

6. Rosin: Ein Beitrag zur Lehre vom Bau der Ganglienzellen. Deutsche med. Wochenschrift, 1896.
  7. Rosin u. Fenyvessy: Ueber das Lipochrom der Nervenzellen. Dies. Arch., Bd. 162, 1900.
  8. Mühlmann: Weitere Untersuchungen über die Veränderungen der Nervenzellen in verschiedenem Alter. Arch. f. mikrosk. Anatomie, Bd. 58, 1901.
  9. Goebel: Ueber Pigment-Ablagerung in der Darmmuskulatur. Dieses Archiv, Bd. 136, 1894.
  10. Zimmermann: Beiträge zur Kenntniss einiger Drüsen und Epithelien. Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 52, 1898.
  11. Plato: Zur Kenntniss der Anatomie und Physiologie der Geschlechtsorgane. Archiv f. mikroskop. Anatomie, Bd. 50, 1897.
  12. Kayser: Untersuchungen über die Bedeutung der Samenblasen. Diss. Berlin, 1889.
  13. Rehfish: Neuere Untersuchungen über die Physiologie der Samenblasen. Deutsche med. Wochenschrift, 1896.
- Nach Abschluss der vorstehenden Arbeit sind noch erschienen:
14. Oberndorfer: Beiträge zur Anatomie und Pathologie der Samenblasen. Ziegler's Beiträge, 1902.
  15. Kaiserling u. Orgler: Ueber das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fett-Metamorphose. Dies. Arch., Bd. 167, 1902.

## XVIII.

### Zur Lehre von der Function der Milz.

(Aus dem Pharmakologisch-Poliklinischen Institut der Universität Erlangen.)

Von

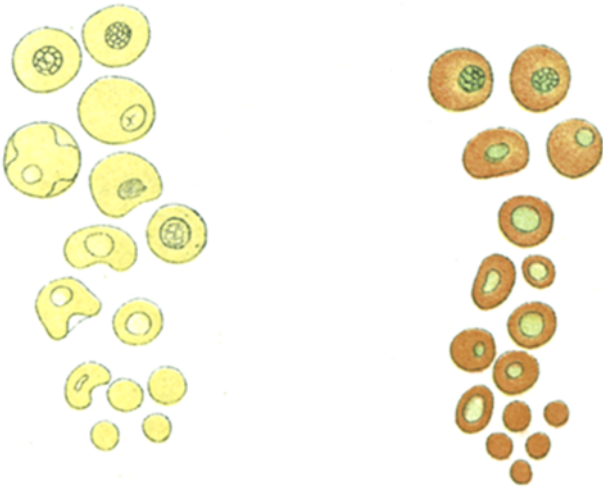
Dr. med. R. Heinz, Privatdocenten.

(Hierzu Taf. XVI, Fig. 1 I u. II.)

Die Bedeutung der Milz für den Haushalt des Organismus ist in vielen Stücken noch durchaus unaufgeklärt. Welches ihre Function nach der chemischen Seite sei, darüber bestehen bisher nur vage Vermuthungen. Der Beobachtung und dem Experiment besser zugänglich sind die Beziehungen zur Blut-Degeneration und Regeneration. Die Bedeutung der Milz für die Neubildung von rothen Blutkörperchen ist umstritten, die Function als



Fig. 2



Deponirungs-Organ für zerfallende oder zerfallene Blutkörperchen durch vielfache gleichlautende Beobachtungen sicher gestellt. In meiner Arbeit „Ueber Blut-Degeneration und Regeneration“<sup>1)</sup> habe ich das Verhalten der Milz von Vertretern der 5 Wirbelthier-Classen bei der Vergiftung mit Blutkörperchen-Giften (Giften, die die rothen Blutkörperchen morphologisch verändern und allmählich zum Absterben bringen) beschrieben. Ich habe gezeigt, wie die durch Phenylhydrazin u. s. w. veränderten, mit Körnchen-Bildungen versehenen rothen Blutkörperchen des Säugers in den Gefässen der Milz, — wahrscheinlich durch eine besondere Organisation der Gefäss-Endothelien —, festgehalten werden, und wie innerhalb der Milzzellen die Blutkörperchen, bezw. Theilstücke von ihnen, allmählich in körniges Pigment umgewandelt werden. Fig. 1b dieser Arbeit zeigt eine Anzahl enorm vergrösserter Milzzellen, die z. Th. in dem offenen Lumen von Gefässen, z. Th. anscheinend mitten im Gewebe liegen. Sie sind angefüllt mit Zerfalls-Producten von rothen Blutkörperchen, die offenbar neben der morphologischen auch eine chemische Veränderung durchmachen, wie ihr verschiedenes Verhalten gegenüber der Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schen Lösung beweist. Dabei erscheint der grosse ovale Zellkern immer mehr verwaschen, bis er schliesslich ganz verschwindet. Die grossen Zellen sind wahrscheinlich durch die Aufnahme von Blutkörperchen-Trümmern hypertrophisch gewordene Endothelzellen.

Es werden also durch die Milz eine grosse Zahl veränderter Erythrocyten festgelegt und gleichsam aus dem kreisenden Blut abfiltrirt. Dadurch wird verhütet, dass sie an anderer Stelle Schaden anrichten (Gefäss-Verlegungen mit ihren Folgen: Blutungen, Geschwürs- und Infarct-Bildung). Ich legte mir nun die Frage vor, wie sich entmilzte Thiere bei der Vergiftung mit Blutkörperchen-Giften verhalten? Ob der Ausfall der Function der Milz Schädigung, bezw. rascheren Tod bedinge, oder ob andere Organe vicariirend für die Milz eintreten? — Auf den durch nicht tödtliche Dosen von Blutkörperchen-Giften hervorgerufenen, innerhalb 6—10 Tagen verlaufenden Untergang der rothen Blutkörperchen folgt lebhafteste Regeneration, die bei den Kaninchen innerhalb von 20 Tagen zum vollen Ersatz der verlorenen

<sup>1)</sup> Ziegler's Beiträge, Bd. 29, 1901.

Blutkörperchen führt. Hat nun die Milz eine irgend in Betracht kommende haemopoëtische Function, so mussten sich bei den entmilzten Thieren Unterschiede in dem Ablauf der Blut-Regeneration herausstellen. Der Verlauf der Blut-Degeneration wie Regeneration wurde durch tägliche, bezw. alle zwei Tage vorgenommene Zählungen constatirt, d. h. es wurde einmal die Gesamtzahl der rothen Blutkörperchen, ferner die Zahl der geschädigten, durch ihre morphologischen Veränderungen leicht erkennbaren Erythrocyten, und schliesslich die Zahl der neugebildeten, normal erscheinenden Blutscheiben festgestellt. In zwei Fällen wurde auch der Hämoglobin-Gehalt des Blutes nach Gowers regelmässig bestimmt. Wie in der citirten Arbeit angegeben, findet nach Blutkörperchen-Giften zu einer Zeit, wo die Regeneration der rothen Blutkörperchen eben erst beginnt, eine sehr lebhaft Vermehrung der weissen Blutkörperchen im strömenden Blute statt. Um zu erfahren, ob die Milz für diese Vermehrung in Betracht kommt, wurde in 2 Fällen auch die Zahl der weissen Blutkörperchen bestimmt. Als Controlle zu jedem vergifteten Thiere diente je ein möglichst gleich grosses und kräftiges Thier, das mit der gleichen Dosis Blutgift vergiftet wurde, und an dem in den gleichen Zeiträumen die Zählungen vorgenommen wurden. Zu den Versuchen dienten 4 Meerschweinchen und 4 Kaninchen. 2 Meerschweinchen gingen in Folge der Operation ein; die übrigen Thiere überstanden dieselbe reactionslos. 14 Tage, bezw. 4 Wochen nach der Operation wurden die Injectionen der Giftdosen gemacht. Die Thiere erhielten z. Th. grosse Giftdosen, die innerhalb 2 bis 4 Tagen tödteten, z. Th. solche Dosen, die eben noch überstanden wurden, aber eine intensive Blutzerstörung hervorriefen. Die Zählungen wurden nur an Kaninchen durchgeführt.

1. Versuch. Entmilztes Meerschweinchen erhält an 2 Tagen 3 mal je 0,025 gr Phenylhydrazin; die gleiche Dosis erhält ein normales (wie sich bei der Section herausstellt, hochträchtiges) Meerschweinchen. Beide sterben in der Nacht des zweiten Tages. Veränderungen des Blutes und der Organe bei beiden Thieren gleich.

2. Versuch. Je ein normales und ein entmilztes Meerschweinchen erhalten am ersten Tage 0,01 gr Hydroxylamin; am zweiten Tage 0,02 gr Hydroxylamin, an dritten Tage 0,03 gr Hydroxylamin und am vierten Tage 0,04 gr Hydroxylamin. Nach Injection des Hydroxylamins treten regel-

Tabelle I.

a)

Entmilztes Kaninchen	Gesamtzahl der rothen Blutkörperchen	Veränderte rothe Blutkörperchen	Neugebildete rothe Blutkörperchen
Normal	5995000	0	0
Nach 2 Tagen	3987500	3832500	150000
„ 4 „	3020000	2255000	765000
„ 6 „	3420000	1722000	1620000
„ 8 „	3887500	882500	3005000
„ 10 „	4245000	202500	4042500
„ 12 „	4595000	37500	4457500
„ 14 „	4912500	vereinzelte	4912500
„ 16 „	5282500	0	5282500
„ 20 „	6000000	0	6000000

b)

Normales Kaninchen	Gesamtzahl der rothen Blutkörperchen	Veränderte rothe Blutkörperchen	Neugebildete rothe Blutkörperchen
Normal	6120000	0	0
Nach 2 Tagen	4107500	3935000	172500
„ 4 „	3280500	2385000	895000
„ 6 „	3480000	1937500	1542500
„ 8 „	4000000	895000	3105000
„ 10 „	4427500	430000	3997500
„ 12 „	4802500	114500	4688000
„ 14 „	5110000	vereinzelte	5110000
„ 16 „	5442500	0	5442500
„ 20 „	6065000	0	6065000

mässig vorübergehend klonische Krampfanfälle auf. Das Blut ist bereits am 2. Tage (bei beiden Thieren gleich stark) verändert. Es zeigt aber nicht die gleichen Veränderungen, wie das Kaninchenblut (s. Taf. XIII meiner Arbeit: Ueber Blut-Degeneration und Regeneration), also nicht die Ausscheidung grosser, runder oder ovaler, tropfenförmiger Gebilde, sondern die Bildung stark lichtbrechender, unregelmässig conturirter Körnchen, ähnlich wie dies das Kaninchenblut bei Vergiftung mit p Amidobenzoessäureester zeigt. — Wie in der citirten Arbeit erwähnt, sind auch die Veränderungen, die das Katzenblut durch Phenylhydrazin-Derivate erfährt, ganz andere, wie die des Kaninchenblutes. Wir constatiren also die interessante Thatsache, dass das Blut verschiedener, z. Th. nahe verwandter Thiere sich gegen dasselbe Blutgift ganz verschiedenartig verhält, was auf eine verschiedene Organisation der scheinbar so ähnlichen Erythrocyten hinweist. — Die beiden Thiere, die je 0,07 gr Hydroxylamin im Ganzen erhalten hatten, starben in der Nacht des 4. Tages. Die Section ergiebt bei beiden ganz gleiche Veränderungen.

3. Versuch. Entmilztes Kaninchen von 2250 gr und normales Kaninchen von 2200 gr erhalten je 4 gr. p Amidobenzoessäureester (s. Tab. D).

Tabelle II.

a)

Entmilztes Kaninchen	Gesamtzahl der rothen Blutkörperchen	Veränderte rothe Blutkörperchen	Neugebildete rothe Blutkörperchen	Hb.-Gehalt nach Gowers
Normal	6142500	0	0	54 pCt.
Nach 2 Tagen	2945000	2800000	145000	28 "
" 4 "	2480000	1927500	552000	27 "
" 6 "	2887500	1647500	1240000	27½ "
" 8 "	3272500	1125000	2147500	32 "
" 10 "	4005000	690000	3315000	39 "
" 12 "	4887500	225000	4662500	44 "
" 14 "	5472500	25000	5447500	48 "
" 16 "	4725000	0	5725000	50 "
" 18 "	6000000	0	6000000	52 "
" 20 "	6122500	0	6122500	53 "

b)

Normales Kaninchen	Gesamtzahl der rothen Blutkörperchen	Veränderte rothe Blutkörperchen	Neugebildete rothe Blutkörperchen	Hb.-Gehalt nach Gowers
Normal	5895000	0	0	53 pCt.
Nach 2 Tagen	3247500	3122500	125000	33 "
" 4 "	2805000	2055000	750000	27½ "
" 6 "	2887500	1605000	1282500	31 "
" 8 "	3205000	1210000	1995000	33 "
" 10 "	3810000	722500	3087000	37 "
" 12 "	4175000	250000	3925000	40 "
" 14 "	4840000	125000	4827500	45½ "
" 16 "	5475000	0	5475000	50 "
" 18 "	5880000	0	5880000	52 "
" 20 "	5995000	0	5995000	52 "

4. Versuch. Entmilztes Kaninchen von 1800 gr und normales Kaninchen von 1850 gr erhalten an 2 auf einander folgenden Tagen je 2 und 5 gr p Amidobenzoessäureester (s. Tab. II).

5. Versuch. Entmilztes Kaninchen von 2200 gr und normales Kaninchen von 2100 gr erhalten innerhalb 48 Stunden 0,16 gr Phenylhydrazin in 4 Dosen à 0,04 gr (s. Tab. III).

6. Versuch. Entmilztes Kaninchen von 2750 gr und normales Kaninchen von 2800 gr erhalten innerhalb 48 Stunden 0,2 gr Phenylhydrazin in 4 Dosen à 0,05 gr (s. Tab. IV).

Die Ergebnisse der Blutkörperchen-Zählungen von Versuch 5 und 6 gebe ich in den nachstehenden Curven S. 492 wieder.

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich Folgendes: Für den Verlauf der Vergiftung mit einem Blutgift macht es keinen nachweisbaren Unterschied aus, ob die Milz vorhanden oder exstirpirt ist. Bei acuter Vergiftung mit tödtlichen

Tabelle III.

a)

Entmilztes Kaninchen	Gesamtzahl der rothen Blutkörperchen	Veränderte rothe Blutkörperchen	Neugebildete rothe Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen
Normal	6035 000	0	0	10000
Nach 2 Tagen	2840 000	2690 000	150 000	22 500
„ 4 „	1650 000	1152 500	497 500	27 500
„ 6 „	1835 000	555 000	1280 000	22 000
„ 8 „	2377 500	112 500	2265 000	14 000
„ 10 „	2920 000	12 500	2907 500	13 000
„ 12 „	3605 000	vereinzelte	2920 000	13 500
„ 14 „	4277 500	0	3605 000	12 500
„ 16 „	5020 000	0	4277 500	11 500
„ 18 „	5695 000	0	5020 000	10 500
„ 20 „	5975 000	0	5975 900	11 000

b)

Normales Kaninchen	Gesamtzahl der rothen Blutkörperchen	Veränderte rothe Blutkörperchen	Neugebildete rothe Blutkörperchen	Weisse Blutkörperchen
Normal	5875 000	0	0	11 500
Nach 2 Tagen	2775 000	2580 000	195 000	20 000
„ 4 „	1820 000	1415 000	405 000	27 500
„ 6 „	1895 000	657 500	1237 500	22 000
„ 8 „	2137 500	120 000	2017 500	24 000
„ 10 „	2895 000	25 000	2870 000	15 000
„ 12 „	3420 000	Vereinzelte	3420 000	13 500
„ 14 „	4220 000	0	4220 000	12 500
„ 16 „	5025 000	0	5025 000	13 000
„ 18 „	5487 500	0	5487 500	11 500
„ 20 „	5880 000	0	5880 000	12 000

Dosen erfolgt der Tod unter den gleichen Erscheinungen und denselben anatomischen Veränderungen<sup>1)</sup>; bei Vergiftung mit kräftig wirksamen, aber nicht tödtlichen Dosen erfolgt sowohl die Fortschaffung der veränderten Blutkörperchen aus dem Blute, wie die Ersatzbildung neuer Blutkörperchen in der gleichen Zeit. Die Erwartung, dass bei erhöhter Inanspruchnahme der Milzthätigkeit der Ausfall der letzteren deutliche Unterschiede zeitigen würde, hat sich also nicht erfüllt. Die Arbeitsleistung der Milz, — sowohl die sicher erwiesene Deponirung von Blutkörperchen-Trümmern, wie die umstrittene Neubildung von Erythrocyten —, wird also bei Ausfall der Milz ohne nachweisbare Störungen von anderen Organen übernommen. Bei dem Untergang zahlreicher Blutkörperchen nimmt bekanntlich die

<sup>1)</sup> Siehe hierüber meine oben citirte Arbeit.

Tabelle IV.

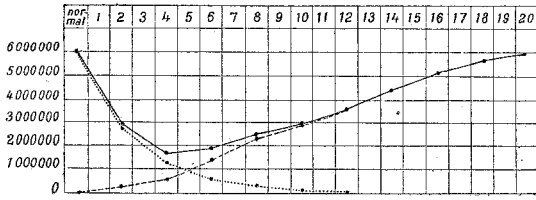
a)

Ent- milztes Kaninchen	Gesamtzahl der rothen Blutkörper.	Veränderte rothe Blutkörper.	Neugebild. rothe Blutkörper.	Hb.-Gehalt nach Gowers	Weisse Blut- körperchen
Normal	6060000	0	0	54 pCt.	11500
Nach 1 Tage	3120000	3095000	25000		
Nach 2 Tagen	1775000	1595000	180000	Nicht be- [stimmbar	32500
„ 3 „	1250000	900000	350000	16 pCt. (?)	30000
„ 4 „	995000	545000	450000		
„ 5 „	1080000	355000	725000		
„ 6 „	1277500	225000	1 0525000	18 pCt.	27500
„ 7 „	1365000	75000	1 290000		
„ 8 „	1647500	22500	1 625000	19½ pCt.	15000
„ 9 „	2000000	12500	1 987500		
„ 10 „	2365000	Vereinzelte	2365000	26 „	17000
„ 11 „	2677500	Vereinzelte	2677500		
„ 12 „	3105000	Vereinzelte	3105000	30½ „	13500
„ 13 „	3420000	0	3420000		
„ 14 „	3865000	0	3865000	37 „	14000
„ 15 „	4312500	0	4312500		
„ 16 „	4775000	0	4775000	46 „	12500
„ 17 „	5120000	0	5120000		
„ 18 „	5495000	0	5495000	49 „	13000
„ 19 „	5737500	0	5737500		
„ 20 „	6000000	0	6000000	52 „	13000

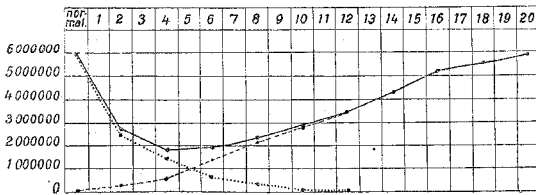
b)

Normales Kaninchen	Gesamtzahl der rothen Blutkörper.	Veränderte rothe Blutkörper.	Neugebild. rothe Blutkörper.	Hb.-Gehalt nach Gowers	Weisse Blut- körperchen
Normal	6180000	0	0	54 pCt.	13000
Nach 1 Tage	3250000	3200000	50000		
Nach 2 Tagen	1835000	1710000	125000	Nicht be- [stimmbar	32000
„ 3 „	1860000	1490000	370000	18 pCt. (?)	26500
„ 4 „	1000000	450000	550000		
„ 5 „	860000	230000	630000		
„ 6 „	1043000	210000	833000	18 pCt.	41500
„ 7 „	1183000	92000	1091000		
„ 8 „	1380000	52000	1328000	21 „	32000
„ 9 „	1681000	29000	1652000		
„ 10 „	2280000	11000	2269000	24½ „	12000
„ 11 „	2366000	Vereinzelte	2366000		
„ 12 „	2780000	„	2780000	29 „	12000
„ 13 „	3060000	„	3060000		
„ 14 „	3570000	0	3570000	33½ „	13500
„ 15 „	4000000	0	4000000		
„ 16 „	4775000	0	4775000	41 „	12500
„ 17 „	45147500	0	5147500		
„ 18 „	5520000	0	5520000	48 „	13500
„ 19 „	5707500	0	5707500		
„ 20 „	5895000	0	5895000	52 „	12500

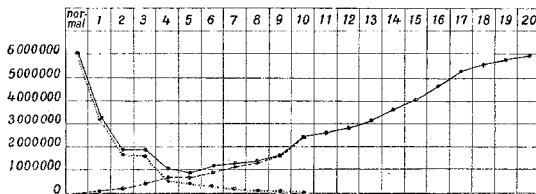




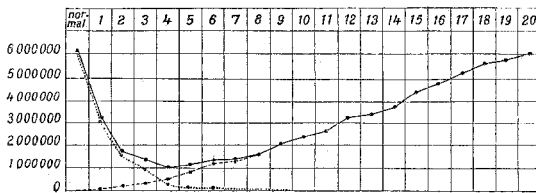
Versuch 5. Normales Kaninchen.



Versuch 5. Entmilztes Kaninchen.



Versuch 6. Normales Kaninchen.



Versuch 6. Entmilztes Kaninchen.

Milz an Volumen und an Consistenz zu, ihre Farbe geht von rothbraun in schwarzbraun oder auch schwarzviolett über. In den Milzzellen wie in dem Stroma finden sich massenhaft Degenerations-Producte von rothen Blutkörperchen. Sehr deutlich konnte ich den Untergang von rothen Blutkörperchen in den Pulpazellen der Katzenmilz verfolgen (s. Fig. 5 auf Taf. XIV der citirten Arbeit). — Ein sehr eigenthümliches Verhalten zu den Gefässen der Milz zeigen die durch p-Amidobenzoessäureester (und ähnliche Blutkörperchen-Gifte) veränderten rothen Blutkörperchen. p-Amidobenzoessäureester erzeugt die Ausscheidung eines Körnchen-förmigen Gebildes an der Peripherie eines jeden Erythrocyten. Vermöge dieser Körnchen bleiben die veränderten Blutkörperchen in den Gefässen der Milz haften; die Körnchen dringen in die Gefässwand ein; die rothen Blutkörperchen werden, oft um das Vielfache ihres Durchmessers, lang ausgezogen; schliesslich reissen die Körnchen ab und bleiben in der Gefässwand, bzw. deren nächster Umgebung stecken, wodurch sie gewissermaassen unschädlich gemacht werden, indem sie nun nicht mehr zu Kreislauf-Störungen, Thrombosen u. s. w. Veranlassung geben können. Wenn nun diese Abfiltrirung der Körnchen-Bildungen nicht mehr erfolgte, so musste es möglich erscheinen, dass die mit denselben behafteten Blutkörperchen an irgend welcher Stelle Schaden anrichten würden, so dass die gleiche Dosis schwerere Störungen oder intensivere pathologische Veränderungen hervorrufen würde. Wie Versuch 3 und 4 zeigt, findet aber ein deutlicher Unterschied bei normalen und entmilzten Thieren nicht statt. Dies wird verständlich, wenn wir bedenken, dass die Milz bei den Kaninchen ein relativ kleines Organ darstellt. Die Bluttrümmer-aufnehmende Thätigkeit der Milz wird mit Leichtigkeit von den in der gleichen Richtung thätigen Organen, von Lymphdrüsen, Knochenmark und Leber mit übernommen, so dass die Fortschaffung der veränderten Blutkörperchen bei dem entmilzten Thier in der gleichen Zeit vollendet ist, wie bei dem normalen Thier.

Ganz analog verläuft die Vergiftung mit den noch rascher und intensiver wirkenden Blutkörperchen-Giften Hydroxylamin und Phenylhydrazin. Entmilzte Thiere verhalten sich denselben gegenüber genau wie normale Thiere.

Wie verhält es sich nun mit dem Thätigkeits-Antheil der Milz an der Regeneration des Blutes nach dem Untergang massenhafter rother Blutkörperchen? Kommt die Milz für diese Regeneration wesentlich in Betracht? Wir kommen hierbei zu der Frage: Hat die Milz überhaupt etwas mit der Neubildung von rothen Blutkörperchen zu thun? Bekanntlich bestehen über diese Frage sehr getheilte Ansichten. Die Mehrzahl der Forscher (so z. B. Neumann, Bizzozero, Ehrlich) leugnen für die höheren Wirbelthiere (für die Säuger, Vögel, Reptilien und die Anuren unter den Amphibien) jede Betheiligung an der Bildung der Erythrocyten. Nach anderen Forschern (insbesondere Löwit) ist die Milz bei dem Säugethier normaler Weise an der Blut-Bildung betheiligt, da sich in ihr, (wie auch in den Lymphdrüsen), Erythroblasten fänden. Eine Reihe, insbesondere italienischer, Forscher giebt an, dass die Milz der Säuger zwar normaler Weise keine rothen Blutkörperchen entstehen lasse, dass aber in der Zeit gesteigerter Blutbildung (nach grösseren Blutverlusten) sich in der Milz Erythroblasten fänden, wodurch die Betheiligung der Milz an der Regeneration der Erythrocyten erwiesen sei.

Aus unseren Experimenten ergibt sich zunächst, dass der Verlauf der Blut-Regeneration nach Untergang der gesamten rothen Blutkörperchen bei entmilzten Thieren kein wesentlich anderer ist, als bei normalen Thieren. Also: die Milz ist für die Neubildung der rothen Blutkörperchen entbehrlich; selbst wenn an die regenerative Thätigkeit der Blut-bildenden Organe die höchsten Anforderungen gestellt werden, erfolgt auch ohne die Milz die Blutkörperchen-Neubildung in durchaus befriedigender Weise. Dies beweist nun nicht, dass die Milz mit der Bildung von rothen Blutkörperchen überhaupt Nichts zu thun habe. Dem kann so sein, aber es könnte ebenso auch die Blutbildungs-Thätigkeit der Milz von einem anderen Organ mit übernommen sein.

Um die Frage zu entscheiden, ob die Milz an der Neubildung von rothen Blutkörperchen betheiligt ist, müssen wir die Milz histologisch untersuchen, und zwar die Milz von jungen, bezw. neugeborenen Thieren, bezw. von erwachsenen im Stadium hochgesteigerter Blut-Regeneration. Ich habe zunächst eine grössere Anzahl Milzen von normalen erwachsenen und jungen

Kaninchen untersucht. Stücke der Milz wurden in 10 pCt. Formol oder in Formol-Sublimat-Eisessig fixirt und mit Hämalaun-Orange oder mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Farbgemisch gefärbt. Insbesondere die letztere Färbung ist für die Darstellung von Blut-bildenden Organen sehr geeignet, weil die Erythroblasten durch dieselbe sehr gut hervorgehoben und von den lymphoiden Zellen leicht unterscheidbar gemacht werden.

Für die Beurtheilung eines Organes als Erythrocyten-bildendes Organ ist folgender Satz maassgebend: „Als Blutbildungs-Organen können nur solche angesehen werden, an denen Blutbildungszellen zu Gewebs-Complexen vereinigt sind und Vermehrung durch Theilung zeigen.“<sup>1)</sup>

Die Untersuchung der normalen Kaninchen-Milzen hat nun Folgendes ergeben: Von zelligen Elementen finden sich, ausser den Bestandtheilen des Bindegewebes und der Gefässe, in der Milz: die Pulpazellen, die Lymphzellen und vereinzelte, nie in grösseren Mengen sich findende, ein- oder mehrkernige Leukocyten. Diese letzteren zeigen im Allgemeinen keine Granulationen; zerstreut finden sich zwar hier und da einzelne Leukocyten mitschönen, neutrophilen (bezw. „pseudoeosinophilen“) Granulis aber nicht häufiger als in anderen Organen (z. B. der Leber), also als zufällige Bestandtheile, nie in solcher Masse, wie in dem Knochenmark, in welchem sie direct gewebstbildend auftreten. Riesenzellen, die für das Knochenmark so charakteristisch sind, finden sich nicht als regelmässiger Gewebs-Bestandtheil der Milz. Man kann Dutzende von Präparaten durchsuchen, ohne eine einzige Riesenzelle zu treffen. In anderen Fällen, namentlich bei Milzen ganz junger Thiere, trifft man hier und da einmal auf eine Riesenzelle; aber auch hier finden sie sich immer nur zufällig und als seltenes Vorkommniss. Bekanntlich kreisen unter gewissen Bedingungen Riesenzellen des Knochenmarks im Blute und können sogar zu Gefäss-Verlegungen Anlass geben. Es kann daher nicht Wunder nehmen, wenn ab und zu eine Riesenzelle in die Milz geräth.

Das dritte, für das Knochenmark so typische Element, die Erythroblasten, fehlen vollständig in der normalen Milz.

<sup>1)</sup> S. S. 369 der citirten Arbeit.

Durch die Ehrlich-Heidenhain-Biondi'sche Färbung werden, wie bemerkt, die Erythroblasten ausserordentlich scharf hervorgehoben. Sie sind auch von den kleinzelligen Lymphocyten mit rundem Kern und schmalem Protoplasma-Saum sofort durch ihre eigenthümliche Kern-Structur zu unterscheiden. Wären somit Erythroblasten, wenn auch nur in geringer Zahl, vorhanden, so müssten sie deutlich hervortreten. Wir vermissen aber, wie gesagt, die Erythroblasten in der normalen Milz vollständig. Die Milz von Kaninchen ist also normaler Weise kein erythrocytenbildendes Organ.

Wie verhält sich nun die Milz des Kaninchens bei lebhafter Blut-Neubildung? Ich habe zahlreiche Milzen nach Vergiftung mit p. Amidobenzoessäureester, Hydroxylamin und Phenylhydrazin am 6., 8., 10. und 12. Tage untersucht. Dieselben zeigten naturgemäss zahlreiche, in allen Stadien der Degeneration begriffene rothe Blutkörperchen, Trümmer von solchen, sowie Pigment-Reste. Die Anfüllung mit Bluttrümmern war am intensivsten bis zum 6. Tage, dann nahm sie, — offenbar durch Resorption, — progressiv ab. Die Blutkörperchen-Trümmer liegen theils frei in dem interstitiellen Gewebe, theils in Zellen eingeschlossen, und zwar zum grösseren Theil in Pulpazellen, zum kleineren Theil in polymorphkernigen Leukocyten. Die Zahl der weissen Blutkörperchen ist bedeutend vermehrt; dies rührt aber nur von der allgemeinen Vermehrung der Leukocyten nach Blutgiften her, sowie von dem Umstand, dass mit Blutkörperchen-Trümmern beladene Leukocyten mit Vorliebe in der Milz festgehalten und aus dem Kreislauf ausgeschieden werden. Riesenzellen finden sich nicht, oder nur als ausnahmsweises Vorkommniss. Dagegen findet man ab und zu vereinzelte Erythroblasten inmitten des Milzgewebes. Bei den gleichen Thieren findet man aber bei genauer Durchsuchung vereinzelte Erythroblasten auch in anderen Organen, z. B. in der Leber. Die Erythroblasten gelangen aus dem Knochenmark in den Kreislauf und damit in die verschiedensten Organe. Aus dem vereinzelten Vorkommen von Erythroblasten ist durchaus nicht zu schliessen, dass die Milz sich in ein erythrocytenbildendes Organ umgewandelt habe: denn es fehlt ihr das Erythroblasten-Gewebe.

Das geschilderte Verhalten fand ich bei zahlreichen, mit mässigen Dosen von Blutgiften vergifteten Thieren. Bei diesen erfolgt der Untergang der geschädigten Blutkörperchen allmählich —, innerhalb 12 Tagen. Viel rascher erfolgt das Verschwinden der geschädigten Erythrocyten bei Vergiftung mit grösseren Dosen (0,1 und mehr g) Phenylhydrazin oder Hydroxylamin. Hier ist bereits nach 48 Stunden der grösste Theil der Blutkörperchen zu Grunde gegangen (s. die oben mitgetheilten Tabellen). In einzelnen Fällen sank die Blutkörperchen-Zahl bei derartigen Vergiftungen auf unter 1 Million pro cmm. Als ich nun die Milz eines Thieres, dessen Blutkörperchenzahl in Folge Vergiftung mit 0,16 Phenylhydrazin (in 4 Dosen) auf 966000 pro cmm heruntergegangen war, am 10. Tage nach der Vergiftung untersuchte, fand ich ein von dem oben geschilderten ganz abweichendes Verhalten. In dem, in Formol-Sublimat-Eisessig fixirten, mit Ehrlich-Heidenhain-Biondi'schem Farbgemisch gefärbten Präparat fielen sofort zahlreiche Zellen mit rundem, gleichmässig stark gefärbtem („pyknotischem“) und durchsichtigem, granulosem, ungefärbtem oder schwach orangegefärbtem Protoplasma auf. Es war auf den ersten Blick klar, dass hier typische Erythroblasten vorlagen. Die Erythroblasten waren nun nicht einzeln in dem Milzgewebe verstreut, sondern bildeten häufig geschlossene Gruppen von dicht aneinander gelagerten Zellen, ganz ähnlich wie im Knochenmark. Viele der Erythroblasten zeigten Mitosen. Dass es sich nicht um Mitosen von Milzzellen handelte, ergab sich daraus, dass die Kerntheilungs-Figuren einerseits mitten in dem Erythroblasten-Gewebe lagen, andererseits die für die Erythroblasten typische, plumpe, gedrungene Form zeigten. Wir finden also hier sämtliche Kriterien, die wir für die Charakterisirung eines blutbildenden Organes aufgestellt haben: nemlich Erythroblasten-Gewebe, das sich, durch Vorkommen zahlreicher Kerntheilungs-Figuren, als in lebhafter Regeneration begriffen zu erkennen giebt. In dem gleichen Präparat finden wir zahlreiche Leukocyten, und zwar ebenfalls häufig gewebeartig dicht aneinander gedrängt. Die Leukocyten besitzen theils hufeisenförmige oder zertheilte, theils ovale oder knollenförmige Kerne; viele zeigen pseudo-eosinophile Granulationen. Schliesslich finden wir zahl-

reiche Riesenzellen in dem Milzgewebe zerstreut. Es kommt nun vor, dass Riesenzellen, Leukocyten und Erythroblasten direct aneinander lagern, so dass man glauben könnte, ein Stück Knochenmarkgewebe vor sich zu haben. Fig. 1a (Taf. XVI) giebt ein derartiges Präparat wieder; nur an der, einem Lymphfollikel angehörigen, Gruppe von lymphoiden Zellen erkennt man, dass es sich nicht um Knochenmark-, sondern um Milz-Gewebe handelt.

Unsere Beobachtungen ergeben Folgendes: Die Milz des Kaninchens ist normaler Weise kein Blutbildungs-Organ. Das hauptsächlichste Blutbildungs-Organ des Kaninchens ist das Knochenmark. In dem Knochenmark, und nur in ihm, finden wir normaler Weise Erythroblasten-Gewebe. Das Knochenmark vermag auch den höchst gesteigerten Ansprüchen an die Regenerations-Thätigkeit der Blutbildungs-Organe ganz allein und vollständig zu entsprechen. Denn, wie unsere Versuche lehren, verläuft die Blut-Neubildung bei entmilzten Thieren in genau der gleichen Weise, wie bei normalen Thieren. Im Allgemeinen bleibt die Milz des Kaninchens, — auch nach sehr grossen Blutverlusten —, unbetheiligt an der Bildung der rothen Blutkörperchen. In einzelnen Fällen jedoch, wenn der Untergang der rothen Blutkörperchen ein sehr rapider gewesen, nimmt auch die Milz an der Neubildung der Erythrocyten Theil. Dies wird dadurch erwiesen, dass sich dann in der Milz Inseln von Erythroblasten-Gewebe finden, und dass in dem Erythroblastengewebe zahlreiche Zelltheilungen statthaben. Ich habe nun an dem gleichen Thier, an dem ich das Vorkommen von „Knochenmarks-Gewebe“ in der Milz constatirte, auch die Lymphdrüsen genau untersucht. Auch in diesen fand ich Erythroblasten, ganz vereinzelt auch solche mit Kerntheilungs-Figuren, aber nie waren eine Anzahl von Blutbildungszellen zu einer geschlossenen, gewebeähnlichen Gruppe vereinigt: Das Vorkommen von vereinzelt Erythroblasten war also ein zufälliges; es erklärt sich aus der überaus reichlichen Production von Blutbildungszellen im Knochenmark und in der Milz. Auch Riesenzellen konnte ich in den Lymphdrüsen nur ganz vereinzelt finden.

Das Vorkommen von Inseln von Knochenmarks-Gewebe inmitten der Milz lässt sich auf zweierlei Art erklären. Entweder

hat sich ein zusammenhängendes Partikel Knochenmarks-Gewebe, bestehend aus Riesenzellen, Leukoblasten und Erythroblasten abgelöst, ist in den Kreislauf gerathen und schliesslich in der Milz haften geblieben (eventuell durch retrograden) Transport. Diese Annahme erscheint etwas gewagt, ist aber durchaus möglich. Oder die verschiedenen Knochenmarks-Elemente wurden einzeln abgelöst und haben, in der Milz zurückgehalten, daselbst einen guten Nährboden gefunden, in dem sie sich reichlich vermehrt haben und gewebstbildend aufgetreten sind. Zufällig sind an einzelnen Stellen Riesenzellen, Leukoblasten und Erythroblasten räumlich zusammengetroffen, so dass der Anschein erweckt wird, als ob eine Insel Knochenmarks-Gewebe in das fremde Gewebe verpflanzt worden sei. An anderen Stellen finden sich Riesenzellen, Leukocyten- bzw. Leukoblasten-Heerde und Erythroblasten-Heerde gesondert. Auf jeden Fall haben wir es mit Einwanderung von Knochenmarks-Elementen und mit Entwicklung derselben zu Gewebsheerden zu thun.

Die Einpflanzung von Blutbildungsgewebe in die Milz hat ein bedeutendes allgemeines Interesse. Neumann hatte betont, „dass man Erythrocyten stets nur aus kernhaltigen rothen Blutkörperchen (hämoglobinhaltigen Erythroblasten) hervorgehen sehe. Ein Uebergang von weissen Blutkörperchen in rothe sei nicht zu beobachten. Und doch sei man gezwungen, einen solchen anzunehmen. Wenn an irgend einer Stelle Neubildung von Knochen eintrete, so finde man in dem Ossifications-Heerd bald auch Knochenmark. In dem strömenden Blute kreisen nun wohl weisse Blutkörperchen, aber nicht kernhaltige rothe Blutkörperchen. Somit gelangten in den Ossifications-Heerd von den alten Knochenmarks-Elementen nur die hämoglobinlosen Bildungszellen, die „weissen Blutkörperchen“, und man sei daher gezwungen, die Entstehung der übrigen Knochenmarks-Elemente von jenen abzuleiten.“ Nun zeigen unsere Beobachtungen, dass sämtliche Knochenmarks-Elemente, Riesenzellen so gut, wie Erythroblasten, in den Kreislauf kommen und an geeigneten Orten sich ansiedeln können. Bei lebhafter Blut-Regeneration ist die Zahl solcher auswandernder Knochenmarks-Elemente eine sehr grosse. Im Normalzustand ist diese Zahl sicher eine unvergleichlich kleinere; aber das Uebertreten von Erythroblasten in



das strömende Blut lässt sich durchaus nicht absolut verneinen. Allerdings kann man zahlreiche Blutpräparate betrachten, ohne auf einen Erythroblasten zu stossen. Dies liegt zum Theil an der Seltenheit des Vorkommens, zum Theil an der Schwierigkeit, sie, — wenigstens im frischen, ungefärbten Präparat —, sofort herauszuerkennen. Wie in der mehrfach angeführten Arbeit betont wurde, besitzen die jungen Erythroblasten-Formen einen sehr schmalen Protoplasma-Saum und in diesem einen sehr geringen Hämoglobin-Gehalt. Es kann daher sehr leicht passiren, dass man diese Zellformen übersieht, und nur mit geschärfter Aufmerksamkeit und nach längerer Uebung gelingt es, dieselben als kernhaltige rothe Blutkörperchen zu erkennen. Dann wird man aber auch bei dem normalen Thiere ab und zu, — manchmal erst nach langem Suchen —, einen zweifellosen Erythroblasten in dem strömenden Blute entdecken. Viel häufiger finden sich Erythroblasten bei niederen Wirbelthieren, z. B. bei Huhn und Frosch, im strömenden Blute; sie sind hier allerdings durch scharf ausgeprägte morphologische Kennzeichen leicht von den Erythrocyten zu trennen.

Wenn nun die Thatsache feststeht, dass auch unter normalen Verhältnissen Erythroblasten, — wenn auch vereinzelt —, im Blute kreisen, so gilt für uns auch die Beweiskraft der Neumann'schen Schlussfolgerung nicht mehr. Dass Erythroblasten sich in einem fremden Organ ansiedeln und vermehren können, sehen wir aus unseren Beobachtungen. So gut wie in der Milz, kann dies auch in den spongiösen Räumen neugebildeter Knochen-substanz geschehen, und wir kommen auch hier zu dem in der Arbeit über „Blut-Degeneration und Regeneration“ hervorgehobenen Schluss: Erythrocyten entstehen stets nur aus Erythroblasten, d. h. aus wohl charakterisirten, mit den Leukocyten durch keinerlei Uebergänge verbundenen Zellformen, die bei den Säugethieren einen eigenartig structurirten Kern und durchsichtiges, granulationsloses, amöboider Bewegungen nicht fähiges, stets hämoglobinhaltiges Protoplasma besitzen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVI, Figg. 1 I u. II.

Fig. 1 I. Milzgewebe von knochenmarkähnlichem Bau bei lebhafter Blutregeneration.

Fig. 1 II. Hypertrophische mit Blutkörperchen-Trümmern gefüllte Milzzellen.