

kulose. Auch konnte ich feststellen, daß die sog. Sternberg'sche Krankheit nichts anderes als ein malignes aleukämisches Lymphom darstellt.

3. Fibrinausscheidung in den Lymphomen tritt zu Anfang der Geschwulstbildung nicht auf, sondern nur bei der Nekrose des Geschwulst- oder Parenchymgewebes, namentlich infolge von Verstopfung der Blutgefäße in der Geschwulst oder den Geschwulstmetastasen in der Leber, wobei die Pfortaderäste oder Kapillargefäße durch Geschwulstzellen verstopft sind. Diese nekrotischen Herde in der Leber müssen also eine Art von anämischem Infarkt sein. Das bei der Zellnekrose entwickelte Ferment bewirkt die Ausscheidung des Fibrins.

4. Die Struktur der aleukämischen malignen Lymphome ist zweifellos eine ganz andere, als die der Tuberkulose des Lymphapparates, der lymphatischen Leukämie und Lymphosarkome. Ebenso wenig kommt das Lymphozytom in Frage.

5. In meinem Falle konnte ich keine Kombination des aleukämischen malignen Lymphoms mit der Tuberkulose nachweisen, doch kann ich natürlich die Möglichkeit einer Kombination beider Krankheiten nicht verneinen.

L i t e r a t u r.

Benda, Aschoff, Chiari, in Verhandl. d. D. path. Ges. 7. Jan. 1904. — Falkenheim, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 55, 1904. — Ferrari u. Consinatti, Wiener klin. Rundschau 1900. — Longcope (Referat). — Reed, John Hopkin's Hospital Reports Bd. 10. — C. Sternberg, Ztschr. f. Heilkunde Bd. 19, 1898. — Derselbe, Pathologie der Primärerkrankungen des lymphat. und hämatopoet. Apparates, 1905. — Yamasaki, Ztschr. f. Heilkunde Bd. 25, 1904.

XVIII.

Neue experimentelle Beiträge zur Frage der myeloiden Metaplasie.

Von

Dr. A. Werzberg, Poltawa.

(Hierzu Taf. IV.)

Die Geschichte der Leukämiefrageentwicklung weist verschiedene Etappen auf (Virchow, Neumann, Ehrlich, neue Unitarier und Polyphyletiker), die uns die Schwierigkeiten zeigen, welche diese Lehre hat durchkämpfen müssen, bis sie endlich ihren gegenwärtigen Standpunkt erreicht hat. Dieser gewaltige Kampf bis zu der endlichen Klarheit war höchst nötig.

Wichtige Fragen der Klinik und allgemeinen Pathologie überhaupt stehen mit der Leukämielehre in engster Verbindung. Viele Forscher, jeder natürlich auf seinem speziellen Arbeitsfelde, versuchten immer von neuem zur Klarheit zu gelangen und wandten zu diesem Zwecke sämtliche ihnen zur Verfügung stehenden

Mittel an. Naturgemäß haben alle diese Mittel lange einen relativ primitiven Charakter getragen und vermochten nicht in eine so gewaltig komplizierte Lehre, wie es die der Leukämie ist, einzudringen. Immerhin haben sie ihrerseits bis zu einem erheblichen Grade die Bahn für folgende Arbeiten und zur schließlichen hier in Rede stehenden Grundauffassung gelegt.

Neue Methoden der Erforschung — Schnittpräparate und Schnittfärbungen, zweitens eine ganze Reihe sehr sorgfältig durchgeführter pathologisch-anatomischer, histologischer und zytologischer Arbeiten auf dem genannten Gebiete, drittens Bestrebungen, die Verhältnisse zwischen beiden Leukämien und den ihnen mehr oder weniger verwandten Erkrankungen (Pseudoleukämie, Granulomatosen, Tumorbildungen, Entzündungen) aufzuklären, viertens Bemühungen zur Auffassung der Histopathologie der leukämisch-pseudoleukämischen „Metaplasien“ und „Metastasen“, fünftens verschiedenartige embryologische Arbeiten bei mehreren Säugetieren und niederen Vertebraten, sechstens rein experimentelle Untersuchungen zur Erreichung leukämieähnlicher Erscheinungen, siebentens der Kampf zweier Richtungen um die Grundprinzipien, bisweilen sehr streithaften Charakters, hinsichtlich der mehr oder weniger richtigen Lösung des Kardinalpunktes der Hämatologie, und zwar der Frage der Beziehungen verschiedener weißer Blutzellen zueinander bzw. des lymphadenoiden und myeloischen Gewebes — alle diese angegebenen Momente haben ohne Zweifel unsere Kenntnisse auf dem in Rede stehenden Gebiete recht weitgehend und erfolgreich gefördert, wenn auch mehrere prinzipielle Fragen immer noch ihrer endgültigen Entscheidung harren.

Unsere Aufgabe bestand hauptsächlich darin, auf experimentellem Wege bei Kaninchen der menschlichen Leukämie analoge Erscheinungen und mit letzteren in engem Zusammenhang stehende sogenannte extramedulläre myeloide Metaplasien hervorzurufen. Die Methode, welche von uns zu diesem Zwecke gebraucht wurde, nämlich die der Injektionen von „Zytotoxinen“, ist in der Literatur bisher verhältnismäßig wenig bekannt, nur drei Amerikaner (Flexner, Bunting und Voltmann) und ein Italiener — Foà — wandten sie bei ihren Studien an. Eine eigentliche Leukämie mit Hyperplasie des Gewebes und Blutbefund zu erzeugen mißlang uns wie ihnen, anstatt dessen aber erhielten wir hinsichtlich der myeloiden Metaplasiefrage sehr interessante Resultate, die weiter unten mitgeteilt und mit denen der anderen Forscher verglichen werden sollen. Vorläufig wollen wir nachsehen, was bis jetzt experimentell zur Aufklärung der myeloiden Umwandlung gemacht wurde und zu welchen Ergebnissen die sich damit beschäftigenden Autoren gelangt sind.

Folgendes die Geschichte der Forschungen über experimentelle Erzeugung myeloider Metaplasie.

Schon im Jahre 1879 haben Bizzozero-Salvioli¹⁾ Hunde und Meerschweinchen wiederholten starken Blutentnahmen unterzogen und einige Tage darauf die Milz hypertrophiert und hyperämisiert gefunden; dabei erwies sich ihr Parenchym bestehend aus außerordentlich zahl-

¹⁾ Die Milz als Bildungsstätte roter Blutkörperchen, Ztbl. f. d. med. Wiss., 1879, Nr. 16.

reichen kernhaltigen roten Blutkörperchen (dieselbe Menge wie im Knochenmark). Was besonders hervorgehoben zu werden verdient, war das völlige Fehlen derselben Zellen im zirkulierenden Blute.

In demselben Jahre haben, ebenfalls experimentell, aber auf anderem Wege, und zwar durch Verengerung der Pfortader bzw. Stase, in den Milzvenenästen bei Meerschweinchen und Kaninchen, Foà - Salvioli¹⁾ eine Vergrößerung der Milz erzeugt, deren Folge eine Leukozytose, „wahre Leukämie“, war. Dasselbe Resultat konnte durch einfache Unterbindung der Vena lienalis erreicht werden. Bei Hunden dagegen gelang es nicht, diese Erscheinung auf dem genannten Wege hervorzurufen, wahrscheinlich infolge „der starken Kontraktilität“ der Milz bei diesen Tieren, welche letztere, nach Meinung der Autoren, die menschliche Milz nur in unbedeutendem Maße besitzt. Auf den erhaltenen Ergebnissen fußend, bauen Foà - Salvioli ihre eigene Hypothese auf, nach der gewisse menschliche Leukämien ihre Entstehung einer Stase und Hyperämie der Milz verdanken.

Fast ähnliche, nur wenig modifizierte Versuche stellten Foà - Carbone²⁾ im Jahre 1889 an, indem sie Meerschweinchen die Vena portae direkt oberhalb der Einmündung der Milzvene einschnürten oder die Vena lienalis selbst unterbanden. Sie kombinierten diesen Vorgang mit in verschiedener Zahl wiederholten Aderlässen ((jedesmal betrug die entnommene Blutmenge 1½ bis 2% des Körpergewichts), auch reinen Aderlässen wurden die Tiere unterzogen. Die Resultate, zu welchen beide Forscher gelangt waren, sind kurz gefaßt folgende: Die Milz reagierte auf zweierlei Weise: erstens die Malpighischen Körperchen zeigten verstärkte Proliferation ihrer Zellen gegenüber der Norm, zweitens die Milzpulpa war sehr dicht mit verschiedenen Elementen gefüllt, darunter zahlreiche, gegen die Norm sehr vermehrte, kernhaltige rote und Riesenzellen. Sämtliche Zellen führten sehr ausgesprochene Karyokinese. Leider haben die aufs sorgfältigste angestellten Foà - Carbone'schen Versuche, mangels entsprechender, damals noch fehlender, genügender Methoden, die so ungemein wichtigen Milzbestandteile, wie die Eosinophilen und Endothelzellen, nicht berücksichtigt; die dabei gebrauchten Färbungen (Karmin-Methylenblau-Chromsäure, Safranin-Pikrinsäure u. a.) waren dafür viel zu primitiv. Die Milzerscheinungen mit den erwähnten Veränderungen wurden von den Autoren als Rückkehr zu embryonalen Entwicklungsperioden gedeutet, was vermerkt zu werden verdient.

In demselben Sinne wie die italienischen Autoren haben auch andere Forscher ihre Versuche angestellt und sind dabei fast zu denselben Resultaten gelangt; es seien erwähnt Howells³⁾ Aderlaßanämien bei Katzen und Eliasbergs³⁾ Blutentnahmen mit Resektion eines Milzteiles bei Hunden und Katzen.

Auch auf andere Weise wurden von einigen Experimentatoren Tieranämien hervorgerufen, nämlich durch Blutgifte; hier nennen wir Popoff³⁾ (1892), besonders aber Heinz, Dominici und v. Domarus.

Winogradoff, Tizzoni, Gibson⁴⁾ fanden in diffus geschwollenen, stark pulpösen, rotgefärbten Lymphdrüsen bei Tieren nach Exstirpation der Milz im internodulären Gewebe sehr zahlreiche kernhaltige Rote in etwa derselben Menge wie im Knochenmark.

Kurloff und ebenfalls Grünberg konnten diesen Befund bestätigen und waren der Meinung, daß die oft nach Splenektomie im Blut beobachtete Leukozytose ihren Ursprung der vikariierenden Tätigkeit der Lymphdrüsen verdankt.

¹⁾ Sulla legatura incompleta della vena porta. Arch. per le science mediche 1879, III, no. 17. (Referat im Ztbl. f. d. med. Wiss. 1879, S. 734.)

²⁾ Beiträge zur Histologie und Physiopathologie der Milz der Säugetiere. Zieglers Beitr. 1889 Bd. 5, S. 229.

³⁾ Zitiert nach Oppel, Ztschr. f. allg. Path. 1892, Bd. 3.

⁴⁾ Zitiert nach Litten, Die Krankheiten der Milz und die hämorrhagischen Diathesen. Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie Bd. 8, 1898.

Im Gegensatz zu diesen Autoren fielen ähnliche Experimente von Vulpus und Ponfick negativ aus.

Wir finden in der Literatur diesbezügliche Angaben auch beim Menschen; so beschreibt Czerny¹⁾ bei einer Frau nach Splenektomie eine Schwellung der Inguinal- und Zervikaldrüsen.

Kocher²⁾ konnte unter denselben Verhältnissen außerdem noch eine erhebliche Leukozytose konstatieren.

Pellacani-Foà³⁾ stellten beim Menschen nach Metrorrhagien, Blutverlust, bei ulzeröser Proktitis und bei Rachitis eine hämatopoetische Funktion der Milz fest.

Bignami-Dionisi⁴⁾ vergifteten Hunde mit Pyrocin und fanden Leukozytose im Blut, ferner Veränderungen in der Milz und Leber, die an den Fötalzustand dieser Organe erinnerten (vgl. Foà-Carbone), drittens keine Erscheinungen im Knochenmark, wie sie für die embryonalen Verhältnisse desselben charakteristisch sind, also Fehlen von Myeloblasten.

E. Neumann⁵⁾ berichtet, nachdem er festgestellt hat, daß sich postembryonal unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen jederzeit neues rotes Knochenmark mit reichlichen Erythroblasten entwickeln kann, z. B. nach der Geburt während des ersten Lebensdezenniums und darüber hinaus, in den knorpeligen Skeletteilen, in den ossifizierten Larynxknorpeln, über zwei pathologische Fälle, in welchen, einmal in dem verknöcherten großen Sichelfortsatz der Dura mater cerebri, das andere Mal in einem Callus nach geheilter Querfraktur eines Rippenknorpels, das neugebildete Mark kernhaltige Rote zeigte, welche letztere „vom Protoplasma der Gefäßwandungen ausgehen“.

R. Heinz⁶⁾ fand in Milzen von Kaninchen, die mit mäßigen Dosen von Blutgiften (p. Amidobenzolsäureester, Hydroxylamin und Phenylhydrazin) injiziert wurden, sehr viel Blutkörperchentrümmer, nur ausnahmsweise Riesenzellen und vereinzelte Erythroblasten inmitten des Milzgewebes (auch in der Leber). Der Befund wird von diesem Autor nicht als erythroblastisch umgewandelte Milz gedeutet, da für die letztere nur ausgebildetes Erythroblastengewebe, i. e. ganze Herde von diesen Elementen maßgebend sein könnte.

In der Milz von einem Tiere, das mit 0,16 Phenylhydrazin in 4 Dosen behandelt war, fand Heinz am 10. Tage nach der Vergiftung ein ganz abweichendes Bild, und zwar (Formol-Sublimat-Eisessig-Fixation, Ehrlich-Heidenhain-Biondisches Farbgemisch) 1. zahlreiche Erythroblasten gruppenweise, wie im Knochenmark; viele von ihnen mit Mitosen, also „Erythroblastengewebe“, 2. zahlreiche Leukozyten, dicht aneinandergedrängt, mit hufeisenförmigen, geteilten oder ovalen Kernen viele mit pseudoeosinophiler Granulation; 3. sehr viel megakaryozytäre Riesenzellen in der Milzpulpa zerstreut. Diese Erscheinung wird von Heinz als Folge einer Einschleppung von Knochenmarkselementen in die Milz und weiterer Entwicklung zu Gewebsherden erklärt.

Sehr eingehend und lehrreich sind Versuche von Domini⁶⁾, der erwachsene Kaninchen wiederholten Blutverlusten unterzog, zweitens ihnen Bouillonkulturen des Eberth'schen Ba-

¹⁾ Zitiert nach Litten (a. a. O.).

²⁾ Internationale Beiträge zur wissenschaftl. Medizin. Berlin 1891, I., S. 457.

³⁾ Die postmalarischen und die experiment. chronischen toxischen Anämien. Zitiert nach Ztbl. f. allg. Path. 1894, Bd. 5, S. 422.

⁴⁾ Über die Entwicklung roter Blutkörperchen in neugebildetem Knochenmark. Virch. Arch. Bd. 119, 1890, S. 385.

⁵⁾ Zur Lehre von der Funktion der Milz. Virch. Arch. Bd. 168, 1902, S. 485.

⁶⁾ „Sur l'histologie de la rate normale. Arch. de méd. expér. et d'anat. path. Bd. 12, 1900, S. 563. — Sur l'histologie de la rate au cours des états infectieux. Ebenda Bd. 12, 1900, S. 733. — Sur l'histologie de la rate à l'état normal et path. Ebenda Bd. 13, 1901, S. 1. — Sur le plan de structure du système hématopoétique des mammifères. Arch. générale de méd. 1906, Nr. 11 (Referat Fol. haemat. Bd. 3, 1906, S. 386).

cillus injiziert und in verschiedenen Zeitabständen nach den Injektionen die blutbereitenden Organe studiert hat. In normalen Milzlymphknötchen unterscheidet Dominici (Bd. 12, S. 572, Fig. 3) Lymphozyten (unsere kleinen und mittelgroßen Lymphozyten), „Mononucléaires à protoplasma basophile, grand mononucléaires basophiles“ (S. 573, Fig. 4), die Pappenheims lymphoideozytären Großlymphozyten (Troje-Müllers lymphoiden Markzellen) entsprechen und mit den sogenannten Splenozyten (Lympholeukozyten oder Monozyten Pappenheims, große uninukleäre Leukozyten Ehrlichs) nicht verglichen werden können, ferner Makrophagen, die den lympholeukozytären Monozyten Pappenheims entsprechen. Die Mehrzahl der Pulpazellen wird von denselben uninukleären Elementen gebildet, die „sont évidemment importés des follicules dans la pulpe“ (S. 581, Bd. 12).

Die Hauptresultate, zu denen Dominici bei seinen aufs sorgfältigste durchgeführten Untersuchungen gelangt, sind im großen und ganzen folgende: 1. Hypertrophie der Milzpulpa, 2. Hypertrophie der Milzknötchen, 3. myeloide Umwandlung sowohl des Pulpa- als Milzknötchengewebes. Im Kampfe gegen die „agents pathogènes“ beteiligen sich die Pulpa und ebenfalls die Milzknötchen, welche „participent en processus réactionnel, ce que démontre l'extension de leur aire d'occupation, les mitoses dont ils sont le siège“.

Dabei findet man, daß „ainsi se trouvent intrigués dans les zones folliculaires les tissus myéloïde et lymphoïde, de même que dans la pulpe les cellules du tissu lymphoïde s'entremêlent à celles qui caractérisent le tissu myéloïde néoforme“. In den Lymphknötchen werden von myeloiden Elementen Erythroblasten, basophile Myelozyten und neutrophile Myelozyten erwähnt; es sei hier gleich vermerkt, daß diese Erscheinung unkonstant erschien. Nach Dominici ist ein basophiler Myelozyt ein basophiles Uninukleäres, „devenu apte à former des granulations neutrophiles“ (Bd. 13, S. 27, Fig. 6). Wahrscheinlich handelt es sich bei dem „myelocyte basophile“ um lymphoide Myelozyten von Cornil, Türk, also die rein basophilen Myeloblasten von Pappenheim mit Myelozytenkern. Aus den Abbildungen gelingt es nicht, ein sicheres Urteil darüber zu fällen; nur gibt Dominici an, daß der basophile Myelozyt direkt in den neutrophil gekörnten Myelozyt übergeht.

Was die Struktur der Milzknötchen anbetrifft (und das ist für uns von größter Bedeutung), so haben wir die Abbildungen ganz genau studiert und müssen gestehen (Taf. I, Bd. 13, links unten), daß wir in dem Malpighischen Körperchen selbst zum Teil allerdings keine spezifischen myeloiden Zellen (kernhaltige Rote, Myelozyten) getroffen haben, welche letztere aber in der Lymphknötchenperipherie leicht zu sehen sind; zum andern Teil (Taf. 16, Teil vom Lymphknötchen) fanden sich einige Erythroblasten (die nach Kölliker, Bizzozero, Malassez in der Milzpulpa persistent sind) und große basophile Uninukleäre (Lymphoideozyten), die sich nach Dominici im Übergangszustande zu basophilen Myelozyten (Myeloblast mit Myelozytenkern?) befinden; aber, wie gesagt, wir können an den abgebildeten Zellen (Kernstruktur) keinen wesentlichen Unterschied zwischen ihnen feststellen. Die hervorgerufene myeloide Metaplasie urgiert der Autor als „le résultat d'une véritable réviviscence du tissu myéloïde en état de perennité latente“. Diese Deutung steht in vollständigem Einklang mit Dominicis Auffassung der genetischen Verhältnisse zwischen lymphadenoidem und myeloidem Gewebe: „le tissu lymphoïde est la souche commune, le tissu myéloïde est une formation secondaire qui en dérive; il disparaît des territoires lymphatiques avec les progrès de l'âge“, und ferner „dans les organes lymphatiques l'évolution myéloïde n'est que suspendue ainsi que le prouve la possibilité des transformations myéloïdes“.

C. Sacerdotti und G. Frattin¹⁾ haben, um eine permanente Kreislaufunterbrechung zu erzeugen, bei 4 Kaninchen die Gefäße der linken Niere zwischen zwei Schlingen durchschnitten, 3 Monate darauf die Tiere getötet und ihre linken Nieren pathologisch-anatomisch untersucht. Sie fanden besonders beim 2. und 4. Kaninchen Knochenbildung, welche zusammenlaufende, mit dünnwandigen Gefäßen ausgekleidete Räume umgrenzten. Diese Räume enthielten

¹⁾ Über die heteroplastische Knochenbildung. Virch. Arch. Bd. 168, 1902, S. 431.

sehr zahlreiche spezifische, für das Knochenmark charakteristische Elemente, darunter kernhaltige Rote und Megakaryozyten (Taf. 13, Fig. 2). Das entstandene Knochengewebe verdankte seine Ausbildung der Bindegewebismetaplasie und folgendem Hinzutreten von Osteoblasten, dagegen begnügen sich die beiden Autoren zur Erklärung für das Zustandekommen des eigentlichen Marksgewebes mit der Aufstellung einiger Hypothesen. Erstens nehmen sie mit Neumann (s. o.), Lubarsch¹⁾ und Marchand (s. u.) gegenüber Flemming²⁾ und Bizzozero, die die kernhaltigen Roten beim Erwachsenen nur aus ihnen gleichen Zellen abstammen lassen, an, daß die Knochenmarkselemente aus Bindegewebszellen herrühren können; zweitens aber geben sie mit M. Ascoli eine weitere Proliferation der auf dem Blutwege in Knochen eingeschwemmten Erythroblasten zu.

Reckzeh³⁾ injizierte erwachsenen Hunden subkutan Pyrogallol (verschiedene Dosen und allmählich) und fand dabei im Blut in bezug auf die Erythrozyten hochgradige Verminderung der Roten, Sinken des Hb., regelmäßiges Vorkommen von Megaloblasten, im allgemeinen ein Blutbild, das seiner Meinung nach dem bei perniziöser Anämie analog ist. Die weißen Blutzellen zeigten erhebliche Leukozytose, welche mit steigender Vergiftung allmählich zunahm und in der zweiten Hälfte des Experiments besonders ausgesprochen war. Im Beginne der hervorgerufenen Anämie waren die multinukleären Neutrophilen vermehrt, die daraufhin zugunsten einer Lymphozytose nachließen. Die Eosinophilie spielte keine besondere Rolle bei diesen Blutgiftanämien.

Histologisch bestand das Knochenmark aus Normo- und Megaloblasten, zahlreichen zum Teil gekörnten, zum Teil ungekörnten „Markzellen“, darunter 8% Granulozyten, 92% Nägels Myeloblasten (kleinere und zum geringeren Teil größere Formen).

Es sei hier kurz erwähnt, daß Reckzeh nach seinen Versuchen bei jungen Tieren für wahrscheinlich hält, daß „die Anaemia infantium pseudoleucaemica kein selbständiges Krankheitsbild sei, sondern eine auch künstlich auslösbare Anämie, welche wegen der erhöhten Reizbarkeit des jugendlichen Knochenmarks unter einem andern (an Leukämie erinnernden) Bilde als beim Erwachsenen verläuft“.

Poscharissky⁴⁾ hat die schon besprochenen Versuche von Sacerdotti-Frattin kontrolliert und ist zu denselben Resultaten gelangt. Das Mark des neugebildeten Knochengewebes zeigte viele Erythrozyten, kleine Zellen und ziemlich reichliche Megakaryozyten (Taf. 6, Fig. 1^b). E. Albrecht⁵⁾ hatte Gelegenheit, ein malignes Hämangioendotheliom gleichzeitig in der Blase und Dura mater zu beobachten, das in seinen Hohl(Blut-)räumen Nester von kernhaltigen Roten und Erythroblasten enthielt. Weder im Blut noch in der Milz und andern Organen waren kernhaltige Rote zu finden. Nach dem Autor sind die erwähnten Nester als autochthon, lokal entstanden zu betrachten. Ihre Herkunft bzw. Mutterzellen sollten Zellen des Endothelioms gewesen sein. Im allgemeinen wird dieser Fall als „rudimentäre Bildung eines hämopoetischen Organs aus einem malignen Tumor“ aufgefaßt.

E. Gierke⁶⁾ fand an einer menschlichen Nebenniere einen benignen Tumor, der sich als abgekapselter Knochenmarksherd erwies (myelode Zellen: Myelozyten [Taf. 15, Fig. 2], Riesenzellen, Erythroblasten [?]) und welchen er als Myelom deutete. Das Mark in den Rippen und Sternum war völlig normal, daß also von einer Kompensation seitens der Nebenniere keine Rede sein kann (i. G. zum Fall Askanazy). Die Herkunft der Nebennierenmarkselemente als

¹⁾ Arbeiten aus dem Path.-anat. Institut in Posen. Wiesbaden 1901.

²⁾ Beiträge zur Kenntnis der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. Arch. f. mikr. Anat. 1879, Bd. 16, S. 302.

³⁾ Über die durch das Alter der Organismen bedingten Verschiedenheiten der experimentell erzeugten Blutgiftanämien. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 54, 1904, S. 167.

⁴⁾ Über heteroplastische Knochenbildung. Zieglers Beitr. Bd. 38, 1905, S. 135.

⁵⁾ Über physiologische Funktionen von Tumoren. Münch. med. Wschr. 1902, Nr. 27, S. 1135.

⁶⁾ Über Knochenmarksgewebe in der Nebenniere. Zieglers Beitr. Suppl. 7, 1905, S. 311.

Folge einer Metaplasie des Bindegewebes hält Gierke für wahrscheinlich. Andererseits aber bleibt die Frage, ob sich bei der Entwicklung der Nebenniere bereits myeloides Gewebe vorfindet oder ob es nachher auf dem Blutwege eingeschleppt wird, unentschieden.

Mosse¹⁾ fand im Blut mit Pyrodin vergifteter Hunde von roten kernhaltigen Blutkörperchen nur Normoblasten, aber keine Megaloblasten (vgl. Reckzeh). Auch in Schnittpräparaten von Knochenmark zeigten sich zahlreiche Normoblasten und wiederum keine Megaloblasten, wie das auch bei Tallqvist²⁾ der Fall war. Von weißen Elementen wurden fast ausschließlich in sehr großer Zahl „große basophile Stammzellen“ (Pappenheims Großlymphozyten) festgestellt; im allgemeinen konnte dieser Befund gar nichts Ähnliches mit dem bei menschlicher perniziöser Anämie aufweisen. Ebenfalls gelang es Mosse nicht, etwaige genetische und morphologische Beziehungen zwischen den Stammzellen und jungen Roten zu beobachten.

Die Drüsen zeigten keine Veränderungen.

Die Milzlymphknötchen blieben im ganzen erhalten, die Pulpa war voll mit Schlacken; die eigentlichen Pulpazellen nicht zu erkennen.

Die Leber zeigte eine „Säuerung“, d. h. ihre Parenchymzellen waren im Protoplasma basophil bzw. nahmen nicht die Farbe des Eosins, sondern die des Methylenblaus und Neutralrots auf. (A propos sei hier kurz erwähnt, daß Mosse im Jahre 1904 (Zitbl. f. norm. u. path. Anat.) eine echte perniziöse Anämie bei *Macacus Rhesus* beschrieben hat; eine Übertragung aber von menschlicher perniziöser Anämie auf Affen mißlang ihm.)

A. Maximow³⁾ beschäftigt sich mit der Frage, wie man die Entstehung heterotoper Knochenmarkselementenentwicklung, d. h. an Stellen, die keine eigentlichen Blutbildungsorgane sind, erklären kann und darf. Man könnte dafür drei Möglichkeiten annehmen, und zwar 1. Einschleppung myeloider Zellen auf dem Blutwege, Ansiedlung derselben an neuem Ort und ihre weitere Proliferation; 2. die Herkunft des neu ausgebildeten myeloiden Gewebes in direktem Zusammenhange mit myelopotenten undifferenzierten Blutzellen, etwa Lymphozyten, stellen; 3. eine lokale, autoparenchymatöse Metaplasie der Bindegewebszellen bzw. adventitieller Gefäßwandzellen. Maximow wiederholte die schon besprochenen Experimente von Sacerdotti-Frattin, Poscharissky und seinem Schüler Slivinsky (russische Dissertation, 1906), indem er ebenfalls die großen Gefäße der linken Niere unterband und dieses Organ in verschiedenen Perioden nach der Operation (von einer Woche bis zu einem Jahre) studierte. Dabei stellte sich heraus, daß der größte Teil der Tubuli nekrotisiert, verkalkt und durch wucherndes Bindegewebe, in dem sich spongiöser Knochen entwickelte, substituiert wurde. Das spezifische Markgewebe zuerst an verschiedenen Stellen des Bindegewebes zerstreut, konzentrierte sich allmählich und wuchs in die Knochenhohlräume hinein.

Woher kommen nur die myeloiden Elemente? Metastasen aus dem Knochenmark, da keine entsprechenden Zellen im Blute vorhanden waren, schließt Maximow mit Recht aus. Ebenfalls wird das Abstammen des hier in Rede stehenden Gewebes aus Bindegewebe bzw. seinen Fibroblasten und Polyblasten, mangels jeglicher Beweise, aufs entschiedenste abgewiesen. Dagegen kommen für Maximow in Betracht, zur Erklärung der von ihm erzeugten Erscheinungen, die intravaskulären (Venen und Kapillaren), sich in sehr großer Zahl findenden Lymphozyten, die sich vermittelt Entwicklungszwischenstufen zu sämtlichen Granulozyten ausbilden. Die fertigen, gekörnten-Leukozyten können aus den Gefäßen auswandern, oder erst emigrieren die typischen Lymphozyten, um daraufhin in der Gefäßumgebung die erwähnte Fortpflanzung durchzumachen. Auch die Gefäßwände werden hierbei aufgelockert, leicht durchlässig, um den Prozeß

¹⁾ Mosse-Rotmann, Über Pyrodivergiftung bei Hunden. D. med. Wschr. 1906, Nr. 4/5.

²⁾ Über experimentelle Blutgiftanämien, 1900.

³⁾ Experim. Untersuchungen zur postfötalen Histogenese des myeloiden Gewebes. Zieglers Beitr. Bd. 41, 1907, S. 122.

des Auswanderns zu begünstigen. Ohne die Frage der Herkunft von ersten Knochenmarksrundzellen beim Embryo zu entscheiden, ob sie aus dem embryonalen Bindegewebe herrühren oder aber hier mit dem Blutstrom hineingelangen, kommt Maximow zum Schlusse seiner Arbeit zum Resultat, daß im embryonalen Stadium die großen Lymphozyten (und mit ihnen alle andern mehr weniger differenzierten Blutzellen) überall im Körper aus Bindegewebe entstehen können, dagegen aber bei Erwachsenen dieser Modus der Blutentwicklung, da sämtliche Bindegewebszellen ihre embryonale Fähigkeit in dieser Beziehung eingebüßt haben, völlig auszuschließen wäre. Anderseits sei hier vermerkt, daß Maximow ganz allgemein mit Pappenheim, Schridde, Weidenreich, Sacerdotti-Frattin, Saxer, Pardi, Schwarz zugibt, die Marchandschen Adventitialzellen (Maximows ruhende Wanderzellen) „sich wieder abrunden und mobil werden können“ (S. 127), „aus ihnen wirkliche indifferente, große Lymphozyten und des weiteren Myelozyten und Erythroblasten entstehen können“, obwohl er, i. G. zu Pappenheim, diesen Übergang speziell bei Entzündung nicht beobachten konnte.

Nach rein theoretischen Überlegungen und angesichts der Untersuchungen mehrerer Autoren, die die myeloide Metaplasie in verschiedenen Organen bei der Leukämie als Rückschlag ins Embryonale betrachten, wäre es vielleicht inkonsequent, wenn Maximow, bei eigener Anerkennung der Blutbildungsfähigkeit des embryonalen Bindegewebes (Mesenchymzellen), auf welcher ja seine diesbezüglichen ausgezeichnet methodisch durchgeführten Studien bei Föten basieren, dieselbe bei Erwachsenen negiert.

Wenn von andern Forschern doch wohl angenommen wird, daß z. B. das myelopotente Splenoidgewebe unter gewissen pathologischen Umständen wieder seine embryonale Funktion aufweisen kann, warum sollte eigentlich einem andern Gewebe, welches mit dem Blut in engster Beziehung steht „Blut und Bindegewebe — eng verwandte Gewebsarten, beides Differenzierungsprodukte des ursprünglich primären Mesenchyms“¹⁾] diese Eigenschaft einfach von der Hand abgewiesen werden?

Eine Schülerin von Maximow, Frau Babkin (s. u.), wiederholt in neuester Zeit auf Grund experimenteller Untersuchungen die Ansichten ihres Lehrers, indem sie aus Lymphozyten verschiedenste Elemente inklusive Fibroblasten entstehen läßt, dagegen darf der indifferente (Maximow) Lymphozyt beim Erwachsenen nicht heterogenetisch von der ruhenden Wanderzelle abstammen, sondern proliferiert und regeneriert homoplastisch von sich selbst.

Somit wollen wir hier schon jetzt konstatieren, daß Maximow (siehe seine vortrefflichen Abbildungen) Veränderungen an den sogenannten Perithelzellen in Richtung zu Lymphozyten hin nicht gesehen hat. Wir kommen darauf noch später einmal zurück.

K. Ziegler²⁾ hat eine Reihe interessanter Versuche angestellt, indem er 1. Mäusen a) die Milz, Drüsen und Abdomen mit Röntgenstrahlen bestrahlt hat, während sämtliche Knochen mit Bleifolien zugedeckt waren, b) die Milz allein war der Bestrahlung ausgesetzt, c) die Milz und Extremitäten, außer Wirbelsäule und Rippen, wurden der Bestrahlungsprozedur unterworfen; 2. auch bei Meerschweinchen und Kaninchen wurde die Milz, unter Freibleiben des übrigen Organismus, bestrahlt.

Nach verschiedenen Zeitabständen vom Beginn des Bestrahlungsaktes wurden die Tiere getötet und ihre blutbereitenden Organe untersucht. Die Resultate waren bei allen Versuchen qualitativ fast dieselben, nur quantitativ konnte man etwaige Unterschiede vermerken.

Histologisch erwies sich, daß die Milzlymphknötchen partiell oder total nekrotisiert waren, ebenfalls zeigten sich die Pulpastränge und Markgefäße infolge des Aufhörens der Lymphknötchenfunktion verödet. Die Blutveränderungen, die diese Erscheinungen begleiteten, bestanden in Ver-

¹⁾ Maximow, Über die Zellenformen des lockeren Bindegewebes. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 67, 1906.

²⁾ Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. Jena 1906.

minderung der Lymphozytenzahl, doch kam es nicht, sogar bei nahezu totaler Milzzerstörung, zum vollständigen Verschwinden dieser Zellenart, was Ziegler's Meinung nach dafür spricht, daß „dem Knochenmark eine gewisse Rolle der Lymphozytenbildung zukommt“ (S. 42). Nach einigen Tagen findet man im Blut ungekörnte „uninukleäre, myeloide Zellen“, „basophile Myelozyten“, „große einkernige Markzellen“ (Fig. 7 e) und vereinzelte kernhaltige Roten. Diese pathologischen Elemente gelangen in das zerstörte Milzgewebe hinein, zuerst in Lymphknötchengewebe, später in Pulpa und Pulpagefäße, proliferieren, und nach 14 Tagen ist die ganze Milz myeloid umgewandelt. Zu dieser Zeit zeigt das „myelämische“ Blut eine hochgradige Vermehrung sämtlicher Knochenmarkszellen. Das Knochenmark selbst erscheint jetzt hyperplastisch. Alle diesen Erscheinungen veranlaßten Ziegler, „von einer akuten myeloiden Leukämie“ zu sprechen, welche ihr Zustandekommen nicht irgendwelcher Infektion, sondern nur einer ausgiebigen Zerstörung des lymphatischen Milzgewebes verdankt. (S. 44). Auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen kommt der Autor zu dem Resultate, daß „zwischen Milz und Knochenmark gewisse zelluläre Gleichgewichtsverhältnisse bestehen, deren Störung zuungunsten der Milzhyperplastische Vorgänge im Knochenmark verursacht“; ferner daß „ein gewisser Antagonismus zwischen Lymphozyten und Myelozyten wenigstens in Milz und Knochenmark“ existiert, „welcher die Erhaltung normaler zellulärer Blutbeschaffenheit bedingt“. Die bei den experimentellen Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse dürfen nach Ziegler in vollem Maße auch für das Wesen der menschlichen Leukämien gelten, und zwar sind für die myeloide Form die Zerstörung der Milz, die kompensatorische Hyperplasie des Knochenmarks, die myeloide Metaplasie der Milz, infolge Einschleppung, Ansiedlung und weiterer Propagation der Knochenmarkselemente und schließlich Überschwemmung des Blutes mit myeloiden Zellen aus Knochenmark und Milz maßgebend. Dagegen kommen für die lymphatische Form als entscheidende Momente in Betracht zuerst eine primäre Schädigung des Knochenmarks und auf deren Boden „durch den Wegfall der typischen Markzellen“ eine Einnistung und Proliferation von Lymphozyten, ferner sekundäre Hyperplasie der Milz und des gesamten lymphatischen Apparates überhaupt. Die Leukämie im ganzen ist nach alldem „eine reine endogene Erkrankung, ihre direkte Veranlassung ist nicht ein von außen kommender Erreger oder [mystischer¹⁾] Reiz, sondern eine einseitige zelluläre Störung, die zu einem Verlust normaler Organbeziehungen führt“; der Begriff „Leukämie“ ist „ein rein histogenetischer, es dürfte vergeblich sein, ihn ätiologisch einheitlich zu definieren“; daher ist es verständlich, wenn Ziegler Gegner 1. jeglicher parasitärer Theorie für Leukämie ist, ferner 2. der Geschwulsttheorie von Banti, Ribbert, Sternberg, 3. der lokalen, auto-parenchymatösen Neoplasie von Hirschfeld, Meyer-Heineke, 4. der Leukämieauffassung als Rückkehr in embryonalen Zustand (Grawitz, Engel).

Jetzt, wo die myeloide Leukämie von mehreren Forschern (Pappenheim, Nägeli, Schridde) als Systemerkrankung des ganzen lymphatisch-hämatopoetischen Apparates, nicht als Knochenmarksaffektion anerkannt wird; zweitens diffuse medulläre Aleukämien i. G. zur Neumannschen Theorie beschrieben sind; drittens rein extramedulläre diffuse myeloide Umwandlung ausschließlich der Lymphknoten (Aschoff) und sogar eine lymphatische Leukämie ohne Miterkrankung des Knochenmarks (Schridde) bekannt geworden ist; viertens Fälle von Lehdorff-Zack, besonders Meyer-Heineke-Butterfield (myeloide Leukämie ohne spezifische Knochenmarksreaktion) sicher festgestellt sind, — scheint uns die vielleicht originelle Leukämietheorie von Ziegler mindestens überflüssig zu sein. Haben doch bereits die Versuche von Gruber²⁾ bewiesen, daß bei entmilzten Kaninchen, durch Bestrahlung der Hinterläufe, dieselben Befunde, wie es bei Ziegler der Fall war, hervorgerufen werden können, und zwar 1. Leukozytose, 2. qualitative Änderung des Blutbefundes (die „baso-

¹⁾ Über die Beziehung zwischen myeloider Umwandlung usw. *Folia haemat.* Bd. 6, 1908, S. 151.

²⁾ Über die Beziehung von Milz und Knochenmark zueinander. Ein Beitrag zur Bedeutung der Milz bei Leukämie. *Arch. f. experim. Path. u. Pharmak.* Bd. 58, 1908, S. 289.

philen Myelozyten“ Zieglers sind gar keine echte Myelozyten, sondern auch normal vorkommende, wenn auch in geringer Zahl, Lympholeukozyten), 3. Hyperplasie des den Röntgenstrahlen nicht ausgesetzten Knochenmarks. Auch ist die Annahme, daß bei Bestrahlung der Milz nur diese allein geschädigt wird, nach den Ansichten H. Heinekes, Helbers u. a. nicht stichhaltig, da andere Körperteile zu derselben Zeit ebenfalls dieser Einwirkung unterliegen und dementsprechend reagieren; hierbei sind die Organhyperplasie und Leukozytose bloß nachträgliche Regenerationszustände nach vorangegangener Organhypoplasie und Leukopenie. Wir stimmen mit Schridde¹⁾ überein, wenn er den Zieglerschen Blutbefund bei den experimentellen Versuchen nicht als leukämisch, sondern einfach als Myelozytose bezeichnet, da die leukämische Beschaffenheit des Blutes nur temporär war und das Knochenmark keine für Leukämie charakteristische Veränderungen zeigte. Es sei hier kurz vermerkt, daß Schridde, i. G. zu Butterfield, Lehdorff-Zack u. a. eine myeloische Leukämie ohne Knochenmarksaffektion nicht anerkennen will, dagegen nimmt er, gestützt auf seine eigene Beobachtung, die Existenz einer lymphatischen Form ohne Knochenmarksreaktion an. Auch die myeloide Milzmetaplasie sei, seiner Meinung nach, i. G. zu Ziegler, Folge autochthoner, lokaler Wucherung aus daselbst „präexistierendem Myeloidgewebe“.

Also von einer regelmäßigen Korrelation zwischen Milz und Knochenmark und andererseits von einer Übertragung der von Ziegler bei seinen Experimenten erhaltenen Ergebnisse auf die menschliche Leukämie darf keine Rede sein. Auch würde es nicht gelingen, mit Hilfe der Zieglerschen Theorie lokale, myeloide Neubildungen, wie z. B. bei Sacerdotti-Frattin, Maximow u. a., ohne Anwesenheit myeloider Elemente im Blute zu erklären.

Blumenthal-Morawitz-Rehn²⁾ gelang es nicht, bei ihren experimentellen Untersuchungen (Kaninchen, Hunde) myeloide Metaplasie des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates durch Blutentziehungen hervorzurufen. Ebenso fanden sie daselbst keine Erythropoese. Ihre Versuche fielen also, i. G. zu den positiven Resultaten von Bizzozero-Salvioli, Foà-Carbone, Foà-Salvioli und Dominici, negativ aus. Blumenthal-Morawitz-Rehn fanden in dem erzeugten „aplastischen“ Mark vollständiges Verschwinden der Erythroblasten und Myelozyten, an ihrer Stelle dagegen lymphoide Zellen, die sie mit Schridde-Nägeli, auf die Altmann-Schriddesche Granulafärbung gestützt, als relativ differenzierte Myeloblasten, i. G. zu Pappenheims indifferenten Großlymphozytenstammzellen, deuten. Das Vorkommen der Myeloblasten in Zusammenhang mit dem Fehlen junger kernhaltiger Roter urgieren sie als Parallelismus in der Modifikation, die das erythroblastische und myeloide Gewebe, unter dem Einfluß anämisierender Momente, durchmachten. Reine Myeloblastenproliferation des Knochenmarks sollte angeblich stets mit fehlender Erythroblastenwucherung verbunden sein, i. e. weitere Fortpflanzung der Myeloblasten zu Granulozyten hat auch gleichzeitige Erythroblastenpropagation zur Folge.

So einfach steht die Frage der Beziehungen der beiden Systeme, richtiger beider Bestandteile ein und desselben myeloiden Systems zueinander, allerdings nicht. Weder Ergebnisse der Leukämie — Pseudoleukämieforschung — noch experimentelle Untersuchungen (z. B. Mosse, zum Teil Reckzeh) können diese apodiktische Schlußfolgerung als konstante Erscheinung bestätigen. Aber der Behauptung der Autoren, daß die extramedulläre myeloide Metaplasie nicht metastatisch, sondern autochthon in loco entstehe, stimmen wir vollkommen bei. Ebenfalls nehmen sie u. E. mit Recht an, daß die Myelozyten sich nicht nur allein durch mitotische Teilung vermehren [Schwarz³⁾], sondern außerdem noch von ungranulierten basophilen lymphoiden

¹⁾ Münch. med. Wschr. 1907, Nr. 32, S. 1597.

²⁾ Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämie und ihre Beziehungen zu aplastischen Anämien. D. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92. — Über einige Wechselbeziehungen der Gewebe in den blutbildenden Organen. D. Arch. f. klin. Med. 1908, Bd. 92.

³⁾ E. Schwarz: „Jede Zellart des Marks hat ihre eigene Generation. Es gibt im Knochenmark kein Nacheinander von Zellstadien, sondern nur ein Nebeneinander von Zellarten.“

Vorstufen abstammen [Pappenheim, Hirschfeld, Rubinstein¹⁾, Türk, Blumenthal, Meyer-Heineke u. a. m.], keinesfalls aber entdifferenzierte Myelozyten (Helly) sind.

v. Domarus²⁾ suchte bei Kaninchen Anämien durch Gifteinjektionen (Phenylhydraginazetat, Pyrogallol, Pyrocin, Hydroxylamin) zu erzeugen. Es stellte sich bald heraus, daß auf diese Weise erhaltene akute und subakute Anämiezustände gar keine reparatorische Reaktion in der Milz und Leber zur Folge haben; demgegenüber aber fielen chronische Intoxikationen mit „Erholungsstadien“ positiv im bestrebenden Sinne aus, wenn auch nicht in besonders ausgesprochenem Maße. Die Milz zeigte stets nur Reste von eigentlichem lymphadenoidem Gewebe bzw. sehr verkleinerte Lymphknötchen, die Milzpulpa aber Wucherung, und zwar bald viel Erythroblasten, Splenozyten, Makrophagen, Pigment und zugrunde gegangene Rote, aber keine Granulozyten, bald außerdem Erythroblasten und eosinophile, pseudoeosinophile Myelozyten. Die Malpighischen Körperchen enthielten niemals Myeloidelemente.

Die Leber wies zuweilen „eine frappante Ähnlichkeit mit dem histologischen Habitus einer Leukämieleber und fötalen Leber von 5 bis 7 Monaten auf. Das Knochenmark wurde in ein vollständig mit Zellen ausgefülltes Gewebe umgewandelt, bald mit mehr Lymphoidzellen, bald mit pseudoeosinophilen Myelozyten.

Auf Grund der Hauptergebnisse, und zwar 1. das Vorhandensein von Mitosen, 2. Gruppierung der neoplasiierten myeloiden Elemente in der Milz und Leber in Form von herdartigen Anhäufungen, 3. große Ähnlichkeit der erzeugten Metaplasien mit Bluthildung beim Fötus, kommt Domarus zum Schlusse, daß die hervorgerufene myeloide Umwandlung der Milz und Leber an Ort und Stelle, *autochthon* gebildet wird und gar nichts mit Metastasen, wie das bei bösartigen Geschwülsten der Fall ist, zu tun hat.

Auch C. Sternberg³⁾ hat sich in allerneuester Zeit mit der experimentellen Erzeugung myeloider extramedullärer Metaplasie beschäftigt und ist hierbei folgendermaßen verfahren.

Um bei Kaninchen die Knochenmarksfunktion auszuschalten, wurden den Tieren nach Hirschfelds Methode⁴⁾ Typhustoxine injiziert; es sollten dabei angeblich, nach Hirschfeld, das Knochenmark Fettdegeneration, die Milz und Drüsen hochgradige Atrophie erlitten haben. Sternberg, obwohl er viel stärkere Dosen als Hirschfeld für den genannten Zweck brauchte, erhielt trotzdem negative Resultate (Differenzen in der Stärke des Toxins — auch Hirschfeld). Dieses Verfahren wurde von Sternberg deshalb gewählt, da er

Eine Reifung von Lymphozyten zu granulierten Zellen besteht ebensowenig als eine Reifung von ϵ -Zellen zu α -Zellen.“ (Zur Zytogenese der Zellen des Knochenmarks. Wiener klin. Wschr. 1901, Nr. 42, S. 1028.)

¹⁾ H. Rubinstein bezieht sich auf Hirschfeld (Virch. Arch. Bd. 153), der im embryonalen Knochenmark den Übergang der breitleibigen homogenen uninukleären Zellen in polymorphkernige Granulozyten feststellte, und wendet sich gegen Pappenheim (Virch. Arch. Bd. 157), der speziell diesen Übergang nicht beobachtete. Rubinstein selbst gibt zu, unter noch normalen Verhältnissen wäre diese Erscheinung sehr schwierig zu verfolgen, aber nach hervorgerufener Leukozytose, wenn ausschließlich das Knochenmark und nicht im geringsten die Milz und Leber die Leukozytose beeinflussen, kommt sie ziemlich oft zum Ausdruck (Über die Veränderungen des Knochenmarks bei Leukozytose. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 42, 1901, S. 161.).

²⁾ Über Blutbildung in Milz und Leber bei experimentellen Anämien. Arch. f. experim. Path. 1908, Bd. 58.

³⁾ Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der myeloiden Metaplasie. Zieglers Beiträge Bd. 46, 1909.

⁴⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, 1908, S. 482. Über experim. Erzeugung von Knochenmarksatrophie.

glaubte, auf diese Weise die „Korrelation“ (Ziegler) zwischen Knochenmark und Milz lernen zu können; aber, wie gesagt, mißlang es ihm; er wendete sich infolgedessen an andere Versuche, indem er Kaninchen entmilzte, daraufhin ihnen verschiedene Blutgifte (Pyrogallol 10 bis 20%, Phenylhydrazinazetat 1%, konzentrierte Nitrobenzollösungen) einspritzte und die blutbildenden Organe nur nach chronischem Vergiftungsverlauf (wie Domarus) untersuchte. Die entmilzten Tiere sollten, wenn die erwähnte „Korrelation“ oder „Regenerationsbestrebungen gegen den Blutzerfall“ (Domarus, Morris) tatsächlich existierten, die Giftnämien wesentlich schwerer vertragen bzw. viel rascher zugrunde gehen als die zur Kontrolle gebrauchten gesunden Tiere.

Sternbergs Ergebnisse waren im großen und ganzen folgende.

In der Milz und Leber (bei nicht operierten vergifteten Tieren) fanden sich nur inkonstant und stets in geringer Menge myeloide Elemente, also von einer myeloiden Umwandlung im Sinne etwaiger Regenerationsbestrebung war gar keine Rede (vgl. Blumenthal-Morawitz-Rehn); im Gegenteil, die Milz diente nur als (auch Ziegler) „ein Massengrab für die zahllosen schwer geschädigten Roten“; zweitens waren die Resultate bei beiden Tierarten (operierten und gesunden) vollkommen dieselben. Auch bei perniziöser Anämie und andern schweren sekundären Anämien beim Menschen konnte Sternberg (i. G. zu Meyer-Heineke, Schatilloff u. a. m.) keine echten myeloiden Metaplasien feststellen.

Was die Herkunft der myeloiden extramedullären Umwandlung überhaupt anbetrifft, so „besteht (nach diesem Autor) immerhin die Möglichkeit einer autochthonen Entstehung myeloiden Gewebes in verschiedenen Organen, namentlich in der Milz, sei es aus präformierten, sei es aus jenen vielumstrittenen „Stammzellen“, Gefäßwandzellen usw.; ebenso kann aber u. E. einstweilen wenigstens die Entstehung der myeloiden Umwandlung der Milz bzw. des lymphadenoiden Gewebes in andern Organen durch Zurückhaltung der aus dem Knochenmark ausgeschwemmten Elemente nicht in Abrede gestellt werden, ist ja dieses Gewebe, namentlich die Milz, wie ein großes Filter in die Blutbahn eingeschaltet“.

Wie bekannt, sind Leukämien bei verschiedenen Säugetieren (Pferd, Schwein, Hund u. a.) beschrieben. Auch beim Huhn, obwohl recht selten, trifft man diese Krankheit. Berichte von Moore, Butterfield und Jutaka Kon (Virch. Arch. 1907) über leukämieähnliche Befunde beim Huhn können, mangels genauer Untersuchungen, nicht als echte Leukämien aufgefaßt werden.

Zwei Fälle spontaner Hühnerleukämie werden von Ellerman-Bang¹⁾ ausführlich geschildert. Um der Frage der Ätiologie der in Rede stehenden Krankheit näher zu treten, haben die beiden Autoren Impfversuche angestellt, indem sie Teile von Leber, Milz, Knochenmark von leukämischen Hühnern mit physiologischer NaCl-Lösung verrieben und die Emulsionen gesunden Hühnern intravenös injiziert haben. Es gelang hierbei, bei einigen Exemplaren eine typische Leukämie hervorzurufen, deren Haupterscheinungen im folgenden bestanden: 1. Leukozytenproliferation in den Kapillaren des Knochenmarks, der Leber, zum Teil auch Niere und Lunge. Warum sich hier die Leukozytenformen intravaskulär konzentrierten, dafür wird von den Autoren eine Hypothese, und zwar eine Verlangsamung der Leberzirkulation, aufgestellt. 2. Anämie (Verminderung der Erythrozytenzahl, Herabsinken des Hb. bis 20%) als konstantes Symptom. 3. Leukämische Blutalteration, allerdings nur bei zwei Hühnern, die von den Autoren als sekundäre Erscheinung, als Nichtcharakteristisches angesehen wird. 4. Zellinfiltrate, die bei spontaner Form gut entwickelt, dagegen bei experimenteller entweder gering sind oder völlig vermißt werden. Daraus geht hervor, daß die Infiltrate erst später in den Vordergrund treten; sie sollen aus präexistierendem myeloidem Gewebe entstehen, da schon normaliter bei Hühnern um die Gefäße herum granulierte Elemente zu sehen sind.

Die echte Pseudoleukämie und Leukämie sind auch nach Ellermann-Bang (im Sinne von Pappenheim) ätiologisch identisch. Parasiten konnten nicht gefunden werden.

¹⁾ Experimentelle Leukämie bei Hühnern. Ztbl. f. Bakteriöl. Bd. 46, 1908, S. 595.

Kulturversuche fielen stets negativ aus. Kleine, protozoenähnliche Gebilde unbestimmter Natur, die von Jutoka Kon in Schnitten beschrieben und von Ellermann-Bang auch bestätigt wurden, wollen die letzteren nicht als Ursache der Leukämie anerkennen. Handelt es sich vielleicht um Zellen, die bei den Impfungen, ähnlich den Krebselementen, übertragen werden und an neuem Ort weiter fortpflanzen? Die Autoren haben, um diese Frage einigermaßen beantworten zu dürfen, die erhaltenen Organemulsionen zentrifugiert, daraufhin durch zwei Schichten Filtrierpapier oder eine Kerze aus Infusorienerde filtriert und das Filtrat injiziert. Einige Tiere wurden dabei leukämisch. Ein Kontrollversuch mit Krebsimpfung fiel negativ aus. „Es handelt sich also nicht wie beim Krebs um Transplantation von Zellen. Es muß vielmehr ein organisiertes Virus sein, das die Krankheit hervorruft.“ Da die Leukämie, wie neuerdings besonders Pappenheim immer wieder urgiert, seit Virchow nur ein Symptom darstellt, schlagen die Autoren die besprechende Krankheit als „Leucosis“ leucaemica oder aleucaemica zu bezeichnen vor.

Hirschfeld und M. Jakoby¹⁾ haben die Versuche Ellermann-Bangs wiederholt und sind zu denselben Resultaten gelangt. Eine Übertragung von Hühnerleukämie auf Tauben, Kaninchen, Meerschweinchen mißlang diesen Autoren ebenso wie schon vorher auch Ellermann-Bang. Dasselbe negative Resultat fiel bei Überimpfung vom menschlichen leukämischen Blut auf Makaken aus. Auf Grund dieser Erfahrungen gelangen Hirschfeld-Jakoby zur Schlußfolgerung, daß wie bei malignen Tumoren auch jede Tierespezies ihre eigene Leukämieform hat, die für sie spezifisch ist.

Die Bemerkung Schriddes²⁾, daß er durch Injektionen von Organemulsionen gesunder Tiere bei Hühnern ebenfalls Leukämie hervorrufen konnte, halten die beiden Autoren nicht für stichhaltig.

Lüdtke konnte durch Injektionen Knochenmarks- und Milzemulsionen von einem myeloidleukämischen Hunde bei gesunden Hunden leukämoide Blutbilder (100 000 Weiße) erzeugen.

Auch gelang es ihm bei mit Pyrodin vergifteten Hunden, nach darauf folgender intravenöser Infizierung mit Staphylo- und Streptokokken dieselben Bluterscheinungen hervorzurufen.

Ebenfalls konnten Pappenheim-Kasarinoff bei Hühnern, die vorher mit Pyrodin + Toluyldamin + Pyrogallol anämisiert wurden, durch Einverleibung von Saponin oder Saponin-Rizin leukämieähnliche Blutbilder (besonders Großlymphozyten) erreichen.

Blumenthal-Morawitz-Rehn nehmen, wie wir gesehen haben, an (s. o.), i. G. zu den schon besprochenen italienischen Forschern und zu E. Meyer⁴⁾, -Domarus, daß bei experimentellen posthämorrhagischen Anämien keine kompensatorischen Blutbildungsherde in dem hämatopoetischen Apparat hervorgerufen werden können.

Itami⁵⁾ stellte sich die Aufgabe, noch einmal die Versuche von Blumenthal-Morawitz-Rehn zu prüfen (bei Meyer-Domarus fanden sich zur Begründung ihrer Auffassung keine experimentellen Beweise) und durch vergleichende Experimente festzustellen, ob zwischen subakuten und chronischen posthämorrhagischen Anämien und Giftanämien hinsichtlich Erzeugung extramedullärer Blutneoplasien ein wirklicher Unterschied existiere.

Zu diesem Zweck wurden folgende Versuchsreihen angestellt:

1. Injektionen mit salzsaurem Phenylhydrazin,
2. Erzeugung posthämorrhagischer Anämien,

¹⁾ Übertragungsversuche mit Hühnerleukämie. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 69, 1910, S. 107.

²⁾ Gibt es eine infektiöse Ätiologie der Leukämien. D. med. Wschr. 1909, Nr. 6.

³⁾ Über experimentelle Erzeugung leukämischer Blutbilder (Kongreß f. inn. Med. 1910). Fol. haemat. II. Teil, Bd. 10, 1910, S. 9—10.

⁴⁾ Weitere Untersuchungen über extrauterine Blutbildung. Münch. med. Wschr. 1908, Nr. 22.

⁵⁾ Ein experimenteller Beitrag zur Lehre von der extramedullären Blutbildung bei Anämien. Arch. f. experim. Path. Bd. 60, 1909, S. 76.

3. posthämorrhagische Anämien und gleichzeitige Injektion zerstörter roter Blutkörperchen,
4. posthämorrhagische Anämien und Injektionen mit Blutsera, ohne Blutzellen, oder mit aufgelösten und gewaschenen Erythrozyten.

Als Objekt zu den Versuchen wurde das Kaninchen gebraucht.

In der ersten Versuchsreihe zeigte die Milz stets mehr weniger myeloide Metaplasie in Form deutlicher Anhäufungen von Myeloblasten, Promyelozyten und Myelozyten, auch kernhaltige Erythroblasten waren in beträchtlicher Anzahl vorhanden. Dagegen wies die Leber nur in einem Fall und namentlich in den intraazinären Kapillaren herdförmig angeordnete Myelozyten auf; in einem andern Falle konnten Myeloblasten und Erythroblasten, aber keine Myelozyten intravaskulär nachgewiesen werden. Die Lymphknoten reagierten stets negativ.

Die extramedullären myeloischen Neoplasien in der Milz waren schon nach 8 bis 10 Tagen seit Versuchsbeginn zu sehen; besonders ausgesprochen aber fand man sie nach 3 Wochen, wenn der Hb.-Gehalt auf 20% und noch tiefer heruntergegangen war.

In der zweiten Reihe wurde keine myeloide Reaktion erzeugt. Die Anämie aber selbst (Hb.-Gehalt, Zahl der Roten) und die Knochenmarksreaktion (besonders zahlreiche Myeloblasten auf Kosten der Granulozyten und Erythroblasten) waren in beiden ersten Reihen dieselbe.

In der dritten Reihe zeigte die Milz in drei Fällen ausgesprochene myeloide Umwandlung. In einem Falle fiel das Resultat negativ aus. Die Leber und Drüsen reagierten in dieser Reihe negativ.

In der vierten Reihe, in denjenigen Fällen, wo nach Blutentnahmeanämien reines Serum gespritzt wurde, waren die Milzlymphknötchen groß, auch einige Keimzentren gut erhalten, dagegen kein myeloides Gewebe. In andern Fällen (Anämie und Injektion zerstörter Roten) war einmal die myeloide Metaplasie sehr schön ausgesprochen, das zweite Mal fehlte sie völlig.

Itami konnte also die Versuche von Morawitz-Blumenthal-Rehn in vollem Maße bestätigen (Dauer der Blutentnahmen betrug 9 bis 23 Tage), doch wäre es möglich, daß die Resultate, nach längere Zeit fortgesetzten Aderlässen, vielleicht anders ausgefallen wären. Auch war der Unterschied zwischen hämorrhagischen und Giftanämien in bezug auf das Hervorrufen myeloider Metaplasie ein ganz ausgeprägter. Als auslösendes Moment für dieselbe sollen nach Itami (auch Morawitz) Substanzen, die beim Zerfall der Erythrozyten zustande kommen, angenommen werden, obwohl noch andere unbekannte Umstände nicht von der Hand abzuweisen sind. Eine Beobachtung Grafe-Müllers, namentlich das Vorkommen zahlreicher Myelozyten und Erythroblasten im Blute nach Anfall paroxysmaler Hämoglobinurie, wurde als Stütze der genannten Auffassung herangezogen. Hyperplasie der Milzlymphknötchen und myeloide Pulpametaplasie sollen sich gegenseitig ausschließen: „in allen Fällen, in denen es zur myeloiden Umwandlung kam, waren die Milzlymphknötchen auffallend klein und machten den Eindruck, durch die Pulpa gedrückt zu sein“ (S. 96), dagegen konnte in Fällen von Lymphknötchenhyperplasie keine myeloide Metaplasie nachgewiesen werden.

Neuerdings hat Frau Babkin¹⁾ in Maximows Laboratorium Versuche angestellt, um aseptische Entzündung nach Einführung sterilisierter, reizloser, aus Zelloidin verfertigter Röhrchen in Milz, Knochenmark und Pankreas Aselli bei Kaninchen hervorzurufen. Das Interessanteste bei diesen Versuchen ist die myeloide Metaplasie zuerst nur in der Umgebung der eingeführten Röhrchen, daraufhin aber auch in der ganzen Milz. Von myeloiden Elementen wurden folgende Zellen gefunden: 1. pseudoeosinophile Myelozyten, 2. Megakaryozyten, 3. typische eosinophile Myelozyten in sehr geringer Anzahl, 4. Makrophagen, 5. Plasmazellen, besonders in späteren Stadien der Entzündung, 6. Riesen-Gigantozellen. Erythroblasten konnten nicht nachgewiesen werden.

Alle Übergänge von lymphoiden Zellen zu reifen Myelozyten in großer Zahl, auch Mitosen in Granulozyten waren vorhanden.

¹⁾ Veränderungen des Gewebes der blutbildenden Organe bei aseptischer Entzündung. Inaug.-Diss. Petersburg 1910.

Die granulierten Myelozyten leitet der Autor von mittelgroßen Lymphozyten ab, die Megakaryozyten von hypertrophierten Lymphozyten, Plasmazellen von kleinen Lymphozyten, Makrophagen, Gigantozellen = Zusammenfließen mehrerer einkerniger Zellen, deren Natur schwer zu bestimmen ist, wahrscheinlich aus retikulären Elementen.

Die reaktiven Erscheinungen seitens der Malpighischen Körperchen, der sog. weißen Pulpa, manifestierten sich folgendermaßen: die hier liegenden Lymphozyten werden sehr lokomotionsfähig und nähern sich zum eingeführten Fremdkörper bzw. zur Knötchenperipherie in die Pulpa; dabei wandeln sie sich durch Hyperplasie in „Splenozyten“ um; schon normal ist dieser Prozeß, wenn auch in weniger ausgesprochener Weise, leicht zu verfolgen. Die metaplasiierten Lymphozyten sind große Gebilde mit rundem oder ovalem Kern und breitem, netzartig strukturiertem, basophilem Protoplasma. Nur sehr selten und nur in der äußeren Lymphknötchenperipherie, niemals aber in den Keimzentren, konnten Myelozyten nachgewiesen werden. Die „Metastasen“ in der Milz hält Frau Babkin ohne weiteres als lokal, autochthon, nicht auf dem Blutwege entstanden. Hinsichtlich der Hauptstreitfrage der Hämatologie, namentlich der Beziehungen zwischen den „Myeloblasten“ und „Lymphoblasten“ der Dualisten, spricht der Autor ihre Ansicht auf Grund ausschließlich des Milzbefundes mit aller gebotenen Reserve aus. Zugegeben, daß die beiden Zellarten morphologisch gar nicht voneinander zu unterscheiden sind, sind doch die Einwendungen der Dualisten nicht gleich von der Hand zu weisen. Diese Einwendungen sind: 1. die Existenz latenter Myeloblasten in der Milz, 2. die Leichtigkeit, mit der die Milzpulpa u. g. U. myeloid reagiert, 3. das Vorhandensein, wenn auch sehr spärlicher Myelozyten in normaler Milzpulpa (bei Kaninchen), 4. das vollständige Vermisken myeloider Zellen in den Keimzentren und die schwere, fast unmögliche Abgrenzung des eigentlichen peripherischen Teiles der Milzknötchen von umgebender Pulpa mit ihrem myeloiden neoplasiierten Gewebe.

Diese schwankende Unentschiedenheit der Verfasserin verschwindet aber sofort, nachdem die myeloide Metaplasie auch in den Lymphdrüsen, unter denselben Verhältnissen wie in der Milz, nachgewiesen werden konnte. Beim Menschen ist bereits bekannt, daß die Lymphdrüsen bei manchen Krankheiten myeloid „entarten“, auch bei Kaninchen sollte derselbe Prozeß nach Dominici unter pathologischen Umständen vorkommen, obwohl seine Angaben darüber nicht ausreichend sind. Frau Babkin konnte jedenfalls nur in einigen Fällen Positives im gewünschten Sinne erhalten. Die Granulozyten, meistens pseudoeosinophile Myelozyten, seltener eosinophile Myelozyten, bisweilen pseudoeosinophile, polymorphkernige Leukozyten, wurden bald in den Marksträngen, bald an der Grenze der Lymphknötchen und des internodulären Gewebes (Sinus), bald direkt unter der Kapsel, einzeln oder in kleinen Gruppen gefunden.

Auf Grund folgender Überlegungen: 1. fertige Myelozyten konnten nicht bis jetzt in normalen Lymphknoten, i. G. zur Milz, festgestellt werden; 2. die Vermutung der Dualisten von einer Existenz schlummernder Myeloblasten im Drüsengewebe, die u. U. aufwachen, um sich weiter zu entwickeln, sei „ein grober Trugschluß“ (wörtlich übersetzt); 3. vollständig dieselbe histologische Beschaffenheit der Myeloblasten und Lymphoblasten; 4. deutliche Übergänge von Lymphozyten zu Myelozyten — kommt Frau Babkin zu der Schlußfolgerung, die monophyletische Theorie sei die allein richtige in der Hämatologie.

Auch Pappenheims Annahme der Entstehung der Myelozyten aus Marchands adventitiellen Klasmatozyten, da dieselben rein hypothetische, nicht nachweisbare „und nur zugunsten der herrschenden Theorie¹⁾ ausgedachte“ Gebilde seien, hält die Verfasserin nicht für stichhaltig. Von Hyperplasie der Lymphknötchen sowohl in Milz wie in Lymphknoten fanden wir in der Arbeit gar nichts erwähnt.

Inwieweit die Ansicht von Frau Babkin über die Herkunft des myeloiden Gewebes in

¹⁾ Im Gegenteil hat Pappenheim seine Theorie der entzündlichen lokalen perivaskulären Zellbildung seinerzeit gegen die herrschende Emigrationstheorie verfochten.

der Milz, die übrigens mit der Maximows übereinstimmt, berechtigt ist, ferner ob diese Ansicht in bezug auf andere heterotope Myeloidwucherung, z. B. in der Leber, anwendbar ist und mit ihr in konsequenter Harmonie steht, darauf kommen wir später noch zurück.

Jetzt wollen wir zu einer ganz andern, leider ungenügend bekannten Versuchsanordnung übergehen, die darin besteht, daß sog. Zytotoxine Tieren einverleibt werden, um auf diese Weise ihre Einwirkung auf blutbildende Organe zu studieren. Bevor wir die betreffenden Experimente einiger Autoren besprechen, sei uns hier gestattet, kurz über das Wesen der Zytotoxine zu berichten.

Im Jahre 1898 wird zum ersten Male von spezifischer Hämolysebildung nach Resorption fremdartiger Blutzellen geschrieben; diese Zellgifte wurden von Metschnikoff mit dem Namen „Zytotoxine“ belegt. Die am meisten untersuchten Zytotoxine sind Hämolsine (Erythrolysine) und Bakteriolsine. Daß die Leukotoxine in der Natur nichts Ungewöhnliches sind, wird durch ihre Anwesenheit im Schlangengift¹⁾ und im Blutserum gewisser Kaltblüter²⁾ bewiesen.

Die Zahl der Autoren, die sich mit der Frage des Einflusses der Zytotoxine (Zytolysine) auf die weißen Blutzellen beschäftigt haben (in vitro, im zirkulierenden Blut, im Organismus) ist ziemlich gering. Sie brauchten für ihre Zwecke in nötiger Weise vorbereitete blutbildende Organe, die in verschiedene Tiere eingespritzt wurden.

Metschnikoff³⁾ hat ein Leukotoxin für Ratten erzeugt, indem er Milzemulsion von Ratten Meerschweinchen injizierte; das Serum der auf diese Weise vorbehandelten Meerschweinchen hat er wiederum in neue Ratten gespritzt und hierbei Agglutination und Auflösung der Leukozyten, zuerst der uninukleären, daraufhin der multinukleären, hervorgerufen. Man betrachtet den Wirkungsmodus des Leukolysins als analog demselben des Staphylotoxins und Pyozyaneustoxins: Leukozidin der Staphylokokken⁴⁾. Ein ähnliches Leukolysin für das Kaninchen hat Metschnikoff erhalten, indem er Meerschweinchen Kaninchendrüsenumulsion injizierte, ferner das Meerschweinchen Serum wiederum in Kaninchen einspritzte, hierbei reagierten die uni- und multinukleären Leukozyten ganz so, wie im erwähnten ersten Versuch. Auch Besredka⁵⁾ erzeugte auf ähnliche Weise wie Metschnikoff aktive Sera für Kaninchen und Meerschweinchen. Das Einwirkungsverfahren der leukotoxischen Sera veranlaßte diesen Forscher, an eine Analogie derselben mit Toxinen, die von Mikroben stammen, zu denken. Die intraperitonäalen Injektionen stellten sich als am meisten wirkungsvoll heraus; auf intravenöse und subkutane Inokulation folgten die Intoxikationssymptome langsamer. Eine intraperitonäale Injektion von 0,5 spezifischen Serums in ein Meerschweinchen von 300 bis 350 g Gewicht rief dessen Tod hervor. 3 g desselben Serums konnten zum tödlichen Ausgang in 3 bis 4 Stunden führen. Eine subletale Dosis hatte zur Folge, abgesehen von andern Erscheinungen, erst eine Hypoleukozytose, die 2 Tage andauerte, nachher eine Leukozytose.

Ebenfalls erzeugte auch Funk⁶⁾ aktives Serum für Kaninchen.

Gladin⁷⁾ studierte die Wirkung eines Leukotoxins auf die Blutmorphologie, dabei fand er eine Hyperleukozytose, Vermehrung der Erythrozyten und Normoblasten.

Giuseppe Sulli⁸⁾ erzeugte ein spezifisch-toxisches Myelotoxin, welches vor allem regressive Metamorphose der Erythrozyten und Megakaryozyten hervorrief.

¹⁾ Flexner-Noguchi: Univ. of Penna. Med. Bulletin 1902 XV p. 438.

²⁾ Noguchi: This number of the Univ. of Penna. Med. Bulletin p. 295.

³⁾ Metschnikoff: Annales de l'Institut Pasteur 1899, XIII.

⁴⁾ M. Neisser und F. Wechsberg: Über das Staphylotoxin. Ztschr. f. Hyg. Bd. 36, 1901.

⁵⁾ Besredka: La leukotoxine et son action sur le système leukocytaire. Annales de l'Institut Pasteur Bd. XIV, 1900.

⁶⁾ Funk: Das antileukozytäre Serum. Ztbl. f. Bakteriologie Bd. 27, 1900; I.

⁷⁾ Gladin: Bolnitschnaja Gazetta Botkina 1901, 137.

⁸⁾ Sulli: Riforma medica 11/12 anno XVIII.

Delezenne¹⁾ erhielt ein antileukozytäres Serum, das beim Hunde Hypoleukozytose und Verminderung des Blutdruckes erzeugte. Es sei noch erwähnt die Arbeit von C. Zenoni²⁾, der bei Tieren vermittelt Inokulationen spezifischer Sera eine Form schwerer Anämie hervorrief, welche, seiner Ansicht nach, der Anaemia perniciosa progressiva ähnlich war.

Alle genannten Autoren beschäftigten sich, wie wir sehen, mit Studien über den Einfluß der Zytotoxine ausschließlich auf das Blut.

Flexner war der Erste, der die Zytotoxinwirkung auf den lymphatisch-hämatopoetischen Apparat benutzte, um dessen Histologie und Physiologie näher zu treten. Von andern Arbeiten in dieser Beziehung sind uns die Buntings, Woltmanns und Foàs bekannt.

Flexner³⁾ behandelte anfangs Kaninchen mit Drüsen, -Milz- und Knochenmarksemulsionen von Meerschweinchen, indem er jedesmal entsprechende Organe von zwei Tieren in das Peritoneum von Kaninchen injizierte; die Inokulationen dauerten 6 bis 8 Wochen; im allgemeinen bekamen die Kaninchen 6 bis 8 Einspritzungen. Das Serum von diesen Tieren wurde subkutan in Meerschweinchen injiziert; hierbei ist zu bemerken, daß eine ziemlich große Zahl von Kaninchen im Laufe der Versuche infolge Peritonitis zugrunde ging. Bei weiteren Experimenten brauchte Flexner anstatt Kaninchen Gänse, da sie gegen eine Infektion widerstandsfähiger sind; Organe zur Immunisation wurden von Kaninchen entnommen. Wir wollen ganz kurz die von Flexner erhaltenen Protokolle wiedergeben.

I. Meerschweinchen bekamen in verschiedener Dosis: (von Kaninchen) a) spezifisches Splenotoxin, b) spezifisches Lymphotoxin, c) spezifisches Myelotoxin.

II. Kaninchen bekamen spezifisches Myelotoxin von Gänsen.

Makroskopisch waren Milz, Drüsen vergrößert, geschwollen; das Knochenmark pulpös, abundant.

Histologisch erwiesen sich bei Meerschweinchen

A. bei Splenotoxininjektionen in den Lymphknoten: Keimzentren der Lymphknötchen hyperplasiert; einige Lymphknötchen sind mit großen, ungekörnten Zellen ausgefüllt (unsere Großlymphozyten), die normaliter nur in Keimzentren zu sehen sind. Seltene Mitosen. Protoplasma der Zellen vakuolisiert und granulär. In der Milz: Hyperplasie der Zellen sowohl in der Pulpa wie in Lymphknötchen. Wenig Degenerationserscheinungen. Im Knochenmark: wenig Fett, zahlreiche Erythroblasten und uninukleäre ungekörnte Zellen; Verminderung der Granulozyten und Megakaryozyten.

B. bei Lymphotoxininjektion: Milz und Drüsen wie bei Splenotoxin. Knochenmark wie bei Splenotoxin, nur die Riesenzellen zahlreich.

C. bei Myelotoxininjektionen: Knochenmark zahlreiche verschiedene Granulozyten und Megakaryozyten. Die uninukleären ungranulierten Elemente vermindert (i. G. zu Splenotoxin und Lymphotoxin); bisweilen findet man Degenerationserscheinungen in den Riesenzellen (Vakuolisierung, Fragmentation und Pyknosis).

Bei Kaninchen: Myelotoxininjektion; in den Drüsen Keimzentren und internoduläres Gewebe proliferiert. Lymphozyten und größere Zellen (= Großlymphozyten) ungranuliert. Oft Riesenzellen.

In der Milz: Lymphknötchen vergrößert, Pulpa reduziert. Mitosen.

Im Knochenmark: die Granulozyten, Uninukleären, Riesenzellen und Erythroblasten vermehrt. Mitosen.

¹⁾ Delezenne: Contribution à l'étude des serums antileucocytaires. Leur action sur le coagulation du sang. Comptes rendus de l'academie des sciences 1900, p. 938.

²⁾ Zenoni: Di una nuova forma di anemia sperimentale da sieri tossici. Atti dell' Accad. di Medicina di Torino 1899.

³⁾ Flexner: The Pathology of lymphotoxie and Myelotoxie Intoxication. Univ. of Penna. Medical Bulletin vol. 15, 1902, XI.

Also keine myeloide Reaktion in der Milz und Drüsen.

Flexner hält die sämtlichen Zytotoxine für gleichartig und nicht spezifisch. Das lymphadenoide Gewebe wurde stets hyperplastisch gefunden. Degenerationserscheinungen waren kaum wahrzunehmen; man könnte infolgedessen (in Erweiterung der Weigertschen Schädigungstheorie) annehmen, daß nicht bloß histologisch deutliche Schädigungen, sondern auch unsichtbare Veränderungen des Protoplasmamoleküls, durch Besetzung der Zellrezeptoren mit leukotoxischen Ambozeptoren bedingt, ausreichen, eine Proliferation der Zellen herbeizuführen.

Bunting¹⁾ behandelte Gänse mit Organemulsionen von Kaninchen (Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen). Die Gänse wurden am Schlusse der Behandlung am Halse zur Ader gelassen und ihr spezifisches Serum in Kaninchen subkutan und intraperitonäal injiziert. Die Resultate waren bei Anwendung von Myelotoxin- und Lymphotoxininjektionen folgende:

Bei Kaninchen: A. Myelotoxininjektionen. Das Knochenmark zeigte bei Dosis letalis Zerstörungerscheinungen (fragmentierte, pyknotische Kerne, geschrumpfte Riesenzellen), dagegen bei mittleren Dosen Hyperplasie: zahlreiche Myeloblasten, Erythroblasten mit Mitosen, Myelozyten und Mitosen, große Uninukleäre (= Großlymphozyten), ebenfalls Vermehrung der Lymphozyten; im allgemeinen sehr ausgesprochene Proliferation nach der Einwirkung des Myelotoxins.

B. Lymphotoxininjektionen. Die Drüsen zeigten bei starken Dosen keilförmige, nekrotische Felder, keine Zeichen von Proliferation; bei mäßigen Dosen-Pigment, Phagozyten, große mononukleäre Zellen in den Keimzentren, Mitosen, im allgemeinen also Proliferationszustand; auch das Knochenmark wies dabei Regeneration sowohl des erythroblastischen als leukoblastischen Gewebes auf, daneben Vermehrung der kleinen und großen Lymphocyten.

Wie Flexner, konnte auch Bunting keine myeloide Metaplasie des lymphadenoiden Apparates erzeugen. Ebenfalls sind auch nach diesem Forscher die Zytotoxine nicht spezifisch.

Das Tier, welches bei sämtlichen Versuchen von Pio Foà²⁾ das spezifische Serum von verschiedenen vorbehandelten Objekten (Enten, Gänsen, Hühnern und Meerschweinchen) erhalten hat, war stets das Kaninchen. Für uns kommen hier in Betracht die Experimente mit Myelotoxin und Splenotoxin.

Bei Myelotoxininjektionen seien besonders die Befunde 1. bei Myelotoxin von Gänsen hervorgehoben, wo das Knochenmark eine Hyperplasie des erythroblastischen und leukoblastischen Gewebes aufwies, außerdem aber kleine Knoten von Lymphozyten um die kleinen Gefäßäste herum; 2. bei Myelotoxin vom Huhn, wo die Milz eine große Aktivität zeigte, viele große basophile Uninukleäre in den Marksträngen, Sinus und in den Keimzentren; auch die Drüsen führten dieselben Elemente in beträchtlicher Menge.

Bei Splenotoxininjektionen ist interessant zu bemerken 1. der Befund in der Milz (Splenotoxin von Meerschweinchen, Huhn, Ente), die hypertrophierte Milzknötchen und große uninukleäre basophile Zellen sowohl in den Keimzentren als in der Pulpa zeigte; 2. ein Knochenmarksbefund (bei Splenotoxin vom Huhn), wo neben Hyperplasie des myeloiden Gewebes große Knoten von kleinen Lymphozyten besonders in der Peripherie zu finden waren, so daß das Knochenmark in diesem Falle viel stärker als in den andern sehr ausgesprochenen lymphozytären Charakter trug. Kleine lymphozytäre Knoten kann man nach Foà auch unter normalen Verhältnissen zufällig in Kaninchenknochenmark sehen.

Anhäufungen von schon erwähnten großen uninukleären Zellen mit „protoplasma vivamente

1) The Effects of Lymphotoxins and Myelotoxins on the Leukocytes of the Blood and on the Blood-forming Organs. Univ. of Penna. Medical Bulletin vol. XVI, 1903, VII—VIII.

2) Dell' azione di alcuni sieri citotossici sugli organi ematopoietici. Ricerche sperimentali. Torino 1906.

basophilo“, „nucleo ricco di cromosomi: in summa, delle cellule a tipo plasma cellulare“ konnte Fo à auch in der regenerierenden Milz während der 5. bis 6. Woche des Typhusverlaufs finden¹⁾.

Die Lymphknoten reagierten nicht immer parallel mit der Milz; es waren mehrere Fälle, wo die Aktivität der letzteren stärker ausgesprochen war als in den ersteren (vgl. unsere Ergebnisse, Frau Babkin).

Es sei besonders hervorgehoben, daß Fo à die großen basophilen uninukleären Zellen (= Großlymphozyten), welche er für gleichartig in Milz, Drüsen und Knochenmark auffaßt, von den eigentlichen kleinen Lymphozyten abtrennt und sie für Zellen per se, die mit den Lymphozyten nichts zu tun haben, ansieht. Übergänge zwischen diesen beiden angeblich verschiedenartigen Elementen konnten nicht festgestellt werden.

[„Questa attività di elementi basofili coincide nella milza, nelle ghiandole linfatice e nel midollo delle ossa. Probabilmente l'origine e la biologia degli elementi grossi basofili linfocitari sono indipendenti da quelle dei piccoli linfociti, i quali non presentano spesso variazione, quando gli altri invece reagiscono vivamente.“]

Megakaryozyten hat Fo à in der Milz bei Zytotoxinversuchen keine gefunden, dagegen waren sie in einer Meerschweinchenmilz nach Behandlung des Tieres mit *B. coli* stets zu sehen. Auch Normoblasten waren in Milzpulpa nur in sehr geringer Anzahl vorhanden (vgl. unsere Ergebnisse und Frau Babkin). Eine myeloide extramedulläre Metaplasie konnte Fo à nicht nachweisen. [„In nessuno dei casi suddescritti fu trovato neppure il più lontano accenno alla così detta trasformazione mieloide della milza.“]

Ob die verschiedenen Zytotoxine spezifisch sind, kann dieser Autor nicht mit Bestimmtheit sagen (vgl. Flexner, Bunting).

Woltmann²⁾ brauchte für seine Experimente Schafe und Gänse. Gänse erhielten Emulsionsinjektionen verschiedener Organe von Schafen und wurden nachher zur Ader gelassen. Das Serum wurde Schafen injiziert. Woltmann hat Gänse für seine Studien gewählt, weil sie Infektionen leichter überstehen, Schafe, weil sie viele und große Hämolymphtdrüsen besitzen. Bei einer großen Reihe Versuchen bekamen Schafe Inokulationen einfacher NaCl-Lösung und verschiedene Sera: normales Gänse Serum, hämolytisches Serum, hämolymphtozytotoxisches Serum, Splenotoxin, Lymphotoxin, Nephrotoxin, Endothelotoxin, Hepatotoxin.

Für uns kommen hier in Betracht Versuche mit Hämolymphtotoxin, Splenotoxin und Lymphotoxin.

A. Hämolymphtozytotoxin (Schaf—Gänse). Die Hämolymphtdrüsen zeigen kleine Keimzentren, aber Proliferation, in dem internodulären Gewebe eosinophile Granulozyten (polymorphkernige Leukozyten und Myelozyten). Die Lymphdrüsen zeigen keilförmige Felder von Nekrosis; Keimzentren klein, aber Proliferation, Pulpa zahlreiche Granulozyten.

Milz: Degenerationerscheinungen und große Zahl Eosinophilen.

Knochenmark: viele Amphophile, Myelozyten, wenig Eosinophile. Lymphozyten vermehrt.

B. Splenotoxin (Schaf—Gänse). Hämolymphtdrüsen: in Keimzentren keine Proliferation. Wenig Eosinophile. Lymphdrüsen: große Keimzentren. Milz: kleine Neigung zur Proliferation. Knochenmark: viel Fett.

C. Lymphotoxin (Schaf—Gänse). Hämolymphtdrüsen: Keimzentrenproliferation. Wenig Eosinophile. Lymphdrüsen: Keimzentrenproliferation. Viele Mitosen. Wenig Eosinophile. Milz: Keimzentrenproliferation. Verminderung der Eosinophilen. Knochenmark: viel Myelozyten und Erythroblasten, wenig Amphophile.

¹⁾ Sulla colorazione dei C. tifosi nei tessuti e sulla rigenerazione della polpa splenica. Atti della Accademia di Medicina di Torino 1905.

²⁾ A study of the changes in the blood and bloodforming organs produced by cytotoxic Sera, with reference to haemolymphtotoxin. From the pathological Laboratory of the University of Michigan, Ann Arbor, Mich.

D. Hetero-Hämolymphozytotoxin (Schaf—Gans—Kaninchen). Beim Kaninchen: Lymphknotenproliferation. Viele Mitosen. Eosinophile sehr vermehrt. Milz: Proliferation weniger als in den Drüsen, doch Vermehrung der Eosinophilen. Knochenmark: Proliferation. In allen Versuchen spricht Woltmann außerdem von Endothelproliferation.

Auch nach Woltmann (in Übereinstimmung mit Pearce) sind die Zytotoxine nicht spezifisch. Die Veränderungen in den blutbildenden Organen nach Inokulationen verschiedener zytotoxischer Sera sind nur quantitativ, keineswegs aber qualitativ voneinander unterschieden.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Wir können nach alldem die von uns besprochenen Versuchsanordnungen der Autoren in folgende Typen einteilen:

1. Milzexstirpation bei Tieren — Winogradoff, Tizzoni, Gibson, Kurloff, Grünberg, Vulpius, Ponfiek;
 - a) Milzexstirpation + nachfolgende Röntgenbestrahlung — Gruber;
 - b) Milzexstirpation + Giftanämie — Sternberg;
 - c) Splenektomie bei Menschen — Czerny, Kocher.
2. Aderlaßanämien — Bizzozero-Salvioli, Foà-Carbone, Howell, Eliasberg, Dominici, Blumenthal-Morawitz, Blumenthal-Rehn, Itami;
 - a) Aderlaßanämien + Injektion zerstörter Erythrozyten — Itami;
 - b) Aderlaßanämien + Injektion reiner Blutsera — Itami.
3. Unterbindung der Vena lienalis bzw. Porta — Foà-Salvioli, Foà-Carbone.
 - a) Dasselbe + Aderlaßanämien — Foà-Carbone.
4. Blutgiftanämien — Popoff, Bignami-Dionisi, Heinz, Reckzeh, Mosse, Sternberg, Domarus, Itami, Lüdtke, Pappenheim-Kasarinoff;
 - a) Injektionen von Emulsionen Eberth'scher Bazillen — Dominici.
5. Unterbindung der Nierengefäße — Sacerdotti-Frattin, Poscharrisky, Maximow.
6. Röntgenbestrahlung gesunder Tiere — K. Ziegler.
7. Experimente mit Hühnerleukämie — Ellermann-Bang, Hirschfeld-Jolly, Schridde.
8. Aseptische Entzündung der blutbildenden Organe — Frau Babkin.
9. Studien verschiedener Zytotoxine — Flexner, Bunting, Foà, Woltmann.

Extramedulläre myeloide Metaplasien (Bildungsherde spezifischer Knochenmarkselemente, namentlich Erythroblasten, Myelozyten u. a.) und Knochenmarkswucherungen wurden hervorgerufen

in der Gruppe 1 zahlreiche Erythroblasten in den Lymphknoten bei Versuchen von Winogradoff, Tizzoni, Gibson. Kurloff und Grünberg sprechen von einer vikariierenden Lymphdrüsentätigkeit, die zur Blutleukozytose

führte. Vulpus und Ponfick konnten die Resultate der erwähnten Autoren nicht bestätigen.

In der Gruppe 1a myeloide Hyperplasie des Knochenmarks und in nicht besonders ausgesprochener Form myeloides Gewebe in Leber und Drüsen (meistens polymorphkernige pseudoeosinophile Leukozyten). Leukozytose — Gruber.

In Gruppe 1b keine echte myeloide Umwandlung — Sternberg.

In Gruppe 1c Vergrößerung der Lymphknoten — Czerny, außerdem noch Leukozytose — Kocher.

In Gruppe 2 sehr ausgebildetes Erythroblastengewebe in Milz — Bizzozero-Salvioli. Hyperplasie der Lymphknötchen und myeloisches Gewebe in der Pulpa (Erythroblasten, Riesenzellen) — Foà-Carbone, zum Teil Howell, Eliasberg. Myeloide Umwandlung der Milzpulpa, Lymphknötchenhypertrophie — Dominici. Völlig negative Resultate im entsprechenden Sinne — Blumenthal-Morawitz-Rehn, Itami.

In Gruppe 2a myeloide Metaplasie der Milz — Itami.

In Gruppe 2b negatives Resultat — Itami.

In Gruppe 3 Hyperplasie der Milz, „wahre Leukämie“ (mit Hyperleukozytose) — Foà-Salvioli; Foà-Carbone (s. Gruppe 2).

In Gruppe 3a Foà-Carbone (s. Gruppe 2).

In Gruppe 4 myeloide Milzpulpaumwandlung — Popoff. Leukozytose, Rückkehr der Milz und Leber ins Embryonale, das Knochenmark dagegen normal — Bignami-Dionisi. Myeloische Metaplasie der Milz (Erythroblasten, Granulozyten, Riesenzellen), teils negative Resultate — Heinz. Hyperplasie des Knochenmarks (Normo-Megaloblasten, Myeloblasten) — Reckzeh. Hyperplasie des Knochenmarks (Normoblasten, keine Megaloblasten, Myeloblasten) — Mosse. Keine echte myeloide Metaplasie — Sternberg. Myeloide Umwandlung der Milz, zum Teil der Leber — Domarus, Itami. Leukämoides Blut, keine Organuntersuchungen — Lüdtko, Pappenheim, Kasarinoff.

In Gruppe 4a myeloide Metaplasie der Milz — Dominici (vgl. 2).

In Gruppe 5 Knochenmarksgewebe in Nieren — Sacerdotti-Frattin, Poscharissky, Maximow.

In Gruppe 6 myeloide Metaplasie besonders der Milz, zum Teil Leber, Drüsen, Hyperplasie des Knochenmarks, Leukozytose — K. Ziegler.

In Gruppe 7 positive Resultate — Ellermann-Bang, Hirschfeld-Jakoby. Schridde's Behauptung s. Text.

In Gruppe 8 Myeloide Metaplasie der Milz, weniger der Drüsen — Frau Babkin.

<p>In Gruppe 9 myeloide Hyperplasie des Knochenmarks. Hyperplasie der Milz und Drüsen — Flexner. Myeloische Hyperplasie und gleichzeitig sehr entwickeltes lymphoid-lymphozytäres Gewebe des Knochenmarks. Proliferation der Milz und Drüsen — Bunting. Myeloische Hyperplasie und lymphozytäre Lymphome des Knochenmarks. Hyperplasie der Milz und Drüsen — Foà.</p>	}	<p>keine myeloide Metaplasie des lymph- atischen Systems.</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	-----------------------------------------------------------------------------------

Proliferation der Milz und Drüsen. Uni- und multinukleäre Granulozyten in der Pulpa und im internodulären Gewebe der Milz bzw. Drüsen — myeloide Metaplasie. Myeloische Proliferation und Lymphozytenwucherung im Knochenmark.—Woltmann.

Eigene Versuche¹⁾.

Myelotoxin II.

Meerschweinchen Nr. 9 erhielt intraperitonäale Injektionen einer Knochenmarksemulsion in physiologischer NaCl-Lösung aus Femuren von Kaninchen, je 1 Femur und zwar am 2. Juli (11 Uhr morgens und 7 Uhr abends), 7., 9., 11., 14., 21., 25. Juli (7 Uhr abends).

Am 12. August wurde dem Meerschweinchen Blut aus der Carotis sinistra entnommen, zentrifugiert; das gewonnene Serum $\frac{1}{2}$ Stunde lang bei 58°C. erwärmt und in Kaninchen Nr. 3 intraperitonäal injiziert (3,75 ccm). Auf der Carotis wurde eine Ligatur angelegt.

Am 15. August bekam dasselbe Meerschweinchen noch eine Injektion einer Knochenmarksemulsion aus zwei Femuren.

Am 19. August wurde Blut aus der Carotis dextra entnommen, zentrifugiert, erwärmt; das Serum (3 ccm) in dasselbe Kaninchen Nr. 3 intraperitonäal eingespritzt. Das Kaninchen erhielt also $3,75 + 3,0 = 6,75$ ccm Serum. Das Blut dieses Tieres zeigte nach den Injektionen folgende Zusammensetzung:

VIII	Rote	Weiße	% Pseudo- eos.	Mastzellen	% Eosinoph.	Überg. und Gr. Unin.	Lympho- zyten	
11	5 392 000	11 200	38,0	9	1,0	3,0	49,0	Myelozyten, punktierte Erythrozyten, Normoblasten fehlten.
12			Injektion 3,75 Serum					
13		9 000	43,5	5,0	2,0	9,5	40,0	
14		13 600	40,5	2,5	4,5	5,5	47,0	
16		9 200	42,5	3,5	4,5	8,0	41,5	
19			Injektion 3,0 Serum					
21	5 320 000	12 400	45,0	3,0	1,0	9,0	42,0	
23		8 800	42,5	3,5	0,5	8,5	45,0	
25	5 270 000	15 000	46,0	5,0	0,5	8,5	40,0	
26		13 200	60,5	3,0	2,0	6,0	28,0	

Im allgemeinen erwies sich der Blutbefund, abgesehen von geringen Schwankungen, normal.

Am 26. August wurde das Kaninchen getötet.

Sektionsbefund. Keine Peritonitis. Knochenmark normal, vielleicht etwas pulpöser, röter. Milz dunkelrot gefärbt, etwas vergrößert, Lymphknötchen hyperplasiert, prominent. Drüsen normal. Leber normal.

Histologische Untersuchung. Die Organstückchen wurden 6 Stunden in 10% Formalin fixiert, 2. in 70% Alkohol 20 Stunden, 3. in 90% Alkohol 6 Stunden, 4. in Alc. abs. 6 Stunden, 5. in Alc. + Chlor. aa 6 Stunden, 6. in Chloroform 6 Stunden, 7. in Paraffin-Chloroform 6 Stunden (gesättigt), 8. in reinem flüssigem Paraffin 3 Stunden, 9. in Paraffin eingebettet. Schnitte 4 bis 5 μ dick.

Färbungsmethode. Die von Pappenheim angegebene May-Giemsa-Färbung für Blutausschpräparate haben wir auch für Schnitte benutzt und sind

¹⁾ Es sind die Versuche, auf welche sich Pappenheim in Fol. haemat. 1910 Bd. 10, Teil II, S. 62 bezieht.

dabei folgendermaßen verfahren. Die Paraffinschnitte führen wir durch Xylol, Alc. abs., destilliertes Wasser; jedesmal nach jedem Medium lassen wir die Flüssigkeit auf Filtrierpapier abfließen. Jetzt kommt die eigentliche Färbung, und zwar bleiben die Präparate in May-Grünwald-Lösung $\frac{1}{2}$ Stunde lang, 2. ohne abgespült zu werden, gelangen sie in Giemsa-Lösung (alte Vorschrift, 10 Tropfen auf 10,0 Lösung) für $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden in den Brutschrank, 3. Abspülen in destilliertem Wasser, 4. Differenzierung in Eisessiglösung (4 Tropfen Ac. acetici glacialis auf 50,0 Aquae destillatae) ganz kurz, 5. in Alkohol 70%, 6. in Alc. abs., 7. in Xylol, 8. Einbetten in reinen Kanadabalsam. In 5. und 6. blieben die Präparate ganz kurz, in 7. bis das Präparat klar wurde.

Anstatt 4. haben wir ohne wesentlichen Unterschied für die Differenzierung und Beizung auch die von Pappenheim angegebene Lösung aus 50,0 bis 30% Tanninlösung + 10 Tropfen Eisessig gebraucht.

Besonders gut erschienen bei unserer Färbung die „neutrophilen“ Granula der Riesenzellen, auch beim Kaninchen, dessen Spezialgranulation der Leukozyten nicht neutrophil, sondern pseudo-eosinophil ist. Sehr schön war auch die rein rote Körnelung der Pseudoeosinophilen. In den Promyelozyten erschien die unreifere Granulation ziemlich grob, mehr basophil, violett tingiert.

Histologischer Befund. Milz. (Tafel VI, Fig. 1). Kleine Vergrößerung (Obj. 3, Okul. 3, Leitz). Kapsel und Trabekel, quer und longitudinal geschnitten, nicht gewuchert. Sehr starke Lymphknötchenhyperplasie und Lymphknötchenvermehrung, stellenweise diffuse Konfluenz der Milzknötchen, so daß man die Grenzen zwischen ihnen nicht mehr unterscheiden kann. Einige Lymphknötchen führen sehr lange, ziemlich breite, ausgezogene Ausläufer, die meistens von einer Stelle der Lymphknötchenzirkumferenz ausgehen und mehrere kleinere transversale Äste besitzen. Sehr viel kleine, nackte Lymphknötchen, bald ohne Keimzentren, bald mit keimzentrenähnlichen hellen Stellen. In den großen Lymphknötchen sind öfters große, sehr deutliche, hell gefärbte Keimzentren zu sehen¹⁾. Die Pulpa ist verkleinert und von zahlreichen lymphatischen Strängen und kleinsten Lymphknötchen durchsetzt.

Bei starker Vergrößerung (Ölimmersion) unterscheidet man in den Lymphknötchen: die Keimzentren bestehen durchweg aus dichtgedrängten, bald kleinen (ohne sichtbares Protoplasma), bald mehr leukozytoiden, ziemlich Protoplasma enthaltenden typischen Lymphozyten. Das Protoplasma dieser leukozytoiden Lymphozyten zeigt keine deutliche Struktur und ist bald stärker, bald schwächer blau gefärbt. Der Kern ist hell mit mehreren Chromatinstückchen. Zwischen den Lymphozyten sieht man zerstreute, vereinzelte, typische, großkernige, basophile, blau gefärbte Großlymphozyten, die ein unregelmäßiges, schmales, mitunter faseriges Zytoplasma und runden oder mehr ovalären, hellen, bläschenförmigen, mit bisweilen deutlichen 1 bis 3 Nukleolen, Kern zeigen.

Auf das Keimzentrum folgt eine intermediäre Schicht der eigentlichen Lymphknötchenzone, die den Lymphozyten der Keimzentren gleichen und von ihnen nur durch mehr dunkleren Protoplasmaum unterschieden sind; auch zwischen ihnen findet man, obwohl in geringerer Zahl, Großlymphozyten. Die äußerste helle Peripherie der Milzknötchen besteht aus denselben Zellen, wie die Lymphknötchenzone, nur ist ihr Kern etwas größer, heller. Auch die kleinen nackten Lymphknötchen zeigen dieselbe Struktur wie die großen. Mitosenfiguren konnten wir in den Keimzentren nicht feststellen.

Sehr deutlich sind die Bindegewebszellen der Trabekel und Kapsel zu sehen, die in großer Zahl vorhanden sind. Ihr Plasmaum ist wenig ausgesprochen, bisweilen sieht man Protoplasmaausläufer, die mit denselben der benachbarten Zellen in Berührung kommen. Ihr Kern ist rundlich-ovalär, ausgezogen, bläschenförmig, hell. Zwischen den Bindegewebszellen finden sich einzelne kleine Lymphozyten und größere leukozytoide Lymphozyten mit kaum sichtbarem Protoplasma

¹⁾ Um die hellen Keimzentren herum findet man die eigentliche Lymphknötchenzone, die ihrerseits mitunter von einer konzentrischen Schicht heller Zellen, welche die Pulpa infiltrieren, umgeben ist.

und chromatinreichem, rundem, ziemlich dunklem Kern. Granulozyten im Bindegewebe sowohl der Kapsel als der Trabekel konnten wir nicht finden. In der Arteria intrafollicularis, in deren Lumen, sind ausschließlich in kleiner Zahl rote kernlose Blutkörperchen zu sehen. Das Endothel liegt teils direkt an der Wand, teils ist es von derselben abgesprungen, aufgelockert. Der Endothelkern ist oval, rundlich, mit dunkler Membran. Alle drei Wandschichten der Arteria sind deutlich voneinander zu unterscheiden. Während der Kern der Muskulariszellen transversal, liegen die Adventitialzellen (spindelige helle Kerne, wenig Zytoplasma) konzentrisch, parallel dem Gefäßlumen, mehr wie Fibroblastenkerne, nicht als rundliche Wanderzellenkerne. Die Pinselarterien an der Grenze der Lymphknötchen sind nur selten zu sehen und enthalten keine Granulozyten.

Pulpastroma ist wenig ausgesprochen in Form von lockerem Bindegewebe mit typischen Bindegewebszellen (helles, undeutliches Protoplasma und heller, ovalärer Kern). Sinus sind sehr deutlich zu sehen. Ihre Wände zeigen ziemlich kräftiges Retikulum; die sogenannten Endothelien des Retikulums (der Begriff „Endothel“ ist noch bis jetzt nicht streng definiert) lassen leicht spindelige, ovale, helle, chromatinarme Kerne erkennen.

Sowohl das bindegewebige Stroma als die Sinus enthalten dichtgedrängte Haufen pseudo-eosinophiler Leukozyten und Myelozyten, zwischen denen auch in beträchtlicher Zahl sehr schöne, große, bläschenkernige Promyelozyten mit basophilem Protoplasma und mehr violett tingierten, in verschiedener Menge vorhandenen Granula. Ebenfalls sind Metamyelozyten mit gebuchteten Kernen zu sehen. Alle Übergänge von Großlymphozyten bis zu völlig fertigen multinukleären granulierten Leukozyten sind hier leicht und sehr lehrreich zu verfolgen. Von lymphoiden Zellen findet man kleinere und größere Lymphozyten und in großer Zahl typische Großlymphozyten (ganz so wie in Malpighischen Körperchen). Eosinophile Granulozyten konnten nur in sehr geringer Zahl gefunden werden. Mastzellen fehlten. Nur ganz vereinzelte kernhaltige Rote (also keine Erythropoese). Ziemlich viel mitunter riesengroße Makrophagen, welche ganze Rote und Leukozyten, auch in großer Zahl kleine basophile Körner, wahrscheinlich Kernbröcklein enthalten. Sehr viel einzelne, auch Gruppen von Roten. Mäßige Zahl von Plasmazellen mit hyalinen roten Russellschen Körperchen. Gelbes Pigment. Zuweilen findet man Mitosen in Myelozyten. Seltene Megakaryozyten. In den vorhandenen kleineren und größeren Gefäßen haben wir niemals Granulozyten sehen können.

In den Malpighischen Körperchen selbst fanden wir keine Granulozyten, nur an der äußeren Peripherie derselben sind solche zu treffen; ob sie den Follikeln angehören oder der Pulpa schon zugerechnet werden müssen, ist mit Sicherheit nicht zu entscheiden.

Ergebnis: Sehr starke Lymphknötchenhyperplasie mit Lymphknötchenwucherung (nackte Lymphknötchen¹⁾). Rarefizierung der Pulpa, die in myeloider, leukoblastischer Metaplasie begriffen ist. Alle Übergänge von Großlymphozyten vermittelt Promyelozyten und Metamyelozyten zu fertigen Granulozyten.

Die Großlymphozyten in den Keimzentren und der Pulpa sind absolut identisch.

Knochenmark. Stark fetthaltiges Knochenmark; um die Fettvakuolen herum relativ spärliches Parenchym. (Tafel IV, Fig. 2).

Bei starker Vergrößerung findet man, daß das Parenchym hauptsächlich aus Großlymphozyten (= Nägelis Myeloblasten) mit stark basophilem, homogenem, relativ schmalen Protoplasma und hellblauem Kern mit 2 bis 3 Nukleolen und allen Übergängen von ihnen zu multinukleären pseudoeosinophilen Leukozyten besteht. Während die pseudoeosinophilen Myelozyten und Leukozyten leuchtend rot gefärbte Granulation haben, zeigen die Promyelozyten neben rein roter Körnelung auch kleinere spärliche, manchmal reichliche, rotviolett tingierte Granula, welche gewissermaßen an Azurgranula erinnern. Auch die Promyelozyten führen in ihrem Kern Nukleolen. Metamyelozyten sind in beträchtlicher Menge vorhanden. Eosinophil- und Mastgranulozyten

¹⁾ große Keimzentren

wurden vermißt. Erythroblasten in mäßiger Anzahl; auch die kleineren und mittelgroßen typischen Lymphozyten, bisweilen mit Nukleolen im Kern, sind ziemlich reichlich, bald einzeln, zerstreut, bald mehr gruppenweise gelagert. Wo Erythroblasten vorhanden sind, sind es basophile Hämosten bald mit hellblauem Protoplasma und großem, zentralem, fast schwarz gefärbtem, unstrukturiertem Kern, bald mit mehr blauem und mehr strukturiertem Kern.

Sehr schön und deutlich stellen sich die Megakaryozyten dar; sie zeigen bei der angewendeten Färbung äußerst prägnant die zuerst von Schridde beschriebene feine, neutrophil gekörnte intermediäre Zone des Zytoplasmas, die nach außen von einem schmalen, rein hellblauen Saume von Ektoplasma begrenzt ist. Daß es sich hier nicht um echte neutrophile Körnung handelt, sondern um ein Durcheinander von Spongioplasma und oxyphilem Paraplasma, geht schon daraus hervor, daß das Kaninchen in seinen Spezialzellen gar keine neutrophile Granulation führt. Die hier in Rede stehende neutrophile Körnelung der Riesenzellen ist auch viel feiner, gleichmäßiger und matter als die sehr distinkte dunkelviolette, schon beschriebene Granulation der Promyelozyten. Was die Zahl der Megakaryozyten anbetrifft, so ist sie wahrscheinlich etwas vergrößert. In großer Zahl sind auch kernlose Rote vorhanden. Degenerationserscheinungen sind kaum zu finden. Das Retikulum mit typischen Bindegewebszellen ist hier sehr gut zu sehen. Die Gefäße (quer und longitudinal geschnitten) enthalten rote Blutkörperchen und Fibrin, aber fast keine Granulozyten. Eine besondere Anordnung der typischen Lymphozyten (Mikromyeloblasten?) im Vergleich mit der der spezifisch-myeloischen Elemente (scharfe Isolierung, meistens um die Gefäße herum) konnten wir nicht feststellen; stets kam eine Durcheinanderlagerung dieser Zellarten zum Vorschein. Die Großlymphozyten des Knochenmarks gleichen in ihrer Struktur vollkommen denselben in den Keimzentren und Pulpa der Milz.

Ergebnis: Zellarmes Fettmark; keine Hyperplasie des myeloischen Apparates.

Leber normal.

Lymphdrüsen. Wir haben mehrere aus verschiedenen Stellen des Körpers herausgeschnittene Lymphknoten untersucht und dabei ein sehr mehrwürdiges Faktum feststellen können. Die meisten von uns genau studierten Drüsen zeigten keine myeloide Metaplasie, dagegen waren wir ganz überrascht, als bei Präparatenanfertigung von andern Drüsen eine ziemlich stark ausgesprochene Myeloidgewebsneoplasie gefunden werden konnte. Wie bekannt, zeigen normale Lymphknoten von Kaninchen keine Granulozyten (vgl. Frau Babkin); auch haben wir in unseren allen andern Drüsen kein myeloides Gewebe gesehen.

Schon makroskopisch sind die Lymphknoten dieses Falles sehr deutlich zu sehen; sie sind miteinander in eine Masse verbunden, welche den peripherischen Teil der Drüse einnimmt, während der andere Teil ziemlich locker gebautes internoduläres Gewebe (bei schwacher Vergrößerung) aufweist. Auch ganz normale Lymphdrüsenknötchen zeigen dieselbe Anordnung; aber schon bei oberflächlichem Vergleich unserer pathologischen Befunde mit den letzteren fällt die Vergrößerung der Malpighischen Körperchen auf; immerhin ist diese Hyperplasie nicht so groß wie in der entsprechenden Milz, auch nackte Lymphknötchen fehlten, aber die Keimzentren waren sehr gut zu sehen.

Bei starker Vergrößerung, s. Tafel IV, Fig. 4, findet man in den Keimzentren ein lockeres, rötlich gefärbtes Reticulum mit stellenweise erkennbaren Bindegewebszellen, ferner in diesen Maschen hauptsächlich kleine Lymphozyten, die fast kein Protoplasma haben, nur hellblaue Kerne mit Chromatinbröckchen aufweisen.

Zwischen diesen Lymphozyten trifft man zerstreute typische Großlymphozyten, die in ihrer Struktur völlig denselben in der Milz und im Knochenmark entsprechen. Auch hier konnten wir keine Mitosen finden. In der eigentlichen Lymphknötchenzone sieht man dieselben kleinen Lymphozyten wie im Keimzentrum, nur erscheinen ihre Kerne dunkler tingiert.

In dem internodulären Gewebe erscheint das Stroma sehr locker, die Maschen sehr weit. Die Lymphsinus sind nicht deutlich zu sehen. Auch hier sind dieselben Zellen wie in den *Malpighi*-schen Körperchen zu sehen, mit dem einzigen Unterschiede, daß die zahlreichen Großlymphozyten ziemlich oft Mitosen zeigen. Makrophagen selten. Zufällige kernhaltige Erythroblasten. Die vorhandenen Gefäße sind ausschließlich mit Roten und Fibrin gefüllt. Also keine myeloide Metaplasie.

Anderere Drüsen. Schwache Vergrößerung. Die Kapsel und Trabekel normal. Die Lymphknötchen sind groß, meist miteinander konfluert. Keimzentren deutlich zu sehen. Internoduläres Zellgewebe sehr gewuchert, so daß das Stroma weniger zu sehen ist als in den vorigen Drüsen. Die Lymphsinus sind deutlich in der kräftig entwickelten internodulären Zellmasse zu unterscheiden.

Bei starker Vergrößerung sieht man: die Lymphknötchen enthalten dieselben Elemente wie die oben beschriebenen; auch hier keine Mitosen. Das internoduläre Gewebe und Markstränge zeigen, i. G. zu den eben besprochenen Drüsen, sehr entwickeltes myeloides Gewebe, bestehend aus zahlreichen pseudoeosinophilen Leukozyten und Myelozyten und relativ wenig Promyelozyten, ferner aus sehr reichlichen Großlymphozyten, die öfters Mitosenfiguren aufweisen. Eosinophile und Mastzellen fehlen. Keine Megakaryozyten. Wenig Makrophagen. Hier also finden wir eine ausgesprochene myeloide Metaplasie des internodulären Gewebes.

Fassen wir jetzt die Befunde in den sämtlichen Lymphknoten dieses Falles zusammen, so haben wir folgendes Ergebnis:

Die Mehrzahl der Drüsen zeigt Hyperplasie der Lymphknötchen und Keimzentren. Keine echte myeloide Metaplasie. Vermehrung der Großlymphozyten, m. a. W. das internoduläre Gewebe blieb in seiner Entwicklung auf der Großlymphozyten- bzw. Myeloblastenstufe stehen.

Die Minderzahl zeigte außer Hyperplasie der Lymphknötchen und Keimzentren noch echtes internoduläres myeloides Gewebe, m. a. W. das letztere blieb nicht, wie bei der Mehrzahl, auf der Großlymphozytenstufe stehen, sondern ging in ihrer Fortpflanzung bis zu reifen Granulozyten weiter.

Myelotoxin I.

Meerschweinchen Nr. 10 erhielt intraperitonäale Injektionen einer Knochenmarksemulsion in physiologischer NaCl-Lösung aus Femurn von Kaninchen, und zwar:

am 2. Juli	1	Femur-Knochenmark
„ 4. „	1	„ „
„ 7. „	1	„ „
„ 9. „	1	„ „
„ 11. „	1	„ „
„ 14. „	1	„ „

Am 17. Juli wurde das Tier am Halse aus der Carotis dextra zur Ader gelassen. Das Blut zentrifugiert; das gewonnene Serum (2,5 cem) bei 58° C im Brutschrank erwärmt und in Kaninchen Nr. 2 intraperitonäal eingespritzt. Das Blut vom Kaninchen wurde nach den Injektionen untersucht und ergab umstehende Zusammensetzung:

Besonders Merkwürdiges ist im Blutbefunde nicht zu vermerken.

Am 6. August wurde das Kaninchen getötet.

Sektionsbefund. Knochenmark von grauer Farbe, normal. Sämtliche Organe normal. Keine Peritonitis.

Histologische Untersuchung. Milz. Schwache Vergrößerung. Deutliche Hyperplasie der Lymphknötchen in großer Zahl, zum Teil konzentrisch vergrößert bis zur gegenseitigen Konfluenz. In einigen von ihnen findet man große, hellgefärbte Keimzentren und

Juli	Rote	Weiße	Pseudo-eos.	% Mastzellen	Eosinoph.	Gr. Uninukl. Überg.	Lymphozyten		
16	5 860 000	12 800	41	3	1,0	2,0	53,0	Keine Myelozyten, keine Nor-moblasten.	
17			Injektion 2,5 Serum						
18		14 000	49,5	2,5	0,5	1,0	47,0		
19	5 740 000	12 000	45,5	8,0	1,5	4,0	41,0		
21		13 200	54,5	7,5	3,0	3,5	31,5		
23		11 200	41,5	10,0	1,0	12,0	35,5		
25		13 200	47,5	7,5	3,0	5,5	36,5		
28		9 200	48,5	7,0	2,5	6,5	35,5		
VIII. 3		11 600	53,0	6,0	0,5	7,5	33,0		
4		15 560	46,5	4,0	1,0	9,0	39,5		
5	5 968 000	12 000	40,0	3,5	3,0	6,0	47,5		

weiter an der äußersten Peripherie konzentrisch aufgelagerte Reihen kleiner, hellgefärbter Zellen, die die Pulpa infiltrieren, so daß die dunkelgefärbten Lymphknötchenzellen eine intermediäre Zone zwischen den Keimzentren und der äußersten hellen Peripherie bilden. Dort, wo Lymphknötchen einander sehr genähert sind, ist die Pulpa auf ganz schmale, internoduläre Stränge beschränkt. Kapsel und Trabekel normal, nicht gewuchert¹⁾.

Bei starker Vergrößerung (Ölimmersion) findet man in den Lymphknötchen: die Mehrzahl der Zellen der Keimzentren besteht aus hellen Kernen, ferner spindelförmigen Gewebszellen, deren Protoplasma nicht zu eruieren ist. Dazwischen aber sieht man deutlich zu rekognoszierende typische Großlymphozyten mit großem hellem Kern mit 1 bis 3 Nukleolen und schmalen, stark basophilem Protoplasma. Diese Zellen sind aber hier verhältnismäßig in spärlicher Zahl nachweisbar und liegen zu einzeln zerstreut, niemals in Haufen beieinander. Auf das Keimzentrum folgt die intermediäre Schicht der Lymphknötchenzellen; diese bestehen aus dunkel tingierten Kernen und meist unsichtbaren Protoplasmen. Die Kerne zeigen eine scharfe Membran mit 7 bis 9 kleinen, ziemlich breiten Chromatinstückchen belegt und einen großen zentralen Nukleolus. Der Unterschied der Lymphknötchenzellen von den vorgenannten Großlymphozyten besteht darin, daß die letzteren keine deutliche Kernmembran zeigen, sondern der helle Kern unmittelbar in das dunklere Protoplasma übergeht, ohne Chromatinteilchen auf der Kernmembran. Die kleinen Lymphknötchenzellen liegen dicht aneinandergedrängt zu Haufen und Reihen, aber zwischen ihnen findet man hin und wieder vereinzelte typische Großlymphozyten. Die äußerste Peripherie der blassen Zellen besteht aus Zellen, die sich ganz so verhalten wie die kleinen Lymphknötchenzellen, nur daß der Kern größer und heller ist, die Chromatinbröckchen auf der Kernmembran sehr klein sind und sie ein schmales, teils blau-, teils eosinophil gefärbtes Protoplasma erkennen lassen (leukozytoide Lymphozyten). Während in der Pulpa stellenweise außerordentlich reichlich, fehlen sie in der eigentlichen Lymphknötchenzone völlig, nur in der äußersten Peripherie der letzteren, die in Pulpa übergeht, sind sie zu finden. Mitosen in den Keimzentren werden nicht beobachtet. Die Zentralarterie mit deutlichen Wandschichten erhält, im Lumen vereinzelte Rote.

In der Pulpa findet man sowohl in den Sinus als im lockeren Bindegewebsstroma in großer Zahl uninukleäre und besonders multinukleäre pseudoeosinophile Leukozyten. Die Zahl der typischen Großlymphozyten ist nicht groß. Promyelozyten werden vermißt. Eosinophile Granulozyten und Mastzellen fehlen vollständig. Vereinzelte kernhaltige Rote. Hier und da Plasmazellen. Zahlreiche leukozytoide und einfache Lymphozyten. In den Gefäßen ausschließlich reife Rote, keine Granulozyten.

¹⁾ Auch hier findet man Lymphknötchenausläufer und „nackte“ Lymphknötchen.

Ergebnis: Lymphknötchenhyperplasie mit Lymphknötchenvermehrung. Große Keimzentren. Verminderung der Pulpa. Keine Promyelozyten. Zahlreiche pseudoeosinophile Myelozyten und Leukozyten.

Da schon normaliter in der Milzpulpa („roter Pulpa“) sowohl in den Sinus als im Stroma pseudoeosinophile Leukozyten und sogar echte Eosinophile vorhanden sind, so bezeichnen wir diesen Befund, obwohl die Zahl der Granulozyten (uni- und multinukleären) sehr groß ist, infolge des Fehlens der Promyelozyten, d. h. der Übergänge von Großlymphozyten zu fertigen gekörnten Leukozyten, nicht als eigentliche myeloide Metaplasie.

Knochenmark. Sehr ausgesprochene Fettareolen, zwischen welchen sich das eigentliche Knochenmarksparenchym befindet. Der Befund entspricht im großen und ganzen demselben von Fall Myelotoxin II, vielleicht sind die Megakaryozyten etwa in geringerer Zahl.

Ergebnis: Fettmark. Keine Aktivität des leukoblastischen und erythropoetischen Apparates.

Leber normal.

Drüsen gleichen in ihrer Struktur den von Fall Myelotoxin II ohne myeloide Umwandlung; nur sind die typischen Großlymphozyten in dem internodulären Gewebe in etwas kleinerer Anzahl vorhanden.

Ergebnis: Hyperplasie der Lymphknötchen. Deutliche Keimzentren. Keine myeloide Metaplasie.

Splenotoxin.

Meerschweinchen Nr. 11 erhielt intraperitonäale Injektionen einer Milzemulsion in physiologischer NaCl-Lösung von Kaninchen:

am 4. Juli	1 Milz
„ 9. „	1 „
„ 15. „	1 „
„ 25. „	1 „

Am 10. August wurde das Blut dem Tiere aus der Carotis sinistra entnommen, zentrifugiert; das gewonnene Serum (2,0) erwärmt (58° C. 1½ Stunde lang) und in Kaninchen Nr. 4 intraperitonäal injiziert.

Meerschweinchen Nr. 12 erhielt dieselben Injektionen, und zwar:

am 9. Juli	1 Milz
„ 14. „	1 „
„ 22. „	1 „
„ 6. August....	1 „

Am 10. August wurde das Tier am Halse aus der Carotis dextra zur Ader gelassen; das Blut zentrifugiert; das gewonnene Serum (2,5 ccm) erwärmt und in dasselbe Kaninchen Nr. 4 injiziert. Das Kaninchen bekam also $2,0 + 2,5 = 4,5$ ccm Serum intraperitonäal.

Das Blut dieses Tieres zeigte während der Beobachtung umstehende Eigenschaft:

Der Blutbefund zeigte außer einer temporären Leukozytose keine Besonderheiten.

Am 21. August wurde das Tier getötet.

Sektionsbefund: Keine Peritonitis. Milz etwas vergrößert. Lymphknötchen prominent, Leber normal. Lymphknoten etwas vergrößert. Knochenmark normal.

Histologische Untersuchung. Milz. S. Tafel IV, Fig. 3. Auch hier sind die Lymphknötchen schon makroskopisch deutlich vergrößert zu sehen. Bei kleiner Vergrößerung stellen die Lymphknötchen mit ihrer stellenweise gegenseitigen Konfluenz und sehr schönen Keimzentren dieselben Bilder wie in den Myelotoxinfällen dar. Ebenfalls findet man hier Lymphknötchenausläufer und nackte, neugebildete Lymphknötchen. Die Kapsel und besonders die Trabekel in der Pulpa sind im Vergleich mit denjenigen der Myelotoxinfälle etwas gewuchert, bisweilen verdickt (sklerosiert), jedoch sind die typischen Bindegewebszellen deutlich

VIII	Rote	Weiße	Pseudo- eos.	Mastzellen	Eosinoph.	Gr. Uninukl. Überg.	Lympho- zyten	
9	5 438 000	12 000	34,0	2,0	2,0	3,0	59,0	Myelozyten, Erythroblasten fehlten.
10			Injektion 4,5 Serum					
11		8 400	34,5	5,0	2,0	6,5	52,0	
12	5 620 000	11 200	43,0	1,0	2,5	4,5	49,0	
13		10 000	51,5	4,0	1,0	7,0	36,5	
14		14 800	48,0	3,5	1,0	5,5	42,0	
15	5 543 000	18 800	41,5	4,0	1,0	6,0	47,5	
16		19 600	49,0	2,5	1,0	10,5	37,0	
17		20 800	44,0	1,0	0,5	10,5	44,0	
18		22 000	55,5	2,5	2,0	14,0	26,0	
20	5 372 000	28 000	47,0	5,5	0,5	15,0	32,0	
21		12 800	46,0	3,5	0,5	7,0	43,0	

zu sehen (bei starker Vergrößerung). Die Lymphsinus und das Stroma (Retikulum) bieten keine Besonderheiten dar.

Die Keimzentren bestehen aus denselben Zellelementen wie in den oben schon beschriebenen Fällen. Auch hier zeigten die Großlymphozyten keine Mitosen. In den intranodulären Arterien sind die Wandendothelien aufgelockert und sitzen an der Gefäßwand wie auf einem Stiel; ihre Kerne sind typisch, chromatinarm. Ebenfalls sind alle drei Wandschichten deutlich voneinander zu unterscheiden, obwohl in etwas hyalinem Zustande. Im Arterienlumen sind nur vereinzelte Rote.

Was die Pulpa anbetrifft, so fällt sofort der sehr ausgesprochene Reichtum an jungen myeloischen Zellen auf. Sowohl in den Sinus wie im Stromagewebe findet man sehr zahlreiche typische Großlymphozyten, die genau so konstruiert sind wie in den Myelotoxinfällen. Von diesen Zellen sind sehr demonstrativ alle Übergänge zu den fertigen pseudoeosinophilen Myelozyten und Leukozyten zu verfolgen. Eosinophile Granulozyten und Mastzellen werden vermisst. Einzelne Erythroblasten sind vorhanden. Auch Plasmazellen mit Russellschen Körperchen. Zahlreiche typische kleinere und leukozytoide Lymphozyten. Öfter als im Fall Myelotoxin II trifft man hier Megakaryozyten. Auch Makrophagen, bisweilen in Form von Gigantozellen mit verschiedenem Inhalt, findet man in großer Zahl. Einige Myelozyten zeigen Mitosen. Reichliche kernlose Rote sind überall in der Pulpa zerstreut. Viel gelbes Pigment. Auch hier enthalten die Gefäße rote Blutzellen und Fibrin, keine Granulozyten. Eine Infiltration der Trabekel mit gekörnten Zellen ist nicht zu sehen.

Ergebnis: Hyperplasie und Wucherung der Lymphknötchen. Relative Verminderung der Pulpa. Größere (als bei Myelotoxin II) myeloide Umwandlung des Pulpagewebes. Keine Erythropoese.

Knochenmark. Fettreiches und parenchymarmes Knochenmark. Das Zellgewebe zeigt keine qualitative und quantitative Unterschiede im Vergleich mit demjenigen der Myelotoxinfälle.

Drüsen. Hyperplasie der Lymphknötchen mit deutlichen Keimzentren. Keine myeloide Umwandlung des internodulären Gewebes. Dieselbe Struktur wie bei Myelotoxinfällen, nur sind die Großlymphozyten in den Keimzentren, besonders aber in internodulärem Gewebe in größerer Zahl vorhanden.

Leber normal.

Myelotoxin + Pneumonia crouposa.

Meerschweinchen Nr. 2 erhielt intraperitonäale Injektionen einer Knochenmarksemulsion in NaCl-Lösung von Kaninchen, und zwar:

am 5. Mai Knochenmark aus 1 Femur

„ 8. „ „ „ 1 „
 „ 12. „ „ „ 1 „
 „ 19. „ „ „ 1 „

Am 22. Mai wurde Blut aus dem Herzen unter Äthernarkose entnommen, zentrifugiert; das gewonnene Serum erwärmt und in Menge von 2 ccm in Kaninchen Nr. 1 intraperitonäal eingespritzt. Das Kaninchen zeigte während der Beobachtung folgende Bluteigenschaft:

V	Rote	Weiße	Pseudoeos.	Mastz.	Eosinoph.	Gr. Unikl.	Lymphoz.	
22	6 660 000	14 500	46	2,5	1,5	8,0	42,0	
23	6 520 000	11 260	74,2	0,4	1,4	3,2	20,8	
24		12 860	68,0	0,5	1,0	4,5	26,0	
25		10 800	62,3	2,3	0,6	3,9	30,6	
26	5 948 000	13 200	63,5	2,0	1,5	6,0	27,0	
27		9 600	64,5	1,0	2,5	6,5	25,5	
28		8 000	68,0	2,0	3,0	4,5	22,5	Punktierte Erythrozyten, allmähliche steigende Zahl
29		9 200	57,0	1,5	5,5	6,0	30,0	
VI. 1	5 710 000	8 250	63,5	0,5	0,5	3,0	32,5	
2		10 480	59,0	1,0	1,0	6,0	33,0	
3		9 430	59,5	1,5	1,0	6,0	32,0	
4		8 400	55,0	2,0	1,0	8,0	34,0	Myelozyten } keine. Normoblasten }
5		9 880	55,0	0	1,0	3,0	41,0	
6		10 320	54,5	1,0	1,0	4,0	39,5	
7		12 960	52,0	6,0	0,5	4,0	37,5	
8		18 200	62,5	2,5	2,5	8,5	24,0	

In diesem Blutbefunde ist die Pseudoeosinophilie und die Anwesenheit der punktierten Erythrozyten hervorzuheben.

Am 9. Juni wurde das Kaninchen tot aufgefunden.

Die Sektion wurde am 9. Juni morgens vorgenommen und ergab folgendes Resultat: Keine Peritonitis. Sämtliche Venen mit Blut gefüllt. Pneumonia crouposa bilateralis. Leber hyperämisch, dunkelbraunrot gefärbt, brüchig. Milz scheint etwas vergrößert zu sein, braunschwarz gefärbt auf Schnitt und Oberfläche. Lymphknötchen nicht zu sehen. Drüsen nicht vergrößert. Das Knochenmark dunkelrot, stark bluthaltig, weich, pulpös, zerfließend.

Histologische Untersuchung. Milz. Hier sind die Lymphknötchen im Vergleich mit unseren andern Fällen sehr viel kleiner, auch fehlt die Konfluenz einzelner Lymphknötchen vollkommen. Von Lymphknötchenausläufern ist keine Spur. Im ganzen sind die *Malpighischen* Körper (ohne Keimzentren) wenig ausgebildet und kleiner als in der Norm, jedoch noch deutlich zu sehen. Die Hauptmasse der Milz wird von der sehr gewucherten Pulpa mit Verdrängung des eigentlichen lymphatischen Gewebes eingenommen. Die Kapsel ist etwas gewuchert, verdickt, wie im Fall Splenotoxin. Die Trabekel zeigen keine Abweichungen von der Norm. Das Stromagewebe und die Sinus sind weniger ausgesprochen als im Fall Myelotoxin II; die Sinus sind beinahe verwischt.

Die Lymphknötchenreste bestehen aus kleinen Lymphozyten, die dicht nebeneinander gedrängt erscheinen.

Das besonders Auffällige ist in diesem Falle die kolossale Wucherung der Pulpa und ihre myeloide Metaplasie. Ganze Haufen von Promyelozyten (6 bis 8) sind an vielen Stellen angeordnet, auch einzelne von ihnen sind überall in der Pulpa zerstreut; ferner findet man zahlreiche Großlymphozyten, Metamyelozyten und pseudoeosinophile Leukozyten. Eosinophile und Mast-

zellen konnten wir nicht feststellen. Erythroblasten (basophile Hämoblasten) sind häufiger als in den bisher besprochenen Fällen, so daß man von einer relativen Erythropoese reden kann. Vereinzelte Megakaryozyten. Zahlreiche Makrophagen von verschiedener Größe und verschiedenem Inhalt. Viel gelbes Pigment. Viel Blut. Zahlreiche kleine und leukozytoide Lymphozyten. Auch hier in den Gefäßen keine Granulozyten.

Ergebnis: Hypoplasie der Lymphknötchen. Keine Keimzentren. Hyperplasie der Pulpa; sehr ausgesprochene myeloide Umwandlung derselben. Relative Erythropoese.

Drüsen. Verkleinerte, aber noch sichtbare Lymphknötchen ohne Keimzentren. Sehr gewuchertes internoduläres Gewebe; keine myeloide Metaplasie desselben; anstatt dessen sehr zahlreiche Großlymphozyten (mehr als in den andern Fällen), häufig mit Mitosenfiguren.

Ergebnis: Hypoplasie der Lymphknötchen. Hyperplasie des internodulären Gewebes. Keine myeloide Neoplasie.

Knochenmark. Enorm zellreiches Zelmark, keine Fettareolen. Ziemlich zahlreiche Kapillaren und größere Gefäße, die meistens mit roten Blutzellen und Fibrin gefüllt sind, aber nur vereinzelte Granulozyten enthalten. Das Retikulum zart und wenig ausgebildet. Die Retikulärzellen sind nicht deutlich zu sehen. Die Hauptmasse des Parenchyms besteht aus pseudo-eosinophilen Myelozyten und Leukozyten, die sehr dicht nebeneinander liegen und stellenweise abgeplattet erscheinen. Mastzellen werden vermißt. Eosinophile uni- und multinukleäre Leukozyten sehr spärlich. Großlymphozyten, Promyelozyten sind im Vergleich mit den völlig ausgebildeten Leukozyten in geringer Zahl. Typische Lymphozyten bald gruppenweise, bald einzeln zerstreut. Ziemlich reichliche Erythroblasten. Megakaryozyten in mäßiger Anzahl.

Ergebnis: Zellmark, Erythropoese, Myelopoese.

Leber. Sehr deutlich sind die Lobuli zu sehen, die miteinander ganz eng verbunden erscheinen (vgl. Leber beim Schweine, normale Leber beim Menschen); meistens ist das zusammenhängende Bindegewebe zwischen den benachbarten Azini sehr wenig ausgesprochen, bisweilen ist es doch deutlich maschenförmig zu finden. Schon bei gewöhnlicher Vergrößerung ohne Immersion fallen die sehr erweiterten intraazinösen Kapillare auf, dabei ist ihre Gestaltung und Ausbreitung von mannigfaltigster Form und Größe; sehr oft trifft man sinusähnliche Ausbuchtungen, die eine unregelmäßige schlingenartige Grenze (Zirkumferenz) aufweisen. In einigen von diesen Kapillaren sieht man, besonders bei Ölimmersion, ganz deutlich ein feinstes Netzwerk, das zum Teil aus feinem lockeren Bindegewebe, zum Teil aus Fibrin entsteht. Auch die Endothelzellen in typischer, spindelförmiger, sternförmiger Gestalt, mit ovalem, unregelmäßigem, bald heller, bald dunkler gefärbtem Kern mit deutlicher Kernmembran (Kupfers Sternzellen) kommen stellenweise sehr schön zum Vorschein. Die Kapillaren enthalten meist reines Blut (rote Blutkörperchen), bald in ausgezeichneter, sehr demonstrativer Weise zwei Arten Granulozyten; die einen von ihnen führen rotgefärbte, rundliche Granula (pseudoeosinophil), die andern violette, schwärzlichviolette Körnung (wahrscheinliche junge Pseudoeosinophile); man könnte auf den ersten Blick annehmen, vielleicht wäre diese zweite Sorte Granulozyten Mastzellen, aber die genauere Verfolgung der Entstehung aus sehr schönen großen lymphozytoiden Promyelozyten, wo die beginnende Granulation stets mehr violett tingiert erscheint (s. o.) und ferner der weiteren Entwicklung dieser Elemente zu reifen Granulozyten macht doch den Gedanken wahrscheinlich, es handelte sich um eigentliche pseudoeosinophile Körnung, die sich im allerersten Stadium ihrer Fortpflanzung befindet; auch der Umstand, daß diese Zellen bald uninukleär, bald polymorphkernig und multinukleär sind, d. h. eine ganze Entwicklungsreihe von Großlymphozyten bis zu völlig fertigen Leukozyten aufweisen, spricht für unsere Annahme. Außer den Granulozyten und kernlosen Erythrozyten trifft man in den Kapillaren kernhaltige Rote mit basophilem, ziemlich feinfaserigem, zum Teil fein vakuolärem Protoplasma und dunkel gefärbtem, ohne deutliche Struktur, relativ großem, rundlichem Kern. Diese Zellen sind leicht von den Großlymphozyten und kleinen Lymphozyten, welche beiden letzteren hier in relativ geringer Zahl vorhanden sind, zu unterscheiden. Die

Zahl der intrakapillären Granulozyten ist verschieden, bald nur einzelne, bald ganze Gruppen (nicht in Form von Streifen) aus 3 bis 5 Exemplaren bestehend.

Sehr beachtenswert ist zu vermerken, daß stellenweise die genannten Granulozyten sich auch außerhalb der Kapillaren, zwischen den Leberzellen selbst, befinden. Diese Tatsache möchten wir besonders hervorheben, da sie für die Frage der myeloiden Metaplasie überhaupt von großem Belang ist.

In den großen periportalten Bindegewebsbezirken, wo auch die größeren Gefäße ihren Platz einnehmen, sieht man extravaskuläre, unregelmäßige Anhäufungen von Zellen, die verschiedenen Charakter besitzen. Kleine typische Lymphozyten, gewöhnliche Bindegewebszellen (meist nur ihre Kerne), größere leukozytoide Lymphozyten, vereinzelte junge kernhaltige Rote, verschiedene Granulozyten (vgl. intrakapilläre intraazinöse Granulozyten) bilden hier Massen, die zerstreut, in verschiedener Durcheinanderlagerung das Bindegewebe durchsetzen und bisweilen den Gefäßen entlang liegen.

Die größeren Gefäße selbst sind voll mit Blut (Erythrozyten), von andern Blutzellen ist hier nichts zu sehen.

Was die Vena centralis der Lobuli anbetrifft, so enthält sie meist Fibrin und rote Blutkörperchen. Sehr schön sieht man hier, wie die erweiterten intraazinösen Kapillaren sich schlängelnd in die Vena centralis einmünden.

Die Leberzellen selbst zeigen vakuoläres, rot tingiertes, von dunkelvioletten Streifen durchsetztes Protoplasma und ziemlich helle, bläschenförmige, rundliche, chromatinarme Kerne. Einige von den Leberzellen enthalten Pigment. Die Leberzellenbalken sind oft ganz verwischt.

Ergebnis: Myeloide Metaplasie intraazinös (extra- und intrakapillär). Myeloide Metaplasie extraazinös nur extravaskulär.

Kurz zusammenfassend können wir unsere Resultate folgendermaßen resümieren:

Myelotoxin II.

Milz: Hypertrophie der Milzknötchen mit großen Keimzentren und myeloider Umwandlung der Pulpa.

Drüsen: a) Hypertrophie der Lymphknötchen mit großen Keimzentren, keine myeloide Metaplasie des internodulären Gewebes.

b) Hypertrophie der Lymphknötchen, große Keimzentren und myeloide Neoplasie des internodulären Gewebes.

Knochenmark: Fettmark.

Leber: normal.

Myelotoxin I.

Milz: Hypertrophie der Lymphknötchen, große Keimzentren. Keine myeloide Umwandlung der Pulpa.

Drüsen: Hypertrophie der Lymphknötchen, große Keimzentren. Internoduläres Gewebe normal.

Knochenmark: Fettmark.

Leber: normal.

Splenotoxin.

Milz: Hypertrophie der Lymphknötchen mit großen Keimzentren. Myeloide Metaplasie der Pulpa.

Drüsen: Hypertrophie der Lymphknötchen mit großen Keimzentren.
Internoduläres Gewebe normal.

Knochenmark: Fettmark.

Leber: normal.

Myelotoxin + Pneumonie.

Milz: Hypoplasie der Lymphknötchen; keine Keimzentren. Myeloide Umwandlung der Pulpa. Relative Erythropoese.

Drüsen: Lymphknötchenreste, keine Keimzentren. Internoduläres Gewebe hyperplasiert und großlymphozytoid „entartet“.

Knochenmark: Zellmark.

Leber: myeloide Metaplasie

a) intraazinös (extra- und intravaskulär),

b) interazinös (extravaskulär).

Beim Vergleich unserer Befunde miteinander fällt sofort als sehr merkwürdig auf, daß in den reinen Fällen, d. h. wo nur Zytotoxine (ohne jegliche Infektion, die wir nach dem Verlaufe des allgemeinen Zustandes der Tiere und pathologisch-anatomischen Resultaten bei der Obduktion vollkommen ausschließen) gewirkt haben, die Reaktion seitens der Milz in vollständigem Zusammenhange mit der Intensität der auf sie ausgeübten Noxe steht. Und zwar fanden wir bei Myelotoxin I, wo die kleinste Dosis (2,5 ccm) des spezifischen Toxins (Präzipitins) eingegeben wurde, Hypertrophie der Lymphknötchen und Keimzentren, aber keine eigentliche myeloide Pulpametaplasie. Bei Myelotoxin II wurde das schädigende Agens in größerer Menge (6,75 ccm) eingespritzt, und dementsprechend war auch die Milzreaktion stärker, i. e. nicht nur dieselbe Hypertrophie des sogenannten lymphadenoiden Gewebes, wie bei Myelotoxin I (auf kleine Unterschiede kommt es dabei selbstredend nicht an), sondern auch eine deutliche, sehr demonstrative myeloide Umwandlung der Pulpa mit allmählicher Entwicklungsreihe der typischen Großlymphozyten bis zu reifen multinukleären Granulozyten.

Bei Splenotoxin (Dosis 4,5) ist die Reaktion der Milz dieselbe wie bei Myelotoxin II; auch hier fanden wir Hypertrophie der Lymphknötchen und Keimzentren, ferner sehr ausgeprägte Neubildung vom Knochenmarksgewebe in der Pulpa; nur eine, jedenfalls nicht besonders erhebliche, quantitative Differenz konnte hier vermerkt werden, und zwar war die Zahl der Promyelozyten und zum Teil Megakaryozyten etwas höher als bei Myelotoxin II.

Der Fall Myelotoxin + Pneumonie darf in bezug auf die Reaktion der Milzbestandteile von zwei Seiten betrachtet werden; erstens waren die Lymphknötchen bis auf kleine Reste verkleinert, ohne sichtbare Keimzentren, zweitens führte die reichlich gewucherte Pulpa sehr ausgebildetes (mehr als in andern Fällen) Knochenmarksgewebe; also hinsichtlich der Pulpareaktion zeigte dieser Versuch dieselben Erscheinungen, wenn auch in höherem Maße wie die Fälle Myelotoxin II und Splenotoxin; was aber die eigentliche lymphadenoide Reaktion anbetrifft, erscheint sie hier vollkommen umgekehrt als dort.

Wie können wir uns nun dieses Ereignis erklären? Dürfen wir dieses Resultat der Einwirkung einer komplizierteren bzw. stärkeren Noxe zuschreiben, da sich hier zum Myelotoxinreiz noch ein anderer, nämlich Pneumotoxinreiz, zugesellt hat? Wir glauben wohl diese Frage zu bejahen, und zwar stellen wir uns dies folgendermaßen vor. Das anfangs wirkende Myelotoxin hat höchst wahrscheinlich auch in diesem Falle dieselben Erscheinungen hervorgerufen wie im Fall Myelotoxin I (fast dieselbe Dosis 2,0 wurde injiziert), nämlich eine Vergrößerung der Lymphknötchen und Keimzentren, ohne Neoplasie myeloiden Gewebes in Pulpa. Im Laufe dieses Versuches aber ist, i. G. zum vergleichenden Versuch Myelotoxin I, ein anderer sehr kräftiger Reiz, der das Tier zum Tode brachte, hinzugekommen, so daß also zwei Reizmomente zur gleichen Zeit ihre schädigende Tätigkeit auf die Milz ausüben konnten. (Im Blute manifestierte sich diese Komplikation in Form punktierter Erythrozyten.) Dieser Umstand führte, in Analogie zu unseren andern Versuchen, zur myeloiden Pulpaumwandlung, aber in breiterem Umfange (stärkerer Reiz). Wie ist aber die Verkleinerung der Lymphknötchen zu verstehen? Wir halten uns für berechtigt, folgende dies erklärende Hypothese zu konstruieren. Die Lymphknötchen mit den Keimzentren reagieren auf eine bestimmte Noxe, von bestimmter Intensität, hyperplasierend; ebenfalls reagiert unter denselben Umständen die Pulpa gleichzeitig hypertrophierend und metaplasierend; das zeigen sehr lehrreich die Versuche Myelotoxin II und Splenotoxin. (Auf die Beziehungen der angeblich verschiedenartigen Milzteile, der Pulpa und Lymphknötchen, kommen wir unten zurück.) Wenn aber die Noxe in ihrer Reizwirkung die genannte Intensität überschritten hat, wie das im Versuch Myelotoxin + Pneumonie der Fall war, dann kommt es zu einem ganz andern Bilde. Die Lymphknötchen als Gebilde, bestehend aus jüngeren Zellen als das Pulpagewebe (s. u.), stellen unter den neuen Bedingungen ihre Funktion bzw. Hyperplasie ein, an ihrem Platze tritt die schon vorher (bei kleinerem Reiz) metaplasirte Pulpa auf, die, sich mehr und mehr vergrößernd, die ersten verdrängen und meistens das Feld beherrschen. Hierbei wollen wir aber mit Entschiedenheit betonen, daß die letztere Erscheinung keineswegs in dem Sinne aufzufassen ist, daß irgendwelcher Reiz (auf dessen Natur wir vorläufig nicht eingehen wollen) entweder die Milzpulpa oder die Lymphknötchen, also nicht beide Milzteile zusammen in Tätigkeit versetzt. Es wird besonders in der letzten Zeit von mehreren Forschern (Meyer-Heineke, Nägeli, Schridde, Pappenheim u. a. m.) behauptet, daß bei menschlicher myeloider Leukämie, sowohl chronischer als akuter, und verschiedenen andern pathologischen Verhältnissen, die zu extramedullären Metaplasien führen, ausschließlich die Milzpulpa, als myelopotenten Organ, welches seine Fähigkeit, Knochenmarkselemente zu bilden, von embryonaler Zeit her behalten hat, wuchert, hyperplasiert, dagegen die Lymphknötchen und Keimzentren, als rein lymphatisches lymphozytäres Gewebe, durch die konträre Pulpaproliferation stets substituiert und sogar völlig verdrängt werden. Diese Auffassung wird, abgesehen von den Polyphyletikern der Ehrlich'schen

Schule, auch von Meyer-Heineke als grundsätzliche Stütze für den angeblich unüberbrückten Dualismus des lymphadenoiden und myeloiden Gewebes angezogen. Andererseits sollten bei der lymphatischen Form nur die Lymphknötchen hyperplasieren und allmählich das ganze sich passiv verhaltende Pulpaparenchym durch Substitution ersetzen. Freilich, die meisten (es gibt auch Ausnahmen s. u.) in der Literatur geschilderten Fälle myeloischer Leukämie entsprechen ziemlich vollkommen der angeführten dualistischen Ansicht; es fragt sich bloß, worauf man diese „konstante Erscheinung zurückzuführen hat. Möglicherweise steht dieses Faktum damit in Zusammenhang, daß die bisher berichteten Befunde sich schon in weit vorgeschrittenen Entwicklungsstadien befinden, indem der Reiz, um die seitens des Organismus aufgestellten Bedürfnisse zu decken, in seiner vollen Kraft die ganze Milz in spezifisches myeloides Gewebe umgewandelt hat. Die Lymphknötchen und Keimzentren haben, als mehr labile Gebilde (hinsichtlich der Zellbildung s. u.), wahrscheinlich bereits am Anfange des Prozesses ihre Energie verbraucht, ihre Tätigkeit eingestellt und sind, wie jeder Teil des Körpers nach übermäßiger Funktion, schließlich zur Verkleinerung bzw. Atrophie gelangt.

Daß unsere Vermutungen manches für sich haben, dafür spricht der bloße Vergleich unserer Experimente. Im Fall Myelotoxin reichte der Reiz dahin, um Hypertrophie der Lymphknötchen hervorzurufen, auch die Milzpulpa wies gleichzeitig sehr viele Myelozyten und gekörnte Leukozyten bzw. ausgesprochene Leukozytose, was als normal keineswegs angesehen werden darf, auf. Im Fall Myelotoxin II zeigte der Reiz, als Folge seiner Wirkung, schon kompliziertere Erscheinungen, und zwar nicht bloß Hypertrophie der Lymphknötchen, sondern auch sehr schön ausgesprochene myeloide Umwandlung der Pulpa; also derselbe Reiz hat zu derselben Zeit eine Reaktion seitens beider Milzbestandteile, d. h. des „lymphadenoiden“ und „splenoiden“ Gewebes zustande gebracht. Dasselbe sehen wir im Falle Splenotoxin, auch hier gleichzeitige Antwort beider Gewebe auf denselben Reiz. Es bedurfte nur eines besonders kräftigen Reizes (Myelotoxin + Pneumonie), um die Energie der Lymphknötchen zur Erschöpfung zu bringen und ausschließlich das Pulpaparenchym zum Herrn des Bildes zu machen.

Wir konstatieren also, daß die Sache sich nicht so einfach darstellt, wie das die Forscher auf menschlichem Leukämiegebiet denken. Schon infolge der sozusagen Einseitigkeit des menschlichen Materials, wie es bis jetzt zum Studium gelangte, konnte unsere richtige Kenntnis der Natur der myeloiden Milzumwandlung bei der Leukämie und verwandten pathologischen Zuständen nicht genügend ausreichend erscheinen. Wir müssen außerdem unbedingt zum Experiment greifen, da es uns Mittel in die Hände gibt, analoge Prozesse beim Tier in verschiedenen Stadien hervorzurufen. Nicht allein die histologische, wenn auch aufs sorgfältigste durchgeführte Untersuchung an menschlichen Organen, wie das

Nägeli meint, sondern auch das Experiment und wo möglich die Erforschung der Ursache der extramedullären myeloiden Neoplasien bzw. Pseudo- und Leukämie, sind imstande, uns tatsächliche Aufklärung der hier in Rede stehenden kolossal wichtigen biologischen und klinischen Erscheinungen zu liefern.

Was die histologische Struktur der Drüsen anbelangt, so ist auch in dieser Beziehung bei unseren Versuchen manches Interessante zu vermerken. Wie aus der Beschreibung der Befunde ersichtlich ist, konnte nur in einem einzigen Falle (Myelotoxin II) und allein in der Minderzahl der Lymphknoten myeloides Gewebe festgestellt werden. Daß in den letzteren tatsächlich von myeloider Metaplasie die Rede sein kann, geht schon einfach daraus hervor, daß die Drüsen bei Kaninchen normaliter, i. G. zur Milz keine Granulozyten aufweisen, ferner sowohl in der Mehrzahl der Lymphknoten in demselben Fall als in den sämtlichen der andern Fälle Granulozyten völlig vermißt wurden. Es ist doch lehrreich, zu vermerken, daß in demselben Versuch einige Drüsen auf einen bestimmten Reiz myeloid reagierten, dagegen andere unter denselben Verhältnissen diese Reaktion nicht zeigten.

Aus diesem Umstande muß man folglich schließen, wie ungemein wichtig es bei histologischen Studien menschlicher Leukämie ist, sämtliche, selbst nicht hyperplasierte, Drüsen genau zu untersuchen. Vielleicht hat Pinkus doch recht, wenn er sagte, es gäbe keine rein myelogene lymphatische Leukämie ohne Drüsenmiterkrankung in histologischem Sinne (Ehrlichs Anämie S. 31). Ob in den Fällen von Walz, Pappenheim, Körmöczy, Dennig (akute lymphatische Leukämie), Blumer-Gordinier und Pappenheim (chronische Form) tatsächlich sämtliche Drüsen untersucht wurden, ist fraglich. Wir wollen nicht weiter auf die Histopathologie der lymphatischen Leukämie eingehen, es gehört nicht in den Rahmen unserer Arbeit hinein, jedoch halten wir für unbedingt notwendig, unseren oben erwähnten Befund von der ungleichen Reaktion der Drüsen auf ein und denselben Reiz besonders zu betonen.

Es ist ja auch wohl leicht möglich, daß in unseren andern Versuchen (Spleno-toxin, Myelotoxin + Pneumonie) einige Lymphknoten doch mehr weniger myeloid reagierten. (Der Fall Myelotoxin I ist wahrscheinlich auszuschließen, da hier auch die Milz keine echte myeloide Umwandlung zeigte.) Leider haben wir diesen Moment außer acht gelassen, da er uns damals noch unbekannt war, und begnügten uns mit Untersuchung nur einiger Drüsen. So viel erlauben doch unsere Befunde hinsichtlich der Veränderungen der Drüsen zu schließen, daß die letzteren jedenfalls nicht so leicht und nicht in demselben Maße wie die Milz derselben Reizwirkung unterliegen. Was aber aus den Befunden ganz klar hervorgeht, ist die Abhängigkeit der Drüsenreaktion, abgesehen von der myeloiden Metaplasie einiger Drüsen bei Myelotoxin II, von der Intensität der Noxe. Hier gilt alles das, wenn auch in beschränkten Grenzen, was wir schon bei den Milzveränderungen gesagt haben. Während bei Myelotoxin I die Zahl der Großlymphozyten im internodulären Gewebe (Markstränge, Sinus, Stroma) der von

uns untersuchten Lymphknoten ziemlich gering war, konnten wir bei den Fällen Myelotoxin II und Splenotoxin, besonders aber Myelotoxin + Pneumonie dieselben Elemente in sehr großer Menge finden, auch zeigten mehrere von ihnen Mitosenfiguren.

Was die Hyperplasie der Lymphknöchten der Drüsen anbetrifft, so erklären wir das Vorhandensein derselben bei Myelotoxin I, Myelotoxin II und Splenotoxin, anderseits deren Fehlen bei Myelotoxin + Pneumonie ganz so, wie wir das für die Milz-lymphknötchen getan haben. Im allgemeinen können wir das Ergebnis der Drüsenuntersuchung (mit Ausnahme der myeloiden Metaplasie einiger Drüsen bei Myelotoxin II) so deuten, daß eine myeloide Neoplasie in ihnen stattgefunden hat, welche aber auf der Großlymphozyten (Myeloblasten-)stufe stehen geblieben und nicht weiter, unter Vermittlung von Promyelozyten, in reife Granulozyten übergegangen sind. Im Vergleich mit menschlicher Leukämie dürfen wir diesen Zustand mit demjenigen der akuten Großlymphozyten — Lymphoidzellen — oder Myeloblastenleukämie als analog hinstellen. Immerhin sind diese Großlymphozyten mit ihrem relativ schmalen Protoplasmasaum vollkommen dieselben, wie in Milz und Knochenmark. Nach alledem konstatieren wir in den Lymphknoten der Fälle Myelotoxin I, Myelotoxin II und Splenotoxin erstens Hyperplasie der Lymphknötchen, zweitens mehr weniger ausgesprochene Myeloblastenmetaplasie des internodulären Gewebes bzw. dessen echte myeloide Metaplasie, also einen Befund, der im vollkommenen Widerspruch mit dem bei menschlicher myeloischer Leukämie gefundenen (und zwar Myeloblastenmetaplasie + Lymphknötchenatrophie) steht. Die Sache scheint auch hier, wie bereits bei der Milz, nicht so schematisch und einfach, wie es manchmal zugunsten einer präjudizierenden Theorie wünschenswert wäre.

Das Knochenmark erwies sich in den Fällen Myelotoxin I, Myelotoxin II und Splenotoxin als Fettmark. Als einigermaßen von der Norm Abweichendes konnte vielleicht nur die Anwesenheit der großen Zahl von Großlymphozyten und Promyelozyten bezeichnet werden. (Auf kleine quantitative Unterschiede wird verzichtet.) Dagegen erschien das Knochenmark im Fall Myelotoxin + Pneumonie als Zellmark, so daß wir von einer myeloiden Metaplasie sprechen dürfen. Auch hier können wir (vgl. Milz, Drüsen) die Abhängigkeit der Knochenmarksreaktion von der verschiedenen Intensität der Noxe feststellen.

Wie aus unseren Befunden ersichtlich ist, konnten im Knochenmark bei allen Versuchen, außer gekörnten und erythropoetischen Myeloidelementen, auch Großlymphozyten (Myeloblasten) und typische kleine Lymphozyten nachgewiesen werden. Daß das Knochenmark lymphoide Elemente enthält, ist bereits seit langem allgemein bekannt, und zwar haben Robin-Cornil („Cellules médullaires“), H. F. Müller („Markzellen“), Askanazy, M. Heidenheim, Arnold, A. Fränkel, Benda, Engel, Hirschfeld, Pappenheim, Schur-Loewy u. a. m. über derartige Befunde berichtet. Ebenfalls haben mehrere Autoren im Knochenmark Übergänge von lymphoiden Zellen

zu Myelozyten bewiesen — Grawitz, Engel, Arnold, Hirschfeld, Pappenheim, Rubinstein u. a. m. Echte kleine Lymphozyten im normalen Knochenmark sind von Arnold¹⁾, Engel²⁾, M. Heidenheim³⁾, Pappenheim⁴⁾, Pinkus⁵⁾, Helly⁶⁾, Biedl-Decastello⁷⁾ u. a. m. beschrieben.

In der neuesten Zeit konnte Hedinger⁸⁾ im Knochenmark der unteren Femurabschnitte bei einem rachitischen 11½ jährigen Idioten zahlreiche Lymphknötchen und Keimzentren (s. Taf. 15, 16) nachweisen, setzt aber diese Erscheinung nicht in direkten Zusammenhang mit der Rachitis; auch bei Status lymphaticus konnten nicht ähnliche Knochenmarksbefunde erhoben werden.

Ebenfalls hat Oehme⁹⁾ in normalem rotem Knochenmark langer Röhrenknochen bei Kindern, besonders oft bei Rachitikern, sowohl mit gleichzeitiger allgemeiner lymphatischer Hyperplasie als auch ohne solche, Lymphknötchen mit Keimzentren gefunden, die er „als lokale Hyperplasie wahrscheinlich aus den normalen adventitiellen lymphatischen Zellen der Markgefäße“ auffaßt.

Im Gegensatz zu den erwähnten Forschern kennen wir nur relativ wenige andere, die das Vorhandensein der Lymphozyten im Knochenmark negieren; es sind hauptsächlich 1. Nägeli¹⁰⁾, der sämtliche lymphoide Markzellen als Myeloblasten, i. e. rein myeloische Elemente betrachtet, 2. Schriddle¹¹⁾: „in normalem Knochenmark sind diese Elemente (Lymphozyten) ein ganz besonders seltener Befund“, „die Lymphozyten von Helly = Myeloblasten“, und 3. K. Ziegler¹²⁾, der einfach die Markslymphozyten von der Hand weist.

Diese letztere dualistische Ansicht wurde mehrmals von mehreren Autoren, besonders von Pappenheim¹³⁾, bestritten, die unserer Meinung nach sehr deutlich zeigen konnten, daß die „Myeloblasten“ und „Lymphoblasten“ keine verschiedenartigen, zu zwei völlig fremden Gewebsarten angehörigen Elemente sind,

¹⁾ Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks (beim Menschen und Kaninchen). Virch. Arch. Bd. 140, 1895.

²⁾ Hämatol. Beitrag zur Prognose der Diphtherie. D. med. Wschr. Nr. 8, 1897.

³⁾ Neue Untersuchungen über die Zentralkörper und ihre Beziehungen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 43, 1894.

⁴⁾ Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarks einiger Säugetiere. Virch. Arch. Bd. 157, 1899.

⁵⁾ Ehrlichs Anämie 1901.

⁶⁾ Die hämatopoetischen Organe ... Wien 1906.

⁷⁾ Zit. nach Sternberg aus Lubarsch-Ostertag Bd. 9, 1905.

⁸⁾ Über die Kombination von Morbus Addisonii mit Status lymphaticus. Frankfurter Zeitschr. f. Path. Bd. I, 1907.

⁹⁾ Lymphfollikel im kindlichen Knochenmark. Münch. med. Wschr. Nr. 9, 1909, S. 446.

¹⁰⁾ D. med. Wschr. Nr. 13, 1900. Sein Buch 1908.

¹¹⁾ Münch. med. Wschr. Nr. 4, 1906; Münch. med. Wschr. Nr. 34, 1907, S. 1690; Münch. med. Wschr. Nr. 16, 1907, S. 793 u. a.

¹²⁾ D. Arch. f. klin. Med. Bd. 99, H. 5/6, 1910.

¹³⁾ Fol. haemat. 1907 Nr. 1—4 und mehrere andere Arbeiten daselbst.

sondern morphologisch vollkommen identisch und gar nicht voneinander zu unterscheiden sind. Wir wollen hier nicht noch einmal diese ganze Frage aufrollen, wir beschränken uns darauf hinzuweisen, daß die angebliche Hauptstütze der erwähnten Auffassung (Schridde, Morawitz-Rehn), und zwar das Vorhandensein der Altmann-Schriddeschen Granulation in den „Lymphoblasten“ und das Fehlen derselben in „Myeloblasten“ durch die Untersuchungen von Butterfield-Heineke-E. Meyer¹⁾ und St. Klein²⁾ vollständig umgeworfen ist, sie konnten nämlich zeigen, daß ebenso die „Myeloblasten“ wie die „Lymphoblasten“ dieselbe Granulation aufweisen. Benda³⁾ betont, die Schriddesche Granulation wäre gar keine echte Granulation, sondern bestehe aus den „Mitochondrien“, die sich in allen Zellen finden und „für den Grad der Teilungsfähigkeit, nicht für Zellearakter“ sprechen. Wir haben in unseren Präparaten besonders genau die „Lymphoblasten“ in den Keimzentren der Drüsen und Milz, die „Myeloblasten“ der „myelopotenten“ Pulpa bzw. des internodulären Gewebes und des Knochenmarks studiert und sind dabei zu der Überzeugung gelangt, alle diese Zellen seien histologisch ein und dieselbe Zellart und unmöglich voneinander zu unterscheiden; die mitunter bemerkbaren kleinen individuellen Verschiedenheiten sind nichts anderes als das Zeichen verschiedenen Funktionszustandes zu betrachten (Weidenreich, auch Helly S. 80).

Sehr beachtenswert ist bei unseren Experimenten auch der Leberbefund. Ausschließlich beim Fall Myelotoxin + Pneumonie fanden wir sehr ausgesprochene Neoplasie myeloischen Gewebes, sowohl intra- als interazinös. In den andern Versuchen zeigte die Leber normale Verhältnisse.

Nach alledem, was wir über die Milz-, Drüsen- und Knochenmarksbefunde gesagt haben, erklärt sich diese merkwürdige Erscheinung in der Leber einfach dadurch, daß die letztere nur dann dem spezifischen, myeloide Wucherung erzeugenden Prozesse unterlag, wenn die Noxe ziemlich starke Intensität besaß. Nur Myelotoxin + Pneumotoxin, als ein kombinierter heftiger Reiz, waren imstande, die Lebermetaplasie hervorzurufen, dagegen vermochten nicht die schwächeren Reize bei Myelotoxin I, Myelotoxin II und Splenotoxin dieses Ereignis zum Ausdruck zu bringen.

Also auch hier die Abhängigkeit der Leberreaktion von der Noxenintensität.

Im großen und ganzen sind wir berechtigt, hinsichtlich der Zytotoxineinwirkung auf die blutbildenden Organe folgende Gesetzmäßigkeit aufzustellen: am allerersten reagiert die Milz, an zweiter Stelle kommen die Drüsen,

¹⁾ Über das Vorkommen der Altmannschen Granulationen in den weißen Blutzellen. Fol. haemat. 1909, S. 325—332.

²⁾ St. Klein: „Über die sog. Schriddeschen Granula“. Fol. haemat. 1910, Bd. 9, H. 4., S. 406. Wir selbst hatten Gelegenheit, die Präparate von Herrn Klein zu sehen und konnten uns von der erwähnten Tatsache überzeugen.

³⁾ Benda: Fol. haemat. 1909, S. 304.

schließlich die Leber. Es ist von großem Belang, daß das Knochenmark in unseren reinen zytotoxischen Versuchen gar keine myeloide Hyperplasie aufwies, man brauchte nur einen starken, kombinierten Reiz (Myelotoxin + Pneumonie), um die letztere zu erzeugen. Es ist also für die extramedullären myeloiden Neoplasien gar nicht die gleichzeitige Knochenmarkshyperplasie erforderlich. Auch in der menschlichen Literatur finden wir analoge Erscheinungen (vgl. Butterfield, Lehn-dorff-Zak, Schridde).

Was das Wesen des Myelotoxins und Splenotoxins anbetrifft, so sind sie in ihrer Einwirkung auf das blutbereitende Organsystem auch bei unseren Versuchen (in Übereinstimmung mit Flexner, Bunting, Woltmann, Foà) nicht spezifisch, d. h. von kleinsten Abweichungen abgesehen, gleichartig.

Vergleichen wir unsere Resultate mit denjenigen der andern von uns besprochenen Autoren, die ebenfalls experimentell gearbeitet haben, so können nur die Untersuchungen von Foà-Carbone, Dominici und Frau Babkin als analoge Erscheinungen in Betracht gezogen werden. Sämtliche andern Versuche, die nur teilweise, in bezug auf ihre Ergebnisse, mit unseren vergleichbar sind, möchten wir nicht noch einmal berühren und verweisen infolgedessen auf die schon ausgeführte Darstellung.

Foà-Carbone erzeugten bei ihren Studien gleichzeitig Hyperplasie der Lymphknötchen und myeloische Neoplasie der Milzpulpa, in der letzteren allerdings nur Erythroblasten und Riesenzellen, aber keine Granulozyten.

Sehr lehrreich sind auch die Lymphknötchenhyperplasie und myeloide Metaplasie der Milzpulpa in den Versuchen von Dominici. In der Schilderung dieses Autors (auch in den Abbildungen) konnten wir doch nicht finden, daß das lymphadenoide Gewebe so ausgiebig gewuchert war (Lymphknötchenausläufer, nackte Lymphknötchen) wie in unseren Experimenten.

Bei Frau Babkin ist von Lymphknötchenhypertrophie nichts erwähnt¹⁾. Als Gegensatz zu den erwähnten Forschern sei hier vermerkt, daß Itami, in Anlehnung sowohl an eigene Untersuchungen als auch die Ansichten von Morawitz-Blumenthal-Rehn, die myeloide Metaplasie der Milz und parallel gehende Verkleinerung bzw. Atrophie der Lymphknötchen etwa als Gesetzmäßigkeit bezeichnen will.

Besonders interessant ist das Vergleichen unserer Befunde mit denjenigen von Flexner, Bunting, Woltmann und Foà. Diese Autoren haben ebenfalls mit Zytotoxinen operiert. Bei Flexner, Bunting und Foà treffen wir Hyperplasie der Lymphknötchen und Pulpa sowohl der Milz als der Drüsen. Alle sprechen sie dabei von Proliferation großer, ungekörnter, einkerniger

¹⁾ Zusatz bei der Korrektur: Neuerdings ist eine Arbeit von R. Hertz (Zeitschrift für kl. Med. Bd. 71. H. 5/6) erschienen, der nach Blutentziehungen und Pyrogallolvergiftungen bei Kaninchen, hypertrophierte Knötchen (jedenfalls kleiner als in unseren Experimenten, verg. die Abbildungen) u. myeloide Pulpametaplasie der Milz feststellen konnte.

Elemente, die der Beschreibung nach unseren Großlymphozyten entsprechen. Extramedulläre myeloide Neoplasie konnte aber nicht nachgewiesen werden.

Nur bei W o l t m a n n finden wir außer Hyperplasie der Milz- und Drüsenlymphknötchen noch gleichzeitige Wucherungen von Eosinophilen, uni- und multinukleären in der Pulpa bzw. internodulärem Gewebe bei Schafen und Kaninchen, welche letztere als myeloide Metaplasie angenommen werden darf. Von Übergängen der Großlymphozyten durch Pro- und Metamyelozytenstadien zu fertigen multinukleären gekörnten Leukozyten ist beim Autor selbstverständlich, da ihm die moderne Hämatologie noch ganz unbekannt war, keine Rede. Aber wenn von einer Granulozytenproliferation in der Milz, besonders den Drüsen (die normalerweise bei Kaninchen keine gekörnten Zellen enthalten), gesprochen wird, muß man doch zugeben, daß es sich um eine richtige myeloide Wucherung handle. Es sei hierbei ausdrücklich betont, daß B u n t i n g, W o l t m a n n und F o à in dem myeloid hyperplasierten Knochenmark auch sehr entwickeltes „lymphadenoides“ Gewebe in Form von einzelnen Lymphozyten und Lymphomen beschrieben haben.

Nun wenden wir uns zu dem menschlichen Material von L e u k ä m i e n und andern Erkrankungen, die zu extramedullären myeloischen Neoplasien führen. Wir wollen unsere Aufmerksamkeit besonders auf die akut verlaufenden Fälle lenken, in der Meinung, daß vielleicht das schädigende Agens unter diesen Umständen weniger intensiv bzw. seine Tätigkeit nur kurze Zeit ausgeübt hätte. Wie bereits oben ausgeführt ist, würde von größter Wichtigkeit sein, ganz kurz dauernde entsprechende Krankheiten nach der Obduktion histologisch zu studieren, da möglicherweise, in Analogie zu den experimentellen Untersuchungen, wo die Toxinwirkung einigermaßen zu dosieren ist (von Individualitäten abgesehen), auch hier mehr weniger von denjenigen der chronischen Formen abweichende Resultate festgestellt werden können.

Wie steht es nun mit der menschlichen akuten myeloischen Leukämie (Myeloblastenleukämie)?

Als eigentliche selbständige Form mit meistens hochgradiger Zellatypie (reichliche Myeloblasten [Lymphoidozyten] und Zwischenstadien zwischen diesen und Myelozyten, häufig Erythroblasten, vielfach seltene Eosinophile, fast gar keine Mastzellen, Vorkommen von R i e d e r - Zellen) wurde diese Krankheit erst vor kurzem aus den sämtlichen akuten großzelligen Leukämien überhaupt isoliert. Freilich muß vor dem Anfang der genannten Form ein aleukämisches oder doch subleukämisches Vorstadium supponiert werden. Jedenfalls hat man daran zu denken, daß vorher chronische Formen u. g. U. (z. B. septischen Komplikationen) auf einmal einen akuten Verlauf aufweisen können. Auch die sorgfältigste histologische Untersuchung der blutbildenden Organe post mortem ist als unbedingt notwendiges Postulat für eine ganz sichere Diagnose der akuten Form

erforderlich. Mit Berücksichtigung dieser Momente bleiben nur wenige Fälle als tatsächliche akute myeloide Leukämien übrig.

Wie jetzt vielfach angenommen wird, ist selbst myeloide Metaplasie in einigen Organen noch nicht definitiv maßgebend, da bei sekundären schweren Anämien solche Erscheinungen ebenfalls nicht so selten vorkommen. Für uns kommen hier nur diejenigen Fälle in Betracht, die nebst typischem Blutbefund auch histologisch genau untersucht wurden, so die Fälle von Hirschfeld, Hirschfeld-Alexander, Lazarus-Fleischmann, E. Meyer-Heineke, Nägeli-Schatiloff-Fabian, Plehn, Ziegler-Jochmann, Kerschensteiner, Nauwerk-Moritz, W. Schultze, R. Hertz-Kino, Albert Herz, Veszprémi, Pappenheim-Hirschfeld u. a. In einem Teile dieser Fälle waren nebst der Pulpametaplasie die Lymphknötchen verkleinert bzw. atrophiert: E. Meyer-Heineke¹⁾, Lazarus-Fleischmann²⁾, Nägeli-Schatiloff-Fabian³⁾, Plehn⁴⁾, Ziegler-Jochmann⁵⁾, Kerschensteiner⁶⁾, A. Herz⁷⁾, Pappenheim-Hirschfeld^{7a)}. In dem andern fand man die Lymphknötchen unverändert: Hirschfeld-Alexander⁸⁾, zum Teil bei Nauwerk-Moritz⁹⁾ — mit erhaltenen Keimzentren, zum Teil bei W. Schultze¹⁰⁾ — die Lymphknoten gut erhalten, aber ohne Keimzentren, bei R. Hertz-Kino¹¹⁾ waren in einigen Drüsen die Lymphknötchen gut erhalten, in andern „nur Spuren von Follikeln, oder die ganze Drüse ist in einen großen Follikel mit überwiegenden Rieder-Zellen umgewandelt“ (?); ob dieser Fall überhaupt als akute myeloide Leukämie, wie das die Autoren annehmen, aufgefaßt werden darf, lassen wir dahingestellt sein; allerdings wurde keine eigentliche myeloide Neoplasie festgestellt, bei Veszprémi¹²⁾ waren zum Teil die Milzlymphknötchen deutlich erkennbar, sogar mit Keimzentren, bei gleichzeitiger myeloider Metaplasie der Milzpulpa, Leber und internodulären Gewebes der Drüsen, bei Butter-

¹⁾ Über Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 88, 1907.

²⁾ Ein Fall von akuter myel. Leukämie. D. med. Wschr. 1905, Nr. 30, S. 1209.

³⁾ Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Virch. Arch. Bd. 190, 1907, S. 436.

⁴⁾ D. med. Wschr. Nr. 15, 1906, S. 601.

⁵⁾ Zur Kenntnis der akuten myel. Leukämie. D. med. Wschr. Nr. 19, 1907, S. 749.

⁶⁾ Zur Leukämiefrage. Münch. med. Wschr. Nr. 21, 1905.

⁷⁾ Zur Frage der akuten Leukämie. Wiener klin. Wschr. Nr. 14, 1909, S. 491.

^{7a)} Über akute myeloide und lymphadenoide makro-lymphozytäre Leukämie. Fol. haemat. Bd. 8, 1908.

⁸⁾ Ein bisher noch nicht beobachteter Befund bei einem Fall von akuter (myeloider?) Leukämie. Berl. klin. Wschr. Nr. 11, 1902, S. 231.

⁹⁾ Atypische Leukämie mit Osteosklerose. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 84, 1905, S. 558.

¹⁰⁾ Ein Beitrag zur Kenntnis der akuten Leukämie. Zieglers Beiträge Bd. 39, 1906.

¹¹⁾ Ein Fall von akuter „Rieder-Lymphozyten“-Leukämie. Wiener klin. Wschr. Nr. 11, 1910.

¹²⁾ Beiträge zur Histologie der sog. „akuten Leukämien“. Virch. Arch. Bd. 184, 1906, S. 220.

field¹⁾ bzw. E. Meyer-Heineke (Fall 17, S. 473). In einem Falle von A. Herz²⁾ mit Leukopenie, aber sehr schönen Bildern myeloider Neoplasie in der Milz, Drüsen, Leber waren die Milzlymphknötchen zum Teil gut erhalten, zum Teil sogar ein wenig hyperplasiert.

Wir sehen also, daß auch bei menschlicher akut verlaufender myeloider Leukämie die Lymphknötchen der Milz und Drüsen nicht immer durch die myeloid wuchernde Pulpa bzw. internoduläres Gewebe verdrängt werden müssen, sie können auch gut erhalten bleiben und sogar ein wenig hyperplasieren, hierbei sind zuweilen ebenfalls die Keimzentren deutlich erkennbar.

Ebenso spricht H. Hirschfeld³⁾ von Fällen gemischtzelliger Leukämie, wo „in den Lymphdrüsen neben myeloider Metaplasie einigemal Lymphknötchenhyperplasie“ festgestellt werden konnte.

Auch Sternberg⁴⁾ will bei myeloischer Leukämie Hyperplasie der Lymphknötchen mit gleichzeitiger Pulpamyeloidumwandlung gesehen haben; nach seiner Schilderung kommen sogar dabei in den Lymphknötchen reichlich eosinophile Myelozyten vor (S. 435). Hyperplasie der Lymphknötchen und Markstränge der Drüsen wurden ebenfalls von diesem Autor unter denselben Verhältnissen gesehen. Unsere oben ausgesprochene Vermutung der Abhängigkeit des Verschwindens, Bleibens oder der Vergrößerung der Lymphknötchen und der Keimzentren von der Noxenintensität bzw. Noxendauer findet in den angeführten Fällen myeloischer Leukämie eine Analogie; es ist gar nicht notwendig, anzunehmen, wie das Nägeli u. a. m. machen, daß der Reiz in solchen Fällen zuerst die Pulpa beeinflusst und sie zur Hyperplasie führt, daraufhin sekundär die Lymphknötchen einfach verdrängt, d. h. daß die Lymphknötchen sich dabei ganz passiv verhalten; unserer Meinung nach haben wir keinen Beweis dafür, daß der Reiz ausschließlich auf die Pulpa wirkt und nicht auch auf die Lymphknötchen; im Gegenteil, ohne zu abstrahieren und nur auf Grund der Fakta bleibend, müssen wir annehmen (und dazu zwingen uns unsere experimentellen Befunde und zum Teil die, wenn auch weniger ausgesprochene, so doch ziemlich ähnliche beim Menschen), daß die beiden Bestandteile der Milz bzw. der Drüsen gleichzeitig auf denselben Reiz von bestimmter Intensität reagieren, indem die Lymphknötchen hyperplasieren, die Pulpa metaplasiiert. Wenn aber die ersteren zur Atrophie gelangen, so bedeutet das, der Reiz hätte die Grenze überschritten, sei kräftiger geworden bzw. habe länger gewirkt, und die Lymphknötchen, als labile (Zellbildung) Gebilde,

¹⁾ Über die ungran. Vorstufen der Myelozyten und ihre Bildung in Milz, Leber und Lymphdrüsen. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, 1908, Fall S. 355.

²⁾ a. a. O.

³⁾ Die unitarische und die dualistische Auffassung über die Histopathologie der Leukämien. Fol. haemat. 1908, S. 385.

⁴⁾ Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates. Aus Lubarsch-Ostertags Ergebnissen 1905.

nachdem sie ihre Rolle ausgespielt hatten, seien nicht mehr imstande, weiter zu funktionieren. Ihre „Lymphoblasten“ (= Großlymphozyten) sind alle in kleinere Lymphozyten übergegangen; die eigentlichen Lymphknötchenzellen und Keimzentrenzellen sind in eine homogene Masse von kleinen Lymphozyten umgewandelt, zu derselben Zeit haben die Großlymphozyten der Pulpa, die zum Teil aus den Keimzentren herrühren, zum Teil sich in loco per Mitosen bilden, die weitere Entwicklung zu Granulozyten durchgemacht, ferner sich in die Richtung zu den gewesenen Lymphknötchen hin verschoben und auf diese Weise die letzteren angeblich zur Atrophie gebracht. Das alles aber kommt nur dann zustande, wenn der Reiz ziemlich intensiv bzw. ziemlich lange Zeit gewirkt hat; hat er anderseits diese Grenze nicht überschritten, so haben wir große Lymphknötchen mit großen Keimzentren, die Großlymphozyten enthalten, sogar mehrere neugebildete Lymphknötchen in der Pulpa zerstreut und zur gleichen Zeit myeloide Metaplasie der letzteren, wie das unsere Befunde zeigen. Es sei hier noch erwähnt, daß die Autoren, welche Gelegenheit hatten, akute myeloide Leukämien mit extramedullärer myeloider Neoplasie und kleinen Follikeln zu untersuchen, stets betonten, die letzteren bestanden ausschließlich aus kleinen Lymphozyten, nie aber aus Großlymphozyten. Dieser Umstand stimmt vollkommen mit dem oben Gesagten überein. Daß die Keimzentren wirklich, im Vergleich mit dem Pulpaparenchym, labile, aus jungen Zellen bestehende Gebilde sind, geht schon einfach daraus hervor, daß die ersteren (Dominici, Kölliker, Maximow, Frau Babkin) Zellen produzieren und in die Pulpa einsenden, d. h. in den Lymphknötchen selbst sind die Zellen noch jung, und so lange der Reiz nicht zu groß ist, können sie sogar hyperplasieren; dagegen stellen sie bei mehr weniger starkem Reiz ihre Tätigkeit ein. Warum wir schon in den Keimzentren keine Granulozyten als Resultat ihrer Großlymphozytenfortentwicklung finden, darauf kommen wir noch zurück.

Von prinzipieller Bedeutung für die Histopathologie der Leukämien und die Hauptbasis der Hämatologie überhaupt (Unitarismus oder Dualismus der hämatopoetischen Gewebe) sind die sogenannten „Leukämiemischformen“. Wir wollen hier diese Frage leicht berühren, da sie auch für unsere Arbeit, als Analogon zu unseren Befunden, von großem Belang ist.

H. Hirschfeld¹⁾ berichtete im Jahre 1906 über 3 Fälle lymphatischer Leukämie mit myeloider Metaplasie der Milz und Drüsen. Im ersten Falle war das Knochenmark von zahlreichen Lymphomen durchsetzt und enthielt viele Riesenzellen, wenig Eosinophile und Myelozyten. Die Milz zeigte zahlreiche Myelozyten, einzelne Normoblasten. Drüsen normal.

Im zweiten Falle bestand das Knochenmark fast aus mittelgroßen Lymphozyten; Granulozyten waren außerordentlich wenig. Milz und Drüsen wie im Fall 1.

Dritter Fall²⁾: Das Knochenmark zeigte weiße Herde mit Lymphozyten gefüllt und rote Herde aus Gemisch von Lymphozyten, Erythroblasten und Erythrozyten. Leber bestand aus Lymphomen und Anhäufungen von neutrophilen und eosinophilen Elementen. Milz aus zahl-

¹⁾ Weiteres zur Kenntnis der myeloiden Umwandlung. Berl. klin. Wschr. 1906, Nr. 32.

²⁾ Fol. haemat. 1906, Nr. 6, Bd. 3.

reichen Lymphozyten, daneben auch vielen neutrophilen Myelozyten, Normo- und Megaloblasten. Drüsen zeigten völlige Knochenmarksstruktur, sowohl im erythroblastischen als auch im leukoblastischen Sinne. Nieren enthielten Lymphome.

Türk¹⁾ teilte 4 Fälle von „Mischformen“ mit, die er nicht als Übergangsformen von einer zur andern Leukämie bezeichnet, sondern als „sich Nebeneinanderentwickeln beider Prozesse, von denen der eine den andern verdrängen kann“. Die Fälle 1, 2 und 3 sollten Übergänge von myeloischer in lymphatische Leukämie zeigen. Fall 4 Übergang von myeloischer Form in Splenoidform + vermehrte Proliferation im lymphoiden Gewebe. Türk will bei seinen Beobachtungen alle Übergänge von großen, unreifen Lymphoblasten zu kleinen, „reifen“ Lymphozyten gesehen haben.

Inwieweit Nägeli's Bemerkung in der Diskussion (später auch in der Literatur Pappenheim, Damarus), Türks lymphoide Zellen wären Myeloidgewebszellen (Myeloblasten), wenn eine histologische Untersuchung stattgefunden hätte, berechtigt ist, ist schwer zu sagen, da eine genaue, in solchen Fällen besonders unentbehrliche, auf verschiedene Richtungen hin gerichtete histologische Untersuchung bei Türk fehlt.

Auch A. Wolff²⁾ spricht vom Übergang beider Leukämieformen mittelst einer dritten Lymphoidzellenleukämie ineinander.

A. Herz³⁾, auf den embryologischen Untersuchungen von Schridde-Nägeli, ferner auf der durch die Arbeiten von Meyer-Heineke und W. Schultze angeblich bewiesenen Verschiedenheit des lymphadenoiden und myeloiden Gewebes fußend, neigt hinsichtlich der Histopathologie der Leukämien zum Dualismus, doch muß er zugeben, daß gewisse Beziehungen zwischen beiden Gewebsarten existieren; dafür sprechen, seiner Meinung nach, 1. die „Mischformen“ von Türk, 2. Fälle von Hirschfeld, 3. besonders sein eigener Fall, welchen wir kurz wiedergeben wollen.

Hb	R.	W.	Neut. Leuk	Neut. Myel	Kl. Ly	Überg.	Trümmer	
32 %	1 225 000	51 000	1,6	4,8	45,3	2,6	9,2	keine Eosinopl. und Mastz.
10 %	1 010 000	110 000	0,8	15,9	53,8	1,7	6,5	

Histologisches Ergebnis: Das Knochenmark zeigte inmitten des myeloiden Gewebes 1. Herde von kleinen Lymphozyten, die an Milzfollikel ohne Keimzentren erinnerten, 2. dieselben Lymphozyten, aber in Form gestreckter Züge; beide Gewebe sollten scharf voneinander getrennt gewesen sein. Milz: myeloide Metaplasie der Pulpa, die Lymphknötchen klein, aber doch deutlich vorhanden. Drüsen waren sehr ähnlich dem Knochenmark, und zwar tritt aus dem stark proliferierten lymphadenoiden Parenchym eine isolierte myeloide Wucherung hervor (besonders in den Pulmonaldrüsen). Leber enthielt nur vereinzelte intraazinae Myeloblasten. Herz bezeichnet seinen Fall als Mischform, bestehend aus lymphatischer und myeloischer Leukämie.

Auch Türk⁴⁾ berichtet über einen Fall myeloischer Leukämie, der nach Arsenbehandlung in rein typische lymphatische Form übergegangen ist (fast gänzliches Verschwinden der Granulo-

¹⁾ Über die Beziehungen zwischen myeloidem und lymphoidem Gewebe im Verlaufe von Leukämie. Verhdlg. d. Kongr. f. inn. Med., München 1906.

²⁾ Über die Bedeutung der Lymphoidzellen bei der normalen Blutbildung und bei der Leukämie. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 45, 1902, S. 385.

³⁾ Zur Frage der gemischten Leukämie. Wiener klin. Wschr. Nr. 29, 1909, S. 1030. Blutuntersuchung:

⁴⁾ Wiener med. Wschr. Nr. 30, 1904, S. 1430.

zyten aus dem Blut. Histologisch: ausschließlich lymphoide Elemente in dem hämatopoetischen System.)

Ähnliche Fälle sind von Wilkinson, Malland¹⁾ beschrieben.

Fälle vom Übergang myeloider Leukämien in lymphatische werden ebenfalls von H. van der Wey²⁾ und H. Flesch³⁾ beschrieben.

Es sind auch in der Leukämieliteratur Fälle mit selbständigen Remissionen, Wechselblutbefund nach Infektionskrankheiten, Röntgenbehandlung beschrieben, wo sich die Zahl der Myelozyten sehr verminderte oder sogar völlig verschwand.

Schließlich sei erwähnt, daß Schriddle⁴⁾ bei einem nach der Geburt verstorbenen weiblichen Kinde im Blute Lymphozytämie, in der Leber, Niere, Thymus, Mesenterialdrüsen sowohl erythroblastisches als leukoblastisches Gewebe gefunden hat. Die Lymphozytämie wird dabei ausschließlich auf „Überproduktion von Lymphozyten in den Knoten“ zurückgeführt; das Knochenmark und andere Organe waren von Lymphozyten frei.

Wir wollen noch ganz kurz Fälle von extramedullärer myeloider Neoplasie ohne Knochenmarkswucherung erwähnen, da sie gewissermaßen unseren Knochenmarksbefunden ohne Proliferation bei gleichzeitiger myeloider Metaplasie der Milz (Myelotoxin II und Splenotoxin) entsprechen.

So hat A. Herz (a. a. O.) eine akute myeloische Leukämie beschrieben, wo das Knochenmark äußerst zellarm war, dagegen zeigten die Milz, Drüsen und Leber ausgesprochene myeloide Neoplasie.

Butterfield (a. a. O.), E. Meyer-Heineke berichten über einen Fall mit aplastischem Knochenmark und myeloider Umwandlung der Milz, Leber, Drüsen und Appendices⁵⁾.

Es sind außerdem noch mehrere Leukämiefälle ohne Knochenmarksproliferation bzw. mit Knochenmarksosteosklerose, die trotzdem extramedulläre Neubildungen myeloischen Gewebes zeigten: Heuck⁶⁾, E. Schwarz⁷⁾, Rehn⁸⁾ („verzerrte Wiedergeburt der hämatopoetischen Funktion“ der blutbildenden Organe bei normalem Knochenmark), Lehdorff-Zack⁹⁾, Askanazy¹⁰⁾ (Fall 1: Pyloruskarzinom, Knochenmarkmetastasenzerstörung, myeloide Umwandlung der Leber, Milz, ohne leukämoides Blut. Fall 2: Allgemeine Osteosklerose, myeloide Leukämie, Neoplasien myeloiden Gewebes in Leber, Milz, Niere), Kurpjuweit¹¹⁾ (Milz-

1) Zit. nach Hirschfeld. Fol. haemat. 1905, Bd. 2, S. 15.

2) Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 57, 1896.

3) Zur Frage der Röntgenbehandlung bei Leukämie. D. med. Wschr. 1906, Nr. 16, S. 619.

4) Über extravaskuläre Blutbildung bei angeborener Lymphozytämie und kongenitaler Syphilis. Verhdlg. d. D. path. Ges. 1905, S. 220.

5) Hirschfeld teilte einen Fall mit (Fol. haemat. 1905), wo bei relativer Lymphozytose im Blut, ohne Knochenmarkselemente, histologisch eine hochgradige myeloide Metaplasie der Milz, einiger Drüsen und Darmtumoren gefunden wurde.

6) Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichem Blut- bzw. Knochenmarksbefund. Virch. Arch. Bd. 78, 1879, S. 475.

7) Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellenembolie und allgemeiner Osteosklerose. Ztschr. f. Heilk. 1901, S. 294.

8) Atypische Leukämie mit ausschließlicher Beteiligung des extramed. hämatop. Systems, Zieglers Beitr. 1908, S. 177.

9) Myel. Leukämie im Greisenalter mit eigenart. histol. Befunden. Fol. haemat. 1907, Nr. 5, S. 636.

10) Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. Verhdlg. d. D. Path. Ges., Berlin 1904.

11) Zur Diagnose von Knochenmarksmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefunde. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 77, 1903, S. 553.

Leber- und Drüsenumwandlung in myeloides Gewebe, als kompensatorische Funktion infolge Einstellung bzw. Verminderung der Knochenmarksproliferation), Frese¹⁾.

Aus den besprochenen „Mischformen“ heben wir nur die Fälle von Hirschfeld und Herz heraus, da sie in sorgfältigster Weise histologisch untersucht worden sind.

Herz, der in der Histogenese der Leukämie und des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates überhaupt Dualist ist, spricht in bezug auf seinen Fall vom Vorhandensein gleichzeitiger zweier Gewebesowohl in den Drüsen als auch im Knochenmark, die als völlig selbständige Erkrankungen des lymphatischen und myeloischen Systems in demselben Organ aufgefaßt werden müssen; auch den Blutbefund (s. o.) zieht er als Stütze für diese Meinung herein. Herz lehnt entschieden und auch mit Recht die Erklärung von E. Meyer-Heineke, Nägeli, Fabian u. a. ab, die extramedullären myeloiden Neoplasien wären einfach als kompensierendes Moment seitens der Organe für das von lymphadenoider Wucherung durchsetzte Knochenmark zu betrachten. Andererseits kann er sich gar nicht denken, wie es möglich wäre, seinen Befund mit der erwähnten Auffassung in Zusammenhang zu bringen.

Wir stimmen diesem Autor vollkommen zu. In seinem Fall enthielt doch wohl das Knochenmark (das bei Hirschfeld fast ausschließlich aus Lymphozyten bestand) reichliches Myeloidgewebe, von Verdrängung und Atrophie desselben könnte gar keine Rede gewesen sein; wenn man unter diesen Umständen von „vikariierender“ oder „kompensierender“ Tätigkeit anderer Organe sprechen zu dürfen glaubt, so scheint es uns viel zu viel gewagt. Denn wenn das wirklich der Fall wäre, müßten wir doch eigentlich bei jeder lymphatischen Leukämie, wo fast das ganze Knochenmark von Lymphomen durchsetzt ist, jedesmal extramedulläre „vikariierende“ myeloische Neubildungen haben, zweitens, wie soll man namentlich Fälle erklären, wo bei ganz normalem Knochenmark die andern hämatopoetischen Organe doch myeloid „entarten“ (s. o.); drittens, ist es vielleicht auch der Fall Aschoff (myeloide extramedulläre Pseudoleukämie) — myeloide Umwandlung einer Axillardrüse bei einem völlig gesunden Manne — im Sinne Nägelis u. a. aufzufassen? Viertens, hebt Hirschfeld mit Recht hervor, daß bei myeloider Form die Milz- und Drüsentumoreszenzen durchaus nicht ausschließlich aus myeloiden Elementen zu bestehen brauchen, sondern vielfach auch zahlreiche rein lymphatische Zellen aufweisen, andererseits hat derselbe Autor bei lymphatischer Form wiederholt in der Milz Myelozyten gefunden (nach Nägeli Chemotaxis), während diese Elemente hier normal beim Menschen, seiner Meinung nach, vermißt werden (i. G. zu Kurpjuweit, Ebner, Sternberg u. a.). Selbstverständlich sind diese Myelozyten hier kein Einschwemmungs-Produkt einer „Reizungsmyelozytose“, wie solche z. B. Pappenheim für das Blut bei Lymphämien annimmt, sondern lokal, autochthon entstanden. Fünftens, wie steht es schließlich mit unseren eigenen experimentellen Befunden, wo das

¹⁾ Über schwere Anämie bei metast. Knochenkarzinose und über eine myeloide Umwandlung der Milz. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 68, 1900, S. 387.

Knochenmark normal („Fettmark“) war und trotzdem die Milz und Drüsen myeloide Neubildung aufwiesen?

Nägeli selbst (wie auch Meyer-Heineke, Ziegler) hat einmal bei myeloider Leukämie mit myeloider Metaplasie auch diffuse Wucherung in der Peripherie der Lymphknoten beobachtet, die er „als Folgestadium der Lymphknötchenvergrößerung“ angesehen hat. Das ist die Tatsache. Jetzt kommt die Hypothese: „Es scheint mir aber doch viel näher zu liegen, auch hier vikariierende Befunde anzunehmen.“ „Jedenfalls ist bisher in keinem Falle eine so erhebliche Mitwucherung des andern leukozytenbildenden Gewebes beschrieben, daß damit die Existenz einer Mischleukämie gesichert wäre.“

Und der Fall A. Herz, welchem wir jetzt auch noch unsere experimentellen Befunde anfügen können! Wir sehen also, wie schwankend Nägeli's Ansichten in der betreffenden Frage sind, und das ist auch kein Wunder, denn viel zu wenig ist die letztere vorläufig studiert worden, um schon jetzt apodiktische und rein theoretische Behauptungen aufstellen zu dürfen. Die Fälle Hirschfeld, Herz und unsere müssen wir als selbständige Erscheinungen seitens des lymphatischen und splenoiden bzw. internodulären Gewebes der Milz und Drüsen auffassen, die keineswegs als etwas bloß Sekundäres, Untergeordnetes anzusehen sind, sondern Folgerungen der gleichzeitigen Einwirkung eines lokal beeinflussenden Reizes sind.

Unsere Meinung darüber unterscheidet sich von der Herz'schen insofern, als wir ganz konsequenterweise die beiden Bestandteile der Milz und Drüsen nicht als verschiedenartige, voneinander zu trennende Gewebe auffassen, sondern umgekehrt, gestützt auf eigene Befunde und Untersuchungen von Dominici, Kölliker, Wallgren, zum Teil Pappenheim, Aschheim, Hirschfeld, Frau Babkin, die ganze Milz bzw. Drüsen als ein einheitliches Organ anerkennen, dessen Teile nur mit verschiedener Empfindlichkeit auf ein und denselben Reiz reagieren.

Daß bei der lymphatischen Leukämie ausschließlich die Lymphknötchen hypertrophieren und die Milzpulpa sich ganz passiv verhält und einfach durch die ersteren verdrängt wird (wie das vielfach angenommen wird), dafür ist bis jetzt noch kein Beweis gegeben worden. Die hyperplasierten Lymphknötchen zeigen hierbei keine Keimzentren und bestehen ausschließlich aus kleinen Lymphozyten. Ob man unter solchen Verhältnissen das rein noduläre Gewebe vom Splenoid(Pulpa-)gewebe unterscheiden kann, scheint uns zweifelhaft. Vielmehr dürften beide Gewebe diffus ineinander übergehen. Wir meinen, in Analogie zur myeloiden Form, daß auch hier wie dort die ganze Milz en masse als einheitliches Organ gleichzeitig reagiert. Es sei hier kurz erwähnt, daß in der letzten Zeit angenommen wird (Pappenheim-Hirschfeld, Meyer-Heineke, Butterfield), daß die Hyperplasie bei der großzelligen lymphatischen Leukämie (nicht Myeloblastenleukämie!) nicht ausschließlich von den Lymphknötchen, sondern auch von den Marksträngen und der Pulpa ausgehen kann. Auch Nägeli und

sein Schüler Fischer¹⁾ („Markstrangartige Metamorphose der Lymphknötchen, S. 87) sind jetzt derselben Ansicht. Übrigens wollen wir hier nicht näher auf die lymphatische Form eingehen.

Aus alldem ist ersichtlich, wie ungenügend unsere Kenntnisse von den richtigen Beziehungen des „lymphatischen“ und „myeloiden“ Gewebes zueinander sind und wie man anderseits gar nicht genug vorsichtig sein kann, bereits jetzt von „Gesetzmäßigkeit“ zu sprechen. Übrigens scheinen in der letzten Zeit auch Nägeli diese Verhältnisse bekannt geworden zu sein, da man in seinem letzten Artikel²⁾ öfters von Mahnungen um erforderliche Nachuntersuchungen (so z. B. hinsichtlich der fuchsinophilen Granula der Myeloblasten u. a.) liest. Hier meinen wir, daß unsere experimentellen Befunde ein Etwas für die Lösung der aufgeworfenen Streitfragen beigebracht haben, und zwar im Sinne der Einheitlichkeit der angeblich verschiedenartigen Bestandteile sowohl der Milz als der Drüsen; infolgedessen scheinen uns die von Hirschfeld³⁾ und seinerzeit auch von Pappenheim⁴⁾ ausgesprochenen Besorgnisse um eine gewisse Erschütterung des Unitarismus zugunsten der Ehrlichschen Lehre von der prinzipiellen apodiktischen Verschiedenheit des lymphatischen und myeloiden Gewebes wenig begründet, und schließlich glauben wir, auf einige Behauptungen Nägelis (wie: „Ich wüßte keine Tatsache [Verdrängung der sich passiv verhaltenden Lymphknötchen durch die aktiv myeloid wuchernde Pulpa], die mit dieser Kraft für den Unterschied, ja für die Feindschaft zwischen dem myeloiden und lymphatischen Gewebe spricht“ [Blutkrankheiten 1908, S. 135] u. a.) mit derselben Entschiedenheit erwidern zu dürfen, daß die beiden genannten Gewebe nicht verschiedenartige Gebilde (hie Lymphopotenzen, hie Myelopotenzen) darstellen, sondern gleichwertige Teile eines Organs sind, die bei pathologischen Verhältnissen u. a. gleichzeitig demselben Reiz unterliegen und auf ihn reagieren.

Wie sind die „heterotopen Metaplasien“, i. e. die myeloiden Neubildungen in der Milz, Drüsen und Leber bei unseren Versuchen entstanden? Diese Frage ist mit der der „Metastasen“ bei menschlichen Leukämien, perniziösen und schweren Anämien, Infektionskrankheiten und andern pathologischen Zuständen eng verknüpft. Die darüber herrschenden Ansichten kann man in zwei Gruppen einteilen.

Einige Autoren (Ehrlich-Pinkus, Helly, K. Ziegler, Benda, Banti, Ribbert, z. T. Sternberg, z. T. Morawitz-Rehn, W. Schultze u. a.) nehmen an, daß die extramedullären myeloiden Wucherungen echte Metastasen seien, die ihre Existenz einer Einschleppung von Knochenmarkselementen auf dem Blutwege in verschiedene, auch nicht hämatopoetische (Niere, Scheidewand, Haut, Appendix, Septen der Lungenkapillaren, Piagewebe) Organe, ferner Einnistung und weiterer Propagation derselben verdanken.

¹⁾ Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung ... Berlin 1909.

²⁾ Ergebnisse und Probleme der Leukämieforschung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 5, 1910.

³⁾ Fol. haemat. 1908, S. 390.

⁴⁾ Fol. haemat. Bd. 3, S. 467 (Besprechung des oben erwähnten Falles von W. Schultze).

Nach Banti¹⁾ ist die myeloische Leukämie (wie auch die lymphatische) nichts anderes als „eine systematische myeloide Sarkomatose des blut- und lymphopoetischen Apparates“, anderseits die im Blute zirkulierenden pathologischen Elemente „neoplastische Zellen, welche durch Einbruch des myeloiden Gewebes in die Gefäße ins Blut gelangt sind“.

Ribbert²⁾ meint, die myeloische Leukämie wäre „nichts anderes als parasitäre Wucherung aus dem Mark ausgeschalteter Markzellen“, die lymphatische Leukämie „dieselbe Wucherung von ausgeschalteten Stammzellen lymphatischer Organe“.

C. Sternberg³⁾ fand, daß normaliter in der Milz neutrophile Myelozyten persistieren, die als Quelle für das hier neugebildete Myeloidgewebe angenommen werden dürfen. Die extramedullären myeloiden Wucherungen in andern Organen sind echte geschwulstartige Metastasen (s. o.).

Auch H. Lehdorff-E. Zak (a. a. O.) schließen sich in dieser Beziehung an Sternberg an.

Helly (a. a. O.), der die Myeloblasten als „teils durch überstürzte Reifung, teils durch geschädigte Granulationsbildung und atypische Protoplasmagestaltung“ entdifferenzierte anaplastische Granulozyten ansieht, ferner die myeloische Leukämie, i. G. zu Pappenheim, nicht als gemischtzellig, sondern mit Pinkus als rein myelozytär bezeichnet, betrachtet die extramedulläre myeloische Metaplasie als aus einem „benignen“ Tumor des Knochenmarks ausgehende Metastasen.

Die diesbezügliche Meinung K. Zieglers (s. o.). Hier sei nur erwähnt, daß dieser Autor, als Gegner der Ribbert-Bantischen Geschwulsttheorie der Leukämie, seine Myeloblasten (= „Mutterzellen der großen Uninukleären“, „Ersatzzellen des myeloiden Apparates“), die sich von denjenigen Nägelis und Schriddes unterscheiden und Ehrlichs großen Uninukleären gleichen, bei Korrelationszerstörung der normalen Verhältnisse zwischen Knochenmark und Milz, aus dem ersteren in die letztere einschwimmen läßt, wo sie sich weiter zu myeloiden Elementen fortpflanzen.

Nach W. Schultze (a. a. O. S. 269) ist der Milztumor bei myeloider Leukämie sekundärer Natur, durch Einschleppung von Knochenmarksgewebe entstanden; hierbei bezieht er sich auf Pappenheim⁴⁾, der im Jahre 1904 darüber derselben Ansicht war. Übrigens gibt Pappenheim noch im Jahre 1906⁵⁾ zu, daß bei myeloischer Leukämie neben autochthoner Metaplasie „vielleicht noch metastatische Deportation von Markgewebe“ in die Milz eine gewisse Rolle spielt.

Eine andere Reihe Autoren: Pappenheim, Dominici, Hirschfeld, Meyer-Heineke, Nägeli, Schridde, Maximow, Frau Babkin, v. Domarus, A. Herz, Fischer, Fabian u. a. m. halten die extramedullären myeloiden Neubildungen für lokal, autochthon entstanden, für „Pseudometastasen“.

Auch wir schließen uns dieser Gruppe vollständig an, und zwar auf Grund folgender Überlegungen:

1. Wir konnten im Blute bei unseren sämtlichen Versuchen keine Myelozyten und Erythroblasten finden.

¹⁾ Menschliche Zellen als Parasiten. D. med. Wschr. 1907, Nr. 9, S. 329.

²⁾ Über das Vorkommen neutrophiler Myelozyten in der Milz. Verhdlg. d. D. Path. Ges. 1905.

³⁾ Verhdlg. d. D. Path. Ges. 1905. — Aschoff,

⁴⁾ Betrachtungen über Leukämie. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 52, S. 275.

⁵⁾ Fol. haemat. Bd. 3, 1906, S. 445.

2. In den kleineren und größeren Gefäßen selbst innerhalb der Milz, Drüsen und Leber wurden Granulozyten stets vermißt.

3. Es konnte eine gewisse Gesetzmäßigkeit in der Ausbreitung der myeloiden Metaplasie festgestellt werden; die Milz nämlich reagierte in diesem Sinne am allerersten, an zweiter Stelle kamen die Drüsen, und schließlich bei stärkster Toxinwirkung die Leber, dagegen wird diese Regelmäßigkeit bei tumorösen Metastasen nicht beobachtet.

4. Das Knochenmark war in unseren reinen zytotoxischen Versuchen normal, also von einer „kompensierenden“ Funktion anderer hämatopoetischer Organe konnte gar keine Rede gewesen sein, d. h. die Metaplasie muß ohne weiteres als autochthon gebildet anerkannt werden.

Aus der menschlichen Leukämie bzw. Pseudoleukämie kommen noch folgende Momente hinzu:

1. Es wird bei extramedullären myeloiden Wucherungen eine gewisse Gesetzmäßigkeit in dem Vorkommen einzelner Elemente des „Primärtumors“ konstatiert, und zwar kommen Erythroblasten hauptsächlich in der Milz vor, dagegen fehlen sie meistens in den Drüsen, wo sich vorwiegend Myelozyten befinden. Das wäre nicht der Fall, wenn die „leukämischen Pseudometastasen“ echte Metastasen darstellten, wo alle Zellen gleichzeitig in sämtliche Organe verschleppt werden.

2. Versuche von Sacerdotti-Frattin, Maximow, Fälle Aschoff, Rehn, wo bei normalem Knochenmark extramedulläre myeloide Neoplasien gefunden wurden.

3. Fälle Hirschfeld: lymphatische Leukämien mit Vorhandensein von Myeloidgewebe in der Milz und Drüsen.

4. Fall Herz: gleichzeitige Wucherung sowohl myeloiden als lymphadenoiden Gewebes in den Drüsen und Knochenmark.

5. Vorkommen myeloider Wucherungen in Organen, die keine Sinus- und Lakunensysteme (Leber, Niere, Haut, Appendix, Vagina) besitzen, und dabei, i. G. zu den tumorösen Metastasen, keine Funktionsstörungen zeigen.

Es ist also nach alledem unbedingt notwendig, zu schließen, daß die „Metastasen“ sowohl bei unseren Experimenten als auch bei menschlichen Leukämien und ihnen verwandten pathologischen Prozessen autochthon, in loco gebildet, angenommen werden müssen.

Mit der Frage der myeloiden „Pseudometastasen“ steht in engem Zusammenhange die der Herkunft der neoplasiierten heterotopen Knochenmarkselemente. Auch bei der Annahme lokaler Genese können verschiedene Auffassungen vermerkt werden (s. weiter). Da in den folgenden Auseinandersetzungen vielfach von Gebilden, wie Marchands „leukozytoide Zellen“, Saxers „primäre Wanderzellen“ und M. B. Schmidts „Endothelien“ gesprochen wird, so sei uns hier gestattet, ein paar Worte darüber zu verlieren.

Ranvier¹⁾ hat unter „Klasmatozyten“ langgestreckte, ausgezogene, mit Ästchen versehene Zellen beschrieben, die granuliertes, vakuolisirtes Protoplasma und einen rundlichen alveolären Kern besitzen. Vom Zelleib dieser Zellen lösen sich bisweilen kleine Teile ab, die neben den Ausläufern liegen bleiben; daher auch der Name „Klasmatozyt“. Was die Herkunft der Klasmatozyten anbetrifft, so betrachtet sie Ranvier als ausgewanderte, fix gewordene, hyperplasierte Blutleukozyten, die bei entzündlichen Prozessen Eiterkörperchen zu produzieren imstande sind.

Marchand²⁾ deutet die Ranvierschen Klasmatozyten (ruhende Wanderzellen Maximows) als Bindegewebszellen bzw. Adventitialzellen der Gefäße. Die Eigenschaften der letzteren hat Marchand bei Säugetieren mittels durch Einspritzungen von Lycopodium-, Stärkekörnern und Karmin in das Cavum peritoneale hervorgerufener entzündlicher Prozesse studiert. Nach verschiedenen Abständen vom Beginn des Versuches konnte man beobachten, wie die Adventitialzellen zuerst sich allmählich von der Gefäßwand abheben, frei werden und sich in große, verästelte, ungranulierte, mit rundem, eingekerbtem, bisweilen in 3 bis 5 Teile geteiltem bläschenförmigem Kern umwandeln. Die Zahl dieser Elemente wird immer mehr, auch ihre Größe wechselt deutlich, so daß man nach 2 bis 3 Tagen, besonders an der Oberfläche des Netzes in überwiegender Menge größere, protoplasmareiche, kugelige, länglichrunde oder auch spindelige mit sehr ausgesprochenem Phagozytismus versehene Zellen findet. Marchand konnte also feststellen, daß sich aus den Gefäßwandzellen eine Reihe Übergangsformen von großen, verästelten, mitunter mit aufgenommenen Leukozyten Elementen bis zu einfachen kleinen Lymphozyten bildet. (s. Fig. 1—2,). Auch die Vermehrung der Blutleukozyten sollte auf Einwanderung der extravaskulär neugebildeten Zellen zurückgeführt werden, welche letztere Marchand als „leukozytoide Zellen“ bezeichnet und sie von eigentlichen Eiterzellen scharf unterscheidet. Jedoch gibt er zu, daß, „wieweit neben der extravaskulären Entstehung jener Zellen eine Auswanderung intravaskulärer uninukleärer Zellen stattfindet, ist noch genauer festzustellen“ (S. 78).

In einer andern Arbeit³⁾ bei künstlich erzeugten (Einführung von Fremdkörpern, Terpentininjektionen usw.) Entzündungen kommt Marchand zu dem Resultate, daß junge Granulationszellen (rundlich, polyedrisch, länglich, spindelförmig), die auch die Fähigkeit zu wandern besitzen, nicht von den emigrierten Eiterblutzellen, sondern von altem Bindegewebe herrühren, jedoch ist es immer noch möglich, daß auch jene Wanderzellen — die Blutleukozyten — unter gewissen Umständen zu „Bestandteilen des Gewebes werden“. Marchand bezieht sich hier auf Arnold, der annimmt, „daß ein Teil der Wanderzellen mobil gewordene fixe Zellen oder Abkömmlinge solcher seien“.

Ranvier⁴⁾ wendet sich gegen Marchandsche Auffassung seiner Klasmatozyten und betont nochmals, sie wären leukozytoider Natur und zum Teil mit Ehrlichschen Mastzellen identisch.

Auch Neumann-Schreiber⁵⁾ sind dafür, daß die Ranvierschen Klasmatozyten Mastzellen seien, denen die Marchandschen Adventitialzellen nicht entsprechen (auch G. Schwarz, Pappenheim).

Marchand⁶⁾ hat im Jahre 1901 neue Versuche an Kaninchen (Einführung kleiner Fremdkörper) angestellt und ist im allgemeinen zu denselben schon erwähnten Schlüssen gelangt.

¹⁾ Comptes rendus de l'acad. des sciences 1890, 1891.

²⁾ Über die bei Entzündungen in der Peritonäalhöhle auftretenden Zellformen. Verhdlg. d. D. Path. Ges., Düsseldorf 1898, S. 63—81.

³⁾ Marchand: „Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern“ Ziegler's Beiträge Bd. 4 1889.

⁴⁾ Ranvier: Arch. d'anat. mikroskop. 1900.

⁵⁾ Schreiber: „Bemerkung zu Maximow's Aufsatz . . .“ Ztbl. f. allg. Path. Bd. 22 1903.

⁶⁾ Marchand: „Über Klasmatozyten, Mastzellen, . . .“ Verhdlgn. d. D. Path. Ges. 1901.

„Wahrscheinlich gehören dazu (Adventitialzellen) die Mastzellen, Plasmazellen, die lymphoiden Zellen der kleinzelligen Infiltration und andere.“

Recklinghausen (Diskussion) schließt sich an Marchand an. Schreiber dagegen weist darauf hin, Ranvier verzeichnete in seinen Klasmatozyten Granula.

Marchand (Schlußwort) hat ebenfalls Vakuolisierung des Protoplasmas und diffuses körniges Aussehen desselben beobachtet (auch Maximow), aber keine echte isolierte Granulation (auch Maximow).

Nach Maximow sind ebenfalls wie nach Ranvier die Klasmatozyten nicht Bindegewebszellen, sondern leukozytoider Natur und zwar große lymphoide Wanderzellen im Ruhezustand.

Als gemeinsame Stammzelle der roten und weißen Blutzellen rechnet F. Saxer¹⁾, i. G. zu Ranvier (die Roten entstehen nach Ranvier in den „Cellules vasoformatives“) und Ribbert (die Leukozyten stammen von den Endothelien der Lymphwege) eine selbständige, bewegungsfähige, von dem Bindegewebe und Endothelien ganz verschiedene „primäre Wanderzelle“, die sich durch Lagerung in den Bindegewebsspalten, ferner feine granulierten, häufig vakuolisierte Beschaffenheit des Protoplasmas und das Vorhandensein im letzteren „eigentümlicher schwach gefärbter Körperchen“ (Fig. 4, 5,) auszeichnet. Aus dieser Wanderzelle bilden sich beim Embryo zuerst rote und erst in späteren Stadien weiße Zellen. Auch im erwachsenen Organismus produzieren die präexistierenden Wanderzellen sowohl die verschiedenen Leukozyten, die „einheitlicher Natur sind und ineinander übergehen können“, als die Roten und Riesenzellen.

Saxers primäre Wanderzellen sind nach Pappenheim Großlymphozyten (Lymphoidozyten), nach Schridde embryonale Myeloblasten; nach Maximow aber sind sie, wie die Schriddeschen Myeloblasten, histiogene Wanderzellen. Marchands leukozytoide Wanderzellen identifiziert Pappenheim mit den großen lymphoiden Uninukleären (ebenso Sternberg) und leitet sie von perithelialen Klasmatozyten ab.

Die Herkunft seiner Wanderzellen aus Mesenchymzellen war Saxer unbekannt, da seine Untersuchungen sich auf spätere Embryonalstadien bezogen; auch dürfen sie nach Maximow nicht als primär angesehen werden, da sie erst später als die Blutlymphozyten, welche ihrerseits aus den Mesenchymzellen herrühren, auftauchen.

In der embryonalen Leber bilden sich nach M. B. Schmidt²⁾, in Übereinstimmung mit Kölliker und i. G. zu Neumann, außer Roten auch Leukozyten. Die letzteren entstehen durch Karyokinese aus den Kapillarendothelien und proliferieren nachher aus sich selber durch Mitosen. Die Erythrozyten bilden sich aus den Weißen durch Aufnahme von Hb und pflanzen sich durch Mitosen weiter fort. Die Riesenzellen entstehen in der leukämischen Leber, wie beim Embryo, aus den Endothelien.

Auch die embryonale Milz produziert ihre weißen Zellen aus Endothelien; ob aber die leukämische Milz den fötalen Blutbildungsmodus behalten kann, darin ist Schmidt unsicher.

Pappenheim war der Erste, der die Lehre von den Adventitialzellen von Marchand bei entzündlichen Prozessen auf die Hämatologie³⁾ auch auf

¹⁾ Saxer: Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der Roten und weißen Blutkörperchen. Anat. Hefte 1896, 19/20, Bd. 6, S. 413. — Über die Abstammung der roten und weißen Blutkörperchen von „primären Wanderzellen“. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 7, 1896.

²⁾ Schmidt: Über Blutzellenbildung in Leber und Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zieglers Beitr., Bd. 11, 1892.

³⁾ Virch. Arch. Bd. 160, 1900, S. 316 (Saxers primäre Wanderzellen = große Lymphozyten. Marchands leukozytoide Wanderzellen = Ehrlichs Uninukleäre). — Virch. Arch. Bd. 164, 1901: Über das Vorkommen einkerniger Zellen

die leukämischen Wucherungen übertrug. Im Jahre 1901¹⁾ läßt er in einem Kapitel über die Lehre von der lymphämischen Leukämie sowie deren Metastasen (S. 467 ff.) die letzteren, i. e. die neugebildete lymphozytäre Formation nicht hämatogen, sondern aus dem extravaskulären Gewebe entstehen, anderseits sollte der Milztumor bei myeloider Leukämie seine heteroplastischen myelomatösen bzw. metaplastischen Wucherungen der Weiterentwicklung der großen basophilen Lymphozyten zu Granulozyten verdanken.

Im Jahre 1905 kommt Schridde²⁾ bei Besprechung der extramedulären myeloiden Neubildungen in Fällen von angeborener Lymphozythämie und kongenitaler Lues zu dem Schlusse: „Ich glaube vielmehr, daß diese Herde (myeloide) primär außerhalb der Gefäße auftreten, daß also das perivaskuläre Gewebe dem hämatopoetischen System zugerechnet werden muß.“

Ebenfalls spricht G. Schwarz³⁾, der im entzündeten Kaninchennetze den klasmatozytenähnlichen Adventitialzellen Marchands an der Bildung der Lymphome nur eine relativ geringe Rolle zuschreibt (auch Marchand selbst gibt zu, wie wir gesehen haben, daß die Blutleukozyten bei Entzündungen nicht einfach von der Hand gewiesen werden dürfen) die Ansicht aus, daß „den farblosen einkernigen Blutzellen und den betreffenden Gewebszellen eine genetisch einheitliche Stellung zuerkannt werden müßte“.

Die Bedeutung der Adventitialzellen bzw. Perithelzellen bei der Produktion von myeloidem Gewebe an verschiedenen Stellen des Organismus wurde nachher vielfach besonders von Pappenheim, in der letzten Zeit auch von Nägeli, hervorgehoben. Dagegen wurde die oben erwähnte Schmidtsche Theorie von Schridde akzeptiert.

Daß die „primären Wanderzellen“ Saxers dem Typus myeloblastischer Großlymphozyten entsprechen (Pappenheim), scheint uns wahrscheinlich, daß aber die „leukozytoiden Zellen“ Marchands ausschließlich große Lympholeukozyten wären (Pappenheim), ist nicht richtig; verschiedenartige Elemente von Riesenzellenphagozyten bis zu kleinen typischen Lymphozyten wurden von Marchand unter dem erwähnten Namen zusammengeworfen (vgl. oben), ebenso wie später Maximow alle diese Gebilde als Polyblasten zusammenfaßt. Wie sich aus diesen Gewebszellen bei menschlicher myeloider Metaplasie, speziell Leukämie, Granulozyten entwickeln, darüber finden wir in der Literatur meist nur Vermutungen, aber keine Beweise in Form von Abbildungen; deshalb erschienen auch die diesbezüglichen Behauptungen von Pappenheim und Nägeli wenig überzeugend, so daß Maximow und seine Schülerin Frau

1) Wie verhalten sich die Unna'schen Plasmazellen zu Lymphozyten? Virch. Arch. Bd. 166, 1901.

2) Über extravaskuläre Blutbildung bei angeborener Lymphozytämie und kongenitaler Lues. Verhdlg. d. D. Path. Ges. Meran, 1905, S. 220.

3) Studien über im großen Netz des Kaninchens vorkommende Zellformen. Virch. Arch., Bd. 179, 1905, S. 209.

Babkin diesen ganzen Entstehungsmodus ganz direkt einfach als hypothetisch bezeichnen.

Indes hat Pappenheim¹⁾ neuerdings (in Übereinstimmung mit Dominici) eine Tafel (3) abgebildet, die bei der lokalen histiogenen Eosinophilie in der Gefäßumgebung diesen Prozeß der Granulozytenbildung aus Lymphozyten beim Kaninchen darstellt. Die Perithelzellen wandeln sich dabei, nach verschiedenen Modifikationen, zuerst in große Uninukleäre (und nur sehr spärliche Großlymphozyten) um, diese in typische Lymphozyten (nicht umgekehrt — Ferrata, Weidenreich), welche darauf in Lymphozyten mit Myelozytenkern (Fig. 39—41) bzw. kleine lymphoide Myelozyten übergehen. Diese kleinen lymphozytiformen granulopoetischen Mikromyeloblasten werden durch Vermittlung von Mikropromyelozyten, Mikromyelozyten mit trachychromatischem Kern zu multinukleären Leukozyten.

Bevor wir zu dem von uns in der Milz, in Drüsen und Leber beobachteten Entwicklungsmodus der lymphoiden Zellen zu Granulationen übergehen, wäre es am Platze, darauf hinzuweisen, was eigentlich über die Milzstruktur bzw. Milzlymphknötchen vorläufig bekannt ist.

Dominici (a. a. O.) beschreibt in Milzkeimzentren bei Kaninchen außer kleinen Lymphozyten große basophile uninukleäre Zellen, die den Abbildungen nach den Großlymphozyten völlig entsprechen.

Dasselbe wird auch von Kölliker²⁾ festgestellt.

A. Wallgren³⁾ läßt Großlymphozyten aus den lienalen Keimzentren bei Kaninchen zeichnen, die fast völlig denselben in den Drüsen und Knochenmark entsprechen.

Hirschfeld (a. a. O.) ist mit Benda der Meinung, daß sämtliche Pulpazellen möglicherweise aus den Lymphknötchenzellen herrühren.

Frau Babkin (a. a. O.) unterscheidet in den Lymphknötchen kleine, mittelgroße und große Lymphozyten; die letzteren werden als Splenozyten bezeichnet.

K. Ziegler⁴⁾ sieht die großen Keimzentrenzellen „als Zustandbilder vor der Zellteilung“ an. Splenozyten, als besondere Zellart, gibt es nach diesem Autor nicht. Die Lymphknötchen sind „Zellspender“, die Pulpa „Zellaufnehmer“, die Pulpazellen — also nur Lymphozyten und als solche nach dem dualistischen Standpunkt agranulopotent.

Nach Ehrlich („Anämie“) ist die Milz ein lymphoides Organ, das den Lymphdrüsen nahesteht; dagegen läßt er eine Entstehung von uninukleären Leukozyten sowohl aus Knochenmark wie Milzpulpa zu. Hier klappt schon ein Riß in der dualistischen Lehre, denn da Ehrlich die Uninukleären als granuloplastisch auffaßt (ebenso wie Ziegler), sie aber aus der Milz ableitet, wo die Lymphozyten sind, so folgt daraus die Granulopotentz der Lymphozyten.

Nach Foà (a. a. O.) ist die normale Milz überhaupt nicht reich an Zellen, deren Mehrzahl kleine, alte („vecchi), mit spärlichem Protoplasma versehene Lymphozyten sind. Schridde (a. a. O.) findet, i. G. zu Helly, daß „gerade die Milz eines derjenigen menschlichen Organe ist, von denen wir, wenn wir ehrlich sein wollen, sowohl in bezug auf ihre Anatomie wie Physiologie noch herzlich wenig wissen“.

¹⁾ Fol. haemat. Bd. 8, 1909, S. 107, Taf. 3.

²⁾ Handb. d. Gewebelehre d. Menschen Bd. 3, 1902.

³⁾ Zur Kenntnis der lymphoiden Zellen des Kaninchenblutes. Fol. haemat. 1909, Bd. 8.

⁴⁾ D. Arch. f. klin. Med. 1910, Bd. 99, H. 5/6.

Unsere eigene Ansicht über die Milzstruktur haben wir bereits einigermaßen bei unseren histologischen Befunden ausgesprochen. Wir betonen hier, auf Grund unserer Untersuchungen sowohl bei normalen wie pathologischen Kaninchen, noch einmal, daß die beiden Milzbestandteile (die Lymphknötchen und Pulpa) vollkommen gleichartige Gebilde sind, ferner der Pulpazelleninhalt derselbe wie der der Lymphknötchen ist und aus den letzteren herrührt (die in der Pulpa schon vorhandenen Großlymphozyten können selbstverständlich außerdem per Mitosen oder direkte Teilung proliferieren), nur ist er bei Erwachsenen ontogenetisch älter und mehr widerstandsfähig (s. u.). Auch die Versuche Ziegler's sprechen dafür, und zwar reagierten nach der Röntgenmilzzerstörung zuerst die Lymphknötchen, „und von da aus werden die Pulpa und Markstränge bevölkert“. Was die Großlymphozyten der Keimzentren anbetrifft, so sind dieselben völlig wie die der Pulpa. Ihre Zahl in den Keimzentren und der Pulpa ist verschieden und abhängig vom Funktionszustande; bei pathologischen Zuständen besonders groß (Intensität der Noxe; vgl. unsere Versuche). Besondere Splenozyten gibt es daher, nach unserer Meinung, nicht. Auch Nägeli sagt in seiner letzten Arbeit, daß „die beste Schnittfärbung die großen uninukleären Zellen noch nicht sicher darstellen kann“. Wir können infolgedessen keineswegs Pappenheim zustimmen, wenn er „die Milzlymphknötchen-lymphoblasten von den periarteriellen Perithelien (primären Wanderzellen) der Pinselarterien, die Pulpazellen aber von den endothelioiden leukozytoiden Wanderzellen der ursprünglichen embryonalen mesenchymatischen Milzanlage ableitet“¹⁾ und wenn er weiter „die agranulopotenten lymphoiden Leukozyten der lymphatischen Lymphknötchen von den granulopotenten Splenozyten der Pulpa und des Knochenmarks funktionell unterscheidet“. Was sind das für Zellen, diese periarteriellen Perithelien der Pinselarterien, worin besteht der Unterschied zwischen ihnen und den endothelioiden leukozytoiden Wanderzellen der embryonalen mesenchymatischen Milzanlage? Das wissen wir nicht, und es ist wohl kaum möglich, das überhaupt zu beweisen. Bilden sich denn nicht die Pinselarterien ebenfalls aus denselben Mesenchymzellen? Näheres darüber siehe bei Maximow.

Wir kommen jetzt zur Frage der Entstehung der extramedullären myeloiden Wucherungen in unseren Versuchen zurück. Wir konnten niemals, trotzdem unsere Aufmerksamkeit auf diese Seite besonders gelenkt wurde, selbst nur eine Andeutung von Transformation der Adventitialzellen oder Bindegewebszellen überhaupt in der Milz, Drüsen und Leber in lymphoide Elemente wahrnehmen. Die Wandschichten der verschiedenen Gefäße (s. o.) waren vielfach sehr deutlich zu verfolgen, aber keine Spur von Metaplasie sowohl der sogenannten perivaskulären Perithelzellen als der Gefäßendothelien konnte festgestellt werden. Dagegen bekamen wir vortreffliche Bilder (s. Tafel IV) von Übergangsformen

¹⁾ Fol. haemat. 1908, S. 392 Fußnote.

der Großlymphozyten von wechselnder Größe (nicht aber Lympholeukozyten oder kleinen Lymphozyten) zu fertigen multinukleären Granulozyten. Der Großlymphozyt mit seinem bläschenförmigen, amblychromatischen Kern erhielt in dem schmalen basophilen Protoplasma einzelne Granula, die bald rotviolett, bald rein rot tingiert sind (Promyelozyten); die Plasmabasophilie der letzteren verschwindet allmählich, der Zelleib wird rein oxyphil mit Granula ausgefüllt (Myelozyten). Die entstandenen großen Myelozyten proliferieren (Mitosen konnten vielfach nachgewiesen werden), bilden Mikromyelozyten-Tochterzellen, die durch Vermittlung von Mikrometamyelozyten in multinukleäre Granulozyten übergehen. Den von Dominici-Pappenheim beschriebenen Modus der myeloischen Zytoblastik bei lokaler Eosinophilie (Adventitialzelle, — Lympholeukozyt, — kleiner Lymphozyt, — kleiner Lymphopromyelozyt, — Mikromyelozyt, — granulierter multinukleärer Leukozyt) sowie den von Weidenreich in den Lymphknoten des Hundes (kleiner Lymphozyt, — spärlich gekörnte bucht kernige Übergangsform, — multinukleärer Leukozyt) konnten wir nicht beobachten. Auch Maximow ist der Ansicht, daß die myeloide Wucherung in der Milz aus den Lymphozyten herrührt. Die Malpighischen Körper sollen nach diesem Autor bei myeloider Metaplasie der Pulpa intakt bleiben, die Keimzentren aber verschwinden; das ist aber, wie oben ausgeführt ist, gar nicht immer der Fall. Der von uns konstatierte Entwicklungsmodus deckt sich im allgemeinen mit dem von Frau Babkin, E. Meyer-Heineke und zum Teil Hirschfeld (der letztere läßt die Granulozyten in der Milz bald aus den Splenozyten, bald aus Lymphozyten entstehen).

Wie bereits bei unsern Protokollen erwähnt ist, konnten wir in den Lymphknötchen keine echt granulierten Zellen finden, oder richtiger gesagt, es war unmöglich zu entscheiden, ob die an der Lymphknötchenperipherie liegenden Granulozyten den Lymphknötchen selbst oder der Pulpa angehörten. Dominici und Sternberg wollten in den Lymphknötchen selbst Myelozyten gesehen haben. Auch Hirschfeld neigt in der letzten Zeit zu der Annahme, daß die peripherischen Granulozyten möglicherweise zu den Lymphknötchen gerechnet werden dürfen¹⁾. Wir unsererseits können feststellen — und das wird uns jeder zugeben müssen (s. Taf. IV), — daß die Makrolymphozyten in den Keimzentren morphologisch vollständig dieselben sind wie die Großlymphozyten der Pulpa²⁾; die letzteren machen den Weg zu Granulozyten durch; wenn das aber in den Keimzentren nicht geschieht, so erklärt sich dieser Umstand dadurch, daß die betreffenden Elemente („Myeloblasten“, gleichzeitig auch „Lymphoblasten“), obwohl sie myelopotent sind, nicht die nötige Zeit, da sie in die Pulpa gleich übersiedeln und wahrscheinlich auch nicht die passenden Existenzbedingungen haben, um sich weiter in Myelozyten zu entwickeln.

¹⁾ Zusatz bei der Korrektur: Auch R. Hertz hat in seiner auf S. 311 zitierten Arbeit myelozytoide Follikel beschrieben und abgebildet.

²⁾ Derselbe bei R. Hertz l. c.

Also noch einmal: Die Lymphknötchen und Pulpa sind nicht als konträr verschiedenartige Gebilde (lymphopotent und granulopotent), sondern als vollkommen gleichartige Gewebe ein und desselben Organs anzuerkennen. Sie sind daher auch lympho- und granulopotent.

Der Ausgang unserer Überlegungen ist die Grundvorstellung, daß die spezifischen Pulpazellen aus den Lymphknötchen gebildete Zellen sind, mit andern Worten gereifte und gealterte Lymphknötchenzellen. Dann wären die Lymphozyten der Lymphknötchen ein Vorstadium der Pulpalymphozyten, d. i. jugendliche Pulpazellen.

Die Zwischenstadien zwischen Lymphknötchenzellen und Pulpazellen sind dann in der äußeren Peripherie der Lymphknötchen zu erwarten. Hier treten die Lymphknötchenzellen in die Pulpa über, und von dieser intermediären Zone kann man oft nicht mehr sagen: ob sie noch zum Lymphknötchen oder schon zur Pulpa gehört. Die hier bestehende Myelozytenbildung kann ebenfalls zur Pulpa wie zum Lymphknötchen gehören.

Einer besonderen Begutachtung bedürfen bei dieser Auffassung die Keimzentrenzellen, die sogenannten Makrolymphozyten.

Nach Ziegler, Nägeli, Schridde¹⁾ sind diese Zellen keine besonderen spezifischen Differenzierungsstufen wie die Myeloblasten, sondern nur Teilungsstadium der Lymphozyten, Lymphozyten vor der Teilung befindlich, also ein Funktionszustand der Lymphozyten.

Nach Maximow (Fol. haemat. 1909) sind die Großlymphozyten Mutterzellen der kleinen Lymphozyten, welche letztere aber ihrerseits wieder durch Hyperplasie in große Lymphozyten übergehen können (auch Frau Babkin; besonders bei entzündlichen Prozessen in der Milz).

Wir sind auf Grund unserer Befunde mit Pappenheim, Nägeli, Schridde, K. Ziegler und Maximow zu der Annahme geneigt, daß die kleinen Lymphozyten aus den Makrolymphozyten herrühren, doch sind die ersteren allerdings außerdem auch wohl befähigt, sich zu den letzteren wieder auszuwachsen und zurückzubilden (Maximow, Frau Babkin).

Die Makrolymphozyten vermehren und teilen sich in mitotischer Zweiteilung; unter besonderen Verhältnissen aber, wie sie z. B. auch im Granulationsgewebe bestehen, tritt proliferative Vielzellbildung (Nukleation) ein; so entstehen dann die kleinen Lymphozyten.

Was die Großlymphozyten der Pulpa anbetrifft, so wird von den Autoren die Frage diskutiert: ob sie als solche aus den Lymphknötchen in die Pulpa hineingelangen oder ob die kleinen Lymphknötchenlymphozyten (jugendliche Pulpazellen) auf ihrem Wege in die Pulpa zu Großlymphozyten („Splenozyten“) werden (Frau Babkin) oder die Pulpazellen sich unter Umständen zu Großlymphozyten entwickeln können (Pulpazellen im Zustande der Teilungsreife) (Pappenheim).

Diese Frage bedarf noch weiterer Studien.

¹⁾ Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Zbl. f. allg. Path. 1908, Nr. 21, Bd. 19.

Die bereits vorhandenen Großlymphozyten in der Pulpa können selbstredend durch Teilung weiter proliferieren.

Immerhin scheint uns die Kritik N ä g e l i s: „völlig unhaltbar ist die Theorie der Omnipotenz der großen Lymphozyten“, „darüber brauche ich keine Worte mehr zu verlieren“ (Blutkrankheiten S. 135), wenn auch sehr anspruchsvoll, so doch ebenso sehr „unhaltbar“. Wenn wir nun von unserer unitarischen Ansicht aus hiernach die histologische Verschiedenheit der Lymphknötchen und Milzpulpa bei der myeloiden Metaplasie erklären sollen, auf die die Dualisten so großen Wert legen, so ist folgendes zu sagen:

Der architektonische Bau der Milz ist hinsichtlich der Lymphknötchen und Pulpa zellartig einheitlich (die Pulpazellen sind Lymphozyten, Lymphknötchenzellenabkömmlinge), aber in bezug auf die Vaskularisation in den Lymphknötchen und der Pulpa ein verschiedener, und zwar verhält sich diese Vaskularisation hier ähnlich wie in der Leber die Beziehung zwischen Lebervenen und Pfortader.

Wir finden das Lymphknötchen meistens exzentrisch longitudinal durchbohrt von einer Arterie, dagegen ist die gesamte Pulpa transversal kanalisiert durch kavernöse Räume (Sinus) und ein freies Kapillarsystem, dessen intervaskuläres Grundstroma von den Pulpazellen eingenommen wird, die in kontinuierlicher Reihe aus den Lymphknötchen stammen, deren Peripherie sie fortgesetzt in die Pulpa abstößt. Es sind also die Pulpazellen gealterte Lymphknötchenzellen. Nur gealterte und zu großer Form gereifte Lymphozyten sind der myeloiden Metaplasie fähig, die zu jungen, eben entstandenen nodulären Lymphozyten aber nicht.

Die venösen und kapillären Räume enden nun weiter an der Lymphknötchenperipherie bzw. bilden gerade durch ihr Aufhören die Umgrenzung des Lymphknötchens. In der Tat gibt es daher keine selbständige, scharfe Lymphknötchengrenze; das Lymphknötchen hört da auf, wo die Pulparäume an es angrenzen (das wird in der letzten Zeit auch von Frau Babkin betont S. 54).

Es stehen also die periarteriellen Lymphknötchenzellen einerseits und die intervenösen, kapillären Pulpazellen andererseits eo ipso unter verschiedenen Lebens- und Ernährungsbedingungen, und so erklärt sich, warum eine myelozytäre Umwandlung nur im Pulpagebiete statthat, während in der Umgebung der Arterie (Lymphknötchen) bloße proliferative Reize statthaben.

Wie dabei im einzelnen das Wechselspiel zwischen Ursache und Wirkung bzw. histologischem Bau und funktioneller Zellbildung statthat, wollen wir hier bloß hypothetisch andeuten, ohne es weiter auszuführen.

Es genüge, auf diesen architektonischen Unterschied in der normalen Histologie hingewiesen zu haben, durch den sich die pathologische Histologie der myeloiden Umwandlung erklären läßt. Zum Beispiel könnte so die L y m p h - k n ö t c h e n a t r o p h i e bei myeloider Pulpametaplasie erklärt werden nicht

dualistisch durch zentripetale Substitution des Lymphknötchens von der exogenen, primär wuchernden Pulpa aus, sondern umgekehrt durch eine vermehrte *zentrifugale* myeloide Umwandlung der Lymphknötchenperipherie in die Pulpa hinein (welche ihrerseits erst durch diesen vermehrten Zellzuwachs hypertrophiert), ohne entsprechenden lymphozytären Nachwuchs vom Lymphknötchen her.

Umgekehrt bedeutet *einseitige Lymphknötchenhyperthropie* eine vermehrte *zentrifugale* Zellbildung, ohne gleichzeitige myeloide Umwandlung an der Peripherie.

In Übereinstimmung hiermit steht es, daß die Lymphknötchenhyperplasie ohne myeloide Umwandlung stets eine konzentrische ist, daß dagegen dort, wo myeloide periphere Metaplasie statthat, die Lymphknötchen sich nicht konzentrisch an der Peripherie in die Pulpa hinein ausdehnen, sondern mehr zackige Ausläufer und verbreitete Stränge, anastomosierend mit den benachbarten Lymphknötchen, in die Pulpa vortreiben.

Dieses beruht vermutlich darauf, daß auch das venöse und kapilläre Gefäßnetz sich angiomatös und teliektatisch in die hyperplasierten Lymphknötchen hinein ausdehnt, diese von der Peripherie her zerklüftend und zur myeloiden Metaplasie anregend.

Selbstverständlich kann mit der Vergrößerung der Lymphknötchen auch allenthalben in der Pulpa eine Neubildung von Lymphknötchen stattfinden, indem perivaskuläre Pulpazellen unter Zellbildungsreizzustand sich in großlymphozytäre Zellen verwandeln.

Geschieht dieses in der Umgebung eines Arterienastes, so werden diese großlymphozytären Zellen als Keimzentrenzellen proliferieren.

Geschieht es im Bereich des pulpösen Netzsystems, so werden diese Großlymphozyten myeloid metaplasieren und multiple zirkumskripte Herde der myeloiden Metaplasie bilden.

Hiermit widerlegt sich auch der jüngst von Nägeli (Ergebnisse der inneren Med. 1910) erhobene Einwand gegen die unitarische Auffassung der lymphadenoiden Knochenmarksmetaplasie. Es kann sehr wohl eine nicht diffuse, d. i. multiple herdförmige Metaplasie auch vom unitarischen Standpunkt aus erklärt werden, und die unitarische Auffassung muß nicht mit Notwendigkeit annehmen, daß sämtliche Pulpazellen allenthalben und zugleich auf einmal in diffuser Weise myeloid transformieren müssen.

Wenn gleichzeitig bloße Lymphknötchenhyperplasie und myeloide Pulpametahyperplasie bestehen, dann ist anzunehmen, daß die lymphozytäre Bildung, der Nachwuchs und Nachschuß aus den Lymphknötchen in die Pulpa hinein stärker ist als die myeloide Transformation.

Jedenfalls führen wir die Ursache der myeloiden Metaplasie nur in der Pulpa auf die im pulpösen vaskulären Netzwerk herrschenden besonderen Bedingungen zurück, bzw. diese Bedingungen können, wo sie auftreten, nur in einem solchen

Milieu etabliert sein, und daher kommt es auch, daß die Pulpa nur appositionell in der intermediären Zone der Lymphknötchenperipherie wächst.

Das Lymphknötchen besteht nur als solches, d. h. als lymphatisches Organoid, weil es frei von der venösen, kapillären Vaskularisation ist, d. h. weil in seinem periarteriellen Bereich nur jugendliche Zellbildung stattfindet; umgekehrt es kann nicht metaplasieren, weil seine Zellen zu jung sind bzw. die bloße Neubildung jugendlichen Zellmaterials vor der myelozytären Differenzierung prävaliert.

Myeloid metaplasieren können erst ausgereifte, gealterte Zellen, diese aber finden sich erst in der Pulpa im Bereiche des hier langsam strömenden Blutes, frühestens in der Lymphknötchenperipherie.

Vielleicht ist es hier am Platze, als Analogon zu erwähnen, daß Frau Babkin bei ihren Versuchen mit Einführung von Röhrchen in die Milz feststellen konnte, daß sich hier die Lymphozyten der Malpighischen Körperchen „im höchsten Grade langsam“ in Polyblasten umwandeln, während bei Entzündungen in dem Unterhautgewebe dieser Prozeß der Lymphozytenmetaplasie in Polyblasten sehr ausgesprochen ist.

Diese „Verlangsamung“ der Umwandlung erklärt die Autorin dadurch, daß sie annimmt, die Lymphozyten im Lymphknötchen seien „relativ sehr jung und ungenügend reif“, da sie sich hier am Orte ihrer eben stattgehabten Entstehung befinden (S. 45—46).

Wie sollen wir nun den Prozeß der myeloiden Metaplasie der Milz auffassen, mit andern Worten: was geschieht dabei eigentlich in der ganzen Milzstruktur wie verhalten sich die verschiedenen schon vorhandenen und neugebildeten Zellen zueinander? Daß die Makrolymphozyten sich sowohl in den Keimzentren wie die Großlymphozyten in der Pulpa vermehren, und dann allmählich in Granulozyten übergehen, ist aus unserer Beschreibung der von uns beobachteten Milz- bzw. Drüsenhistologie wohl klar, d. h. es kommen hierbei zwei Prozesse vor: 1. Hyperplasie, 2. Metaplasie. Welcher von diesen beiden mehr in den Vordergrund gestellt werden muß, ist nicht zu entscheiden und es ist auch ohne Belang; jedenfalls handelt es sich auch um Metaplasie (Hypermetaplasie, Pappenheim) und nicht nur um reine Hyperplasie, wie das von Nägeli behauptet wird. Die Zahl der kleinen und mehr noch der leukozytoiden Lymphozyten, die in den hyperplastischen Lymphknötchen vermehrt sind, erscheint in dem Pulpagewebe ganz deutlich vermindert zu sein. Wir erklären diese Erscheinung nicht dadurch, daß die betreffenden Zellen auch, wie die Großlymphozyten, metaplasieren, davon konnten wir uns keinen einzigen Augenblick überzeugen, vielmehr werden sie einfach durch das wuchernde Großlymphozyten- und Granulozytengewebe verdrängt, substituiert; auch das Vorhandensein von Makrophagen mit ihrem Zellkerninhalt kann einigermassen als Beweis dafür herangezogen werden.

Schridde¹⁾, der noch im Jahre 1908 mit Sternberg als Entstehungsquelle der myeloiden Milzmetaplasie Myeloblasten und Myelozyten „die von der Embryonalzeit in dem lymphadenoiden Gewebe verharren“, betrachtet (dieselbe Ansicht wird jetzt noch von Sternberg, Lehdorff-Zack vertreten), kommt aber schon in demselben Jahre²⁾ zu einer diesbezüglichen, prinzipiell ganz anderen Anschauung: „Die früher von mir verteidigte Anschauung, daß in betreffenden Organen myeloide Zellen vorhanden seien, aus denen es (myeloisches Gewebe) entsteht, ist wohl als Irrtum aufzufassen, sie ist sicher zu weit gegangen“ (S. 873), und läßt das neoplasierte Myeloidgewebe mit M. B. Schmidt durch Heteroplasie aus bereits differenzierten Gefäßendothelien oder durch „indirekte Metaplasie“ bzw. aus zu embryonalen Wandzellen zurückentdifferenzierten Endothelien entstehen. In bezug auf das Vorkommen myeloider Elemente in Lymphknoten ist Schridde schon im Jahre 1906³⁾ der Meinung: „sie haben in dem perivaskulären Gewebe ihre Bildungsstätte“.

Daß im postfötalen Leben der embryonalen Blutbildung identische Prozesse in den verschiedenen Organen, auch in nicht hämatopoetischen, vorkommen können, ist für Schridde wie auch für mehrere andere Autoren (M. B. Schmidt, Pappenheim, Hirschfeld, Askanazy, Swart⁴⁾, Meyer-Heineke, Lobenhoffer, Nägeli u. a. (i. G. zu K. Ziegler) feststehende Tatsache. Das neugebildete myeloide Gewebe nimmt nach Schridde in solchen Fällen seinen Ausgang aus Gefäßwandzellen, genau so wie es bei Embryonen vorkommt. Dagegen sollen sich die Lymphozyten embryonal „um schon vorher angelegte Lymphräume“ (aus welchen Zellen, bleibt unentschieden) bilden, bei der lymphatischen Leukämie aber im Knochenmark aus Gefäßendothelien, was übrigens von Nägeli bestritten wird, da im Knochenmark Lymphgefäße bis jetzt noch nicht nachgewiesen sind. Außerdem gibt Schridde zu, daß den leukozytoiden Adventitialzellen Marchands sowohl im embryonalen Zustande, wie bei Leukämie, „eine gewisse Bedeutung“ zukommt. Nach Nägeli⁵⁾ sollen aber sogar Marchands Zellen stets, unter allen Umständen, die einzige Quelle sämtlicher Blutzellen darstellen.

Wir sehen also, daß Nägeli und Schridde denselben Entstehungsmodus (der erste Adventitialzellen, der zweite mehr die Endothelien) für das myeloische und lymphadenoide System annehmen; die zeitliche Reihenfolge, wie diese beiden Gewebe embryonal erscheinen, kommt nicht für unsere Ausführungen in Betracht.

Lobenhoffer⁶⁾ ist mit M. B. Schmidt und Schridde hinsichtlich der Erythropoese in der Leber derselben Anschauung, und zwar entstehen die Roten 1. in den Leberkapillaren, 2. außerhalb der letzteren, 3. im periportal Gewebe aus Gefäßendothelien.

Maximow⁷⁾ gelangt auf Grund eigener, sorgfältig durchgeführter embryologischer

¹⁾ Über die Histogenese der myeloiden Leukämie. Münch. med. Wschr. 1908, Nr. 20.

²⁾ Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Ztbl. f. allg. Path. 1908, Nr. 21, Bd. 19.

³⁾ Studien über die farblosen Zellen des menschlichen Blutes. Münch. med. Wschr. 1906, Nr. 4, S. 160.

⁴⁾ Vier Fälle von pathologischer Blutneubildung. Virch. Arch. Bd. 182, 1905.

⁵⁾ Beiträge zur Embryologie der blutbildenden Organe. Verhdlgn. d. Kongr. f. inn. Med., 1906.

⁶⁾ Über extravaskuläre Erythropoese in der Leber unter pathologischen und normalen Verhältnissen. Zieglers Beitr. Bd. 43, 1908.

⁷⁾ Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 73, 1909. — Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. Fol. haemat. 1907, Nr. 5, S. 611. — Über embryonale Entwicklung. Verhdlgn. d. Anat. Ges. zu Berlin, 1908, S. 65. — Über embryonale Blutbildung. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 20, 1909.

Studien bei Säugetieren zu dem Schlusse, daß die Blutinseln, primitiven farblosen Blutzellen in Area vasculosa (Dottersack), ferner die Blutzellen in der Leber, Knochenmark, Thymus, Lymphknoten, Milz, ebenfalls die Gefäßwandendothelien und die fixen Fibroblasten, mutatis mutandis schließlich von den Mesenchymzellen herstammen, zweitens daß die Myeloblasten und Lymphoblasten, die voneinander histologisch gar nicht zu unterscheiden sind, aus derselben Zellart, und zwar ubiquitären, indifferenten, mesenchymatischen Wanderzellen herrühren.

(Der Hauptunterschied in dieser Beziehung zwischen Schridde und Maximow besteht darin, daß nach Schridde in der Dottersackwand primär leere Gefäße mit Endothelien ausgekleidet entstehen und sich erst sekundär aus den letzteren Blutzellen bilden; nach Maximow (und Dantschakoff) stellen die Blutinseln [bzw. Häufen von Mesenchymzellen] die gleichzeitige Bildungsquelle sowohl für die Gefäßwandendothelien als auch primitiven Blutzellen.)

Hinsichtlich der extramedullären myeloiden Metaplasie äußert sich Maximow folgendermaßen: „sie entsteht auf Kosten der ja überall vorhandenen Lymphozyten des zirkulierenden Blutes oder der ihnen vollständig gleichwertigen Lymphozyten des Bindegewebes und des adenoiden Gewebes“ (Fol. haemat. 1909). Andererseits aber bildet sich nach diesem Autor (s. o. Zieglers Beitr. 1907) das heterotope Myeloidgewebe in der Niere, nach Unterbindung der großen renalen Gefäße, aus den Blutlymphozyten, die bereits intravaskulär zu Granulozyten übergehen, nachher durch die aufgelockerte Gefäßwand emigrieren oder zuerst auswandern, um in der Gefäßumgebung die Entwicklungsstadien zu Myelozyten und Leukozyten durchzumachen. Hierbei wird nachdrücklich betont, daß bei Erwachsenen der embryonale Blutbildungsmodus aus Bindegewebe nie vorkommt, da das letztere seine diesbezügliche embryonale Funktion für immer verloren hat.

Beim Vergleich der erwähnten Ansichten der Dualisten (Schridde, besonders Nägeli) mit derjenigen des Monisten Maximow sehen wir, daß die ersteren in bezug auf die allgemeine (embryonale und postfötale) Blutbildung konsequent, aber andererseits doch im gewissen Sinne Monisten sind (generelle Mutterzelle ist die Adventitialzelle bzw. Endothelzelle), dagegen der Monist Maximow in der Lymphozytenfrage Dualist wird (embryonale Stammzelle ist die indifferente Bindegewebszelle, postfötale aber eine einigermaßen differenzierte lymphoide Zelle) durch die Annahme des verschiedenen embryologischen und postembryonalen Blutbildungsmodus.

Welche von diesen beiden Richtungen hat recht? Zur Beantwortung dieser Frage wenden wir uns an unseren Leberbefund beim Versuch Myelotoxin + Pneumonie. Wie aus der oben ausgeführten Schilderung ersichtlich ist, konnte sehr deutlich myeloides Gewebe intraazinös (intra- und extrakapillär) und interazinös (extrakapillär) nachgewiesen werden; in den großen Gefäßen selbst aber (periportal und Vena centralis der Lobuli) fanden sich niemals typische Lymphozyten, Großlymphozyten und Granulozyten. Der von Maximow für die Niere angenommene Bildungsmodus muß also ohne weiteres ausgeschlossen werden. Es bleiben noch zur Erklärung des entstandenen Myeloidgewebes zwei Möglichkeiten übrig, und zwar die Gefäßendothelien und Bindegewebszellen bzw. Marchands Adventitialzellen. Der Zwischenraum zwischen den intraazinösen Kapillarwänden und entsprechenden Leberzellenbalken wies öfters sehr deutlich ein zartes, bindegewebiges Retikulum auf, auch kamen die Gefäßwandendothelien mit ihren Kernen schön zum Vorschein, jedoch konnten wir nicht, obwohl wir darauf besonders aufmerksam waren,

irgend welche Andeutung vom Übergehen der Bindegewebszellen oder Endothelien zu lymphoiden Elementen beobachten. Ebenfalls war das der Fall im periportal Gewebe. Welche Zellen sind aber nach alledem die Stammzellen des neugebildeten Myeloidgewebes in der Leber? Wir können diese Frage einigermaßen nur per exclusionem beantworten. Daß der Blutweg in unserem Falle zweifellos nicht in Betracht kommt, haben wir schon gesagt. Von den anderen zwei Möglichkeiten neigen wir mehr — in Analogie zur embryonalen Blutbildung — zu der Annahme, daß das neoplasierte Myeloidgewebe seinen Ausgangspunkt im Bindegewebe, eventuell in Marchands Adventitialzellen hat. Einen direkten Beweis dafür, wie erwähnt, besitzen wir aber nicht. Auch das neoplasierte, hyperplastische Myeloidgewebe im Knochenmark im Falle Myelotoxin + Pneumonie muß als aus Großlymphozyten, die hier vollständig dieselben sind, wie in Milz und Drüsen, entstanden angesehen werden. Daß die kleinen typischen Lymphozyten (= Mikromyeloblasten der Dualisten), welche hier zerstreut sind, durch Metaplasie an der myeloiden Umwandlung des Knochenmarks auch mitbeteiligt waren, konnten wir nicht feststellen (vgl. Milz, Drüsen). Ebenfalls vermißten wir hier jede Andeutung von leukoplastischer Funktion im Bindegewebe. Also: nescimus!

Wie bekannt, wurde in der letzten Zeit vielfach die Ätiologie der menschlichen Leukämien bzw. Pseudoleukämien diskutiert.

Schon im Jahre 1904 faßte Benda¹⁾ die Pseudoleukämie „als ein sich den malignen Neubildungen näherndes Granulom“ auf, welches durch modifizierte oder abgeschwächte Toxine verschiedener Infektionsträger hervorgerufen wird“.

Auch Pappenheim²⁾ hat besonders bei seinen ausführlichen Besprechungen der Beziehungen zwischen generalisierten Primärerkrankungen des hämatopoetischen Apparates (hyperplastische maligne Leukämien, Granulomatose, Lymphosarkomatose) zueinander und anderseits den pathologischen Zuständen des letzteren bei verschiedenen Infektionskrankheiten, auf die infektiös-toxische Natur der Leukämie hingewiesen. Neuerdings nimmt dieser Autor an, daß die malignen leukämischen Hyperplasien und sarkoiden Affektionen auf derselben ätiologischen Grundlage basieren.

Ziegler-Jochmann (a. a. O.) geben zu, daß zwischen bakterieller Infektion und Leukämien, sowohl akuter als auch chronischer, „eine gewisse Beziehung besteht“, insofern als unter einer Infektionseinwirkung „bestimmte Organveränderungen den Boden schaffen, auf dem sich eine myeloide Leukämie entwickeln kann“.

Banti (a. a. O.) und A. Herz (a. a. O.) stellen die Leukämie in Zusammenhang mit bakterieller Infektion.

Erb jun.³⁾ und H. Eppenstein⁴⁾ halten die Infektion bei Leukämien für sekundär.

Nach K. Ziegler (a. a. O.) „ist der Begriff myeloide Leukämie ein rein histogenetischer, es dürfte vergeblich sein, ihn ätiologisch einheitlich zu definieren“.

¹⁾ Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. Verhdlgn. d. D. Path. Ges., 1904.

²⁾ Fol. haemat. 1908, Bd. 6, S. 247—275. — Fol. haemat. 1910, Bd. 10, Teil 2.

³⁾ Septische Erkrankungen und akute Leukämie. D. med. Wschr. 1907, Nr. 21, S. 833.

⁴⁾ Akute Leukämie und Streptokokkensepsis. D. med. Wschr. 1907, Nr. 48, S. 1984.

Auch N ä g e l i neigt zur Ansicht, daß septische Infektionen, die bei Leukämien sehr oft beobachtet werden, sekundärer Natur sind.

Die Frage der Ätiologie der menschlichen Leukämie — Pseudoleukämie — ist, wie wir sehen, noch gar nicht gelöst. Es existieren nur Vermutungen, die mehr oder weniger wahrscheinlich erscheinen.

Können vielleicht die bisher ausgeführten experimentellen Studien etwas für diese Entscheidung herbeischaffen?

Myeloide Metaplasien nach Einverleibung von Blutgiften und nach vorangegangenen Anämien kommen hier für uns nicht in Betracht.

Die Untersuchungen von E l l e r m a n n - B a n g (a. a. O.) und H i r s c h f e l d - J a k o b y (a. a. O.) lassen daran denken, daß ein zellfreies organisirtes Virus bei Hühnern echte Leukämien hervorzurufen imstande sind.

Auch die Experimente von D o m i n i c i mit Injektionen von Typhuskulturen bei Kaninchen zeigten, daß Bakterien bzw. ihre Toxine, wenn auch keine echte Leukämie, so doch leukämieidentische histologische Erscheinungen in dem hämatopoetischen Apparat erzeugen können.

Besonders seien die Versuche mit Zytotoxinen von F l e x n e r , B u n t i n g , V o l t m a n n und F o à hervorgehoben, da sie ihrer Wirkung nach mit derjenigen des Staphylotoxins und Pyozyaneustoxins verglichen werden (Leukozidin der Staphylokokken, M. N e i s s e r und F. W e c h s b e r g). Aber nur die Versuche V o l t m a n n s konnten einigermaßen leukämisch-histologische Organveränderungen zustande bringen.

In dieser Beziehung sind wohl unsere eigenen Versuche als besonders interessant zu vermerken, da sie 1. so zu sagen „pseudoleukämische“ Erscheinungen in dem hämatopoetischen Apparat zeigten, 2. zeigten, was bis jetzt nie in so prägnanter Weise geschah, daß dieselbe Noxe gleichzeitig sowohl die Lymphknötchen wie das Pulpagewebe hat beeinflussen können, und zwar waren die ersteren nur stark hyperplasiert, das zweite myeloid metaplasiiert.

Wäre es vielleicht gestattet, jedenfalls mit aller gebotenen Reserve unsere experimentellen Befunde mit den menschlichen Pseudoleukämien bzw. Leukämien (= Pseudoleukämie + leukämische Blutbeschaffenheit) zu analogisieren, so müßten wir annehmen, daß auch die letzteren durch ein zytotoxinidentisches, zellfreies, d. i. bakterientoxinähnliches Virus hervorgerufen werden. Immerhin halten wir für belangreich, unsere Versuche weiter fortzusetzen; möglicherweise gelingt es auch, auf diese Weise echte Leukämien, d. h. entsprechende Organveränderungen mit leukämischem Blutbefunde zu erzeugen.

Wir sehen also, daß nicht nur histologisch sorgfältige Untersuchungen am menschlichen Material, sondern auch experimentelle Studien unsere Kenntnisse in der Leukämie-Pseudoleukämiefrage erheblich bereichern können.

Wir können unsere Ergebnisse folgendermaßen kurz zusammenfassen:

1. Die von uns erzeugten Zytotoxine — Myelotoxin und Splenotoxin — sind in ihrer Wirkung auf die blutbildenden Organe qualitativ und quantitativ gleichartig.
2. Wie die Blutgifte rufen auch die Zytotoxine extramedulläre myeloide Metaplasien hervor.
3. Die spezifische Reaktion des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates unter dem Einflusse der Zytotoxine steht höchst wahrscheinlich in direkter Proportionalität mit der Intensität der letzteren.
4. Von den blutbereitenden Organen reagiert bei Zytotoxinwirkung wie auch Blutgiftanämien und menschlichen myeloischen Leukämien zuerst die Milz, daraufhin die Lymphknoten und erst bei stärkster bzw. komplizierter Intoxikation die Leber.
5. Die Zytotoxine erzeugen gleichzeitig sowohl in der Milz wie in Drüsen Hyperplasie der Lymphknötchen und myeloide Metaplasie der Pulpa bzw. des internodulären Gewebes; dasselbe findet man mitunter, wenn auch in weniger ausgesprochener Weise, bei akuten menschlichen myeloischen Leukämien und sogenannten Mischleukämien.

Bei starker Wirkung der Noxe (Myelotoxin + Pneumotoxin) und meist bei allen chronischen myeloiden Leukämien erscheinen die Lymphknötchen verkleinert, ohne Keimzentren, oder atrophiert. Dieser Umstand ist aber nicht dadurch zu erklären, daß die Lymphknötchen, als ausschließlich lymphopotentes Gewebe, einfach passiv durch das andersartige wuchernde myelopotente Pulpagewebe erdrückt und substituiert werden, sondern die ersteren sowohl wie das zweite antworten, als vollkommen gleichwertige Milz-Drüsenteile, gleichzeitig auf denselben Reiz mit Hyperplasie bzw. myeloider Metaplasie.

Die endliche Verkleinerung der Malpighischen Körper ist höchstwahrscheinlich nur als Ausdruck der größeren Labilität (jugendliche Zellbildung) im Vergleich mit dem internodulären Gewebe aufzufassen, die sich darin manifestiert, daß sie ihre hyperplastische Funktion bei übermäßigem Reiz einstellen. Vielleicht entsteht anderseits diese Verkleinerung dadurch, daß sich die Peripherie der Lymphknötchen progressiv in neugebildetes Pulpagewebe aktiv autoparenchymatös metaplasiiert, so daß nur mehr kleine Reste nicht metaplasierter Lymphknötchen restieren.

Dasselbe gilt im einzelnen auch für die Keimzentrenzellen und Pulpazellen; die ersteren sind neugeborene Elemente, die an ihrem Entstehungsort nur kurz verweilen, deshalb sich in reife Granulozyten nicht verwandeln und gleich nach der Pulpa hin verschoben werden, wo sie, gereift, mehr widerstandsfähig werden und sich weiter zu granulierten Leukozyten, unter neuen Existenzbedingungen, entwickeln können.

6. Die „Pseudometastasen“ bei Zytotoxineinverleibung wie auch bei Blutgiftanämien und menschlicher myeloider Leukämie sind als lokal entstanden zu betrachten.

7. Das neugebildete Myeloidgewebe in der Milz und Drüsen entsteht direkt aus den besonders bei pathologischen Verhältnissen hier in großer Zahl vorhandenen Großlymphozyten. Da sich die letzteren u. n. U. zu Myeloidgewebe nicht weiter fortbilden, dagegen aber bei unseren Versuchen neoplastisch Knochenmarkselemente bilden und dabei auch hyperplasieren, so bezeichnen wir diesen Prozeß nicht einfach als Hyperplasie, sondern auch als Metaplasie (mit P a p p e n h e i m als Hypermetaplasie). Ob pathologischerweise bei Erwachsenen M a r c h a n d s Adventitialzellen oder die Gefäßwandendothelien bei der myeloiden Metaplasie mitbeteiligt sind, konnte nicht festgestellt werden.

8. Auch das neoplasiierte myeloide Gewebe in der Leber ist lokal autochthon entstanden. Was den Ursprung dieses Gewebes anbetrifft, müssen wir per exclusionem annehmen, daß denselben höchst wahrscheinlich das Bindegewebe bzw. die M a r c h a n d s c h e n Adventitialzellen bilden.

9. Das Knochenmark zeigte nur bei komplizierter Noxe (Myelotoxin + Pneumotoxin) hyperplastisches, sowohl erythroblastisches als leukoblastisches, Gewebe.

10. Das Fettmark wies zum Teil zerstreute, zum Teil gruppenweise typische kleine Lymphozyten auf, die keineswegs morphologisch von gewöhnlichen lienalen oder lymphatischen Lymphozyten zu unterscheiden sind.

11. In unseren Versuchen konnten Zytotoxine bzw. bakterientoxinähnliche Substanzen myeloide Metaplasie hervorrufen. Vielleicht darf man auch für die menschlichen Pseudoleukämien bzw. Leukämien, auf Grund identischer extramedullärer myeloischer Befunde, als Ursache dieser Krankheiten zytotoxinähnliche Stoffe annehmen.

Die experimentellen Untersuchungen wurden angestellt an der II. medizinischen Universitätsklinik des Herrn Prof. F. M ü l l e r zu München auf Veranlassung des Herrn Prof. E r i c h M e y e r. Die Arbeit wurde abgeschlossen im Laboratorium des Herrn Dr. A. P a p p e n h e i m am Krebsinstitut der Kgl. Charité zu Berlin.

Erklärung der Figuren auf Tafel IV.

- Fig. 1. Myelotoxin II. Kleine Vergrößerung (Obj. 3. Okul. 3. Leitz. Färbung May) Giemsa (s. Text). Milzschnitt. Sehr starke Lymphknötchenhyperplasie und Lymphknötchenvermehrung. Confluierende Lymphknötchen. Viele neugebildete Lymphknötchen in der Pulpa zerstreut. Sehr ausgebildete Ausläufer. Milzpulpa reduziert und myeloid „entartet“.
- Fig. 2. Myelotoxin II. Leitz Oelimmersion. Färbung dieselbe. Fettknochenmark. Sehr schön ausgesprochen die Entwicklungsreihe von Großlymphozyt bis zu den granulierten polynukleären Leukozyten. (Promyelozyt, Myelozyt, Metamyelozyt. Typische kleine und größere Lymphozyten, Erythroblasten. Sehr gut gefärbter Megakaryozyt (mit „neutrophiler“ Körnelung).

- Fig. 3. Splerotoxin. Milzschnitt. Oelimmersion. Färbung dieselbe. Sehr schöne Großlymphozyten, neutrophile Promyelozyten und Myelozyten.
- Fig. 4. Myelotoxin II. Lymphknotenschnitt. Oelimmersion. Färbung dieselbe. Typische Großlymphozyten im Keimzentrum und internodulären Gewebe des Lymphknotens. Keine myeloide Metaplasie.

XIX.

Über eine eigenartige maligne Leberhyperplasie (Regenerationshyperplasie?).

(Aus dem Pathologischen Institute der Universität zu Kasan (Rußland).)

Von

Prof. Th. Tschistowitsch.

(Hierzu 5 Textfiguren.)

Die im folgenden beschriebene Leberveränderung kam mir bei einer Sektion zufällig zur Beobachtung. Da sie ganz eigenartig, keiner der bisher festgestellten Leberaffektionen ähnlich ist, verdient sie eine eingehende Beschreibung.

Es handelte sich um einen 21 jährigen Bauer aus dem Gouvernement Kasan (für die Angaben der Krankengeschichte bin ich Herrn Prof. Sassetzky zu Danke verpflichtet), der am 5. Oktober ins Bezirkskrankenhaus zu Kasan aufgenommen wurde; er klagte über hartnäckige Durchfälle, die seit 3 Jahren fort dauerten, doch niemals Blut enthielten; früher traten noch vor der Defäkation kolikartige Schmerzen auf. Vor 2 Jahren hatte der Kranke einen Tumor in der linken Unterleibsgegend wahrgenommen, der immer größer wurde, doch niemals Schmerzen verursacht hatte. Daneben bildete sich eine Bauchschwellung. Bald fing der Kranke an, beim Husten schleimigen Auswurf zu entleeren und beim Gehen Atemnot zu empfinden. Er behauptet, weder Syphilis noch andere Erkrankungen gehabt und sich stets eines guten Appetites erfreut zu haben, nur im Kindesalter hätte er an irgendeinem kariösen Prozeß an den Rippen gelitten. Während der letzten 2 Jahre hätte er viel Alkohol zu sich genommen.

Status praesens. Bei der Untersuchung des Kranken fallen sofort alte, mit der rechten 7. Rippe verwachsene Narben in die Augen. Rauhes Atemgeräusch und feuchtes Rasseln beiderseits unter der Skapula. Die Zirkulationsorgane ohne Veränderungen. Bauch sehr aufgetrieben, es wird mäßiger Aszites und ein Tumor konstatiert, der links vom linken Rippenbogen abwärts und nach rechts bis auf 10 cm hervorragt. Sein innerer Rand liegt an der L. mamill. und trägt eine Inzisur, sein äußerer an der L. axill. media. Die Konsistenz des Tumors erinnert an die Milz, die Oberfläche ist glatt; der Tumor ist etwas verschiebbar, auch beim Atmen; vor ihm wird durch Aufblasen eine Darmschlinge konstatiert. Die Bauchvenen sind dilatiert, Musculi recti auseinandergerückt. Die Leber ist nicht vergrößert. Urin ohne Besonderheiten. Die Zahl der roten Blutkörperchen beträgt 4 100 000, der weißen 6200, Hämoglobingehalt 82%. Die Temperatur war beständig normal.

Nachdem der Husten beseitigt war, brachte man den Kranken am 22. Oktober in die chirurgische Abteilung, um den Verdacht auf Milztumor oder Milzechinokokkus durch Probelaaparotomie klazulegen. Bei der letzteren (26. Oktober) erwies sich der Tumor als eine stark vergrößerte Milz, von fibrösen Auflagerungen umgeben und mit dem Colon transversum fest verwachsen. Die Milz wurde entfernt, die Bauchwunde tamponiert und zum Teil zugenäht. Puls nach der Operation



Fig. 7.

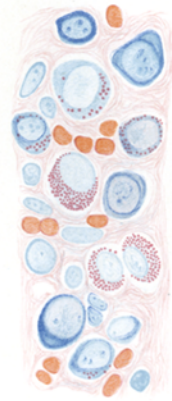


Fig. 3.

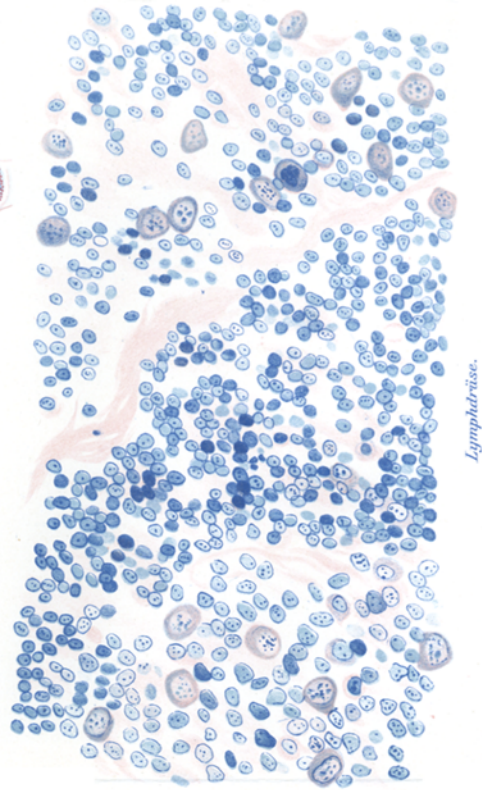


Fig. 4.