	360*	99,1	96,9	8,1				Kontrolle
2	340	102,8						
3	635	88,8						
4	340	98,7	103,4	3,3	— 6,7			In 3 tägigen Intervallen 3mal je 1 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 1000)
5	310	103,5						
6	350	108,0						
7	405	89,7	94,3	3,7	— 2,6			In 3 tägigen Intervallen 3mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 1000)
8	350	100,0						
9	492	93,3						
10	390	84,2	88,6	5,8	— 8,5			In 3 tägigen Intervallen 3mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 1000) 1 : 2 verd.
11	460	97,8						
12	615	84,7						
13	480/225**	114,3	102,1	8,1				Kontrolle
14	365/285	95,4						
15	400/243	96,7						
16	590/490	66,0	58,7	1,8	— 32,7			1 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 1000), subkutan. Nach 1 Woche, durch 7 Tage je 1,0 ccm Immunserum subkutan. Ag am 8. Tag
17	595/450	68,8						
18	540/412	71,3						
19	472/367	70,1	71,3	2,1	— 30,1			1 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 1000) intravenös. Nach 1 Woche, durch 7 Tage je 0,5 ccm Immunserum intravenös. Ag am 8. Tag
20	567/387	68,3						
21	420/312	75,3						
22	522/370	71,5						
23	500/385	66,8	64,2	5,4	— 37,1			7 Tage lang — ohne Vorbehandlung — je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum intravenös. Ag am 8. Tag
24	420/295	69,7						
25	480/380	56,1						
26	386/244	61,4	59,4	2,7		*) **)	14,4	Kontrolle
27	454/317	54,9						
28	429/263	62,4						
29	361/247	61,2						
30	392/305	57,1						

* Ursprüngliches Gewicht der Leber bzw. der Milz.

** Das zur Ag-Bestimmung benützte Gewicht der Leber bzw. der Milz.

No	Gewicht der Leber (cg)	Ag-Gehalt in 1 g Leber (γ)	Mittelwert (γ)	Mittl. Abweichg.	%	Gewicht der Milz (cg)	Ag-Gehalt der Milz (γ)	Anmerkung
31	787/570	35,3	39,8	5,5	-32,9	172/115	6,9	8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) subkutan
32	630/442	33,2				247/155		
33	486/354	46,8				136/86		
34	550/392	44,0				180/137		
35	433/304	52,1	44,9	7,4	-24,4	77/50		8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 10 verd. subkutan
36	574/386	43,2				156		
37	500/380	31,9				67		
38	610/450	41,2				165		
39	501/347	56,3				56		
40	458/305	50,0	50,7	3,1	-14,6	40		8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 50 verd. subkutan
41	480/330	50,0				64		
42	453/304	58,7				43		
43	500/335	45,1				85		
44	429/247	50,0				91		
45	492/372	40,7	48,8	5,1	-17,8	103		8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 150 verd. subkutan
46	368/244	50,9				35		
47	340/223	46,7				42		
48	400/260	57,1				62		
49	422	65,1	61,6	5,2			Kontrolle	
50	332	70,9						
51	412	63,7						
52	592	55,0						
53	562	53,6						
54	365	55,4	56,3	2,3	-8,5		8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 175 verd. subkutan	
55	480	54,4						
56	500	vere.						
57	390	54,7						
58	392	60,5						
59	680	90,2	97,4	5,6			Kontrolle	
60	540	97,5						
61	460	108,6						
62	705	93,4						
63	440	93,9	94,9	1,6			8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 200 verd. subkutan	
64	542	95,9						
65	460	92,7						
66	350	97,1						
67	460	100,0	94,8	3,5			8mal je 0,5 ccm Milz-Knochenmarkimmunserum (Titer 400) 1 : 400 verd. subkutan	
68	410	91,2						
69	420	96,8						
70	415	91,5						

intravenös und die Tiere No. 10—12 je $0,5 \text{ cm}^3$ von dem halbverdünnten Immuns serum. Die Tiere No. 16—18 erhielten von einem Serum mit dem Titer $1 : 1000$ zunächst 1 cm^3 , dann nach Ablauf einer Woche 7 Tage lang täglich $0,5 \text{ cm}^3$ subkutan. Die Tiere No. 19—22 haben die gleiche Prozedur durchgemacht, jedoch mit dem Unterschied, dass die Menge der Erstinjektion hier nicht $1,0$, sondern nur $0,5 \text{ cm}^3$ (intravenös) betrug. Den Tieren No. 23—25 wurde ohne jegliche Vorbehandlung 7 Tage lang je $0,5 \text{ cm}^3$ Serum intravenös gespritzt.

Die Ratten No. 31—34 erhielten 8 Tage lang täglich $0,5 \text{ cm}^3$ des antiretikulären Serums mit einem Titerwert von 400 subkutan; die gleiche Dosierung wurde den Tieren No. 35—39 in 10facher, den Tiere 40—44 in 50facher und den Tieren No. 45—48 in 150facher Verdünnung verabreicht.

Den Ratten No. 54—58 haben wir $1 : 175$, denen mit No. 63—66, $1 : 200$ verdünntes Serum (mit einem Titer von 400) 8mal in der Menge von je $0,5 \text{ cm}^3$ gespritzt; den Tieren No. 67—70 die gleiche Menge eines $1 : 400$ verd. Serums.

Tab. 2. Die Ratten No. 6—9 erhielten durch 8 Tage je $0,5 \text{ cm}^3$ des unverdünnten Leberimmuns erums (Titer $1 : 200$); die Tiere No. 10—14 die gleiche Menge eines $1 : 10$, die Tiere No. 15—19 eines $1 : 20$, die Tiere No. 20—24 eines $1 : 150$ verdünnten Serums, wogegen wir den Tieren No. 25—27 ein gewöhnliches Kaninchenserum (kein Immuns erum) gegeben haben.

Die quantitative Bestimmung des in der Leber gespeicherten Silbers

Es wurde zu allererst geprüft, wie sich das RES der Leber von derart vorbehandelten Ratten in Bezug auf die Speicherung von Silber verhält. Wir haben die Speicherung kolloidalen Silbers mit Hilfe des von uns bereits beschriebenen Verfahrens geprüft. Wir haben erhofft, dass grosse Serumdosen eine Lähmung, kleine eine Irritation des RES bewirken würden. Die Ergebnisse der durchgeführten Versuche sind aus der Tabelle zu entnehmen. Kleinere Abweichungen als 10% haben wir in keinem Fall in Betracht genommen. Eine signifikante Abweichung ist in der Speicherung der Leber der Tiere No. 16—48 zu sehen, an denen das ARCS eine Blockierung von durchschnittlich 27% bewirkt hat. Eine die Speicherung fördernde Konzentration des Serums konnten wir nicht erreichen. Selbst die Verdünnung $1 : 150$ hat eine Blockade von $17,8\%$ bewirkt, wogegen das Serum in der Verdünnung $1 : 200$ keine signifikante Änderung bewirkt hat.

Zur Prüfung, wie weit des ARCS spezifisch auf die Blockierung des RES der Leber wirkt, haben wir ein Antileberserum verwendet. Wie aus Tab. 2. hervorgeht, hat nur das konzentrierte Serum an den Tieren No. 6—9 eine Blockade von 21% bewirkt, wogegen verdünnte Sera wirkungslos waren.

TABELLE 2.

No.	Gewicht der Leber (cg)	Ag Gehalt in 1 g Leber (γ)	Mittelwert	Mittlere Abwechslung	Prozentwert	Gewicht der Milz (cg)	Anmerkung
1	* ** 386/244	61,4				* ** 16/08	Kontrolle
2	454/317	54,9				24/13	
3	429/263	62,4	59,4	2,7		31/20	
4	361/247	61,2				22	
5	392/305	57,1				23	
6	498/319	48,3				51	Leberimmunserum (Titer 200) 8mal je 0,5 cm ³ subkutan, unverdünnt
7	537/387	40,5	46,9	3,8	— 21,0	67	
8	403/285	52,6				44	
9	442/279					45	
10	386/252	57,6				32	Leberimmunserum (Titer 200) 8mal je 0,5 cm ³ , subkutan, 1 : 10 verdünnt
11	333/167	70,5				33	
12	488/332	53,6	61,6	6,1		42	
13	425/284	58,3				43	
14	385/251	68,2				37	
15	404/310	52,1				—	Leberimmunserum (Titer 200) 8mal je 0,5 cm ³ , subkutan, 1 : 50 verdünnt
16	312/199	65,3				52	
17	398/276	63,1	59,9	5,8		40	
18	401/274	53,1				48	
19	371/247	65,9				53	
20	407/273	44,6				49	Leberimmunserum (Titer 200) 8mal je 0,5 cm ³ , subkutan, 1 : 150 verdünnt
21	368/248	55,2				42	
22	527/367	50,3	55,1			42/08	
23	389/262	60,1				70	
24	442/302	55,3				47	
25	524/341	55,2				42	8mal je 0,5 cm ³ aus dem unverdünnten Serum eines nicht vorbehandelten Kaninchens
26	537/357	54,8	53,6	1,8	— 9,9	46	
27	498/358	51,0				62	

* Ursprüngliches Gewicht der Leber bzw. der Milz.

** Gewicht der Leber und Milz zur Ag-Bestimmung.

Das histologische Bild des ARCS-Wirkung

Im Vergleich zu den Kontrolltieren fiel anlässlich der Obduktion der Versuchstiere die hochgradige Vergrößerung der Milz auf (vgl. Abb. 1). Diese Milzvergrößerung ist eine typische Begleiterscheinung der Darreichung von ARCS. Im histologischen Bild fällt dementsprechend die hochgradige Blutfülle der Milz auf. Die weisse Pulpa ist auf Kosten der roten hyperplastisch. Die Abnahme der Zahl der Malpighi'schen Follikel und die Vergrößerung der zurückgebliebenen Follikel ist recht auffallend (Abb. 2). Infolge Vermehrung

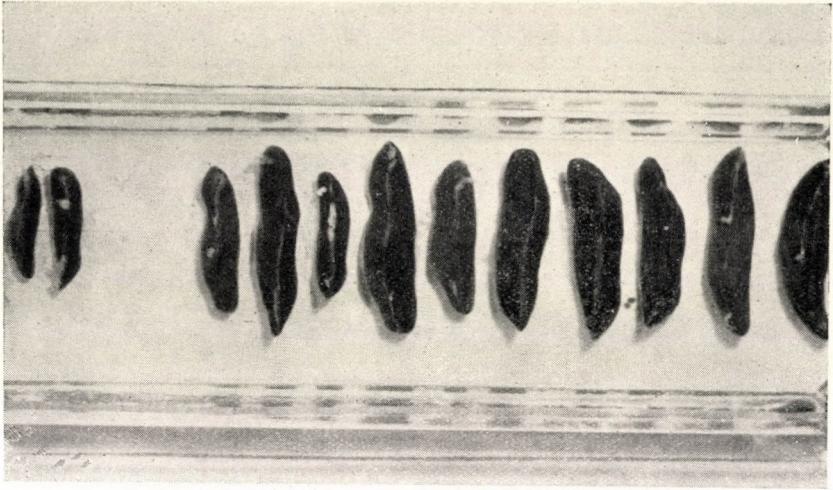


Abb. 1. Die ersten zwei Milzpräparate stammen von Kontrollen, die übrigen 10 von Versuchstieren. Auffallende Milzvergrößerung der Versuchstiere.

der lymphoiden Trabekel erheben sich die Malpighi'schen Knötchen nicht. Es gibt auch kleinere Malpighi'sche Knötchen, denen die Arterien abgehen, so dass diese den sekundären Follikeln der Lymphknoten entsprechen. Die

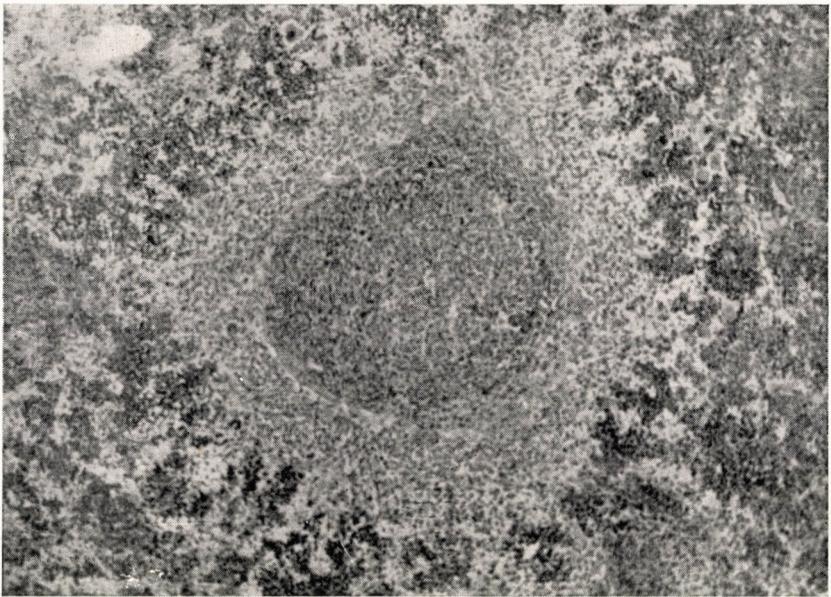


Abb. 2. Rattenmilz von einem mit 8mal $0,5 \text{ cm}^3$ ARCS (Titer: 400) behandelten Tier. Vergrößerter Malpighi'scher Körper, vermehrte weisse Milzpulpa.

Schichtung der Malpighi'schen Follikel ist verwaschen. Das Reaktionszentrum ist verhältnismässig ausgedehnt, die lymphozytäre Zone ist schmal, die Übergangszone ist zur Gänze geschwunden und der Rand des Malpighi'schen Knötchens scheint mit der Umgebung zusammenzufließen. Im Reaktionszentrum gibt es aber keine reifen Lymphozyten; das Zentrum ist im allgemeinen zellarm. Die Zellen sind vor allem epithelartig in Trabekel angeordnete Lymphoblasten und Plasmazellen (Abb. 3). In den als helle Inseln imponierenden Retikulum-

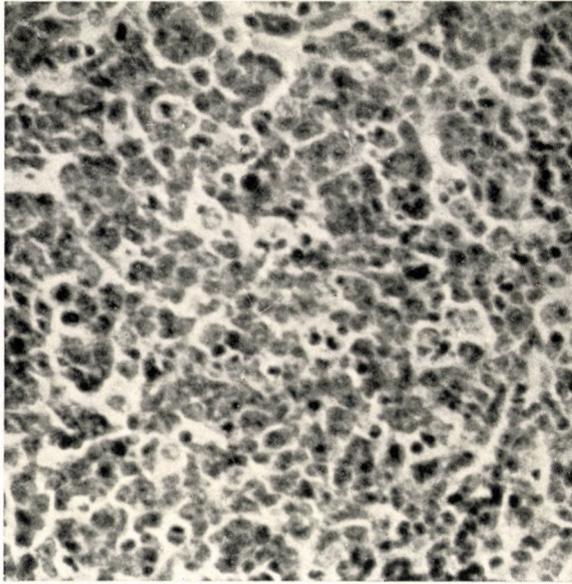


Abb. 3. Milz einer mit 1 cm^3 und nach einer Woche mit $7 \times 1 \text{ cm}^3$ ARCS (Titer 1000) behandelten Ratte. In Balken angeordnete Lymphoblasten und Plasmazellen. Bei Speicherung von Zellresten in einer Retikulumzelle.

zellen sind pyknotisch zerfallene Zellreste zu sehen. Gelegentlich sieht man auch Mitosen. Je konzentrierter das Serum war, umso eher finden wir eine lymphoide Umwandlung der Milz. Diese manifestiert sich vor allem in der grossen Zahl der Lymphozyten und Lymphoblasten in der Pulpa. Unter den Zellen des Reaktionszentrums sind gelegentlich kernhaltige Erythrozyten und myeloide Elemente zu sehen, was nebst der lymphoiden Umwandlung auf eine geänderte Funktion der Milz hinweist. Die am meisten charakteristische Veränderung ist die Vergrösserung und verwaschene Schichtung der Malpighi'schen Knötchen. Je konzentrierter das zur Behandlung verwendete Serum war, umso mehr eosinophile Riesenzellen sind mit homogenem Plasma und mit verschiedenst geformtem Kern zu sehen, die sich — da man auch Übergangs-

formen sieht — aus den Retikulumzellen ableiten lassen. Die Retikulumzellen wandeln sich auch in Lymphoblasten um, da Übergangsformen zwischen diesen beiden Zellarten ebenfalls zu sehen sind.

Die Wirkung des ARCS auf die Leber zeigt sich in einer mässigen Quellung, groben basophilen Körnelung der Leberzellen und in einer Einengung der Sinuse. In den Sinusen sind grosse, plasmareiche Zellen mit einem geschrumpften Kern, von verschiedener Gestalt zu sehen, welche dem hypertroph gewordenen

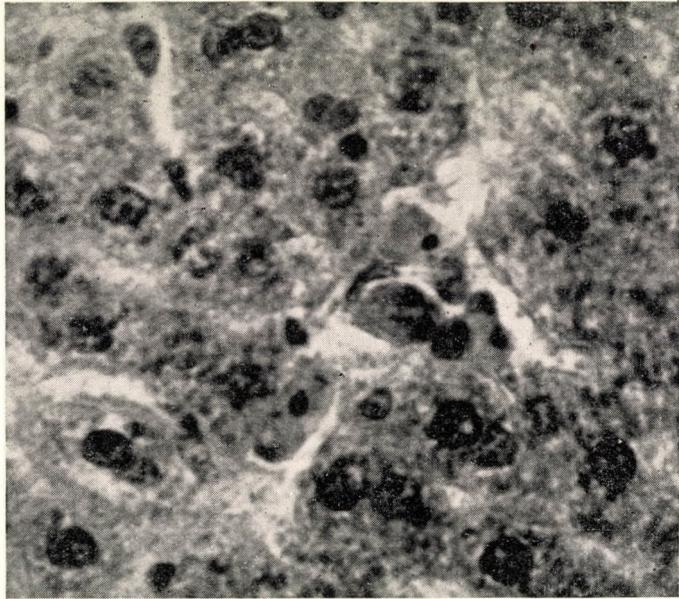


Abb. 4. Die Leber einer mit $0,5 \text{ cm}^3$ und nach einer Woche mit $7 \times 0,5 \text{ cm}^3$ ARCS (Titer 1000) behandelten Ratte. Grosse desquamierte Kupfer'sche Zellen mit pyknotischem Kern.

und sich abgelösten Sinus-Endothelien entsprechen (Abb. 4). Es ist festzustellen, dass auf die Einwirkung des Serums hin das Sinus-Endothel viel Silber in Form von grossen Schollen speichert, was mit der chemisch nachgewiesenen verminderten Speicherung in Widerspruch steht. Die Kupfer'schen Zellen sind mitunter vakuolig, zeitweilig degeneriert und abgestossen.

Die Wirkung des Antileberserums im histologischen Bild

Das Antileberserum löst in der Milz keine wesentlichen Abweichungen aus. In der Leber findet man hingegen eine Atrophie der Leberbalken und eine Erweiterung der Sinuse. Die Kupfer'schen Zellen sind intakt, auch jene, die sich von der Wand abhebend im Stadium des Mobilwerdens befinden. So ist

die Auskleidung der Sinuse gut zu überblicken. Eine Silberspeicherung ist nicht zu sehen, was im Gegensatz zu den grossen Silberschollen, die nach Einwirkung des ARCS in den vorerwähnten degenerierten Kupffer'schen Zellen zu beobachten war, recht auffallend ist. Die Leberzellen enthalten nur wenig Fett. In manchen Fällen findet man in den Sinusen kleine abgestossene, aber intakte Sinusendothelzellen. Stellenweise ist das Lumen der Sinuse mit zahlreichen derartigen Zellen voll. Es konnte festgestellt werden, dass eine derartige Des-



Abb. 5. a) 24 stündige Kultur der Rattenmilz auf einem Nährboden, der zu $\frac{1}{4}$ ARCS (Titer 1000) enthält. Degeneration, Untergang und Verballung der Wanderzellen.

quamation, d. h. eine Mobilisierung der Kupffer'schen Zellen auch auf Einwirkung eines artfremden Serums auf die gleiche Weise erfolgt, so dass dieser Befund in keiner Weise verwertet werden konnte.

Die Wirkung des ARCS in Milzgewebekultur

Die Wirkung des Serums wurde auch in Gewebekulturen geprüft. Die Milz neugeborener Ratten wurde auf einen Nährboden explantiert, welcher zu $\frac{1}{4}$ Hühnerembryonensaft, zu $\frac{1}{4}$ Hühnerplasma, zu $\frac{1}{4}$ menschliches Plazentarserum und zu $\frac{1}{4}$ das vorerwähnte ARCS von 1:1000 Titer enthielt. Nach 24 Stunden war kein Wachstum vorhanden, es war nur eine Emigration von Zellen zu sehen, wobei die emigrierten Zellen einer raschen Degeneration anheimfielen (Abb. 5/a). Nach Zerfall der emigrierten Zellen, etwa 72 Stunden nach vollzogener Explantation beginnt ein Wachstum im Bindegewebe, wie

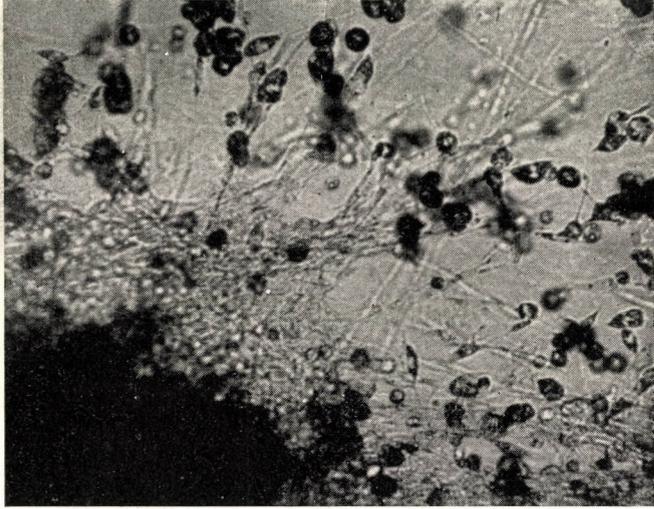


Abb. 5. b) Dieselbe Kultur nach 72 Stunden. Beginn des Bindegewebswachstums.

Abb. 5/b demonstriert. Wenn man Milzstückchen in einen Nährboden explantiert, der vom Vorerwähnten sich nur darin unterscheidet, dass er kein ARCS enthält, beginnt die Migration der Zellen und das Wachstum auf die bekannte Art. Nach 24 stündigem Wachsen wurde das Serum tropfenweise

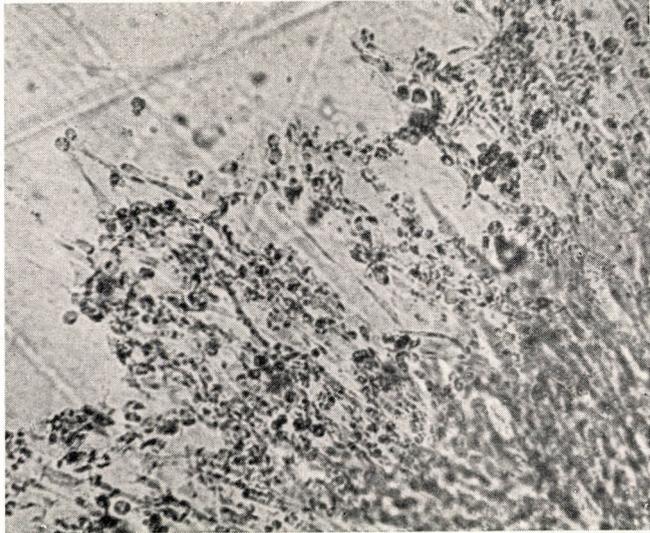


Abb. 6. ARCS (Titer 1000) wurde einer 24 stündigen Kultur von Rattenmilz zugetropft
a) 6 Stunden nach dem Zusatz.

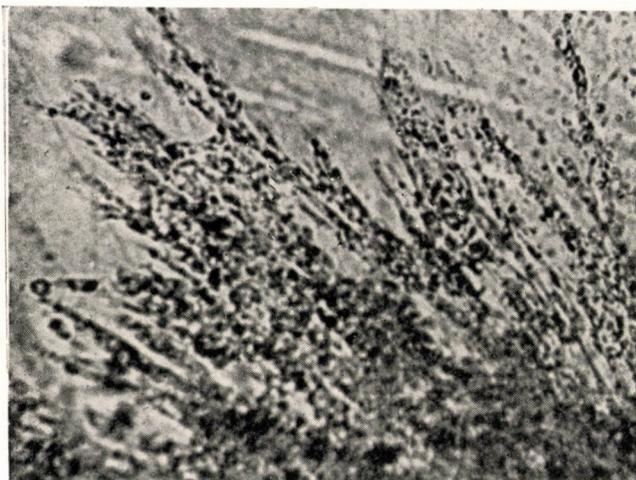


Abb. 6. b) 24 Stunden nach dem Zusatz.

der Kultur zugesetzt; die eintretenden Veränderungen wurden gefilmt. Die lebhaft beweglichen Lymphozyten und Makrophagen werden wenige Minuten nach Zusatz des Serums abgerundet, unbeweglich, ohne dass es zum Stillstand des Wachstums der Bindegewebszellen gekommen wäre. Auf Abb. 6/a werden 6 Stunden nach dem Zusatz des Serums die untergegangenen mobilen Zellen

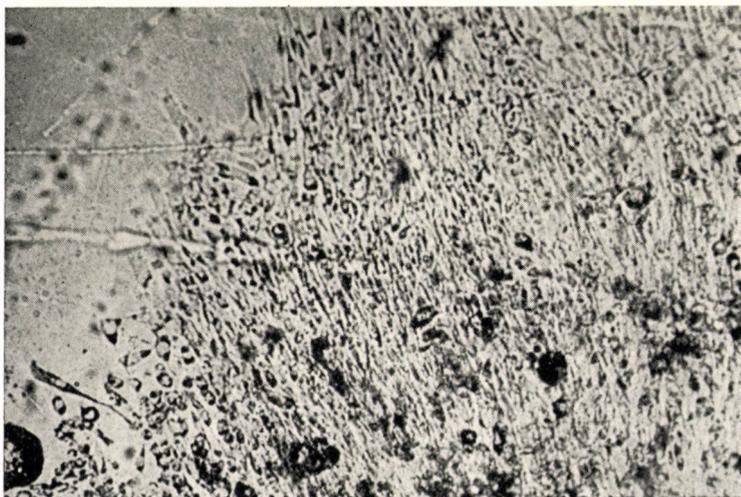
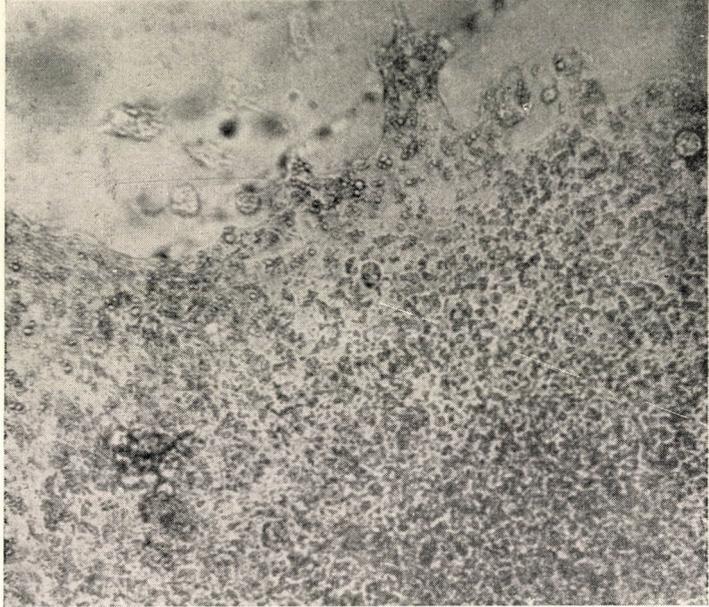
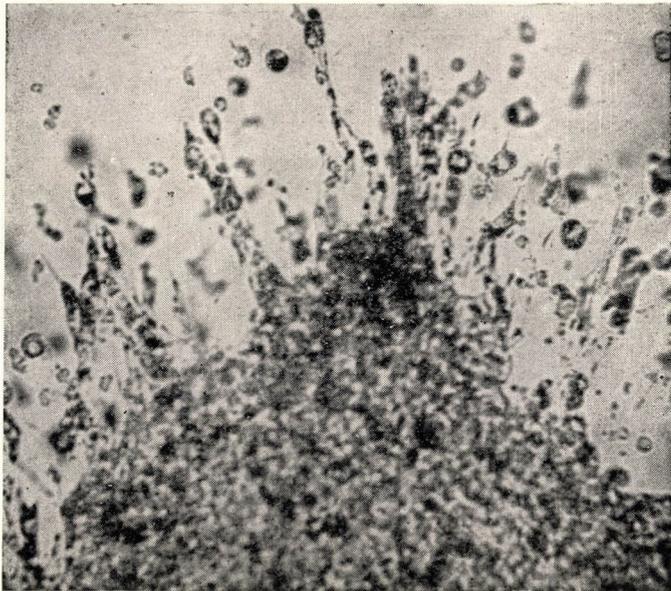


Abb. 6. c) 48 Stunden nach dem Zusatz.

Am Bild a) ist eine Abrundung, beginnende Degenerierung der mobilen Zellen zu sehen, wogegen die Bindegewebszellen intakt sind. b) Die vorerwähnten degenerierten Zellen sind an die wachsenden Bindegewebszellen adsorbiert. c) Intensives Bindegewebswachstum.



a



b

Abb. 7. 48 stündige Leberkultur einer frisch geworfenen Ratte.
 a) Kontrollkultur, deren Nährboden kein Antileberserum enthält.
 b) Der Nährboden enthält zu $\frac{1}{4}$ Antileberserum (Titer 200).
 In der Kultur b) fehlt das Wachstum der Epithelien, es sind nur Wanderzellen zu sehen.

gezeigt, während nach 24 Stunden (Abb. 6/b) diese untergangene Wanderzellen sich an die wachsenden Bindegewebszapfen adsorbiert haben. 48 Stunden nach dem Serumzusatz (Abb. 6/c) ist ein ausserordentlich intensives Wachstum des Bindegewebes festzustellen.

Die Wirkung des Antileberserums

In Kulturen von neugeborenen Rattenleber, wo als Nährboden ein dem zuvor diskutierten analog zusammengesetztes Substrat verwendet wurde (lediglich an Stelle des ARCS wurde ein Antileberserum zugesetzt), war ein Ausbleiben des Epithelwachstums zu beobachten, wobei makrophage Zellen aus der Kultur emigriert sind. Während in der Kontrollkulturen immer ein Epithelwachstum festzustellen war in Form einer Platte oder eines Zapfens (Abb. 7), trat auf die Einwirkung des Immunerums hin unter Zurückdrängung des Leberwachstums zeitweilig die Mobilisierung der Makrophagen in den Vordergrund.

Besprechung der Ergebnisse

Auf Grund der Beobachtung, dass ein mit einem Organextrakt hergestelltes organspezifisches Immunerum in grossen Dosen lähmt, in kleinen stimuliert, gibt das ARCS eine Möglichkeit zur Regulation der Tätigkeit des RES. *Kawezkij* und *Diadsua* haben in den Wunden von Mäusen [7] auf die Einwirkung kleinerer Dosen des ARCS eine Mobilisierung von Polyblasten und Makrophagen beobachtet, während bei Applikation lähmender Dosen der Wundsekret zellärmer war. Ermunternde Ergebnisse sind von *Bogomoletz* [3] bei Knochenbrüchen beschrieben worden, was von *Schneider, Hilburn, Gilham, Pomerat* [13], *Ormsby* und *Strauss* [16] bestätigt wurde. Im Rahmen der mit dem RES verknüpften Untersuchungen hat uns vor allem die Frage interessiert, wie durch ein retikuloendotheliales Immunerum die Speicherung im RES der Leber beeinflusst wird und ob eine etwaige Beeinflussung derselben spezifisch ist. *Bogomoletz* betrachtet das Bindegewebe als ein einheitliches System, er schreibt »vom biologischen System des Bindegewebes«. Seiner Darstellung nach werden durch das ARCS sämtliche Lebensäusserungen dieses Systems beeinflusst. Da wir wissen, dass das RES wichtige trophische, schützende und vielerlei anderweitige Funktionen hat, ist eine therapeutische Wirkung des ARCS leicht, vorstellbar.

Abgesehen von *Bogomoletz, Marchuk* [10] und *Pomerat* (REIS, 12) haben die Wirkung des ARCS zahlreiche Autoren geprüft (*Anigstein, Strauss* [16, 17], *Kawezkij* [6], usf.); manche haben sogar ein Antimilzserum untersucht, wie *Nowinsky* [11], *Miale* [10], *Maltz* [8], wobei die Wirksamkeit desselben festgestellt wurde. Der auf Grund der *Bogomoletz'schen* Versuchen arbeitende

Pomerat spricht an Stelle von ARCS vom retikuloendothelialen Immunerum (REIS). In den vorliegenden Versuchen haben wir festgestellt, dass durch ARCS in der Ratte eine Blockierung zu 27% erzielt wird. In Anbetracht der mit Kuprokollargol, dem elektiven Gift der Speicherung erzielbaren höchstens 30%-igen Blockade [18] ist die vorhin erwähnte als sehr beachtlich anzusprechen. In Begleitung dieser Blockierung findet eine hochgradige Degeneration und Desquamation der Kupffer'schen Zellen statt. Eine besondere Beachtung verdient der Befund, dass wir bei der chemischen Titrierung des Silbergehaltes der Leber eine Blockade feststellen konnten, wobei aber am mikroskopischen Bild eine erhöhte Speicherung manifestiert ist, da das Silber in den Zellen in Form grober Schollen enthalten ist.

Kleinere Dosen des ARCS bewirken nach *Bogomoletz* und *Pomerat* eine relative Lymphozytose; hiermit stimmen auch unsere Erfahrungen überein. Auf die Darreichung vom löslichen Antigen hin wurde von *Itaka* eine Milzvergrößerung beobachtet, deren Grund in einer Gewebsvermehrung liegt. Wir führen die Milzvergrößerung eher auf die Blutfülle des Organs zurück. Die Milz ist vergrößert, hart, die Kapsel glatt und prall gespannt. Unserer Vorstellung nach erfolgt parallel der Vermehrung der lymphoiden Elemente eine Relaxation der glatten Muskulatur in der Milz. Die Kapsel und die Trabekel verlieren ihren Tonus, sie können sich nicht kontrahieren; folglich füllt sich die Milz mit Blut an; ihre Vergrößerung geht mit einem Funktionsausfall einher. Die Milzvergrößerung ist ein sicheres Zeichen dafür, dass das Serum gewirkt hat. Bei Darreichung von Kontrollsera war ein ähnliches Phänomen nie zu beobachten. Die Wirkung des ARCS auf die Leber — verglichen mit der Wirkung eines Antileberserums — ist recht auffallend. Das Antileberserum hatte weder auf die Leber, noch auf die Milz irgendeine Wirkung ausgeübt.

Die Spezifität der Wirkung lässt sich auch in Gewebskulturen demonstrieren. Nach *Pomerat*, *Nowinsky* [12] werden die Zellen des Milzexplantats durch ARCS im Wachstum und in ihrer Migrationsfähigkeit gehemmt, so dass die Zellen sich bald zu Klumpen vereinen. *Sigurdson* [15] hat den Nachweis geführt, dass ein gegen die Milzzellen gerichtetes Immunerum das Wachstum der Kulturen hemmt, wogegen ein gegen den Nährboden gerichtetes Immunerum wirkungslos ist. Wie durch die vorerwähnten Arbeiten dargetan, beruht die Hemmungswirkung auf die Kulturen nicht auf einer Hemmung der zellulären oxydativen Prozesse, sondern eher auf einer Änderung im enzymatischen System der Zelle. Nach unseren eigenen Beobachtungen übt das ARCS in Milzkulturen vor allem eine Hemmung auf das Wachstum und auf die Beweglichkeit der Makrophagen aus, die sich bald zusammenballen und dann zugrundegehen. Nach Untergang derselben beginnt ein verstärktes Bindegewebswachstum, was unseres Erachtens als Folge eines aus den zerfallenden Makrophagen freierwerdenden Stoffes anzusehen ist. In diesen Versuchen ist nicht erwiesen worden, dass das ARCS die Ursache des Wachstums wäre; im Gegenteil, anfänglich

ist eher ein Untergang von Zellen zu sehen. In Leberkulturen bewirkt das ARCS eine Wachstumshemmung der Bindegewebelemente, wodurch die Kultivierung reiner Leberzellen möglich geworden ist. Die Wirkung des Antileberserums äussert sich unseren Erwartungen entsprechend nebst Förderung des Bindegewebswachstums in einer Hemmung des Epithelwachstums. Diese Hintanhaltung des Wachstums der Leberzellen stimmt mit dem Befund von *Hubert* [5] überein, der für Ratten ein Antileberrattenserum intraperitoneal gegeben und in der Leber daraufhin Nekrosen und zellige Infiltrate gesehen hat. Bei über lange Zeit fortgesetzter Darreichung sind auch von *Hubert* keinerlei Abänderungen gefunden worden, was durch Heilung der akuten Läsion zu erklären versucht wird. Ähnliche Nekrosen haben wir nicht gesehen.

Aus den vorangehenden Erörterungen glauben wir den Schluss ziehen zu können, dass die stimulierende Wirkung des ARCS vielleicht nicht immer unmittelbar, sondern vielfach durch Freiwerden von Zellzerfallsprodukten zustandekommt. Weiterhin könnten wir feststellen, dass die Wirkung des ARCS auf alle Zellarten des Bindegewebes nicht gleich ist; am empfindlichsten gegen das Serum sind die mobilen Zellen. Hierdurch ist die Möglichkeit gegeben, durch weitere Reinigung des ARCS seine Spezifität zu erhöhen. Bezüglich der Speicherungsfunktion des RES der Leber gelang es uns nicht, die stimulierende Dosis des ARCS festzustellen.

Zusammenfassung

Das antiretikuläre zytotoxische Serum von Ratten bewirkt in der Leber eine 27% Blockade des RES, in der Milz eine lymphoide Umwandlung des Organs. Die Milz vergrössert sich; die Ursache der Milzvergrösserung liegt einerseits in einer Vermehrung des lymphoiden Gewebes, andererseits in einer ausgiebigen Blutanschoppung. In der Leber ist eine Desquamierung des Sinus-Endothels zu sehen. In Gewebeskulturen bewirkt das ARCS zunächst den Zerfall der mobilen Zellen, nach deren Zerfall ein das Wachstum des Bindegewebes fördernder Stoff zu wirken beginnt. Ein zytotoxisches Antileberserum bewirkt in Leberkulturen eine Hemmung des Epithelwachstums, keine Hemmung der Makrophagen, wogegen das ARCS die Herstellung reiner Epithelkulturen ermöglicht.

LITERATUR

1. *Anigstein, Ludwik and Pomerat* : 1945. Blood changes in the albino rat following administration of reticulo-endothelial immune serum REIS. Fed. Proc. 4 : 1. 111.
2. *Bogomoletz, A.* : 1943. Anti-reticular cytotoxic serum as a means pathogenetic therapy. Am. Rev. Sov. Med. 1. 101—112.
3. *Bogomoletz, A. A.* : 1941. The treatment of fractures with stimulating doses of ACS. Nov. klin. asten. 48 : 122. 1940. International Abstr. Surg. 73 : 364. 1941.
4. *Bogomoletz, A.* : 1946. The prolongation of life. Duell Sloan & Pearce. Inc. New-York.
5. *Hubert, Ester* : 1949. Effect of anti-rat-liver serum on rats. Arch. Path. 47. (4) 399—403.
6. *Kawezkij, R. E. und Diadsua, G. F.* : 1945. A kötőszöveti rendszer állapota és a gyulladási képe közötti összefüggésről. Medizinskij Journal XIV. 27—33.
7. *Kawezkij, K. E.* : 1947. Bogomolets antiretikularis cytotoxicus serumának alkalmazása a belbetegségek gyógyításában. Meditschnij Journal (16) 467—487.
8. *Maltz, Maxwell, David M. Spam, Norman, Molomut* : 1948. Studies in cellular growth II. Effect of antisplenic-tissue serum (ASTS) on large experimentally induced wounds in guinea pigs. Jour. Immunol. 60 (3) 313—316.

9. *Marchuk, P. D.* : 1943—44. A method of preparing and preserving anti-reticular cytotoxic serum. *Am. Rev. of Sov. Med.* Vol. I. 113—123.
10. *Miale* : 1947. The hematologic response in dogs to the administration of anti spleen serum. *Blood Jour. Haematol.* Vol. 2. No. 2. 175—184.
11. *Nowinski, W.* : 1948. Influence of antiorgan sera upon metabolic process. I. Reticulo-endothelial immune serum (REIS) and the oxygen uptake of rat spleen. *Texas Repts. Biol. and Med.* 6 (4) : 493—503.
12. *Pomerat, C. M.* : 1946. A review of recent developments on Reticulo-endothelial immune serum (REIS). *Quarterly of PHI Beta P. I.* Vol. XLII. No. 203—208.
13. *Schneider Martin, Hilburn, D. Gilham, C. M. Pomerat, Andrew Ormsby, W. N. Eggers and W. H. Amsworth* : 1959. Influence of anti-reticular Cytotoxic Serum of the healing of human fractures. *Texas Reports on Biol. and Med.* Vol. 8. No. 1 (3—10).
14. *Sigurdsson* : 1940. Antigenic properties of living tissue. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* Vol. 45. 237—243.
15. *Stata Norton, Harold Rectus, Wolfe, James Franklin* : 1950. Effect of injections or soluble antigen on the spleen size and antibody production in chickens. *Anat. Rec.* V. 107.
16. *Straus, Reuben, Runjavac, M. Zaitin, R. Duboff G., and Swerdlow* : Studies an anti-reticular cytotoxic serum. II. *Journ. Immun.* 54. 151—177.
17. *Straus, R. Horowitz, M. Levint hal, D. H. Cohen, A. L. and Runjavac M.* : 1946. Studies on ACS. III. Effect of ACS on Healing of experimentally produced fractures in Rabbits. *J. Immun.* 54 : 2. 163—177.
18. *Törö I., Velösy Gy.* : 1950. A májban lévő reticuloendothelialis sejtek tárolási fokának mérési módszere. *Kísérletes Orvostudomány.* 2.

ВЛИЯНИЕ АНТИРЕТИКУЛЯРНОЙ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ СЫВОРОТКИ (АЦС) НА ФУНКЦИЮ РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (ФЭС)

И. Тэрэ и Б. Арош

Из Гистологического и эмбриологического института Вудапештского медицинского университета, (Зав. проф. Имре Тэрэ).

Резюме

Антиретикулярная витотоксическая сыворотка крыс вызвала 27%-ую блокаду РЭС'а в печени. В селезенке же наблюдалась лимфоидное преобразование. Селезенка чрезмерно увеличивалась. Причиной этого можно считать, отчасти повышение количества лимфоидной ткани, а отчасти большой застой крови. В печени наблюдается десквамация эндотелия синусов. В тканевых культурах АЦС действует на уничтожение подвижных клеток. После распада последних образуется вещество, стимулирующее рост соединительной ткани. Противопеченочная витотоксическая сыворотка задерживала рост эпителия в культурах печеночной ткани, но в то же время не задерживала рост макрофагов. Наоборот, применение АЦС привело к образованию чисто эпителиальных культур.