

1913. — Weber, A case of multiple Myeloma (Myelomatosis) with Bence-Jones' Proteid in the urine. *Medico-chirurgical Transactions* vol. 86, 1903. Ref. *Ztfl. f. allg. Path. u. path. Anat.* Bd. 15, S. 63, 1904. — Werzberg, Neue experimentelle Beiträge zur Frage der myeloiden Metaplasie. *Virch. Arch.* Bd. 204, S. 272, 1911. — Wieland, Studien über das primär multipel auftretende Lymphosarkom der Knochen. *Virch. Arch.* Bd. 166, S. 103, 1901. — Williams Evans and Glynn, A case of multiple Myeloma. *The Lancet* 2, 1910, 20. Ref. *Ztfl. f. allg. Path. u. path. Anat.* Bd. 22, S. 696, 1911. — Winkler, Das Myelom in anatomischer und klinischer Beziehung. *Virch. Arch.* Bd. 161, S. 252 u. S. 508, 1900. — Wright, A case of multiple Myeloma. *Johns Hopkins Hospital Reports* vol. IX. Ref. *Ztfl. f. allg. Path. u. path. Anat.* Bd. 13, S. 96, 1902. — Zahn, Myelogene Pseudoleukämie. *D. Ztschr. f. Chir.* Bd. 22, 1885, S. 1. Zitiert nach Hoffmann. — Zypkin, Über die akute Pseudoleukämie und die Wechselbeziehungen zwischen den Blutkrankheiten. *Virch. Arch.* Bd. 209, S. 56, 1912.

II.

Studien über die Markzellengnese bei der Bildung des roten Marks der Röhrenknochen in anämischen Zuständen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Kgl. Universität Berlin.)

Von

Dr. Basileios Photakis (aus Athen).

Was die Herkunft der verschiedenen Blutzellen anbetrifft, so leiten bekanntlich die Unitarier die granulierten Knochenmarksleukozyten wie auch die Erythrozyten von den Lymphozyten ab, verstehen aber unter Lymphozyten die verschiedensten lymphoiden Blutzellformen, die sie wegen der bei ihnen allen gleichen Lymphoplasmie als eine Zellart zusammenfassen und als Lymphozyten bezeichnen.

Die neuere Hämatologie, die von Ehrlich ihren Ausgang nimmt, ist dualistisch. Sie unterscheidet streng zwischen wahren, echten, eigentlichen Lymphozyten des lymphatischen Apparates und bloß temporär lymphoiden Vorstufen der Granulozyten und Erythrozyten des Myeloidgewebes. Nach dieser Auffassung muß man die Lymphozyten der Unitarier besser als Lymphoidzellen im weiteren Sinne oder Agranulozyten bezeichnen und diese wieder zerlegen in eigentliche echte lymphatische Lymphozyten und myeloidozytäre (myeloleukozytäre und erythrozytäre) Lymphoidzellen.

Nach dualistischer Auffassung sind diese letzteren als bloße Vorstufen der granulierten Myeloleukozyten und hämoglobinhaltigen Erythrozyten, von den echten Lymphozyten durchaus zu trennen. Es entstehen nach dualistischer Auffassung die granulierten und hämoglobinhaltigen Myeloidozyten aus den genannten spezifischen lymphoiden Vorstufen, während die Lymphozyten weder mit den lymphoiden noch mit den spezifisch plasmatisierten Myeloidozyten genetisch etwas zu tun haben. Die lymphoiden unreifen Myeloleukozyten benannte Naegeli als Myeloblasten und urgierte nicht nur ihre genetische, sondern auch ihre morphologische Trennung von den Lymphozyten.

Nach dualistischer Auffassung (Schriddle) entstehen nun die Lymphozyten aus Lymphsinuswandzellen, die Myeloidozyten aus Blutgefäßendothelien.

Eine besondere Schwierigkeit für die Auffassung hat von jeher eine dritte Blutzellform verursacht; es sind das die Ehrlichschen Uninukleären und Übergangszellen. Ehrlich und die Dualisten trennen sie schärfstens von den Lymphozyten und rechnen sie zu den lymphoiden Myeloleukozyten.

Ehrlich läßt aus ihnen multinukleäre Granuloleukozyten hervorgehen, Ziegler uninukleäre Granulozyten oder sogenannte Myelozyten. Er identifiziert sie also mit den Myeloblasten oder lymphoiden Myeloleukozyten. Ehrlich und Ziegler sehen diese Zellen also als unreife Myeloleukozyten an, die als solche sich schon im normalen Blut neben reifen Lymphozyten und Leukozyten finden sollen.

Die Unitarier rechnen die lymphoiden Monozyten naturgemäß ebenfalls zu den Lymphozyten im weiteren Sinne und sehen in ihnen Zwischenformen der Entwicklung, myeloisch transformierte Lymphozyten, Übergangsformen zwischen Lymphozyten und Granulozyten. Sie würden also auch hier ebenfalls den unreifen myeloischen Lymphoidzellen entsprechen. Pappenheim hat als Erster mit Nachdruck den Satz verfochten, daß die Übergangsformen und Uninukleären zellartlich zusammengehören und daß die Übergangsformen nicht in multinukleäre Leukozyten übergehen, sondern Endentwicklungsstufen eines eigenen Zellstammes seien.

Diese Auffassung ist von Naegeli und Türk angenommen worden; beide Forscher sehen in den Monozyten einen selbständigen, wenn auch abortiven myeloleukozytären Zellzweig, den Türk mit der seinerzeit mißdeutlichen Bezeichnung ¹⁾ „Splenozyten“ belegte, während man ihn mit Naegeli als lymphoide Leukozyten oder Lympholeukozyten bezeichnen könnte.

Nach dieser Auffassung Naegelis sind diese Zellen nicht unreife, sondern selbständig spezifizierte Zellformen, und Türk nähert sich darin Schridde, der die Milzpulpazellen ebenfalls den lymphoiden Myeloleukozyten annähert und sie für unreife Vorstufen der Granulozyten und somit direkter granulozytärer Umwandlung bei myeloider Metaplasie für fähig ansah. Nach Naegeli sollen also vom Myeloblast einerseits die Granuloleukozyten, andererseits die Lympholeukozyten entspringen. Gegen Türks Ansicht sprach, daß die Monozyten sich im Blut nach Milzexstirpation vermehren, also konnten sie nicht ausschließlich splenozytär sein. Pappenheim bezeichnet sie daher nur als splenoide Zellen und schreibt ihnen eine ubiquitäre Herkunft zu. Nach ihm gibt es lymphatische Lymphomonozyten, myeloische Myelomonozyten und eigentliche splenoide Monozyten. Die splenoiden Monozyten bilden also einen besonderen dritten Zellzweig neben Lymphozyten und Myeloleukozyten.

Die Lymphomonozyten sind bloße monozytoide Altersstufen großer Makrolymphozyten. Die Myelomonozyten bloße monozytoide Altersstufen von lymph-

¹⁾ als ob sie nur in der Pulpa entstanden oder aus der Pulpa stammten, während man jetzt weiß, daß sie außer aus der Pulpa auch anderswoher stammen können, z. B. aus dem internodulären Lymphdrüsengewebe.

oiden Myeloleukozyten (Leukoblasten), die splenoiden Leukozyten aber ein eigener spezifischer selbständiger dritter Zellstamm.

Nachdem Pappenheim durch morphologische Studien so weit gekommen war, wurde ein großer Schritt in diesem trialistischen Sinne vorwärts getan durch die Arbeiten von Aschoff und seines Schülers Kiyono, welche die Blutzellen auf Grund der Vitalfärbung studierten und nach dem positiven oder negativen Ausfall derselben klassifizierten. Indem sie, wie schon vorher Goldmann, fanden, daß die Lymphozyten und Myeloidozyten sich chromophob, allein die Monozyten angeblich chromophil verhielten, stabilisierten sie ausdrücklich einen Trialismus in der Hämatologie und eine besondere Rolle und zellartige Spezifität für die Monozyten oder wie sie sie nennen, „Histioleukozyten“. Sie fanden, daß die vitale Färbbarkeit mit dem zytophagozytären Vermögen der Makrophagen parallel geht, und daß die Monozyten somit vital färbbare Blutmakrophagen seien. Sie gehören nach ihnen in eine zellartige Gemeinschaft und ein Abstammungsverhältnis zu den Lymph- und Blutgefäßendothelien (Retikuloendothelien), welche letztere sie deshalb als „Histioblasten“ bezeichnen. Sie fanden, daß sowohl die Milzpulpa wie auch das lymphatische Internodulärgewebe aus solchen Histiozyten besteht.

Hiernach wären also die eigentlichen splenoiden Blutmonozyten mögliche Derivate der ubiquitären mesenchymatischen Gefäßwandzellen, der Milzpulpa-zellen und der lymphatischen Interfollikulärzellen. Aber auch aus den Milchflecken des Netzes könnten sie stammen; auch diese sind nämlich völlig identisch mit den Polyblasten Maximows und den Klasmatozyten (ruhenden histiogenen Wandermakrophagen) von Marchand, welche ihrerseits wieder den Histiozyten Aschoffs entsprechen.

Mit dieser hochinteressanten Feststellung von Aschoff ist nun folgender Zwiespalt in der Auffassung über die Herkunft der verschiedenen Blutzellen etabliert worden.

Wir hörten schon, daß die Dualisten, welche nur zwischen Lymphozyten und Myeloidzellen unterscheiden, die lymphoblastischen Lymphozytenstammzellen aus den Lymphgefäßwandzellen ableiten¹⁾; die myeloblastischen Leukozytenstammzellen leitet Schridde aus den Blutgefäßendothelien, Naegeli aus den Marchandschen klasmatozytären Perithelien (bzw. histiozytären Retikuloendothelien) ab und läßt somit die monozytären Blutzellen ebenfalls durch Vermittlung der Myeloblasten aus histiozytären Klasmatozyten hervorgehen.

Marchand leitet Lymphozyten und Myeloidzellen aus demselben Klasmatozyt ab. Baumgarten und Ribbert leiten sie von Lymphozyten der Lymphdrüsen, letzten Endes von den Retikuloendothelien, Enderlin (bei Marchand) ebenso die Myelozyten des Knochenmarks von den medullären Retikuloendothelien ab.

¹⁾ Allerdings hat Fischer gezeigt, daß bei myeloider Metaplasie der Lymphdrüsen die Myeloidzellen von den Lymphsinuswandzellen entstehen, daß auch in der Milz die myeloische Metaplasie sich nur dort etabliert, wo histiozytäres, nicht wo lymphatisches Gewebe vorhanden ist, d. i. internoduläres Pulpagewebe.

Die letzten zur Diskussion stehenden Ansichten sind die von Aschoff und Pappenheim.

Aschoff leitet nur die Blutmonozyten von den klasmatozytären Histiozyten bzw. histioblastischen Lymphsinus- und Blutkapillarwandzellen ab (also internoduläres Lymphdrüsengewebe aus histioblastischen Lymphgefäßwandzellen, Milzpulpagewebe aus histioblastischen Blutgefäßwandzellen, Milchfleckenzellen aus histiozytären Klasmatozyten). Sie sind also Derivate des ubiquitären ungeformten Mesenchyms. Dagegen führt er die Derivate des lymphatischen und myeloischen Parenchyms, die Lymphozyten und Granulozyten des Blutes nur bis auf die spezifischen, geweblichen, unreifen Stammzellen dieser Elemente, die Lymphoblasten und Myeloblasten, zurück, ohne aber Aufklärung zu geben, von wo denn diese abstammen.

Die Ansicht Pappenheims vermittelt gewissermaßen zwischen Aschoff und Marchand. Er ist wie Aschoff Trialist. Wir hörten schon, daß er die splenoiden Monozyten den Leukoblasten annähert, und er leitet somit Lymphozyten, Myeloleukozyten und Monozyten sämtlich von derselben histioblastischen klasmatozytären Gefäßwandzelle ab, wie Marchand. Die mesenchymatische Gefäßwandzelle bleibt entweder artlich unverändert, wenn sie Monozyten bildet; dann ist das nur eine Art von Mobilisierung aus dem fixen Zustand in den amöboiden, oder sie wird lokomobil unter lymphoplastischer oder myeloplastischer Differenzierung, indem sie sich in lymphoblastische Makrolymphozyten oder Myeloblasten transformiert. Auch hiernach sind wieder die Makrolymphozyten, gewissermaßen Lymphomonozyten, die Leukoblasten aber Myelomonozyten, d. h. unter myeloplastischen Reizen bildet die histioblastische Gefäßwandzelle statt gewöhnlicher Monozyten spezifische Myelomonozyten, i. e. Myeloblasten.

Hiermit wäre wieder eine Brücke geschlagen zu älteren, auch schon von Marchand geäußerten Vorstellungen. Nicht nur in neuerer Zeit (Weidenreich), sondern auch in älterer Zeit (Ribbert und Baumgarten) leitete man die lymphatischen Parenchymzellen von den lymphatischen Retikulumzellen ab. In gleicher Weise wurden die myeloischen Parenchymzellen von den myeloischen Retikulumzellen abgeleitet (vgl. besonders die Arbeiten von Haasler und Enderlen).

Was im speziellen die Entstehung der Knochenmarksparenchymzellen betrifft, so haben in der Tat frühere Autoren berichtet, daß sie gefunden hätten, daß das Knochenmarkparenchym sich aus den fixen Retikuloendothelien regeneriert. Wir lassen die entsprechende Literatur folgen.

Maas. In einer Arbeit über das Wachstum und die Regeneration der Röhrenknochen behandelt Maas auch die Bedeutung und die Regeneration des Knochenmarkes. Er prüfte hauptsächlich die knochenbildende Funktion des Markes, beobachtete dabei jedoch auch den Prozeß der Wiederherstellung des zerstörten Markzylinders. Er führte seine Experimente in der Weise aus, daß er in dem sorgfältig nach Esmarch blutleer gemachten Gliede den Knochen an einer kleinen Stelle in der Mitte der Diaphyse von Periost befreite und mit Hohlmeißel und Knochenzange ein Stückchen der Knochenwand resezierte. Von dieser Öffnung aus zertrümmerte er das

Mark nach allen Richtungen hin und spritzte die Markhöhle wiederholt mit Karbolwasser aus, bis alle Markreste entfernt waren.

Nach seinen Beobachtungen geht die Regeneration des Markes teils von den Gefäßen der Markreste aus, welche in den spongiosen Teilen der Knocheninnenfläche zurückbleiben, teils wachsen aus den Markhöhlenöffnungen Haversscher Kanäle perivaskuläre Wucherungen Granulationen hervor, welche sich schnell vergrößern und vereinigen. Wird der Hauptstamm der Arteria nutritia der Tibia nicht zerstört, so findet man ihn dann ungewöhnlich stark in dem neugebildeten Marke.

Bayardi untersuchte die Regeneration des Femurmarkes von Kaninchen. Er schaffte sich Zugang zur Markhöhle vom Gelenkknorpel her, zerstörte das Mark an der Öffnung vom Gelenk aus instrumentell und entfernte die Marktrümmer durch längeres Ausspritzen der Höhle mit Kochsalzlösung. Nach verschiedenen Intervallen untersuchte er und kam zu folgenden Schlüssen:

- a) Das Knochenmark der Röhrenknochen wird sehr bald regeneriert.
- b) Das wiederhergestellte Knochenmark stammt größtenteils von zirkumvaskulärem Bindegewebe derjenigen Haversschen Kanälchen, die in den Markhöhlen ausmünden, zum Teil aber auch von den an den beiden Epiphysenenden des Knochens erhalten gebliebenen Markresten ab.
- c) Dasselbe bietet anfänglich die histologischen Merkmale eines jungen Bindegewebes dar, gewinnt aber später die Beschaffenheit echten Markgewebes.
- d) Die Neubildung jungen Bindegewebes und dessen Verwandlung in Markgewebe beginnt in unmittelbarer Nähe der Knochenrinne und an beiden Enden der Markhöhle und schreitet stetig von der Peripherie gegen das Zentrum derselben fort.
- e) Das wiederhergestellte Mark besitzt nicht nur das Aussehen und Volumen des ehemaligen, sondern übernimmt auch zugleich dessen Verrichtungen als blutbildendes Organ.
- f) Es hat anfänglich das Aussehen und den Bau des gelatinösen Markes, wird aber später zu rotem und zuletzt zu fettigem Mark.

Haasler entfernte bei 3 Monate alten und eben ausgewachsenen Kaninchen einen Teil des Knochenmarkes nach temporärer Resektion eines Periost-Kortikalislappens im oberen Drittel der Tibia. Histologisch fand Haasler nach 3 Tagen in der Umgebung des Blutherdes regenerative Erscheinungen in den fixen Bindegewebszellen. Im allgemeinen herrschen spindelförmige und viele auch verästelte Zellen vor. Daneben finden sich große Zellformen und mannigfache Übergangsformen zwischen den verschiedenen Typen. Am 5. bis 6. Tage bilden die Bindegewebszellen dichte Lager und breite Züge an beiden Polen des Blutherdes, welcher bei der Verletzung des Knochenmarkes entstanden war. Es handelt sich nach Haasler lediglich um Abkömmlinge der fixen Zellen des retikulären Gewebes; nur da, wo starke Gefäßstämmchen sich finden, sind auch die Zellen des perivaskulären Bindegewebes an der Neubildung beteiligt. Ich kann, sagt Haasler, daher Bayardi nicht beistimmen, der zwischen Markzellen und runden Bindegewebszellen keinen Unterschied macht und ihre Beziehung zur Regeneration des Knochenmarkes nicht auseinanderhält. Die Markzellen haben dagegen an der regenerativen Bindegewebswucherung keinen Anteil, ebensowenig die Riesenzellen. Teilungsvorgänge kommen an ihnen in dieser Zone und in diesem Stadium (5 bis 6 Tage) nur ausnahmsweise zur Beobachtung. Die letzteren finden sich nach ihm erst in einiger Entfernung von der Verletzungsstelle. Indirekte Teilung von eosinophilen Zellen konnte Haasler nicht beobachten, hält sie aber für durchaus wahrscheinlich. Die Regeneration des zerstörten Knochenmarkes vollzieht sich nach Haasler in folgender Weise.

An der Grenze des durch Blut ausgefüllten Knochenmarkdefektes bildet sich auf Kosten der Knochenmarkzellen, welche in dieser Region untergehen, durch Wucherung der retikulären und perivaskulären Bindegewebszellen ein Keimgewebe, welches sich allmählich in den Blutherd vorschiebt, ihn substituiert. Man findet an den eingänglichen Knochenmarkzellen zunächst nicht Erscheinungen der Proliferation, sondern Degeneration. Das Bindegewebe wandelt sich bald in gallertiges Bindegewebe um, in Spalträume dieses Gewebes wandern nun von der Peripherie beginnend, die kleinen Knochenmarkzellen ein; die kernhaltigen roten Blutkörperchen vermehren

sich lebhaft, die Leukozyten wachsen zum Teil zu Markzellen und Riesenzellen aus. Indem die Spalträume immer größer, die sie ausfüllenden Knochenmarkzellen immer reicher an Zahl und Form werden, nimmt das Gewebe mehr und mehr das Aussehen des roten Knochenmarkes an, das gallertige Bindegewebe wird zu retikulärem. So wird der Knochenmarkdefekt nach kurzer Zeit wieder von funktionierendem Knochenmark ausgefüllt. Woher kommen nun die Zellen dieses neugebildeten Knochenmarkes? Haasler beantwortet diese Frage wie folgt: „Eine Provenienz von den fixen Zellen des Bindegewebes oder ähnlichen zelligen Elementen läßt sich meiner Ansicht nach wohl ausschließen, ich habe nichts beobachtet, was in diesem Sinne gedeutet werden könnte. Nun wäre ja denkbar, daß in derselben Weise wie das den Defekt ausfüllende junge Bindegewebe durch indirekte Teilung der Bindegewebszellen, durch Wucherung vom Rande her, sich weiter und weiter vorschiebt, so auch die Knochenmarkzellen in lebhafte Proliferation geraten und junge Zellen in den Bindegewebspalten vorschieben und so nach und nach das Bindegewebe durchsetzen und schließlich substituieren. In der Region, in welcher sich diese Vorgänge abspielen müßten, sind nun auch indirekte Teilungen der Knochenmarkzellen durchaus nicht selten. Immerhin geht jedoch ihre Menge nicht so weit über die Norm hinaus, daß allein auf diese Art die Bildung des neuen Knochenmarkes erklärt werden könnte. Man wird vielmehr zu der Annahme gedrängt, daß neben einer Vermehrung der Zellen an Ort und Stelle hauptsächlich eine Zelleinwanderung bei der Metaplasie in Frage kommt.“

Enderlen hat bei Versuchen an jungen Meerschweinchen und Kaninchen, bei welchen er das Knochenmark des Femur durch eine spitze Nadel oder Röhre zerstört hatte, bezüglich der Regeneration des Knochenmarks folgende Beobachtungen angestellt:

Die Bindegewebszellen spielen eine wichtige Rolle bei dem Wiederaufbau des Knochenmarkes. Auf die große Bedeutung der Bindegewebszellen bei der Regeneration des Knochenmarkes haben schon Demarbaix und Haasler hingewiesen. Die ersten Erscheinungen an den Bindegewebszellen nach der Verletzung des Markes sind solche der Degeneration. Nach Ablauf von 24 Stunden kommen Proliferationsvorgänge (in mitotischer und karyokineser Teilung). In dem perivaskulären Gewebe ist die Wucherung der Bindegewebszellen am reichlichsten. In den Blutbahnen selbst sieht man da und dort den Kern einer Endothelzelle in mitotischer Teilung.

Was die Degenerationserscheinungen der Markzellen an der Verletzungsstelle und deren nächster Umgebung betrifft, so beschreibt sie Enderlen in folgender Weise. In dem der Stichstelle dicht anliegenden Marke finden sich Mitosen in den Markzellen, doch will ich absolut nicht behaupten, daß sie hier zahlreicher sind als in den entfernteren Teilen des intakten Markes. Die multiformkernigen (polymorphkernigen) haben dagegen an ganz vereinzelter Stellen entschieden an Zahl zugenommen. Es fragt sich, ob diese Zellen zugewandert oder an Ort und Stelle durch Umwandlung entstanden sind. Da wir alle Übergänge aus den einkernigen zu den multiformkernigen Zellen vorfinden, so glauben wir eine Einwanderung ausschließen zu dürfen. Metschnikoff hält die multiformkernigen Zellen zur Auswanderung besonders befähigt und geeignet, während Löwit dieselben für degenerierende Gebilde anspricht. Zum Schluß gibt Enderlen noch an: Die ersten Anzeichen der Degeneration bei Verletzung des Knochenmarkes sind an den Bindegewebszellen zu beobachten, und zwar schon 24 Stunden nach der Verletzung.

Die Wucherung der Bindegewebszellen ist rege und erstreckt sich längs der Gefäße (von diesen ausgehend) eine Strecke weit in die Umgebung hinein.

Die eosinophilen und pseudoeosinophilen Zellen müssen streng auseinandergehalten werden.

Aus keiner der beiden eben genannten Zellformen oder den übrigen Markzellen entstehen Spindelzellen.

In dem jugendlichen Bindegewebe entstehen Fettzellen.

Die Neubildung von Fettzellen beginnt am Ende der ersten Woche und macht dann rasche Fortschritte.

Um dieselbe Zeit kommt es zur Einwanderung von Markzellen (und azidophilen Zellen) aus der Umgebung.

Die Zuwanderung der Markzellen dauert fort. Die Eindringlinge vermehren sich an Ort und Stelle.

Riesenzellen entstehen aus zugewanderten Markzellen.

Rehn hat betreffend die Regeneration des Knochenmarkes bei der homoplastischen Gelenktransplantation im Tierexperiment die folgenden Beobachtungen angestellt: Die ersten Degenerationsprozesse des Knochenmarkes sind nach 8 Tagen festgestellt, und zwar in der Diaphyse erheblich stärker ausgeprägt als in der Epiphyse. 8 Tage später hat die bindegewebige Umwandlung in den diaphysären Abschnitten, bei gut erhaltenem Mark der Epiphyse, bereits eingesetzt und nach weiteren 8 Tagen gute Fortschritte gemacht, indem sie sich stumpf epiphysenwärts fortpflanzt. Nach 4 Wochen sehen wir ein eigentliches myeloisches Mark nunmehr in der Epiphyse, allerdings auch hier in ausgesprochener Degeneration begriffen. Im Bereiche der Diaphyse ist das Knochenmark durchweg fibrös bzw. osteoblastisch zu nennen; es beteiligt sich lebhaft an der Konsolidierung der Vereinigungsstelle und der Substitution des alten Knochens. In ein neues, sehr bemerkenswertes Stadium, nämlich das der Regeneration seiner myeloischen Zellelemente, tritt das Knochenmark am Ende der 5. Woche. Die Untersuchung zeigt, daß sich die erste Regeneration perivaskulär und herdförmig mit überwiegend vorhandenen Stammformen der myeloischen Zellelemente vollzieht, und zwar halte ich dafür, daß diese Blutbildungsherde nicht von erhalten gebliebenen Markzellen ausgegangen sind, sondern daß es sich hier um eine Art von hämopoetischer Wiedergeburt handelt, welche der noch jugendliche Organismus forderte.

Während bei der Altersverknöcherung des Kehlkopfknorpels E. Neumann und bei der Myeloidgewebsbildung in der Niere Sacerdotti und Frattin das Knochenmarksparenchym in den in loco aus aktiviertem granulierendem Bindegewebe amöboid werdenden präformierten Bindegewebszellen sich bilden läßt, nimmt Maximow hier eine Einwanderung und nachträgliche myeloleukozytäre Umwandlung von Blutlymphozyten und, seiner Ansicht nach, von Lymphozyten verwandten histiozytären Klastozyten an.

Wir wollen im folgenden zur Prüfung dieser Hypothese über eine Reihe von Untersuchungen berichten.

Wir haben zwei Untersuchungsreihen angestellt: 1. an Leichenmaterial von Fällen von Anämien, 2. experimentelle Tierversuche an künstlichen Entblutungsanämien mit Hilfe der Vitalfärbung.

Es ist festgestellt worden, daß in vielen Fällen von Anämie das rote Mark sich mit einer ziemlich scharfen Grenze gegen das Fettmark absetzt. Es stand also zu hoffen, daß an dieser Grenzschicht die Art der Umwandlung des Fettmarks in blutbildendes Mark gut verfolgbar wäre; es mußte festzustellen sein, wie die Markhypertrophie bei der Bildung des roten Markes zustande kommt, ob durch bloße Vermehrung der präformierten Markzellen des roten Marks, mit Substitutionsatrophie der Fettzellen, welche in das Fettmark einwuchern und diese zum Schwund bringen oder ob, ausgehend von den fixen, auch zwischen den Fettareolen gelegenen Retikulumzellen, welche ihrerseits neue Markzellen auch innerhalb des Fetts bilden möchten.

Zu dem Zweck haben wir das Knochenmark einer größeren Anzahl von Leichen untersucht, die an den Folgen von mit anämischen Prozessen verbundenen Krankheiten gestorben waren. Von diesen Fällen haben wir das Knochenmark an den scharfen Grenzstellen von rotem Mark zum Fettmark in den Diaphysen des Femurs zur Untersuchung verwendet. Dieses Material wurde in Orthscher Lösung fixiert und nachher mit Pappenheimscher Panchromfärbung untersucht. Wir haben

deutlich hypertrophische Knochenmarkregenerationsherde mit spärlichen Mitosen gesehen. Hier haben wir genau auf die verschiedenen, oft mit Pigment gefüllten Retikulumzellen geachtet sowie auf die perivaskulären Bindegewebszellen, aber etwas Wesentliches konnte auf diesem Wege für die Beurteilung der obigen Frage nicht gefunden werden.

Deshalb versuchten wir, auf experimentellem Wege ein Urteil zu gewinnen. Wir haben zu dem Zweck Kaninchen mit Lithionkarmin stark gespeichert und mehrere wiederholte größere Aderlässe gemacht. Wir haben drei Wochen lang vitale Einspritzungen mit Lithionkarmin, dreimal wöchentlich 5 ccm in die Ohrvenen, intraperitonäal, subkutan vorgenommen. In den drei folgenden Wochen Aderlässe, jede Woche zwei, und in der Mitte der Woche nochmals eine vitale Einspritzung von 5 ccm. Dabei wurden in der ersten Woche 15 ccm Blut abgelassen, in der zweiten Woche 20 ccm und in der dritten Woche 25 ccm, sodann wurde nach Tötung der Kaninchen das Knochenmark lebenswarm in vorgewärmtem Formalin (4 %) fixiert und dann nach den folgenden Färbungsmethoden untersucht. Pappenheim Panchromfärbung, Hämalan, Methylenblau, Hämalan-Eosin, May-Grünwald. Die gewöhnliche Art der histologischen Schnittfärbung ist hierbei zu stark, da sie die Karminfärbung überdeckt. Wir mußten also alle die genannten Färbungen sehr schwach einwirken lassen.

Dem Gedanken, der uns bei der mikroskopischen Untersuchung des Knochenmarkes leitete, wollen wir schon eingangs Ausdruck geben. Es handelt sich darum, festzustellen, ob sich bei einer postanämischen Regeneration des Knochenmarkes an den scharfen Grenzen zwischen Fett und rotem hypertrophierendem Reizmark Übergänge zwischen Retikulumendothelien und myelozytären Parenchymzellen auffinden ließen. Hierzu sollte uns die Karminspeicherung der Retikulumendothelien nach der Farbspeicherung ein Wegweiser sein. An unseren Präparaten sahen wir deutlich das Protoplasma der fixen Bindegewebszellen des Knochenmarkes, die durch zahlreiche karmingefüllte Ausläufer miteinander verbunden sind und als weitmaschiges Netz das Knochenmark durchziehen, überall prägnant hervortreten, mit leuchtend braunroten Körnern angefüllt. Diese starke Lithionkarminspeicherung setzt sich auch in unverminderter Weise auf die Ausläufer der Zellen fort. Wir wissen nun seit den Untersuchungen von Aschoff und Kiyono, daß aus diesen fixen karminophilen Retikulumzellen eine mobile Blutzellart hervorgeht, die sogenannten Monozyten oder histiogenen Wanderzellen, die auch mit den Pulpasplenozyten der Milz identisch sein sollen. Da nun die Monozyten nach dualistischen Ansichten zum myeloischen System gehören, nach Ehrlich und Ziegler als Übergangszellen sogar in Granulozyten übergehen sollen, da ferner in Lymphdrüsen und Milz gerade die internodulären Stellen dieser Organe, die aus karminophilen Histiocyten bestehen, Sitz der pathologischen myeloiden Metaplasie sind, nämlich das internoduläre Gewebe, so war von vornherein die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß die fixen karminophilen Retikulumendothelien durch Vermittlung runder, erst wenig gekörnter, dann ungekörnter histiomonozytärer

mobilisierter karminophiler Zwischen- und Übergangsformen zu parenchymatösen, erst neutrophil oder eosinophil gekörnten karminfreien Myelozyten werden möchten. Denn wie Goldmann zuerst gezeigt hat, sind die echten lymphatischen und ebenso die Knochenmarkblutzellen keine Karmin speichernden Elemente. Aber solche Übergangszellen von fixen retikulären Karminzellen zu runden karminophoben Blutzellen und von solchen runden ungekörnten histiomonozytären mobilisierten Karminozellen zu parenchymatösen granulierten Myelozyten haben wir niemals gesehen, die fixen Karminzellen verhalten sich allenthalben untätig. Wenn Beziehungen zwischen den fixen Retikuloendothelien zu den myelozytären Parenchymzellen im Sinne von Baumgarten, Ribbert, Enderlen usw. existieren sollten, müßten Zwischen- und Übergangszellen vorhanden sein, die uns durch den Besitz chromophiler Körner den Hinweis auf eine verwandtschaftliche Beziehung mit den histiomonozytären Karminophilen hätten geben müssen.

Nach unseren Befunden haben wir also für die von Marchand und andern vertretene Ansicht, daß die Lymphozyten und Myeloidzellen aus den fixen Retikulumzellen und Klastozyten hervorgehen, keinen Anhalt gefunden. Vielmehr scheinen unsere Befunde die Ansicht von Aschoff zu bestätigen, nach der die Myeloblasten und ebenso auch die Lymphoblasten keine Beziehung zu den Retikulumzellen haben, sondern eine von den Histiozyten differente eigene Genese besitzen. Damit ist nicht gesagt, daß nicht bei anderen Versuchsanordnungen, die ich mir vorbehalte, andere Resultate gefunden werden möchten. Die gefundenen spärlichen Mitosen in den Markzellen sprechen vielmehr dafür, daß das Mark sich homoplastisch von sich aus aus den in ihm vorhandenen Markzellen regeneriert.

Literatur.

Maß, Über das Wachstum und die Regeneration der Röhrenknochen mit besonderer Berücksichtigung der Kallusbildung. Arch. f. klin. Chir. Bd. 20. — Bajardi, Über die Neubildung von Knochensubstanz in der Markhöhle und innerhalb der Epiphysen und über die Regeneration des Knochenmarks in den Röhrenknochen. Moleschotts Unters. Bd. 12. — Haasler, Über die Regeneration des zerstörten Knochenmarkes und ihre Beeinflussung durch Jodoform. Arch. f. klin. Chir. 50, 1895. — Enderlen, Histologische Untersuchungen bei experimentell erzeugter Osteomyelitis. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 52, 1899. — Rehn, Zur Regeneration des Knochenmarkes bei der homoplastischen Gelenktransplantation im Tierexperiment. Arch. f. klin. Chir. 1912, 97, I.
