

## XXV.

# Über die physiologische und pathologische Blutregeneration in der Leber.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Genf.)

Von

Prof. M. Askanazy.

(Hierzu Taf. VII.)

Bei den nach wie vor bestehenden Erörterungen und Zweifeln über die Herkunft und gegenseitigen genetischen Beziehungen der Blutzellen richtet sich der Blick gern auf die Leber als das Organ, welches in seiner ursprünglichen und seiner definitiven Architektur post partum keine Elemente besitzt, die mit Blutzellen und ihren Stammzellen verwechselt werden könnten. Daß sich Blutzellen in der Leber neubilden können, wird trotzdem allseitig anerkannt. In den folgenden Ausführungen halte ich mich an meine eigenen Beobachtungen am menschlichen Material, weil, wie ich schon in meinem Referate in Breslau (1904)<sup>1)</sup> ausführte, morphologische Verschiedenheiten im hämatopoetischen System zwischen den verschiedenen Wirbeltieren bestehen und Studien am menschlichen Objekt die Entscheidung treffen müssen. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, daß die Blutbildungsvorgänge im gleichen Organ bei Menschen und Säugetieren verschieden verlaufen müssen.

## I.

Daß sich Blutzellen unter physiologischen Verhältnissen in der Leber des menschlichen Embryos bilden und die fötale Leber für eine geraume Zeit des intrauterinen Lebens das hämatopoetische Organ par excellence darstellt, ist seit mehr als einem Menschenalter festgestellt, namentlich dank den Untersuchungen von Kölliker und besonders von E. Neumann<sup>2)</sup>). Dieser Schluß ergibt sich mit Sicherheit aus drei von letztgenanntem Forscher zuerst erkannten Tatsachen: einmal aus dem größeren Reichtum des Lebersafts und Lebervenenbluts an Erythroblasten<sup>3)</sup> im Vergleiche zum Blute des Herzens und der übrigen Gefäße, ein Unterschied, der sich von früher Embryonalzeit<sup>4)</sup> bis zu Früchten von 9 Monaten zeigte; ferner aus den Erscheinungen der vom Knochenmark her bekannten Karyorrhexis als Beweis für die Ausreifung der Erythroblasten zu Ery-

<sup>1)</sup> Münch. med. Wschr. 1904 Nr. 44 u. 45.

<sup>2)</sup> Arch. f. Heilk. Bd. 15, 1874.

<sup>3)</sup> Es sei bemerkt, daß ich die heute üblichen Termini für die objektiv beschreibenden Namen der älteren Darstellung wähle, wodurch die Tatsachen nicht verschoben werden.

<sup>4)</sup> Bei den jungen Embryonen (1., Anfang des 2. Monats) sind bekanntlich alle Blutzellen kernhaltig.

throzyten in der Leber und endlich aus dem besonderen histologischen Verhalten der fötalen Leber, aus dem von Neumann auf eine mit der Gefäßneubildung vergesellschaftete Blutzellneubildung geschlossen wurde. Es blieb den späteren Untersuchern nur die Aufgabe, diese Daten zu bestätigen (wenn auch die Diskussion über den Entkernungsmodus der roten Blutkörper fortläuft) und die Histogenese des hämatopoetischen Prozesses, ganz besonders die erste Herkunft der Blutelemente an dieser Stätte aufzuklären. Nachdem die Frage längere Zeit ziemlich geruht hat, ist sie in den letzten Jahren von neuem eifriger aufgenommen worden. Die aus diesen Studien herstammenden Ansichten sind noch recht heterogen und lassen sich in folgende Gruppen teilen:

Eine Reihe von Autoren glaubt auf Grund von Beobachtungen an dem leicht zu gewinnenden und frisch zu konservierenden Tiermaterial, daß sich früh eine Spezifität des Blutgewebes einstellt, indem sich direkt aus dem Mesenchym oder den unmittelbar aus ihm hervorgehenden Elementen der Gefäßwände bewegliche Zellen differenzieren, die, wie das in meinem Referat ausgedrückt wurde, eine Art Nomadenleben im Körper führen, um sich an bestimmten Körperstellen anzusiedeln und als einzige Matrix des blutbildenden Parenchyms fortzubestehen. Säger<sup>1)</sup>, der als ausgezeichneter Vertreter dieser Anschauung gelten darf und diese Stammzellen der ferneren Blutelemente „primäre Wanderzellen“ nannte, ließ allerdings noch längere Zeit im Fötalleben an den verschiedensten Orten im Bindegewebe Blutproduktion zu. Uns interessiert hier allein die Tatsache, daß er die ersten Blutzellen bei der Begründung der Hämatopoese in der Leber aus der Blutbahn und dem Mesenchym in die Leberanlage hineinwandern läßt, wo sie Blutinseln schaffen, die farblose, rote Blutkörper und Megakaryozyten erzeugen. Auch van der Stricht<sup>2)</sup> und Kostanecki<sup>3)</sup> leiteten die Blutbildung in der Leber von Erythroblasten ab, die mit dem Blutstrom eingeschwemmt sind.

Etwas verschieden von dieser Auffassung ist die, welche Maximoff<sup>4)</sup> auf Grund neuerer eingehender Studien an tierischen Objekten vertritt. Nachdem er zuerst betont, daß ganz im Beginn der fötalen Hämatogenese in der Area vasculosa nicht hämoglobinhaltige, sondern farblose, primitive Blutzellen erzeugt werden und sich dann von vornherein farblose Blutelemente, Lymphozyten neben den Erythroblasten allerorts differenzieren, ja die dauernden, definitiven, roten Blutkörperchen von Lymphozyten abstammen sollen, behauptet er für die Leber die Hämatopoese aus Mesenchymzellen und lymphozytären Wanderzellen. Die entodermalen Zellen der sich bildenden Leber wachsen in Form verzweigter Stränge in das Mesenchym des Septum transversum; zwischen dem Endothel der Blutgefäße und den Leberzellen blieben dann Mesenchym- und Wanderzellen liegen, welche die Quelle der verschiedenen Blutzellarten darstellen. Daneben erzeugten die Blutzellen in den Leberkapillaren intravaskuläre Blutbildungsherde. „Die extravaskuläre Blutbildung auf Kosten lokal entstehender Lymphozyten und die intravaskuläre auf Kosten eingeschwemmter und lokaler sind sicherlich zuerst voneinander unabhängige Erscheinungen“. Später sind sie nicht mehr deutlich auseinanderzuhalten. — Wenn wir von der Herleitung der ersten Blutzellen in der Leber aus wuchernden Leberzellen durch Janosik<sup>5)</sup> Abstand nehmen, bleibt nun noch die Anschauung einer weiteren Gruppe von Autoren zu erwähnen, welche die allererste, außerhalb des Fötalkörpers erfolgende Blutbildungsweise aus Gefäßwandzellen, also aus den primi-

<sup>1)</sup> Anat. H. 1896.

<sup>2)</sup> Arch. de biol. 1891 u. 1892.

<sup>3)</sup> Anat. H. Bd. 3.

<sup>4)</sup> Fol. haemat. Bd. 4, 1907, Bd. 8, 1909; Verhdl. d. Anat. Ges. 1908 und Arch. f. mikr. Anat. Bd. 73, 1909.

<sup>5)</sup> Bibliographie anat. Bd. 10, 1902.

tiven Endothelien auch auf die kommenden Perioden des intra- und sogar extrauterinen Lebens ausdehnen wollen. Und nach der Meinung dieser Autoren vollzieht sich die Hämatopoese auch in der fötalen Leber auf Kosten der Endothelien<sup>1)</sup>. So gelangte M. B. Schmidt<sup>2)</sup> bei seinen Untersuchungen an menschlichem und tierischem Material zu dem Ergebnis, daß das Endothel eine wichtige Rolle bei diesem Prozesse spielt. Mit Recht verlegt er den Sitz der „zellreichen Herde“ vornehmlich ins Leberparenchym, weniger in das interazinöse Gewebe, die Zellen lägen besonders innerhalb von Kapillarektasien, zum Teil aber auch zwischen den Leberzellen. Die intravaskuläre Lagerung der Herde und der Zustand der Kapillarendothelien (verschiedener Chromatinreichtum, Auftreten zweier Kerne in einer Zelle, bei Tieren zahlreiche Mitosen) weisen den Forscher auf die Beteiligung der Endothelien an der Blutbildung hin. Diese letzteren bringen farblose, sich ihrerseits weiter vermehrende Blutzellen hervor, welche rote Blutkörperchen erzeugen. Auch die Megakaryozyten seien vom Endothel abzuleiten. Diese Annahme von der endothelialen Genese der Blutzellen erwarb sich längere Zeit keine Anhänger, von Denys, van der Stricht u. a.<sup>3)</sup> wurde sie mangels entsprechender Befunde am Gefäßendothel abgelehnt und gerade in dieser Epoche die Anschaugung von dem Sessilwerden der Wanderzellen in der Leber die vorherrschende. In den letzten 3 bis 4 Jahren ist dann Schriddé mit besonderem Eifer für die hämatopoetische Rolle der Gefäßwandzellen (bzw. Endothelien) eingetreten und hat ihre Bedeutung gegenüber der Darstellung Schmidts noch erheblich dadurch akzentuiert, daß er die Vermehrung der Blutzellen aus ihren eigenen Fonds heraus ganz in den Hintergrund rückte. Er schiebt die Prävalenz der letzterwähnten Ansicht auf die ausschließliche Berücksichtigung des Tiermaterials durch die Autoren, ferner auf die Tatsache, daß man (z. B. Säxer) zu späten Stadien untersucht hätte, was für den zitierten Untersucher aber kaum zutrifft. Er wird nun durch das Studium einer Serie menschlicher Embryonen von 1 mm Größe an dazu geführt, zwei scharf getrennte Perioden in der fötalen Hämatogenese zu unterscheiden: die erste zeige sich bei Embryonen von 1 bis 9 mm und erfolgt intravaskular, und zwar entstehen dann nur Erythroblasten innerhalb der Bluträume von Dottersack und Bauchstiel aus den Zellen der Gefäßwand. Die zweite Periode hebt dann an — Schriddé sagt zuerst bei Embryonen von 12½ mm an, später von etwa 11 mm an —, allein extravaskular, und zwar, wie das bereits E. Neumann betont hat, in der Leber. Die drei typischen Repräsentanten der späteren Knochenmarkszellen: die farblosen, noch granulationsfreien (im Sinne Ehrlichs) Stammzellen der Myelozysten, die Nagegli Myeloblasten genannt hat, die Erythroblasten und Megakaryozyten (Howell) traten in der Leber zu gleicher Zeit zwischen Leberzellbalken und Gefäßwand als gleichzeitige und voneinander unabhängige Differenzierungsprodukte der Gefäßwandzellen (sc. Endothelien) auf. Diese in kategorischer Form vorgetragene Ansicht stützt Schriddé durch zwei Momente: einmal per exclusionem, indem er auf das Fehlen anderer Elemente in der Leber hinweist, welche Blutzellen liefern könnten, und „weil auch sonst nirgends im Embryo und seinen Anhängen irgend welche Blutzellen zu konstatieren sind“, und dann durch die Angabe, daß gewisse histogenetische Belege für die Abkunft der jungen Blutelemente aus den Endothelien vorhanden seien, was er durch ein Schema illustriert. Lobenhoffer<sup>4)</sup>, ein Schüler Schriddes,

<sup>1)</sup> Die Bezeichnung Gefäßwandzelle ist namentlich für das spätere fötale Leben und die extrauterine Zeit zu vieldeutig, da man z. B. auch Elemente der Adventitia damit belegen könnte.

<sup>2)</sup> Ziegler. Beitr. Bd. 11, 1892.

<sup>3)</sup> Bezüglich der Literatur vgl. Säxer a. a. O., Weidenreich, Die roten Blutkörperchen, II, Ergebn. d. Anat. Bd. 14, 1904; Literaturanhang in Schriddes Ref. (s. u.); Nagegli, Blutkrankh. u. Blutdiagnostik, Leipzig 1908; Maximoff, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 73 u. 76.

<sup>4)</sup> Verhdl. d. D. Path. Ges. 1907; Ztschr. f. ärztl. Fortbildung 1907; Ref. in Köln, Ztbl. f. Path. 1908 Nr. 21.

<sup>5)</sup> Ziegler. Beitr. Bd. 43, I, S. 124, 1908.

bekennst sich zu der gleichen Auffassung: die die Begrenzung der Kapillaren bildenden Zellen, die Gefäßwandzellen, hätten die Fähigkeit, erythrozytäre und leukozytäre Blutzellen aus sich herauszubilden. „So sind die Bilder zu erklären, wo nur eine einzige oder zwei Erythroblasten der Kapillarwand außen ansitzen“, ein Bild, das der Autor an anderer Stelle dazu benutzt, um die Einwanderung der Elemente in das Gefäßblumen zu motivieren. Endlich hat H. Fischer<sup>1)</sup> seiner Arbeit, in der er sich bis zum Schlusse für eine Abstammung der Blutzellen aus mesenchymalen Elementen ausgesprochen hatte, ein Notabene angefügt, wonach ihm neuere Befunde die Annahme einer endothelialen Hämatopoese zur Gewißheit machten. Eine allgemeinere Diskussion über das Thema hat bisher kaum stattgefunden, wohl besonders, weil das wichtigste Material junger menschlicher Embryonen nicht leicht zu erlangen ist. Nach dem ersten einschlägigen Vortrage Schridde's bei der Tagung der Pathologischen Gesellschaft (1907) in Dresden bemerkte ich in der Diskussion, daß meine eigenen Beobachtungen sich in vielen objektiven Befunden mit Schridde's Angaben decken, was sich, wie aus dem Folgenden hervorgeht, im wesentlichen auf die Zellformen in den mit den üblichen Farbgemischen tingierten Lebern bezog. Auf die Behauptung des Vortragenden, daß die jungen Blutelemente beim Fötus von den Gefäßwandzellen herstammen, ging ich nicht ein, weil in dieser den Stempel einer vorläufigen Mitteilung tragenden Darlegung die Begründung durch das Tatsachenmaterial nur ungenügend zu übersehen war. Inzwischen haben sich Maximow<sup>2)</sup> und Weidnerich<sup>3)</sup> ablehnend oder skeptisch zur Auffassung Schridde's geäußert, doch konnte der letzte sich darauf berufen, daß seine Schlüsse sich auf die Verhältnisse beim Menschen beziehen, während die widersprechenden Autoren sich auf Befunde an Tierföten stützen.

Studien über Hämatogenese in Lebern menschlicher Embryonen habe ich vor langer Zeit (zunächst für mein Kolleg in Königsberg) begonnen und besonders eingehend für mein Referat (1904) auf der Naturforscherversammlung in Breslau über den Ursprung der Leukozyten betrieben. (Lebenswarm fixierte Tierlebern dienten zur Ergänzung.) Zunächst überzeugt man sich leicht von der Richtigkeit der Ansicht E. Neumanns, daß die Leber den imposantesten Sitz der Blutbildung für den größten Teil des Fötaldaseins darstellt. Wenn ich bisher keine Mitteilung über meine Einzelbefunde gemacht habe, so liegt das daran, daß die Hämatopoese die Leber in den mittleren Embryonalmonaten, aus denen man leicht Material erhält, so stark verändert, daß sichere histogenetische Schlüsse schwer zu ziehen sind. Mit Recht betont Schridde den Wert junger Föten und diese sind in brauchbarer Konservierung schwer zu haben. Gute Konsistenz, vollkommene Kernfärbung, Erhaltung der Mitosen und der hämaglobinhaltigen Elemente, Fehlen pathologischer Prozesse, sind die zu erfüllenden Postulate. Unter der kleinen Zahl der mir zur Verfügung stehenden, etwas unter oder über 1 cm langen menschlichen Embryonen war nur ein einziger zu verwenden. Im Laufe der Jahre wurde eine Serie von Föten von 11 mm Länge bis in die späte Intrauterinperiode gesammelt (in Formalin, seltener in Rabil'scher Flüssigkeit fixiert) und als Basis der Untersuchungen benutzt, die ich teils allein, teils mit Fr. Rytle ausführte. Die Paraffinschnitte wurden in Hämatoxylin-Eosin, nach einer Giemsa-Methode für

<sup>1)</sup> Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung und deren Histogenese. Berlin, J. Springer, 1909, sowie Myeloische Metaplasie, Diss., Zürich 1909.

<sup>2)</sup> Ztbl. f. Path. 1909 und in den oben zitierten Arbeiten.

<sup>3)</sup> Ztbl. f. Path. 1909.

Schnittinjektion oder mit Methylgrün-Pyronin gefärbt. Die letzte Methode habe ich schon vor langer Zeit angewendet, weil ich mir sagen mußte, daß die Basophilie des Protoplasmas, die ich als ein Kriterium junger Zellen erkannt habe<sup>1)</sup>, auch beim hämatologischen Studium der Leber aufklärend wirken dürfte. Die differente Färbung von basophilem Plasma und Kern hat sie vor der Azur-Eosin-Lösung voraus, wird aber von der letzten durch die gleichzeitige Darstellung der azidophilen und neutrophilen Elemente übertroffen. Die sonst unschätzbare Bedeutung der Granulafärbung darf man für das in Rede stehende histogenetische Problem nicht überschätzen, da ja weder die in Frage kommenden Stammzellen noch die jüngsten Blutzellen E h r l i c h s e Granula enthalten, und da die alte Streitfrage, ob lymphoides Gewebe ab ovo von myeloidem Gewebe verschieden ist, wohl zunächst da zu prüfen ist, wo lymphoides Gewebe entsteht, und nicht da, wo es nicht entsteht. Daß der Vorgang in der Leber aber als ein „myeloider“<sup>2)</sup> zu gelten hat, ist seit seiner Entdeckung nie bezweifelt worden, da man die Erythroblasten und Megakaryozyten hier schon lange kannte und der etwaige Befund von ein paar allseitig anerkannten Lymphozyten daran ebensowenig ändern würde wie im normalen Knochenmark. Und doch wird eine absolute Identifizierung des myeloiden Gewebes in der Leber und im Knochenmark noch dadurch etwas verhindert, daß es bisher nicht gelungen ist, das konstante spezifische Produkt der Autolyse des normalen roten Marks, die schon im Mark des Neugeborenen anzu treffenden C h a r c o t s c h e n Kristalle in der fötalen Leber zu demonstrieren, und auch der Ausfall der Oxydasereaktion ist bemerkenswert. Denn neben den koloristischen Methoden zur Erkennung der Basophilie und der E h r l i c h s c h e n Granulationen schien es lohnend, an frischen Formalin-Schnitten die Oxydasereaktionen (W. H. S c h u l t z e) vorzunehmen, um ev. auch auf diesem Wege einen Einblick in den Ursprung und die biochemische Entwicklung der myeloiden Zellreihen zu gewinnen.

Die bemerkenswertesten und einfachsten Bilder lieferten die Schnitte eines 11 mm langen, in Serien zerlegten und durchweg mit Immersionslinsen kontrollierten menschlichen Embryo. Da muß zunächst in einer Hinsicht eine erfreuliche Übereinstimmung unter den Autoren konstatiert werden, in dem Punkte, daß sich die ersten Anlagen der Blutbildungsherde in der Leber mit Sicherheit extra-vaskulär erkennen lassen.

<sup>1)</sup> Ztbl. f. Path. 1902.

<sup>2)</sup> Dem Vorschlage L. A s c h o f f s , das E h r l i c h s c h e Wort „myeloid“ durch „myeloisch“ zu ersetzen, liegt wohl die richtige, allgemein anerkannte Erwägung zugrunde, daß die Zellen selbst den echten Markzellen gleichwertig sind. Bedenklich wird die Neuerung, wenn man überall von einer myeloischen Umwandlung spricht, wo man ein paar neutrophile oder eosinophile einkernige Elemente antrifft. Das ist immer noch kein volles Knochenmarksbild! Dazu könnte das Wort „myeloisch“ daran hindern, zwischen den wechselnden Bildern der myeloiden Herde Unterschiede zu erkennen und der Frage nachzugehen, wann und warum die farblosen oder die hämaglobinhaltigen Elemente prävalieren.

Von den Befunden an den Leberschnitten seien zunächst die hämatologischen Prozesse außerhalb der Gefäßbahn, dann die Erscheinungen innerhalb der Gefäße und außerhalb der Leber betrachtet.

In jedem Gesichtsfelde fallen im Bereiche der Leberzellbalken Elemente auf, die zumeist inmitten der Leberzellkomplexe (Fig. 1, Taf. VII), gelegentlich aber auch an ihrem Randsaum, also neben der Kapillarwand, liegen. Nicht selten sind sie von einem hellen Hof umgeben, also in einer kleinen, abgegrenzten, zwischen den Leberepithelen befindlichen Lücke gelegen, die wohl zuweilen durch eine gewisse Schrumpfung des Paraffinmaterials abnorm stark markiert ist. Diese Elemente, welche teils in Einzellexemplaren (Fig. 1, Taf. VII), teils kurzen, lockeren Reihen oder kleineren Häufchen auftreten, sind in der Regel stark basophile Zellen, die sich im Azur-Eosin-Schnitt schon bei schwächerer Vergrößerung durch die tiefe Blaufärbung des Protoplasmas auszeichnen. Bei starker Vergrößerung bzw. Immersionsbetrachtung erkennt man in dem rundlichen oder etwas länglichen, manchmal auch eckig begrenzten granulierten Zelleibe einen relativ großen, sehr hellen, rundlichen Kern mit einigen deutlichen Nukleolen (vgl. Fig. 5, Taf. VII). Diese Zellen können angesichts ihrer Form und Fundstelle in der fötalen Leber mit *N a e g e l i s* Myeloblasten identifiziert werden, ohne daß durch diese Beziehung etwas über ihre prinzipielle Verschiedenheit gegenüber den Lymphozyten oder deren Stammzellen präjudiziert sein soll. Bald sind nur ein paar solcher Zellen, bald etwa 3 Dutzend und mehr in einem Gesichtsfelde (bei Immersion) sichtbar. In beschränkter Zahl zeigen sich neben ihnen durch ihre mehr oder weniger deutliche Hämoglobinnuance (Fig. 2., Taf VII) und durch ihren dunkler tingierten Kern mit abweichender Struktur als Erythroblasten charakterisierte Zellen, die den Normoblasten, d. h. dem Typus der normalen Knochenmarkserythroblasten entsprechen und meistens als Zeichen ihrer Jugend noch basophil, also in Polychromasie, erscheinen. Sie fallen in dieser Form um so mehr auf, als die nebenbei liegenden Zellen im Blute auf den ersten Blick als größere Erythroblasten (s. u.) imponieren. Was das dritte Formelement des myeloïden Gewebes, die Megakaryozyten, betrifft, so wurden solche bei der ersten Durchmusterung des Embryo überhaupt nicht wahrgenommen, und erst bei einer sehr sorgsamen, stundenlangen Absuchung der Schnitte ließ sich schließlich doch eine minimale Zahl, im ganzen etwa ein halbes Dutzend Megakaryozyten in der Leber auffinden, die noch relativ unansehnlich, aber zum Teil schon mit einem Kern in Ringform ausgestattet erschienen. Über die Befunde *S c h r i d d e s* hinausgehend, konstatierten wir schon bei diesem Embryo von 11 mm vereinzelte multinukleäre, neutrophil oder eosinophil gekörnte Leukozyten in den Leberzellbalken (Fig. 3, Taf. VII), wo sie teils allein, teils im Verein mit Myeloblasten anzutreffen waren. *S c h o n* so frühe haben sich also farblose Blutelemente zur Form typischer Leukozyten differenziert, und schon jetzt sind die Elemente wandlungsfähig. — Besondere Aufmerksamkeit wurde auf das räumliche und genetische Verhältnis der extravaskulären Blutzellen zum Gefäßendothel gelegt. Es gelang aber nicht, intimere Lagerungsbeziehungen oder Übergänge der Zellform nachzuweisen. Die ersten Blutbildungszellen liegen in dieser Leber gewöhnlich nicht zwischen Gefäßwand und Leberzellbalken, wie *S c h r i d d e* angibt, sondern sehr oft mitten in Leberparenchym, wie denn *E. Neumann* schon die facettenförmigen Aushöhlungen „die lakunären Korrosionen“ in den Leberzellen beschrieben hat. Es hat oft durchaus den Anschein, als wären Leberzellen wie anderes Epithel von Wanderzellen durchbrochen, eine Annahme, die für die Leukozyten besonders nahe liegt. So-dann bilden die Blutzellen nicht Mäntel um die Gefäße, wie man das bei allen von den Gefäßen und namentlich von den Gefäßwänden herstammenden Zellen erwarten möchte. Auch eine Vermischung der Zellmorphologie zwischen Endothel- und Blutzelle störte nirgends das Studium, die Endothelien waren an den nach *G i e m s a* sowie an den vereinzelten, in Hämatoxylin-Eosin tingierten Schnitten leicht von den Blutzellen zu unterscheiden, in den Präparaten mit letztgenannter Färbung fiel manchmal sogar eine Abplattung der Endothelien durch die massiven und mehr bläulichvioletten gefärbten Blutzellen im Leberzellrevier auf.

Die Prüfung der Blutelemente in der Gefäßbahn ist sehr bequem, da die Lebergefäße sehr weit, die Kapillaren fast durchweg breiter sind als die Leberzellverbände, auch die Herzhöhlen und andere Gefäßprovinzen ein dankbares Untersuchungsfeld liefern und die Blutzellen selbst sich meist durch ihre Größe auszeichnen. Die roten Blutkörper (Fig. 4, Taf. VII) sind so gut wie alle kernhaltig (nur nach langem Suchen entdeckt man einen kernlosen Erythrozyten, noch seltener die gedellten Glockenformen), sie bestehen zum größten Teil aus Elementen, die nach Größe und Kernart den Megaloblasten vergleichbar sind, selten enthalten sie 2 oder gar 3 etwa gleich große Kerne, die noch intakte Struktur zeigen, also nicht als Produkt der Karyorhexis zu deuten sind. Trotz des fast völligen Fehlens der (kernlosen) Erythrozyten machen sich in manchen Erythroblasten Erscheinungen der Karyorhexis bemerkbar: teils Zerlegung des Kerns zu Kleeblatt- und ähnlichen Formen, teils abgelöste, pyknotische Kernstücke neben dem Hauptkern, teils ganz kleine Zwergkerne, endlich schattenhafte Kernreste in ganz vereinzelten Zellen<sup>1)</sup>. Neben den großen Erythroblasten finden sich auch kleinere in stattlicher Anzahl, und schon durch den Wechsel der Größe erscheint das Blutbild etwas bunt. Wenn angegeben wird, daß die ursprünglichen, „primären“ Erythroblasten von einer ganz bestimmten Zeit an durch die kleineren, also den Normoblasten entsprechenden Elementen ersetzt werden, so kann das mit der Einschränkung akzeptiert werden, daß in einer bestimmten Fötalperiode (zweiter Monat) beide Formen mit unscharfen Grenzen nebeneinander im Blute kreisen, wie denn auch unter pathologischen Bedingungen im Knochenmark und Blut keine prinzipiellen Grenzen zwischen ihnen bestehen. Nun ist noch auf folgende Punkte hinzuweisen. Wie bei der Masse kernhaltiger roter Blutzellen im Blutstrom zu erwarten stand, gelang es, in den verschiedensten Provinzen der Blutbahn (Herz, Gefäße) nicht spärliche Mitosen in den Erythroblasten aufzufinden. Es läuft also — zunächst in diesem Stadium — die intravaskuläre Blutbildung neben der extravaskulären fort. Wie steht es nun mit den farblosen Elementen im Blute? In bezug auf diesen Punkt hat sich in der Literatur eine Meinungsverschiedenheit dahin geltend gemacht, daß Maximoff „Lymphozyten“ in der Blutbahn antraf, während Schridde diese Gebilde als basophile Erythroblasten deuten will. Meine Befunde ergeben, daß sich in der Tat eine nicht geringe Anzahl von Erythroblasten mit Polychromasie im Blutstrom finden, teils noch intensiv blau, teils nur noch mit einem Stich ins Bläuliche mit Azur-Eosin gefärbt. Sie sind fast immer ziemlich leicht durch den homogenen Zelleib, die erkennbare Hämoglobin-Eosin-Tinktion und den scharf abgegrenzten, dunkel gefärbten Kern erkennbar. Die Erythroblasten in Karyokinese sind auch zum Teil polychromatisch. Außerdem ist aber festzustellen (Fig. 4, Taf. VII), daß sich neben den basophilen roten Blutkörpern unzweifelhafte andersartige basophile Zellen finden, die in ihrem Aussehen den „Myeloblasten“ der Leber völlig entsprechen: ihr Kontur ist weniger glattkugelig, manchmal eckig, ihr Protoplasma körnig, in Gieimsa kornblumenblau, ihr Kern größer als der der Erythroblasten, hell, fast wie eine „Vakuole“, mit wenig Chromatin und ein paar deutlichen Nukleolen. Gewiß muß man diese farblosen Blutzellen erst etwas suchen, wie ja bekanntlich das normale fötale Blut arm an Leukozyten ist. Doch fanden sich einmal in einem Gesichtsfelde bei Immersion drei solche Zellen. Fände man diese „Myeloblasten“ nur ganz vereinzelt im Blute der Leberkapillaren, so könnte man vielleicht mit einer artefiziellen Verschleppung rechnen, aber sie zeigen sich auch im Blute des Herzens und anderer Organe, oft mitten in der Ebene unter den Erythroblasten. Es besteht danach kein Zweifel, daß schon beim menschlichen Fötus von 11 mm Länge, wo also die Blutbildung in der Leber noch jüngsten Datums ist, farblose Zellen im Blute kreisen, die von „Myeloblasten“ nicht zu unterscheiden sind. Weiter ist zu bemerken,

<sup>1)</sup> Ich habe mich schon auf dem I. internationalen anatomischen Kongreß in Genf 1905 (vgl. Bull. synthét. du 1<sup>er</sup> Congr. féd. internat. d'anat., erschienen 1907, Diskussion zum Vortrage von Jolly, Assoc. des anat. français p. 112) zu Neumanns Ansicht des intraglobulären Kernschwundes bekannt.

daß sich einzelne gleichartige Elemente wie auch basophile Erythroblasten in der noch zarten Leber-serosa und im nachbarlichen Mesenchym (z. B. Mesogastrium) bemerkbar machen.

Da die späteren Stadien der Hämatogenese in der embryonalen Leber schon öfters genauer studiert und beschrieben, auch in der Dissertation<sup>1)</sup> von Fr. R y t e l nach G i e m s a - Präpara-taten von mir protokolliert sind, mögen hier nur einige summarische Bemerkungen Platz finden. Bei Föten von 19 und 28 mm Länge nehmen die Blutbildungsinsehn an Zahl und Größe zu, werden die Erythro-, Myeloblasten und die etwas reichlicheren Megakaryozyten, welch letztere zum Teil noch deutlich basophiles Protoplasma besitzen, nicht nur im Parenchym, sondern auch in den Kapillarektasien angetroffen, und granulierte multinukleäre Leukozyten treten wieder hier und da in Leberzellbalken und auch in dem inzwischen stärker entwickelten perivaskulären Bindegewebe auf. Von Interesse ist, daß immer noch im 3. und 4. Fötalmonat (Embryonen von 49 mm, 11 cm) Erythroblasten mit Mitosen innerhalb der Blutbahn angetroffen werden. Aus diesem Grunde wie aus der immer erheblicheren Entwicklung der in „Kapillardivertikeln“ etablierten Blutbildungszonen scheint es unmöglich, in der fötalen Leber die Perioden einer intra- und extravaskulären Hämatogenese mit größter Schärfe zeitlich zu trennen. Die Erythro- und Myeloblasten nehmen im 3. und 4. Monat dermaßen zu, daß sie stellenweise von dem Parenchym oft nur wie von einem feinen Netze umspannen werden und im 4. Monat kaum noch von getrennten Herden gesprochen werden kann. Die stattliche Zahl der Mitosen in ihnen bezeugt die starke Vermehrung aus sich heraus, auf Kosten der erstangesiedelten Elemente. Es gelingt nicht, Übergänge zwischen ihnen und unzweifelhaften Endothelien zu ermitteln, was namentlich bei den Megakaryozyten auffällt, da sich so verschiedene Zellformen wie Gefäßwandzelle und Megakaryozyt doch kaum ohne Intermediärstadien ineinander verwandeln können. Aber, wie die Abbildung lehrt (Fig. 5, Taf. VII), es sind Endothelien und Myeloblast wie Erythroblast auch durch Zellform, Plasmatinktion und Bau des Kerns hinreichend voneinander zu trennen. Dagegen fällt schon in dieser Epoche eine Erscheinung auf, über die die Literatur merkwürdig verschwiegen ist. Erst in letzter Zeit ist der Befund ein paarmal an tierischen embryonalen Lebern notiert [N a t t a n L a r r i e r<sup>2)</sup>, J o l l y<sup>3)</sup> M a x i m o f f<sup>4)</sup> ]. Schon in der ersten Hälfte des Fötallebens verraten die Endothelien der Leberkapillaren ihre besondere Anlage zur Phagozytose, wie sie im späteren Leben als Tätigkeit der K u p f f e r schen Sternzellen heute allgemein geläufig ist. Nicht selten beobachtet man in einer Art Vakuole (Fig. 5, Taf. VII) eingeschlossene „phagozytierte“ Blutzellen mit mehr oder weniger leicht wiederzuerkennendem Charakter. Doch konnte in die Endothelien mit den üblichen Reaktionen kein Eisengehalt als Residuum zerstörter Erythrozyten nachgewiesen werden. Im 4. Embryonalmonat zeigen sich im Blute, in dem die Erythrozyten schon das häufigste Element darstellen, vereinzelte granulierte Leukozyten, darunter neutrophile. Die Mitosen in eosinophilen Myelozyten, wie wir sie schon bei menschlichen Embryonen von 15½ cm konstatierten, zeigen, daß sich die Myelozyten schon so frühe unabhängig vom Myeloblasten weitervermehren können. Inzwischen ist im 3. und 4. Monat die Hämatopoiese auch im periportalen Gewebe in Szene getreten, sie gewinnt, durch eine größere Zahl multinuklearer, granulierter Leukozyten ausgezeichnet, im 5. und 6. Monat noch mehr an Ausdehnung. Auch hier konnte eine Beziehung der Blutzellen zur Auskleidung der Blutgefäße nicht nachgewiesen werden. In diesen folgenden Monaten bleibt dabei der Blutbildungsprozeß im Lebergewebe auf der gleichen Höhe, und immer von neuem weisen die zahlreichen Mitosen in den myeloiden Zellen auf ihre stete Vermehrung aus eigenem Material. Es braucht endlich nur daran erinnert zu werden, daß in der letzten Zeit der Schwanger-schaft die hämatopoietische Tätigkeit der Leber zurückgeht, von dem allerorts roten Knochenmark übernommen wird und daß sie beim ausgetragenen, normalen Neugeborenen fast gleich Null ist.

<sup>1)</sup> Etude sur la fonction hématopoïétique du foie. Genève 1910.

<sup>2)</sup> Arch. de méd. expér. 1904.

<sup>3)</sup> Arch. de anat. micr. 1907.

<sup>4)</sup> Arch. f. mikr. Anat. 1909, Bd. 73, S. 545.

Nachzutragen sind nun noch die Ergebnisse unserer Untersuchungen mit den Oxydasereaktionen I und II von Schultze<sup>1)</sup>, unter denen übrigens das erstangegebene Verfahren der Naphtholblaureaktion gegenüber dem zweiten den Vorzug hat, da die bläue Färbung der positiv reagierenden Zellen im Glyzerinschnitt tagelang sichtbar bleibt<sup>2)</sup>, während die Tinktion nach dem zweiten Vorgange sehr rasch verbleicht und verschwindet. Eine positive Reaktion, und zwar allein in farblosen Blutelementen bzw. Blutbildungszellen, ergab sich schon bei dem jüngsten daraufhin geprüften Embryo von 7 cm Länge. Schon hier fiel auf, was sich in späteren Stadien immer wieder bestätigte: die positiv reagierenden Elemente lagen fast ausschließlich im periportalen Gewebe und in der Blutbahn, während die eigentlichen Blutbildungsherde im Lebergewebe keine Oxydasereaktion gaben; höchstens sah man hier und da ein paar vereinzelte, blaugekörnte Elemente, bei denen es zweifelhaft blieb, ob sie intra- oder extrakapillär stationiert waren. Nur in oder dicht unter der Leberserosa bestand noch eine Lokalisationsstätte, an der die positiv reagierenden Zellen etwas reichlicher angehäuft erschienen. Aus diesem konstanten Resultate, welches auch bei Fötten aus dem 5., 6. und späteren Embryonalmonaten wieder erhoben wurde, ergaben sich mehrere wichtige Hinweise. Zunächst läßt sich daraus entnehmen, daß es bei Myeloblasten ein Stadium gibt, in welchem sie noch keine Oxydasereaktion geben. Es ist das ein zweites Moment neben dem Mangel der Bildung Chareotscher Kristalle in der embryonalen Leber, das uns verhindern sollte, ohne weiteres das blutbildende Knochenmark im extrauterinen Leben mit dem sog. myeloischen, also besser myeloiden Gewebe der Fötalleber zu identifizieren. Es ist ja auch verständlich, daß die spezifisch chemische Ausdifferenzierung des Myeloblasten eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt und man nicht voraussetzen darf, daß dieses Element sogleich mit allen chemischen Talenten begabt zur Welt kommt<sup>3)</sup>. Des weiteren lehrt die Beobachtung, daß die Oxydasereaktion für die Histogenese der Blutbildungszellen in der Leber nicht gut verwertbar ist, da sie eben an den jungen Herden zunächst negativ ausfällt. Da die Elemente mit positiver Reaktion schon älter, herangereift sein müssen, läßt sich eine fernere Annahme machen, nämlich, daß die Blutzellen im periportalen Gewebe zum guten Teile nicht an Ort und Stelle entstanden, sondern wahrscheinlich sekundär aus dem Blute bzw. aus den intralobulären Blutbildungsherden dahin transportiert sind. Dafür spricht außerdem, daß die Zellen mit den Oxydasekörnchen oft deutlich nach der Grenze des Lebergewebes hin angesammelt liegen. Daß eine lokale Vermehrung in den periportalen Bindegewebszügen immerhin stattthat, geht aus den nachweisbaren Mitosen hervor.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so hat sich aus unseren Beobachtungen an der menschlichen fotalen Leber entnehmen lassen, daß eine scharfe Grenze zwischen der intra- und extravaskulären Hämatogenese an der Scheidegrenze des 2. Embryonalmonats nicht existiert, da die Blutkörperbildung im strömenden Blut und in Kapillardivertikeln der Leber noch weiter sich vollzieht. Für eine endotheliale Genese der hämatopoetischen Elemente (auch nur der ersten) in der Leber ließen sich keine deutlichen Anhaltspunkte gewinnen, der Beweis per exclusionem versagt, da sich den Myeloblasten gleiche Elemente und Erythroblasten

<sup>1)</sup> Münch. med. Wschr. 1910 Nr. 42 S. 2171.

<sup>2)</sup> An nicht mit Deckgläschchen bedeckten Objektträgerausstrichen hält sich diese Oxydasereaktion z. B. im leukämischen Blut selbst monatelang.

<sup>3)</sup> Es ist daran zu erinnern, daß Analoga für die von Schridde in den Lymphozyten nachgewiesenen Altmannschen Granula oder Chondrioknoten, die natürlich, wie auch Meves (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 75, 1910) betont, nicht mit Ehrlichs spezifisch färbbaren Granula auf eine Stufe gestellt werden dürfen, in jungen Myeloblasten von Nageli und Freifeld (Diss., Zürich 1909) aufgefunden sind.

schon beim 11 mm langen Fötus auch im Blutstrom und Mesenchym des Bauchraumes vorfanden. Der positive Nachweis durch Übergangsformen ist ebenfalls nicht gelungen, wie ja auch bisher nirgends unzweifelhafte Darstellungen der Abbildungen für diese histogenetische Quelle vorliegen. Die von einem so zuverlässigen Beobachter wie M. B. Schmidt angezogenen Fakta können durchaus bestätigt werden, indem die Endothelien oft geschwollen und im Zustande der Kernteilung anzutreffen sind. Aber die Zahl der Endothelmitosen ist doch nicht so imposant, daß sie etwas mehr mit Sicherheit aussagte als das fortschreitende fötale Wachstum, wie es sich ebenso in der Leberzelle kundgibt und wie es alsbald in den Blutbildungsherden auf die energische Vermehrung aus eigenen Fonds hinweist. Was übrigens die Mehrkernigkeit der Endothelien betrifft, so ist sie in der Regel ebenso wie manche Endothelschwellung als Folge der Phagozytose deutbar, denn man überzeugt sich oft, daß der zweite Kern einem anderen inkorporierten Element angehört. — Es sollen aus der wenn auch noch so emsigen Durchmusterung des 11 mm langen Fötus noch keine definitiven Schlüsse gezogen werden, aber die Disharmonie der Befunde mit andern positiven Angaben in der Literatur springt in die Augen. Die endotheliale Genese der Blutzellen in der embryonalen Leber kann nicht als sichergestelltes Faktum erachtet werden, ebenso wenig, daß dieser Akt der Hämatogenese beim Menschen sich anders abspielt als bei allen andern Säugetieren. Auf Grund der bisher festgelegten Beobachtungen scheint es durchaus, als siedelten sich Wanderzellen, die aus dem Blute bzw. Mesenchym herkommen, in der Leber an, wie das S a x e r und zum Teil auch M a x i m o f f bereits aus ihren Beobachtungen erschlossen haben. Es scheint auch verständlicher, der Leber eine besondere chemische Anziehungskraft für Körperzellen zuzusprechen, für die der Begriff der chemotaktischen Beeinflussung in aller Munde ist, als anzunehmen, daß allein oder in erster Linie den Endothelien der Lebergefäß die besondere blutbildende Funktion verliehen sei. Wenn ein Hämatologe, vom Range E. N e u m a n n s gegen S a x e r s Darstellung gewisse Bedenken<sup>1)</sup> erhob, so waren und sind Ausstellungen berechtigt, welche sich gegen einzelne Punkte richteten, die zu Zweifeln Anlaß gaben: so gegen die extravaskuläre Entstehung roter Blutzellen im beliebigen Bindegewebe (Netz, Unterhautzellgewebe), gegen die Sicherheit, die Lage zur Gefäßwand immer leicht entscheiden zu wollen, gegen die Vernachlässigung von Extravasaten, die bei zarten Füten so leicht entstehen. Aber trotzdem könnte die von S a x e r vertretene Meinung der Ansiedlung der Wanderzellen in der Leber doch zu Recht bestehen<sup>2)</sup>. Auch heute komme ich wie vor 7 Jahren<sup>3)</sup> zu dem Schlußsatze, daß die myeloiden Ele-

<sup>1)</sup> Fußnoten in dem Aufsatze von L. Schreiber und E. Neumann: Klasmatozyten, Mastzellen und primäre Wanderzellen in der Festschr. für M. Jaffe. Vieweg, Braunschweig 1901, S. 142/3.

<sup>2)</sup> Übrigens hat auch E. Neumann mit der Möglichkeit gerechnet, (Virch. Arch. Bd. 119 S. 388, Anm.), daß die Blutzellen in der Leber aus der ursprünglichsten Bildungsstätte im Gefäßhofe stammen.

<sup>3)</sup> Münch. med. Wschr. 1904, Nr. 44 u. 45.

mente bzw. ihre Vorstufen schon im frühen Fötalleben ein nomadenhaftes Dasein führen und sich in gewissen dazu disponierten Organen seßhaft machen und dann als passagere oder dauernde Quelle von Blutzellen funktionieren. Wie lange die Endothelien an der Erzeugung der fötalen Blutzellen mitarbeiten, bleibt eine weiter zu prüfende Frage.

## II.

Auf die Blutzellbildung in der Leber unter pathologischen Umständen habe ich zuerst 1904 auf der Berliner Tagung der Pathologen hingewiesen<sup>1)</sup>. Wie von vornherein betont wurde, liegt hier ein schon insofern interessanter Regenerationsprozeß der Blutbildung vor, als die Leber unter bestimmten abnormen Bedingungen eine Tätigkeit wieder aufnimmt, die sie seit der Geburt ganz verlernt zu haben schien. Richtiger wäre es, zu sagen, daß sie pathologischerweise von neuem zum Schauplatze hämatopoetischer Leistungen wird.

In den späteren Darstellungen hat man die Eigenart und Tragweite dieses Vorganges öfters z. B. auch im Referate Schridde<sup>s</sup>, nicht gut präzisiert, weil man ihn in einem Atemzuge mit der pathologischen Blutbildung in der Milz und den Lymphknoten abzuhandeln pflegte und die Beobachtungen bei Neugeborenen und Erwachsenen als völlig identisch hinstellte. Zum Teil wird dadurch auch die geschichtliche Entwicklung unserer Kenntnisse schief wiedergegeben. In der Arbeit von Frese<sup>2)</sup> (1900), der schon auf die Fälle von Epstein und Braun bezüglich der Knochenkrebsanämie Bezug nimmt, werden zwei von mir sezzierte Fälle von Magen- und Skelettkrebs beschrieben und ihre Rückwirkung auf die blutbildenden Organe sorgfältig untersucht. Der Befund eosinphiler, neutrophiler Myelo- und Leukozyten sowie von ziemlich viel Erythroblasten in der Milz gestattete dem Autor, eine durch den Knochenkrebs veranlaßte myeloide Umwandlung der Milz zu proklamieren, die er sich noch scheute, als regenerative Kompensation für den Ausfall der Markfunktion aufzufassen und vielmehr als eine Wucherung ansah, die das Karzinom nach Art der leukämischen Noxe hervorrief. Von einem blutbildenden Prozeß in der Leber ist bei Frese noch nicht die Rede, wobei ich bemerken möchte, daß meine erste Beobachtung über endohepatische Blutbildung, über die ich in Berlin berichtete, mit Frese's II. Fall identisch ist (1899 untersucht). Die mich damals frappierende netzförmige Zeichnung in der Leber ist auch in meinem Protokoll in Frese's Aufsatz erwähnt. Nachdem Hirschfeld<sup>3)</sup> (1902) von neuem auf die myeloide Umwandlung der Milz und in geringerem Maße der Lymphknoten bei Infektionskrankheiten hingewiesen hatte, beschrieb Kasat<sup>4)</sup> (1903) eine myeloide Umwandlung der hyperplastischen Milz und das Auftreten myeloider Elemente in hyperplastischen Lymphknoten neben hochgradiger Leukozytose (120 000 im cmm) und Myelozytose im Blute in einem Falle generalisierter Karzinose (zumal des Skeletts) nach Karzinom des Penis. Er spricht die Veränderungen in Milz und Lymphdrüsen nicht als Erscheinungen einer konkurrierenden Leukämie an, setzt sie mit der Anämie und exzessiven Leukozytose in Verbindung und erblickt in ihnen die Folge der Karzinose besonders der reichlichen Knochenmarkmetastasen und ihrer Stoffwechselprodukte.

Solche Beobachtungen über die Milz bei Krebsanämie (ich habe a. a. O. auch noch den Befund der Charcot'schen Kristalle hinzugefügt) sind gewiß be-

<sup>1)</sup> Auf die wenigen, noch unklaren, jedenfalls nicht als Regeneration gedeuteten, vielleicht zum Teil hierhergehörigen kurzen Andeutungen vgl. Emile Weil und Clerc, Arch. génér. 1902 S. 560.

<sup>2)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 68 S. 387.

<sup>3)</sup> Berl. klin. Wschr. 1902 Nr. 30.

<sup>4)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 76 S. 48.

achtenswert, sie stellen aber insofern nichts Außergewöhnliches dar, als myeloide Gewebelemente in wechselnder Reichlichkeit in der Milz nicht selten bei verschiedenen Zuständen, so bei Infektionsprozessen [wie wohl zuerst v a n d e r S t r i c h t und D o m e n i c i<sup>1)</sup> experimentell beobachteten und öfters an menschlichem Material bestätigt ist<sup>2)</sup>], bei perniziöser Anämie und auch unter andern Bedingungen anzutreffen sind. Daß der Erscheinung häufig eine regenerative Tendenz zugrunde liegt, wird heute kaum noch bestritten, nur sollte man nicht immer auf eine Regeneration von Erythrozyten den Hauptakzent legen. Der Vorgang hat auch schon darum nichts Frappierendes, als die Milz doch sicher ein Organ des Blutbildungsapparates ist (vgl. die Milzfollikel!), wenn auch wohl nur eines zweiten Ranges; als sie ferner auch in der Norm vereinzelte myeloide Elemente, zumal von der farblosen Zellserie, einzuschließen vermag, wie K u r p j u - w e i t<sup>3)</sup> sich schon zu zeigen bemühte. Ich habe eine kontinuierliche Reihe von 22 Milzen ohne jede Auswahl nach der Sektion auf Oxydasreaktion geprüft und in jedem Falle eine oft erhebliche Zahl positiv reagierender Zellen gefunden. Wieviel unter ihnen Leukozyten, wieviel ihren Vorstufen entsprechen, sei hier dahingestellt. Nach alledem erscheint es geboten, die myeloiden Zelldepots in der Milz hier beiseite zu lassen und nur der Leber Aufmerksamkeit zu widmen. Im Jahre 1903 beobachtete ich den zweiten, noch eklatanteren Fall von Blutbildung in der Leber bei Krebsanämie; es ist der gleiche, in dem auch K u r p j u w e i t<sup>4)</sup> die Hämato poese in der Leber kurz erwähnt und richtig würdigt, als Zeichen, wie sehr der Vorgang morphologisch bemerkbar war, wenn auch die Darstellung K u r p j u - w e i t s noch nicht ganz erschöpfend ist. Dagegen lenkte K u r p j u w e i t schon an dieser Stelle die Aufmerksamkeit auf einen klinisch bedeutsamen Blutbefund, auf den wir später zurückkommen müssen. Folgende Punkte sind von mir als wesentliche Zeichen der extrauterinen Blutbildung in diesen Lebern betont worden:

1. Die Blutkapillaren zwischen den Leberzellbalken sind auffallend erweitert, bilden zuweilen geradezu buchtige Divertikel oder Sinus.
2. In diesen Blutgefäßen finden sich kernhaltige Zellen, die vereinzelt oder in lockeren Haufen beisammenliegen oder geradezu das Kapillarlumen ausstopfen. In letzterem Falle ist der Gedanke einer Geschwulstzellbildung angesichts der vorliegenden Krebskrankheit zu berücksichtigen, aber mit Leichtigkeit aus dem Verhalten der Einzelzellen und der Art ihres Verbandes auszuscheiden.
3. Diese Zellen sind in der Mehrzahl größer als die gewöhnlichen farblosen Blutkörper, sie besitzen ein ausgesprochen basophiles Protoplasma, einen runden,

<sup>1)</sup> Arch. de Méd. expér. 1900, 1901.

<sup>2)</sup> In den Untersuchungen, die ich mit Frau Dr. Trousssevitch ausführte (Recherches microscop. sur le rôle et la structure de la rate infectieuse, Thèse de Genève 1906), fanden sich in 10 von 20 menschlichen Infektionsmilzen selbst Megakaryozyten, welche auch schon v. d. S t r i c h t und H i r s c h f e l d bemerkt hatten.

<sup>3)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 80, 1904. In 9 von den untersuchten 20 Milzen handelte es sich freilich nach Aussage der kurzen Diagnose um das Organ von Infektionskranken.

<sup>4)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 77, 1903.

manchmal in Mitose anzutreffenden Kern. Außer ihnen zeigen sich multinukleäre Leukozyten, und als besonders wichtige Formen Megakaryozyten, die in meinem zweiten Falle von Krebsanämie reichlicher waren als im ersten, endlich Normoblasten. Daneben wurden ähnliche Befunde, bei denen die Blutzellnestern aber auch extravaskulär lagen, in einem Falle osteosklerotischer Anämie festgelegt, in welchem die myeloide Gewebsneubildung eine fast geschwulstartige Proliferationsenergie zur Schau trug, wie bei Leukämie. Eine eingehendere Darstellung hat dieser Fall in *A s s m a n n s* Abhandlung<sup>1)</sup> über 4 Fälle osteosklerotischer Anämie erfahren. Da ich in meiner zweiten Beobachtung über Blutregeneration in der Leber infolge von Knochenkarzinose nur von den Riesenzellen notiert habe: „Einzelne der plumpfädigen Kernfiguren lassen an veränderte Karyokinesen denken“, füge ich hier noch eine Abbildung (Fig. 6, Taf. VII) von dem gleichen Falle hinzu. Ich habe den Rest des Materials von neuem benutzt, um einige inzwischen aufgestellte Behauptungen nochmals zu prüfen. Aus diesen Schnitten geht zunächst mit Sicherheit hervor, daß auch in diesem 2. Falle einzelne Bildungszellen sichere Mitosen enthalten. So sind denn in allen damals geschilderten Fällen Kernteilungsbilder in jungen, farblosen Blutzellen nachgewiesen, als Zeichen, daß der hämatogenetische Prozeß auf dem Wege der kontinuierlichen Fortpflanzung weiterläuft. Auf die Beziehung zu den endothelialen Gefäßwandzellen, die in der Zeichnung deutlich hervortreten, kommen wir sofort zurück.

Die pathologische Blutregeneration in der Leber hat seither bei Klinikern und Morphologen mehr Interesse erregt, als ich voraussehen konnte. Der Gedanke, daß die Leber auch unter abnormen Bedingungen die fötale Hämatopoiese wieder aufnehmen könne, war ja infolge nicht neu, als ein Gleichtes für leukämische Prozesse schon lange behauptet und unschwer zu begründen war. Nachdem H. F. Müller<sup>2)</sup> (1891) die leukämische Leber mit der embryonalen in Parallele gestellt hat und sie in seinem Falle als blutbildendes Organ funktionieren ließ, hat M. B. Schmidt (1892) in seinem schon oben herangezogenen Aufsatze diesen Vorgang sorgfältiger studiert und erörtert. Allein diese Befunde, die beachtentwert und bei der Myeloblasten- und Myelozytenleukämie leicht zu bestätigen sind, sind doch darum von keinem prinzipiellen Interesse — wie ich schon in meinem Vortrage betonte —, weil die Blutbildung bei dieser Krankheit eben überall im Blute vor sich geht und um so stärker zum Ausdruck kommen wird, wenn Stagnationen der Blutmasse in weiten Kapillarbahnen oder bei geschwächter Herzkraft eintreten. Damit soll keineswegs gesagt sein, daß sich auch hierbei die Veranlagung der Leber zum Blutbildungsorgane nicht besonders zur Geltung bringen könnte. Sicherlich ist es aber eindeutiger und bemerkenswerter, Blutbildung im regenerativen Sinne in der extrauterinen Leber wiedererstehen zu sehen. Zwei Fragen sind hierbei nun der Gegenstand der Diskussion geworden, nämlich die nach der

<sup>1)</sup> Zieglers Beiträge Bd. 41, 1907.

<sup>2)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 48.

Häufigkeit dieser Erscheinung und die nach der Histogenese dieser heterotogenen Blutbildung.

Da ich seit meiner ersten Beobachtung von 1899 den Lebern schwerer Anämien und besonders von Krebsanämien besondere Aufmerksamkeit widmete und bis zum Jahre 1904 nur über drei Fälle endohepatischer Blutbildung verfügte, durfte ich in meinem Referat von 1904 sagen, daß „hier und da einmal“ extrauterine Blutzellbildung in der Leber eintritt. Die sorgfältigste und von größter Kritik getragene Arbeit, die in der Folge erschien, stammt von E. Meyer und A. Henicke<sup>1</sup>). Erfreulicherweise werden auch hier Leukämie und Anämie nicht zusammen geworfen. Die Autoren fanden bei tödlichen Anämien neben regelmäßiger myeloider Umwandlung der Milz in 7 Fällen auch Blutbildungserscheinungen in der Leber: In 3 Fällen perniziöser Anämie (Fall 8, 9, 10) zeigten sich myeloide Elemente wie uninukleäre, eosinophile Zellen, übrigens in nicht ansehnlicher Menge und nur in periportalem Gewebe, in 4 Fällen (14, 15, 16, 17) Beobachtungen von Leukanämie und atypischer perniziöser Anämie bestand die imponierendere Hämatopoiese in wechselnder Stärke auch im Bereich der Leberläppchen selbst. (In drei weiteren Fällen von perniziöser Anämie (11, 12, 13) enthielt die Leber keine myeloiden Zelldepots.) In keiner dieser Beobachtungen ist die In- und Extensität des Prozesses unseren Befunden bei Krebsanämie gleichgekommen. Nächstdem hat Lobenhoffer (a. a. O.) der pathologischen Hämatopoiese in der extrauterinen Leber Beachtung geschenkt, zum Teil durch meine Mitteilung, wie er schreibt, veranlaßt<sup>2</sup>). Er berichtet über 9 Fälle mit positivem Befunde, von denen der erste eine Leukämie bei einem Knaben betrifft. In der zweiten Beobachtung wird das Vorhandensein myeloider Elemente, insbesondere von Erythroblasten, z. T. in Karyorhexis in den Leberkapillaren und im periportalen Gewebe in der Leber eines jungen Selbstmörders geschildert, während Angaben über andere Organe und den Blutbefund nicht vorliegen. Der dritte Fall bezieht sich auf einen 50 cm langen Neonatus mit allgemeinem Hydrops, dessen Mutter an Nephritis litt. In diesem Lebensalter finden sich eben manchmal noch in der Norm Abklänge der physiologischen Hämatopoiese, die sich nach meinen Erfahrungen nicht selten als Persistenz des embryonalen Vorgangs, aber mit noch frühembryонаler Intensität erhalten kann, wenn der Fötus erkrankt ist, z. B. durch Lues oder andere Allgemeinleiden. Ich parallelisiere diese Erscheinung mit der „Rückbildung“ des Fettmarks in blutbildendes Mark bei Erwachsenen, wie sie bekanntlich aus Anlaß verschiedenster akuter und chronischer Krankheitsprozesse eintritt. Im fünften Falle führt Lobenhoffer Erythroblastenbefunde in einer Feuersteinleber (Neonatus?), im vierten den Befund myeloider Elemente im periportalen Bindegewebe bei einem 7monatlichen Mädchen auf, das die Erscheinungen von Pädatrophie, Furunkulose, Enteritis, Bronchopneumonie und bei der Sektion auch Tuberkulose zeigte. Diese fünf Beobachtungen sind für die extrauterine Hämatogenese nur teilweise verwertbar, da sich bei Neugeborenen und Säuglingen mit kongenitalen oder früherworbenen Krankheiten das Fortbestehen der fötalen Hämatogenese oder deren Wiedererweckung aus letzten embryonalen Blutzellherden nicht ausschließen läßt. Weiterhin resumierte Lobenhoffer noch kurz einen Fall von Mammakrebs mit Knochenmetastasen, in dem er im periportalen Bindegewebe in der Leber unerhebliche perivenöse Zellanhäufungen von Erythroblasten und spärlichen Myeloblasten resp. Myelozyten antraf. Ferner erwähnt er summarisch zwei Fälle von Pankreaskrebs und einen Fall von Prostatakarzinom, von denen die beiden ersten geringe Metastasen (wo?), der letzte keinerlei Metastasen darbot, dessen Knochen allerdings nicht seziert wurden. In allen drei Beobachtungen enthielt das periportale Bindegewebe perivenös oder in der Venenwand gelagerte Erythroblasten ohne Karyorhexis. Es ist auffallend, daß Schridde auf Grund dieser Befunde den allgemeinen Satz formulierte: „Ist die Aussaat der Geschwulst-

<sup>1)</sup> Verh. d. D. Path. Ges. 1905 und D. Arch. f. klin. Med. Bd. 88, 1907.

<sup>2)</sup> die aber nicht auf dem „Naturforscherkongreß in Berlin 1905“, sondern auf der Pathologen-Tagung in Berlin 1904 gemacht ist.

metastasen eine reichlichere, so daß das in den Knochen befindliche alte und neugebildete Mark den Bedarf des Bluts an Zellen nicht decken kann, so treten besonders in der Leber [und Milz, ferner in Lymphknoten und andern Orts] vikariierend Blutbildungsherde auf". Die zweifellos extrauterin neuerstandene Hämatogenese in der Leber ist gerade in den Beobachtungen L o b e n - h o f f e r s wenig imposant; um ihre Bedeutung voll zu ermessen, wäre es wünschenswert, alle die banalen, häufigen periportalen Zellinfiltrate methodisch auf myeloide Elemente zu untersuchen. Den regenerativen Blutbildungsprozeß könnte man sonst leicht überschätzen und irritative Leberprozesse (bei Darmleiden usw.) mit ein paar myeloiden Elementen verkennen. Auch dürften Herde von „Erythroblasten“ ohne sichern Hämoglobinnachweis in der extrauterinen Leber bei Fehlen von farblosen Markzellen und Megakaryozyten mit der notwendigen Kritik zu bedenken sein. Die Reaktion gegen die Überschätzung der Hämatopoese in der Leber konnte nicht ausbleiben. Auf der Pathologen-Tagung in Leipzig<sup>1)</sup> (1909) ist es anlässlich eines Vortrags von C. S t e r n b e r g zur Erörterung der Häufigkeit meiner hämatologischen Befunde in der Leber gekommen. S c h m o r l erklärte diesen Befund bei Prostatakrebsen für nicht konstant, S t e r n - b e r g für eine Ausnahme. An anderer Stelle hat sich O b e r n d o r f e r<sup>2)</sup> in ähnlichem Sinne ausgesprochen.

Ich begrüße diese Äußerungen als Bestätigung dessen, was ich von vornherein angenommen habe und heute nach etwa elfjähriger systematischer Verfolgung des Gegenstandes immer noch annehme. Trotzdem ich auch nach 1904 die Leber in jedem Falle von Knochenkrebs und von anderweitiger hochgradiger Markzerstörung mikroskopisch prüfe, habe ich seitdem nur 2 analoge, evidente Beobachtungen in der Leber Erwachsener sowie 3 bei Kindern aus den ersten Lebensjahren gemacht. (Die kleine Zahl der letzten erklärt sich aber wohl zum Teil aus dem beschränkten Kindermaterial, das erst seit der vor kurzer Zeit erfolgten Eröffnung der Kinderklinik zugänglich geworden ist.) Auf diese Feststellungen wird unten eingegangen. Ebenso ist es mir bisher nie gelungen, bei typischer perniziöser Anämie sichere Blutregeneration in der Leber zu erkennen, und auch S t e r n b e r g gibt an der vorher genannten Stelle an, bei diesem Leiden nie eine wirkliche myeloide Umwandlung der Leber gesehen zu haben<sup>3)</sup>. Desgleichen sind einem in hämatologischen Fragen so bewanderten Kliniker wie E. G r a w i t z<sup>4)</sup> hämatopoetische Prozesse in der Leber bei perniziöser Anämie nicht bekannt. Bei der weiteren Prüfung der Frage wird es sich als förderlich erweisen, auf folgende Punkte Rücksicht zu nehmen. Wie schon M. B. S c h m i d t bemerkt hat und wie sich leicht bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten mit starker Leukozytose konstatieren läßt, kommt es hierbei zu reichlicher Anhäufung gelapptkerniger Leukozyten in den Leberkapillaren. Bekanntlich können sich da unter den neutrophilen Elementen auch vereinzelte neutrophile Einkernige, also Myelozyten befinden. Der Umstand, daß diese letzten höchst spärlich sind und größere Kolonien von Markzellen sich im Strom-

<sup>1)</sup> Verh. d. D. Path. Ges. Bd. 13 S. 232.

<sup>2)</sup> Münch. med. Wschr. 1910 Nr. 20, S. 1098.

<sup>3)</sup> Dagegen teile ich S t e r n b e r g s Bedenken für die Milz nicht, da man in diesem Organ nicht nur die Produkte der Hämolyse (blutkörperchenhaltige Zellen, Hämosiderose), sondern oft auch zahlreichere Elemente der farblosen Myeloidzellenreihe und C h a r c o t sche Kristalle findet. Die Erythroblastenbildung scheint freilich im Vergleich zum Mark wesenlos.

<sup>4)</sup> Klin. Pathol. des Blutes, 1906.

bette der Kapillaren nicht entwickeln, muß vor einer Verwechslung mit hämatopoischen Herden schützen. Schon oben ist darauf hingewiesen, daß die nötige Vorsicht bei der Deutung der rein periportalen Zellinfiltrate zu beobachten ist. Desgleichen wurde es als wünschenswert bezeichnet, bei der extrauterinen Hämatogenese in der Leber die Fälle Neugeborener und kleinster Kinder mit event. Persistenz der fötalen Blutbildung von der im späteren Leben zu beobachtenden pathologischen Neugründung myeloider Depots in der Leber zu sondern.

Eine gewisse Reserve ist auch sonst gelegentlich am Platze. L o b e n h o f f e r sagt an einer Stelle seiner Arbeit (S. 133): „Einzelne Venen waren sogar in ihrer ganzen Wand und in ihrer Adventitia dicht durchsetzt mit fertigen, kernlosen Erythrozyten, so daß man an eine Blutung hätte denken können, wenn das Endothel nicht stets intakt gewesen wäre.“ Eine Blutung per diapedesin soll auch nicht mit der Hämatopoiese zusammengeworfen werden. — Ich habe sogleich in meiner ersten Mitteilung auch die gleichzeitige extra- und intravaskuläre Blutbildung im Falle der osteosklerotischen Anämie geschildert, lege aber auf die intravaskuläre Hämatogenese, zumal innerhalb der Leberläppchen, ein besonderes Gewicht.

Findet sich der regenerative Vorgang in der Leber nur in manchen Fällen, so erhebt sich die Frage, welcher Art diese letzteren sind, d. h. welche Bedingungen zu seiner Entwicklung erfüllt sein müssen. Bisher läßt sich nur auf folgendes hinweisen. Meine beiden ersten Fälle extrauteriner, endohepatischer Blutregeneration betrafen krebskranke Frauen von 28 und 34 Jahren. Die später zu berichtenden Beobachtungen von Erwachsenen beziehen sich auf Frauen von 30 und 45 Jahren. Es wird daher damit zu rechnen sein, daß diese ungewöhnliche regenerative Leistung leichter in jüngeren Lebensdezennien zustandekommt, die ja im allgemeinen eine energischere Regenerationskraft offenbaren als die späteren. Weiter wird sich aus dem nächsten Abschnitt ergeben, daß wohl auch das Vorhandensein zahlreicherer jüngerer Markzellen in der Zirkulation für die in Rede stehende Leberveränderung von Bedeutung ist. Endlich könnte auch der Verlauf und die Dauer der Anämie von Einfluß sein, da nach den namentlich auf Anregung E. M e y e r s ausgeführten Tierexperimenten nur bestimmte, nicht zu akute hämolytische Anämien zu ähnlichen Regenerationen führen, wie die myelogenen Krebsanämien des Menschen.

Der nun folgende letzte Abschnitt soll der H i s t o g e n e s e der extrauterinen Blutregeneration in der Leber gewidmet sein, ein Problem, das naturgemäß mit der Blutneubildung überhaupt zusammenhängt.

In meiner ersten Publikation wie auch in meinem Referat wurde bezüglich der Stammzellen der Blutelemente in der Leber betont, daß sich keine Anhaltpunkte dafür gewinnen ließen, daß die Gefäßendothelien als Matrix fungieren. Das geht auch deutlich aus dem in diesem Aufsatze beigefügten, bei Immersion gezeichneten Bilde (Fig. 6, Taf. VII) von meinem alten II. Falle hervor, wo die Endothelien keine Beziehungen zu den proliferierenden Blutelementen erkennen lassen. Das Gebundensein der Hämatopoiese an die Gefäßkanäle, die Bevorzugung der

zentralen Läppchenabschnitte mit verlangsamter Strömung und einiges andere noch später zu Erörternde legt die Annahme nahe, daß Blutzellen, insbesondere ad hoc aus dem pathologisch eingeengten Markareal aufgeschwemmte Blutbildungszellen sich in der Leber ansiedeln und dem Bedürfnis gehorchend wuchern wie bei andern Regenerationen und kompensatorischen Hypertrophien. Die endohepatische Hämatogenese wäre also das Produkt nicht neoplastischer, metastasierter Zell-elemente.

E. Meyer und Heineke (a. a. O.) drücken sich in richtiger Würdigung der diffizilen Entscheidung vorsichtig aus: sie erklären es zunächst nicht für wahrscheinlich, daß die Zellen in den Leberkapillaren vom Knochenmark eingeschleppt sind, haben aber andererseits keine Elemente in der Leber gefunden, von denen diese Zellen abstammen könnten. Sie waren besonders nicht in der Lage, wie M. B. Schmidt, ihre Entstehung aus Endothelien annehmen zu können. Daher werfen sie die Frage auf, ob sie nicht aus der Milz stammen. Später hat E. Meyer<sup>1)</sup> die Frage aber selbst auf Grund experimenteller Ergebnisse im negativen Sinne beantwortet. In Tiersversuchen, die er mit Frl. Albrecht ausführte, trat auch nach Milzextirpation myeloide Metaplasie in der Leber auf. Weiter haben Ehrlich<sup>2)</sup>, Hell<sup>3)</sup> und K. Ziegler<sup>4)</sup> unter verschiedenen pathologischen Umständen, zumal bei Leukämie, eine Metastasierung oder Kolonisation ausgewanderter Blutzellen angenommen. Ferner hat V. Schilling<sup>5)</sup> in einer auf Anregung von Orth ausgeführten Arbeit über die Kupffer-schen Sternzellen besonders der menschlichen Leber die blutbildenden Herde in der Leber in Betracht gezogen und erklärt, daß ihre Lagerung (sc. an den Stellen, an denen auch sonst Zellanhäufungen stattfinden) mehr für die Ansicht von ihrer Herkunft aus eingewanderten, myelozytären Elementen spricht. „Die direkte Beteiligung der Sternzellen würde sich eventuell auf Anhäufung von Bildungsmaterial beschränken, das die Blutbildner zur Anlagerung bewegen mag. Als solches wäre das Eisenpigment vor allem anzusehen (Askanazy)<sup>6)</sup>.“

Der Ansicht von der Etablierung neuer Blutbildungssdepots auf Kosten importierter Zellen ist nun Schridde entschieden entgegengetreten, indem er an Anschauungen anknüpft, wie sie seinerzeit M. B. Schmidt für die leukämische Blutbildung in der Leber entwickelte. Obwohl ich es für bedenklich halte, die Blutzellwucherung bei der Leukämie als äquivalenten Vorgang neben die Blutregeneration zu stellen, bestehen doch einige Analogien; daher seien hier wenige Worte über die endohepatische Hämatopoiese bei Leukämie eingeflochten. Schmidt erblickte die Ähnlichkeit des leukämischen Leberbildes mit dem der fötalen Leber in der Erweiterung der bisweilen kugelig ausgeweiteten Kapillaren, in ihrer Ausstopfung mit kernhaltigen Zellen. Gegen die von Variot ausgesprochene Meinung, das könnten allmählich abgesetzte Leukozyten sein, bemerkte er, daß sich die vitale Energie der Leberzellen gegen die Kapillarerweiterung geltend machen würde, wenn eine Druckerhöhung durch lokale Zellwucherung nicht einträte. Darin kann man ihm nur beistimmen. Seine Vermutung, daß die Blutzellenbildung aber von den Endothelien ausgehe, ist durch die von ihm betonte Prominenz der Endothelien ins Kapillarlumen und das Vorhandensein zweikerniger Endothelien doch noch nicht genügend gestützt. Auch in diesem Punkte geht nun Schridde<sup>6)</sup> über Schmidt hinaus, indem er die myeloide Leukämie geradezu zu den Metaplasien rechnet, die Gefäßendothelien als die eigentliche Quelle der leukämischen Blutzellen ansieht. Das elementarste Faktum des leukämischen Prozesses, die durch die

<sup>1)</sup> 27. Kongr. f. inn. Med. Ref. München. md. Wschr. 1910, Nr. 21, S. 1145.

<sup>2)</sup> In Nothnagels Handb. Bd. 8.

<sup>3)</sup> Die hämatopoet. Organe. Wien 1906.

<sup>4)</sup> Exper. u. klin. Unters. üb. d. Histogenese der myeloiden Leukämie. Jena 1906.

<sup>5)</sup> Virch. Arch. Bd. 196, 1909 S. 57.

<sup>6)</sup> Münch. med. Wschr. 1908, Nr. 20.

Mitosen bewiesene Wucherung der Blutzellen im Blute selbst, im Blutbildungsapparat, in allen weiteren leukämischen Herden wird nicht mehr gewürdigt. Ich habe zum Teil mit Frl. R y t e l noch einmal eine größere Zahl leukämischer Lebern untersucht und nirgends genetische Beziehungen zwischen Endothelien und Blutzellen entdeckt. Die Endothelien sind zuweilen geschwollen und vakuolisiert, aber ihre Gestalt, Kernform, ihre farbenanalytische Prüfung machen eine Unterscheidung von Blutelementen nicht schwer. Die gleichen Endothelmodifikationen finden sich übrigens auch bei lymphatischer Leukämie, der Gedanke ihrer Phagozytentätigkeit wurde noch durch den jeweiligen Hämosideringehalt bekräftigt. Bekanntlich trifft man auch gleiche Endothel-Formen in anämischen Lebern, so daß die Hypertrophie des Leberendothels auf Phagozytismus und räumliche Entspannung (bei der Anämie leere, bei myeloiden Depots überfüllte Kapillaren) zu beziehen sein dürfte. Stutzig machte mich vorübergehend eine Beobachtung, die ich unlängst in einem mit Herrn B o é c h a t untersuchten Falle von Myeloblastenleukämie erheben konnte: bei der Oxydasereaktion — die übrigens nicht an allen Myeloblasten positiv ausfiel, also wie in der fötalen Leber — zeigten die geschwollenen Endothelien in den Leberkapillaren deutliche Blaufärbung, ohne daß sich trotzdem morphologische Übergänge zu den Myeloblasten im Kapillarlumen erkennen ließen. Die Erscheinung dürfte sich am einfachsten durch den Übergang der Oxydasereaktion gebenden Substanz auf die Endothelien bei Zerstörung der farblosen Blutzellen in der Zirkulation erklären. Daß zahlreiche Leukozyten im leukämischen Blute untergehen, ist aus mikroskopischen Bildern, aus der auch bei der Autopsie oft erkennbaren vermehrten Urat-ausscheidung zu entnehmen. Auch P o r t i e r<sup>1)</sup> bemerkte, daß die Oxydasen in die Körperflüssigkeiten übergehen, wenn die Leukozyten untergehen, ohne daß man übrigens heute mit diesem Autor annehmen dürfen, daß die Oxydationsfermente nur an die Leukozyten gebundene Schutzagenten darstellen.

S c h r i d d e dehnt nun seine Ansicht auch auf alle andern pathologischen Blutbildungen in der Leber aus und begründet das in folgender Weise. Gegen die Metastasierung der Blutzellen spräche, daß man im embryonalen Körper niemals eine Blutgewebsbildung aus ausgewanderten Zellen beobachten kann. Dieses „Gesetz“ gelte auch für pathologische Zustände. Zur Stütze der Ansicht wird der Befund myeloider Gewebe in einigen Tumoren angeführt, die man bei der häufigen Unsicherheit ihrer ersten Genese bzw. ihrem embryonalen Gewebsursprung bei allgemein histogenetischen Fragen der extrauterinen Verhältnisse nur sehr bedingt verwerten kann. Von der Neubildung von Markgewebe in pathologischen Verknöcherungen behauptet der Autor schlankweg, daß sie niemals durch Metastasierung und Kolonisation entstanden sein können, während M a x i m o f f den gegenteiligen Schluß aus seinen Experimenten<sup>2)</sup> gezogen hat. Resumierend meint S c h r i d d e , daß die Blutbildung bei Anämien durch Metastasierung von Blutzellen „eine rein gedankliche Hypothese ist, für die niemals auch nur der geringste Beweis erbracht ist, die niemals auch nur durch eine einzige histologische Beobachtung weder im uterinen noch im extrauterinen Leben hat gestützt werden können“. Vielleicht wäre er bei genauerer Prüfung der bereits zur Zeit seines Referats bekannten Tatsachen mit dem Worte „niemals“ etwas vorsichtiger gewesen. In Wirklichkeit liegen die Verhältnisse gerade umgekehrt, indem S c h r i d d e s Ansicht von dem Ursprung der pathologischen Hämatogenese in der Leber aus Endothelien eine folgenschwere Hypothese ist, die aus seiner Meinung von der fötalen Hämatopoiese hergeleitet ist. In der 1905 erschienenen, aus dem gleichen Institut stammenden Arbeit S w a r t s<sup>3)</sup> über 4 Fälle kindlicher Anämie wird noch erklärt: „Was die Herkunft der großen Zellen (sc. Myeloblasten) anlangt, so habe ich beweisende Bilder für die Abstammung von Endothelzellen weder in Leber- noch in Milzpräparaten auffinden können.“ Die Zellen vermehrten sich aus sich heraus. Diese

<sup>1)</sup> A. B a c h , Die langsame Verbrennung und die Oxydationsfermente in Abderhaldens Fortschritte der naturw. Forschung Bd. 1, S. 85, 1910.

<sup>2)</sup> Zieglers Beitr. Bd. 41, 1907.

<sup>3)</sup> Virch. Arch. Bd. 182.

Behauptung wird mehrfach wiederholt und Borissowa widersprüchen, der die „großen Zellen“ von Endothel abstammen läßt. Zwei Jahre später proklamierte Schridde den Ursprung der Zellen vom Endothel. In seinem Referat stützt er sich besonders auf Lobenhoffers Aufsatz und erklärt es als wesentlich, daß dieser auch im extrauterinen Leben die Blutzellbildung stets extravaskular gefunden habe. Wie sich aus dem Vorstehenden und Nachfolgenden ergibt, ist diese Annahme unzutreffend, weil zu exklusiv. Zudem ist in keinem mikroskopischen Protokoll der 3 Fälle Lobenhofters ein Wort über die genetische und morphologische Beziehung der jungen Blutzellen zum Gefäßendothel gesagt, nirgends werden Übergänge beschrieben, für einen kindlichen Fall (3) wird sogar die scharfe Abgrenzung von der Kapillarwand betont. Da Schridde die Schwierigkeit erkennen mußte, während des ganzen extrauterinen Lebens das gelten zu lassen, was er den fötalen Gefäßwandzellen als Eigenschaft zuerkennt, nimmt er für die pathologische Hämatopoiese zwei Hypothesen zu Hilfe: einmal das Vorhandensein undifferenziert gebliebener Gefäßwandzellen, die Blutelemente durch „Heteroplasie“ erzeugen, dann die Fähigkeit der Entdifferenzierung ausgewachsener Endothelien bis zur erforderlichen Embryonalstufe, die durch „indirekte Metaplasie“ Blutzellen hervorbringt. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß Aschoff gelegentlich der Diskussion zu dem Vortrag von Meyer und Heincke<sup>1)</sup> äußerte, daß die bei der pathologischen Blutbildung anzutreffenden Knochenmarksriesenzellen nicht eingeschwemmt und ausgewandert sind, da die (von Arnold und Aschoff bekanntlich zuerst beobachteten) Riesenzellembolien bei Infektionskrankheiten mit dem Zerfall der Zellen zu enden pflegen. Die mechanischen und chemischen Existenzbedingungen der in den Lungenkapillaren eingeklemmten Megakaryozyten und die der in die Leber importierten sind aber nicht die gleichen, wie ja bei jeder Gewebsverpflanzung mit dem Terrain zu rechnen ist, ferner ist das Blutzellbedürfnis bei der Anämie in Anschlag zu bringen, endlich ist nicht gesagt, daß die Megakaryozyten als solche herbeigeschafft und nicht erst lokal aus kleineren Zellformen entstanden sind. — Während bei den genannten Autoren, die für die endothiale Herkunft der Blutzellen eintreten, genauere morphologische Angaben über die histogenetischen Beziehungen vermißt werden, muß man Patella die Anerkennung zollen, daß er diesen Versuch wenigstens unternommen hat. In seiner fleißigen monographischen Studie sur la génèse endothéliale des leucocytes mononucléaires du sang<sup>2)</sup> prüft er die einkernigen Blutzellen besonders in Ausstrichen, die anscheinend stets mit Methylenblau gefärbt sind. Der Autor betont den polygonalen Kontur, ferner den als Ausdruck der Dünneheit und Transparenz anzusehenden dunkelgefärbten Randsaum, welche die endothéliale Natur bekunden sollen. Doch lassen die Photogramme — wie unsere eigenen Erfahrungen — diese Erscheinungen als Druckwirkung seitens der Erythrozyten erkennen, und bei den als Degenerationsphänomene gedeuteten Kernbildern fragt man, wieweit Kernformen der Multinukleären oder Übergangsformen mit unterlaufen. Die Ansicht, daß die einkernigen Blutzellen Zellkadaver der Endothelien und die Lymphozyten nur pyknotische Derivate der Endothelien sind, die „Uninukleose“ nur auf gesteigerter Exfoliation des Endothels beruht, darf danach doch wohl kaum als hinlänglich begründet betrachtet werden.

Ehe wir die Schlußergebnisse unserer Untersuchungen darlegen, ist es nötig, in Kürze über neue eigene Befunde aus den letzten Jahren zu berichten, besonders mit Rücksicht auf Intensität, Lokalisation und Histogenese der endohepatischen Blutregeneration.

#### A. Erwachsene Personen.

Fall 1. 30jährige Frau M. D., gestorben am 4. November 1910.

Die klinische Diagnose lautete: Septikämie; es waren Lokalisationen der Infektion in Lungen, Pleuren, Perikard und Myokard vermutet worden. Auch bei der Autopsie hätte man sich im ersten

<sup>1)</sup> Verhdl. d. Path. Ges. Meran 1905.

<sup>2)</sup> Sienne 1910.

Augenblick auf den gleichen Gedankenweg verirren können. Denn zunächst fiel ein schlaffes Herz mit trübem Myokard, eine mäßige, weiche, allerdings rotbläuliche Milzschwellung ( $13\frac{1}{2} : 9 : 3\frac{1}{2}$  cm), trübes Aussehen der großen Bauchdrüsen, geringer Erguß in den serösen Höhlen, ein kleiner Tonsillarabszeß, eine blutige Infiltration im perirenalen Fettgewebe links auf. Zudem imponierte am meisten eine markigweiche Schwellung der Lymphknoten in verschiedenen Körpergegenden: ein über walnußgroßes Paket lag in der linken Schlüsselbeingrube, ein kleinaufstgroßes Konvolut am Pankreaschwanz, das sich längs der großen Abdominalgefäß noch etwas nach abwärts zog und gut voneinander trennbare Lymphknoten bis zu  $2 : 3$  cm enthielt, einzelne epigastrische Knoten waren ebenfalls vergrößert. Und auf dem Querschnitt sah man fast überall ein rötlichgraues oder sattrosiges, selten weißliches, vorquellendes Gewebe, das nur ausnahmsweise fester war und zumeist an eine akute hyperplastische Lymphadenitis erinnerte. Die Leber war vergrößert, wog 2305 g, zeigte helle Fleckchen. Das Bild wurde nun aber durch einen flachen Defekt der Magenschleimhaut von  $2\frac{1}{2} : 1$  cm Durchmesser an der großen Kurvatur vervollständigt, der einen leicht erhabenen Rand und glatten Grund darbot, ohne deutliche Verhärtung der Magenwand. Aufklärung brachte dann die Veränderung der Ovarien. Beide waren vergrößert (rechtes  $5 : 3\frac{1}{4} : 2\frac{3}{4}$  cm, links  $4 : 3 : 2\frac{3}{4}$  cm), an der Oberfläche mit kleinen, transparenten Zysten versehen und zeigten auf dem Querschnitt ein unverkennbares, homogenes oder streifiges, grau oder rosarot gefärbtes, kompaktes Tumorgewebe, welches die Eierstockszeichnung zerstört hatte.

Die bakteriologische Untersuchung ergab (ebenso wie die vorher in der Klinik vorgenommene) ein negatives Resultat. Es lag keine Allgemeininfektion vor, sondern das Mikroskop enthüllte eine akute oder subakute generalisierte Karzinose der Lymphgefäß, die von dem kleinen Magenkarzinom ausgegangen war. Hier infiltrierte ein relativ unscheinbares Carcinoma solidum mit großen, rundlichen und polyedrischen Zellen alle Wandschichten bis in die Muskulatur und hatte zu krebsiger Injektion der dilatierten Lymphgefäß geführt. In den Eierstöcken waren die Krebsherde im Grundgewebe nur in kleinen Nestern vorhanden, aber die Karzinose der weiten Lymphgefäß, die zuweilen auch noch Erythrozyten einschlossen, sprang überall in die Augen. Endlich offenbarte sich in allen untersuchten Lymphdrüsenregionen eine Karzinose der Lymphsinus, indem diese Räume stark dilatiert und mit großen, rundlichen, kubischen, polyedrischen, oftmals vakuolierten Krebszellen in lockerer Aufhäufung erfüllt waren (Mitosen). Ihre lockere Aufstapelung und die Auflockerung des lymphatischen Parenchyms (wohl durch Lymphstauung), das nur in den Halsdrüsen schon reduziert erschien, erklärt die weiche Konsistenz der karzinomatösen Lymphknoten. Es lag mithin einer jener seltenen Fälle von frühzeitig generalisierter Karzinose vor, die manchmal das Bild einer Infektionskrankheit vortäuschen und durch den kleinen Primärtumor überraschen. In der Milz waren Follikel und Trabekel frei von Besonderheiten, die Pulpa hingegen innerhalb der kapillären Venen und in den Pulpasträngen Sitz zahlreicher myeloider Zellen. Im Pulpagewebe lagen viel eosinophile Myelozyten und Leukozyten, vereinzelt spärliche Erythroblasten; in den venösen Sinus stark basophile Myeloblasten, manchmal in Mitose, neben Leukozyten und eosinophilen Myelozyten, während die Endothelien keine Basophilie zeigten. Viel bemerkenswerter erscheint die Hämatopoese in der Leber. Schon bei schwacher Vergrößerung frappierten in allen Leberschnitten Zellanhäufungen, die so gut wie ausschließlich in den Läppchen selbst gelegen sind. Die Intensität der Zellansammlung wechselt in den Gesichtsfeldern, ohne daß eine bestimmte Bevorzugung von Läppchenteilen erweisbar ist. Die Natur des Vorgangs wird schon bei schwacher Vergrößerung klar, da sich schon hier Megakaryozyten erkennen lassen. Bei starken Vergrößerungen, wo man bis zu 4 Megakaryozyten in einem Gesichtsfelde zählt, ergibt sich, daß die Zellen insgesamt innerhalb der etwas oder stark erweiterten Blutkapillaren liegen (Fig. 7, Taf. VII). Man unterscheidet:

1. viel große, einkernige Elemente mit basophilem Protoplasma von rundlichem, winkligem oder etwas gefranstem Außenkontur und großem Kern mit mehreren Nukleolen, vereinzelt in Mitose;

2. uninukleäre, eosinophile, mäßig zahlreiche Zellen. In diesen Myelozyten sind die roten Granula bisweilen noch spärlich, also erst in Bildung begriffen;

3. gelapptkernige Leukozyten, seltener eosinophil, bald spärlicher, bald reichlicher als die Zellart 1;

4. neben nicht zahlreichen Erythrozyten eine mäßige Menge von Normoblasten, gelegentlich polychromatisch, selten in Mitose;

5. ganz spärliche Zellen, die nach Kernform und Protoplasmavakuolen an Plasmazellen denken lassen;

6. eine beträchtliche Anzahl von Megakaryozyten; ein kleiner Teil von ihnen besitzt noch basophiles Protoplasma und einen noch jungen, buchtigen Kern;

7. zum Teil leicht vorspringende oder in Ablösung begriffene, manchmal etwas geschwollene Endothelien, die nicht oder nur andeutungsweise basophil, vielmehr durch eine oder mehrere Vakuolen und Hämosideringehalt ausgezeichnet sind. Stellenweise deutliche Phagozytose.

Diese Zellmasse findet sich in verstreutem Einzel'exemplaren oder als lockere Anhäufung in den weiten Kapillarlichtungen. Die Endothelien sind von den Myeloblasten durch Zellform, Protoplasmastruktur und Kern unterschieden. Das Bild weist durchaus auf unlängst importierte Blutzellen in den Kapillaren hin. Im periportalen Gewebe, das meist verbreitert ist, hier und da vielleicht etwas längere Streifen bildet als in der Norm, findet sich gelegentlich eine basophile Zelle, manchmal eine Plasmazelle, eine geringe Bildung von Fibroblasten, aber keine erkennbare Blutzellbildung.

Fall 2 zeigt nur die ersten Ansätze zu den regenerativen Prozessen der extramedullären Hämatopoiese. Er betrifft eine 45jährige Frau, der man Ende Juni 1910 die Mamma wegen „Malladie de Reclus“ abtrug. Da ich aber nicht nur eine zystisch entartete Drüse, sondern auch einen Krebsknoten fand, ließ man eine Woche später die Totalamputation folgen; in dem Reste wurde aber nichts mehr von Karzinom entdeckt. Trotzdem ging die Kranke am 22. Dezember 1910 nach einem lokalen Rezidiv in der Narbe an generalisierter Karzinose zugrunde. Klinisch fiel bereits die schwere, sekundäre Anämie auf, das Blut zeigte, wie ich bestätigen kann, mäßige Poikilozytose, spärliche Normoblasten, einzelne polychromatische Erythrozyten, viel uninukleäre Elemente, darunter neutrophile Myelozyten, wenig Blutplättchen. Die Metastasen waren in der Subkutis, Muskulatur, in Pleuren, Peritonäum, Leber, zahlreichen Lymphknoten, in der Schleimhaut (bzw. in der Submukosa) des Magens und Darms, massenhaft im Skelett lokalisiert. Daneben bestand eine leichte, verruköse Endokarditis mitralis et aortica mit Milz- und Niereninfarkt, leichter Ikterus und Anasarka. Die Milz war etwas vergrößert, 13,5 : 9 : 3,5 cm, die von zahlreichen Krebsknötchen und -knoten durchsetzte, am stärksten ikterisch gefärbte Leber wog 2500 g. Das Karzinom besaß überall den Habitus des Carcinoma scirrhosum. In der Milz war die Ansammlung ungewöhnlicher Blutelemente nicht sehr erheblich. In dem an Hämosiderin reichen Organ fielen neben reichlichen Plasmazellen nur eosinophile Myelozyten in mäßiger Menge auf. In der Leber war das Gesamtbild sehr bunt: die beträchtliche Verfettung, der starke Ikterus, die zahlreichen Krebsherdchen, auch noch eine Bazillenwucherung in einzelnen Kapillaren ließen die Azur-Eosinschnitte sehr mannigfaltig erscheinen. Hier und da bemerkte man in mäßig dilatierten Kapillaren Gruppen von Zellen, die den mehrfach geschilderten „Myeloblasten“ entsprechen und sich schon durch ihre kleineren Dimensionen von den Tumorzellen unterscheiden, von den Endothelien aber dadurch leicht zu trennen sind, daß letztere nie basophil erscheinen, sondern rosig tingiert, ferner gestreckt, vakuoliert, mit länglichem Kern ausgestattet sind. Neben diesen einkernigen Zellen trifft man multinukleäre Leukozyten, nicht selten eosinophil granuliert, spärliche Plasmazellen, ganz selten einen Megakaryozyt. Im periportalen Gewebe fallen von myeloiden Zellen nur eosinophile Leukozyten auf, die fast immer in Gefäßen liegen. Es setzt in dieser Leber der Prozeß der Hämatopoiese eben kaum ein.

#### B. Kinder.

Beobachtungen an Neugeborenen werden hier ausgeschlossen, da bei ihnen die fötale Hämatogenese nur fortläuft, die Histogenese dieses Vorganges also mit der Embryonalzeit zusammenfällt. Die ersten Fälle betreffen etwas mehr als einjährige Zwillingsgeschwister (Knabe

und Mädchen), die von ihrer ersten Entstehung bis zu ihrem 6 Wochen auseinanderliegenden Tode sich zwillingsgleich verhielten. Über ihre Krankengeschichte und einige anatomische Befunde hat Herr Kollege Prof. d' Espine mit Dr. Jeanneret an anderer Stelle<sup>1)</sup> berichtet. Nachdem die Sektion des ersten Kindes die Veränderung des blutbildenden Apparates ins rechte Licht gerückt hatte, konnte bei dem zweiten Kinde mit Anaemia pseudoleucaemica infantilis (v. Jacksch) eine wiederholte Blutuntersuchung zu Lebzeiten gemacht werden. Es bestand Poikilozytose, 40—50% Hämoglobin, eine Erythrozytenzahl von 2 bis 3 Millionen, eine Leukozytose zwischen 17000 und 70 000 Leukozyten schwankend, darunter bis zu 12% neutrophile Myelozyten; gegen das Lebensende nahmen die Lymphozyten zu. 8% Erythroblasten, meist megaloblastischer Natur. Bei beiden Kindern, deren Eltern übrigens bereits rachitisch waren, ergab die Autopsie im wesentlichen: schwerste Rachitis, Anämie, Milz- und Leberschwellung, als letzte Todesursache Pneumonie. Beim erstgestorbenen Kinde zeigte die Milz eine Größe von  $10 : 6\frac{1}{2} : 2\frac{1}{2}$  cm, ein Gewicht von 80 g, die Leber  $14 : 8\frac{1}{2} : 4\frac{1}{2}$  cm, Gewicht von 210 g, beim zweiten besaß die Milz die Maße  $10 : 7\frac{1}{2} : 3\frac{1}{2}$  cm, ein Gewicht von 80 g, die Leber einen Umfang von  $14 : 8\frac{1}{2} : 4$  cm. Auf dem Leberquerschnitt fielen viel verstreute, grauweißliche Fleckchen auf.

In der Ätiologie der schweren Anämie spielt die Rachitis wohl mit, und zwar einmal als konstitutionelles Leiden, sodann in diesen Beobachtungen auch infolge der Einengung (sog. „Aplasie“) des Markgewebes. Denn der Marksaaft der Rippen war dünn wie Fleischwasser und im Ausstrich äußerst arm an Markzellen. — Die histologischen Veränderungen von Leber und Milz waren bei beiden Kindern höchst ähnlich. In der Milz lagen zahlreiche myeloide Elemente: eosinophile Myelozyten und Leukozyten, Myeloblasten. In der Leber frappiert stellenweise ein fast leukämisches Bild, der myeloiden Form ähnlich. In vielen, mäßig oder stark erweiterten Kapillaren sind Myeloblasten angehäuft, daneben einzelne lymphozytenähnliche Formen, polychromatische Erythroblasten (selten in Mitose), neutrophile, spärlicher eosinophile Leukozyten. Ganz selten ließ eine große Zelle mit lappigem Kern an einen jungen Megakaryozyt denken. Und wieder markierten sich die Kapillarendothelien als ölters geschwollene, vakuolär durchbrochene, selten von phagozytierten Blutzellen erfüllte Gebilde mit in Eosin gerötetem Protoplasma und länglichem, nicht selten eckigem, facettiertem Kern; ohne Eisenreaktion. Im periportalen Gewebe waren nur hier und da vereinzelte myeloide Zellen zu sehen.

3. Fall. Der 19 monatige italienische Knabe starb in der Klinik von Prof. d' Espine, wo die Diagnose auf Anaemia splenica, abgelaufenen Keuchhusten und Bronchopneumonie lautete. Der allgemeine Organbefund, die Leukopenie, die ich noch zu Lebzeiten des Kindes kennen lernte, veranlaßten mich, die Frage der Milzexstirpation anzuregen. Doch ging der Pat. zuvor an der Komplikation zugrunde. Die Sektion ergab allgemeine Anämie, kein Zeichen von Rachitis, eine Schilddrüse von 4,5 g, Thymus von 8,7 g, lymphatische Hyperplasie des Nasenrachenraumes, Herz mit Gefäßursprüngen von 70 g. Herzblut wie dünner Himbeersaft, in dem Reagensröhren verhielt sich nach einigen Stunden das Blutdepot zum überstehenden Serum in einer Proportion von  $0,5 : 7$  ccm, also wie  $1 : 14$ , noch nach 6 Tagen war keine Hämolyse eingetreten. Außerdem fand sich eine kleine Erosion der Magenschleimhaut, blutiger Dickdarminhalt, Bronchopneumonie in beiden Unterlappen. Die Milz war adhärent, derb, fleischig, ihre Maße  $13\frac{1}{2} : 6 : 4$  cm, ihr Gewicht 145 g, die Leber  $13\frac{1}{2} : 11 : 4\frac{1}{2}$  cm, 340 g schwer. Das Knochenmark ergab im Ausstrich und Schnitt keine nennenswerte Veränderung, mehr neutrophile Myelozyten als Myeloblasten. Die Milz zeigte einer „Banti-Milz“ entsprechend eine erhebliche „Fibrose“, indem außer der Kapsel namentlich die Trabekel dick und zu einem größeren Fachwerk entwickelt erschienen, ferner in der Pulpa und in der Umrandung der Follikel deutliche Bindegewebssünder zutage treten. Eine myeloide Umwandlung der Milz war dagegen nicht ausgesprochen. Die Milz enthielt keine Leishmanischen Körperchen, dagegen einen merkwürdigen mikroparasitären Befund, auf den hier nicht eingegangen werden kann. — In der Leber fielen innerhalb erweiterter

<sup>1)</sup> Arch. de Méd. des enfants 1907, No. 11, pag. 641.

Blutkapillaren der Acini stellenweise Häufchen einkerniger Elemente auf, unter denen man Myeloblasten, Lymphozyten, gelapptkernige Leukozyten, wenige Erythroblasten und ganz wenig Megakaryozyten unterscheiden konnte. Die Phagozytose seitens der oft geschwollenen Endothelien war stärker als in den vorigen Beobachtungen. Im periportalen Gebiete bestand keine Proliferation des Bindegewebes, keine Hämatopoiese, die in diesem Falle überhaupt erst im Beginn der Etablierung stand. Eine abnorm starke Entwicklung der Gitterfasern kann als mechanischer Effekt der Leberschwere gedeutet werden.

Augenscheinlich sind die Fälle endohepatischer Blutbildung bei Kinderanämien nicht selten, wie sich schon aus den bisherigen Publikationen (Swart, Lobenhoffer, Scott und Telling) entnehmen läßt.

Diese jüngsten Untersuchungen führen zu dem gleichen Schluß wie die früheren, nämlich daß die Blutregeneration in der Leber im allgemeinen sicherlich nicht die Regel, ja nicht einmal häufig ist und, wenn vorhanden, bald von geringer Ex- und Intensität und leicht zu übersehen ist, bald eine bemerkenswerte Ausdehnung besitzt, ferner daß der Prozeß sich zum mindesten gewöhnlich zunächst innerhalb der Blutkapillaren der Leberläppchen abspielt und dabei im periportalen Gewebe noch kaum erkennbar sein braucht. Diese Lokalisation besagt an sich schon genug, zumal jede histogenetische Beziehung der Blutzellen zu den Endothelien mangelt, an denen sich keine oder eine nur minimale Basophilie bemerkten ließ. Diese findet sich aber, wie ich seinerzeit (a. a. O.) zeigte, bei der Endothelproliferation überhaupt, und sie müßte auch vorhanden sein, wenn die Endothelien in die basophilen Myeloblasten und Erythroblasten übergingen. Was an ihnen auffiel, war immer wieder in erster Linie ihre phagozytäre Aktion. Nachdem die Behauptung (s. o.) aufgestellt ist, daß für den Ursprung der Hämatopoese in der Leber aus metastatischen Blutzellen jede Stütze, jede beweisende Tatsache fehle, erübrigts noch, die weiteren Momente zusammenzufassen, die gegen ihre endothiale Abkunft und für den Import von außen sprechen. Die Bedeutung einer endotheliogenen Blutregeneration wird schon ganz allgemein durch die Tatsache erschüttert, daß sich bei den schweren, insbesondere progressiven, perniziösen Anämien, wo die hämatogenetischen Kräfte aufs äußerste angespannt werden, sich das doch überall vorhandene Endothel nirgends deutlich zur hämoplastischen Arbeit rüstet und die Blutregeneration in der Leber, wenn sie überhaupt eintritt, kläglich genug ausfällt, selbst zu einer Zeit, wo das Mark in den Extremitäten bis an die Fuß- und Handgelenke rot geworden ist. Die Leberendothelien schicken sich zu keiner Produktion an, obwohl der Eisen- bzw. Hämosiderinvorrat in den Kupfferschen Sternzellen bei der perniziösen Anämie doch den Ansporn dazu erteilen, das Material dazu liefern könnte. Die Seltenheit der endohepatischen Hämatopoese lehrt schon, daß noch etwas Besonderes dabei im Spiele ist. Man erinnere sich daran, daß bei der typischen perniziösen Anämie Leukopenie besteht und die Blutzellen in der Zirkulation wahrscheinlich toxisch beeinflußt werden, was freilich die Erythroblasten nicht hindert, sich gelegentlich in Mitose zu zeigen. Wenn sich nun im Knochenmark selbst die Blutbildung räumlich ausdehnt, so geschieht das nach dem von E. Neumann entdeckten Gesetze in zentrifugaler

Richtung, also vom Femur- und Humeruskopfe aus distalwärts fortschreitend, wenn auch gelegentlich sprungweise. Diese Expansionsrichtung ist verständlich, wenn die präexistierenden Blutzellen auf eigene Kosten progressive Kolonisationen schaffen, wie erklärt sie sich aber, wenn die Endothelien ganz allgemein Blutzellen zu bilden vermögen? Ich habe die ersten Anfänge der hämatopoetischen Herde im Femur bei verschiedenen Krankheiten untersucht und auch da keine aktive Teilnahme der Gefäßendothelien bemerken können. Im normalen Mark liegen die Verhältnisse aber analog, denn wie N a e g e l i zuerst betont und S c h r i d d e bestätigt hat, nehmen die Myeloblasten im extrauterinen Knochenmark bald nach der Geburt ab, indem Myelozyten — wie auch H e l l y<sup>1)</sup> neuerdings hervorhebt — in der Norm aus Myelozyten und nicht aus den unreifen Myeloblasten hervorgehen. Die Myeloblasten dürften aber an Zahl nicht zurückgehen, wenn die Markzellen von Endothelien abstammten, da sie das integrirende Zwischenglied bilden müßten. Ferner wird man sich daran erinnern, daß unter den Tausenden von Untersuchern, welche die Gefäßproliferation und Gefäßkrankheiten überhaupt studiert haben, noch niemand die Endothelien bei ihrer Umbildung in die verschiedenen Typen der Markzellen angetroffen hat.

Spricht mithin eine ganze Reihe von Beobachtungen gegen die endotheliale Genese der Blutzellen im extrauterinen Leben, so lassen sich zugunsten der Regeneration aus metastasierten und kolonisierten Blutzellen — von den in gleichem Sinne plädierenden Tierexperimenten sei hier ganz abgesehen — folgende Momente betonen:

Die Blutzellen sind die Wanderzellen par excellence, und in der Bewegung führen sie ihre spezifischen Funktionen aus. Bei ihnen ist die Lokomotion nicht wie bei den Gewebszellen das Attribut eines vergänglichen Jugendstadiums, sondern ein Dauercharakter, der als aktive Bewegung nur den entkernten Erythrozyten abhanden kommt. Es ist daher nichts Gesuchtes, ihren Jugendzellen, den Brutzellen des Blutgewebes, die Anlage zuzusprechen, sich zu Blutzelldepots zu versammeln und neue Elemente für die Wanderschaft zu produzieren, ähnlich wie ihre ausgereiften Arbeitszellen, die Leukozyten, zur phagozytären und chemischen Aktion herankommen und „Eiterdepots“ gründen. Was bestimmt nun das Terrain jeder Metastasierung? Das mechanische Moment der Zirkulation und das biochemische Moment der chemotaktisch geregelten Ernährungsbedingungen. Nun finden sich die komplementären Blutbildungsherde in den Anämien fast ausschließlich in Milz, Leber und Lymphknoten, also im hämatopoetischen System. Der Blutbildungsapparat ist zunächst im mechanischen Sinne ein System, das als Blutfilter wirkt, leidende oder tote Zellen, Bakterien, Farbstoffpartikel zurückhält. So kann er auch andere, noch lebenskräftige, aus dem heimatlichen Knochenmark ausgetriebene Blutzellen fixieren. Diese werden dort durch die chemische Affinität des Milieus weiter kultiviert werden, wenn ein Blutbedürfnis vorliegt. In

<sup>1)</sup> Verhdl. d. D. Path. Ges. Bd. 14, 1910, S. 198.

der Leber findet man die Blutbildungsherde wie die eingeschwemmten Pigmente zunächst im Kapillarrevier der Läppchen, dann im periportalen Gewebe.

Ein anderes wichtiges Faktum ist von K u r p j u w e i t<sup>1)</sup> erkannt, aber noch nicht im Sinne des in Rede stehenden Gedankenganges, sondern als klinisch-diagnostisches Hilfsmittel verwertet worden. Es handelt sich um das Vorhandensein junger Markzellen, besonders neutrophiler Myelozyten in der Blutzirkulation bei Krebsanämie. Er will aus dem Vorhandensein von Myelozyten in größerer Zahl im Blute schwer Anämischer die Diagnose auf einen malignen Tumor mit Knochenmarkmetastasen gestellt wissen. Wenn nun auch bei atypischen, perniziösen Anämien im Gegensatze zur Leukopenie der typischen Krankheitsform eine Leukozytose mit einer Anzahl von Myelozyten beobachtet werden kann, so bleibt die Feststellung K u r p j u w e i t s doch interessant und ist auch von anderer Seite, z. B. von S c h m a l t z<sup>2)</sup> und auch in Genf öfters bestätigt worden. Bemerkenswert ist zugleich, daß auch in den Fällen atypischer, perniziöser Anämie, bei denen E. M e y e r und H e i n e k e endohepatische Blutbildung sahen, Leukozytose und Myelozytose bestand. Neben den neutrophilen Myelozyten im Blute finden sich auch ungranulierte Uninukleäre im Blut, und an den Schnitten der blutbildenden Leber ist das Urteil über die neutrophile Granulabildung in den Myeloblastenformen nicht so einfach. Es ergibt sich also, daß in den Anämiefällen, die mit Blutregeneration in der Leber einhergehen, neben Erythroblasten auch hämoglobinlose Brutzellen des Marks im Blutstrom kreisen, wodurch die „Metastasen“ verständlich werden.

Endlich ist Nachdruck auf die Tatsache zu legen, daß ich in den Blutbildungsregionen der Leber fast immer Mitosen in den hämoglobinhaltigen und farblosen Blutzellen feststellen konnte, was bei dem allein zur Verfügung stehenden Leichenmaterial sehr viel ist und deutlich bekundet, daß sich die angesiedelten Blutelemente selbständig vermehren. Nach alledem muß es als das Wahrscheinlichste bezeichnet werden, daß die pathologische Blutregeneration in der Leber das Werk angesiedelter Blutzellen ist. Wenn vorher betont wurde, man solle diesen Prozeß von der Leukämie trennen, so soll damit natürlich nicht gesagt sein, daß die Morphologie der leukämischen Blutzellproduktion in der Leber von der der reparatorischen Hämatogenese in histogenetischem Sinne verschieden ist, sondern nur daß die Vorgänge eine abweichende Tendenz besitzen. Unsere Schlußbetrachtungen weisen im Gegenteil auf die Verwandtschaft der histogenetischen Erscheinungen hin. Wie in meinem Referate (1904) vermag ich auch heute nur zusammenfassend zu bemerken, daß die morphologischen Elemente des normalen Blutes — und auch bei Anämie — lediglich aus einem embryonal angelegten Blutbildungsgewebe abstammen und daß für das extrauterine Leben kein Beweis erbracht ist, daß Blutzellen anderswo herstammen als aus dieser Matrix, kein Beweis, daß sie von Bindegewebs- oder Endothelzellen erzeugt werden können. Im Interesse des so frucht-

<sup>1)</sup> D. Arch. f. klin. Med. Bd. 77, S. 575.

<sup>2)</sup> Münch. med. Wschr. 1910, Nr. 11, S. 605.

baren Gesetzes von der Spezifität der Gewebe würde ein solcher Beweis von vernichtender Beweiskraft sein müssen. So soll dieser Punkt noch gestreift werden. Für die Fötalzeit ist es ohne prinzipielle Bedeutung, ob die Hämatogenese seitens der primitiven Endothelien einige Wochen früher oder später aufhört. Anders steht es aber mit dem angeblichen Wiedererwachen der endothelialen Hämatopoiese im extrauterinen Leben. Wohl mancher hat bei der Lektüre der Schridde-schen Ausführungen Bedenken empfunden, wie sie R i b b e r t<sup>1)</sup> zum Ausdruck gebracht hat. Da liegt die Gefahr eines Präzedenzfalles vor, den man nicht ohne zwingende Argumente wie die Metaplasie der entodermalen Epithelformationen und die wenigen Analoga der Bindesubstanzen passieren lassen kann. Wenn man für das Gefäßendothel ad libitum latent eingeschlossen fröhe Embryonalzellen oder die Rückkehr zu frühster Embryonalfunktion zuläßt, kann man ein Gleiches auch für andere Gewebe nicht zurückweisen. So wäre man in jedem Augenblicke berechtigt, das Spezifitätsgesetz zu umgehen, welches so viel Licht und Klarheit in die Gesamtheit der histogenetischen Prozesse hineingetragen hat. Mit dem gleichen Rechte könnte man sich Bindegewebe in Muskulatur umwandeln lassen, da auch hier noch junge Mesodermzellen latent existieren könnten oder die Bindegewebzellen sich zu solchen zurückzubilden vermöchten. Die Annahme der Persistenz fötaler Zellresiduen ist für Geschwülste unabweisbar, für den Vorgang der Regeneration aber erst noch zu begründen. Dieser Gedanke darf nicht mit der Tatsache verwechselt werden, daß das sich regenerierende Gewebelement oft embryonale Zellformen nachahmt.

#### E r k l ä r u n g d e r A b b i l d u n g e n a u f T a f e l VII.

Alle Figuren sind nach Präparaten gezeichnet, die mit Eosin-Azur gefärbt sind.

- Fig. 1—5 von normalen menschlichen Föten, Fig. 6 und 7 pathologische Blutregeneration bei Erwachsenen.
- Fig. 1. Leber und Fötus von 11 mm Länge. Okul. 3, Obj. DD. Die dunkelblauen Elemente in den hellblauen Leberzellbalken sind Myeloblasten.
- Fig. 2. Aus der gleichen Leber. Imm.  $\frac{1}{12}$ . Basophile Normoblasten in den Leberzellbalken, links oben ein Myeloblast, rechts oben ein basophiler Erythroblast im Gefäß.
- Fig. 3. Idem Imm.  $\frac{1}{12}$ . Einzelne Myeloblasten und ein Leukozyt im Leberzellbalken.
- Fig. 4. Idem Imm.  $\frac{1}{12}$ . Herzblut mit einer farblosen Blutzelle, rechts eine andere aus einem Blutgefäß entnommen.
- Fig. 5. Fötus von 11 cm. Ein Myeloblast neben drei phagozytierenden Endothelien.
- Fig. 6. Leber eines Karzinomatösen (2. Königsberger Fall). Blutzellbildung in den Kapillaren, 3 Mitosen (aus zwei Gesichtsfeldern entnommen) in Myeloblasten; ruhende, nicht basophile Endothelien, 1 Megakaryozyt (Okul. 2, Imm.  $\frac{1}{12}$ ).
- Fig. 7. 1 Genfer Fall vom Erwachsenen, (bei Karzinom), 2 Megakaryozyten, 1 eosinophiler Myelozyt, 1 eosinphiler Leukozyt, Myeloblasten in Leberkapillaren (Okul. 2, Imm.  $\frac{1}{12}$ ).

<sup>1)</sup> Das Wesen der Krankheit. Bonn 1909.

