

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin. [Leiter: Geh.-Rat Prof. Dr. Lubarsch].)

## Histologische und experimentelle Untersuchungen über extramedulläre Blutbildung.

Von

Dr. H. Dieckmann,  
Assistent am Institut.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. April 1922.)

Das Problem der extramedullären Blutbildung hat seit langem über die Fragestellungen der Hämatologie weit hinaus die Aufmerksamkeit der auf verschiedensten Interessengebieten tätigen Forscher für sich in Anspruch genommen. Ist es doch auch nur ein Spezialfall eines Problems von viel allgemeinerer Bedeutung und mit einer der Kernfragen morphologischer Biologie aufs engste verbunden: der Frage nach den formativen Fähigkeiten reifer tierischer Gewebe.

Zwischen dem Problem und seiner einwandfreien Lösung stehen Hindernisse, deren Anfang und Ende mit den Grenzen unseres methodischen Könnens gegeben sind, und mit ihrer Erschöpfung sinkt die Hoffnung auf eine baldige Lösung. Wenn ich von den Erfolgen experimenteller Forschung abssehen darf, sind es vor allem zwei Wege, auf denen man bemüht war, das Ziel zu erreichen: die Analyse histologischer Bilder und die vergleichenden Untersuchungen von Blut- und Gewebsausstrichen. Der Mißkredit, in den nach mannigfachen Enttäuschungen alle Art von Übergangsbildern geraten sind, wie die Unmöglichkeit aus dem morphologischen Nebeneinander genetisches Nacheinander mit überzeugender Kraft zu formen, waren die Gründe, die den vorwiegend histologischen Arbeiten die Erreichung eines vollen Erfolges versagten. Die hauptsächlich von klinischer Seite angewandte Methodik der Blutuntersuchung scheiterte an der Unmöglichkeit aus quantitativen und qualitativen Unterschieden im Abstrich von Blut und Organ gerade das zu erkennen, was das eigentliche Wesen der ganzen Fragestellung bedeutet: Ob die im Organabstrich erkennbaren Abweichungen vom Normalen einer Einschwemmung (Innitation) von Knochenmarkselementen ihre Entstehung verdanken, oder ob sie das Produkt metaplastischer Differenzierung autochthoner Gewebsbestandteile sind. Kolonisation und Proliferation von Knochenmarkszellen können zu den gleichen quantitativen Differenzen zwischen Blut und Gewebe führen, wie autochthone Metaplasie. Der Wert qualitativer Differenzen, besonders die

Anwesenheit unreifer Blutelemente in Schnitt und Organausstrich bei Fehlen im strömenden Blut, wird erheblich eingeschränkt durch die Möglichkeit einer mehr krisenhaft vor sich gehenden Ausschwemmung unreifer Zellen aus dem Knochenmark.

So ist es verständlich, daß trotz der ausgedehnten Bearbeitung, die der Frage der extramedullären Blutbildung zuteil wurde, eine Einigung immer noch nicht erreicht ist. Auf beiden Seiten finden sich die Namen bewährter Autoren. Ich nenne hier *Nägeli*, *Schridde*, *Hirschfeld* unter denen, die die Auffassung einer metaplastischen extramedullären Blutbildung vertreten, wohingegen unter anderen *Sternberg* und *Ellermann* dieser Lösung des Problems zum mindesten noch sehr abwartend gegenüberstehen.

Unter den menschlichen Erkrankungen ist es besonders die metastatische Carcinose des Knochenmarks, die recht häufig zu myeloischen Umwandlungen in Organen führt, die sich unter normalen Verhältnissen nicht an der Versorgung des Blutes mit typischen Zellelementen beteiligen (abgesehen von den großen Mononukleären, deren endotheliogene Abstammung aus den capillaren Milzvenen immer mehr zur Gewißheit wird). Die myeloische Metaplasie der Milz bei Knochenmarkscarcinose ist geradezu das klassische Objekt zum Studium der hier behandelten Frage am Menschen geworden. Es lag nahe, das Auftreten von Knochenmarkselementen in der Milz unter den genannten Bedingungen als eine Kompensationsleistung für die gestörte blutbildende Knochenmarkstätigkeit zu deuten, eine Annahme, die eine wichtige Stütze in der Tat sache fand, daß die Bedeutung der Milz als blutbildendes Organ für das fötale Leben wohl außer Frage steht. Unter einigen Fällen von Knochenmarkscarcinom mit myeloischer Milzmetaplasie, die an unserem Institut zur Obduktion kamen, nahmen zwei durch die Eigenart des histologischen Befundes unser Interesse in besonderem Maße in Anspruch und sollen zunächst besprochen werden.

Es handelt sich um die Sektionen Nr. 382 und Nr. 623, 1921. (Bauchspeicheldrüsen-Krebs; Magen-Krebs.)

Aus den Protokollen erwähne ich von S. Nr. 382: W. 60 Jahre. *Krebs der Bauchspeicheldrüse* mit ausgedehnten Metastasen in retroperitonealen, perigastrischen und peripankreatischen L.-Knoten. Ausgedehnte Carcinose von Netz und Mesenterium. Chronisch-krebsige Peritonitis; chronisch-krebsige Perihepatitis und Perisplenitis; Metastasen in der Leber; Metastasen im Knochenmark der D $\ddot{y}$ aphyse des Oberschenkels<sup>1)</sup>. — S.-Nr. 623: M. 42 Jahre; infiltrierender Krebs im Pylorusteil des Magens. Durchwachung der Magenwand und Einwachsen in die Umgebung; Metastasen in einigen L.-Knoten an der Bifurcation der Trachea; krebsige Durchwachung des großen Netzes, des Lig. hepatoduodenale und der Wand der Gallenblase; Metastasen in L.-Knoten der Leberpforte; Peritonitis carcinomatosa; Metastasen in retroperitonealen L.-Knoten; nahezu völlige Durch-

<sup>1)</sup> Eine weitere Untersuchung des Skelettsystems ist leider unterblieben.

setzung der Wirbelsäule mit Metastasen. Zahlreiche metastatische Knoten in den langen Röhrenknochen. — Die Milzen beider Fälle fielen dadurch auf, daß sie nicht die zu erwartende Atrophie zeigten, sondern im Gegenteil eher etwas vergrößert waren. Die Pulpa war von fester Konsistenz ohne besonderes Hervortreten von Trabekelgerüst und *Malpighischen* Körperchen.

Das mikroskopische Bild der Milzschnitte ist, schon im Gefrierschnitt erkennlich, ein höchst eigenartiges. In diffuser Verteilung herdförmig angeordnet, sieht man im Lumen der capillären Milzvenen größere oder kleinere Herde dicht gedrängter Zellen. Im Paraffinschnitt und unter Anwendung der üblichen Färbungsmethoden (Hämalaun-Eosin, Giemsa, Panchrom) erweist sich, daß in der Milz

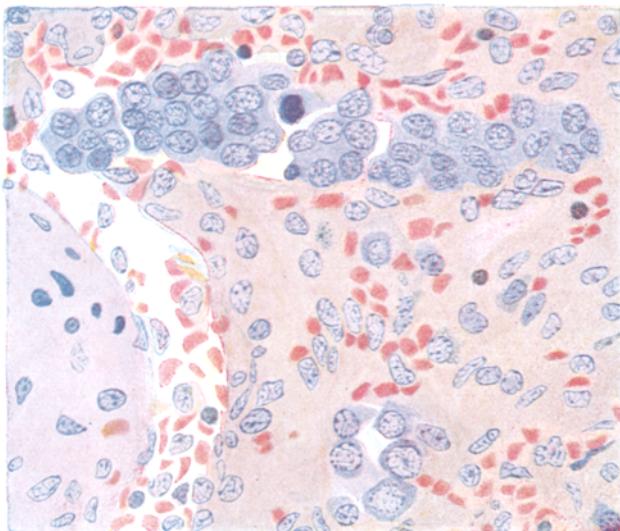


Abb. 1. Menschliche Milz. Die Abb. zeigt in einem längsgetroffenen Sinus freie „endothelio- gene“ Zellen (Panchrom). Seitz-Im.  $\frac{1}{12}$ , Ocular 3.

S. Nr. 382, diese intracapillären Herde in zwei verschiedene Arten zu sondern sind, von denen jede für sich wieder aus gleichartigen Zellen zusammengesetzt ist. Die eine, weniger zahlreiche Art besteht aus Zellen mit dunklem pyknotischem Kern, der von dem wenig umfangreichen Protoplasmasaum nur einen ziemlich schmalen Rand übrig läßt. Das Protoplasma zeigt mehr oder weniger deutlich die Hämoglobinfärbung roter Blutkörperchen; Es handelt sich zweifellos um Normoblasten. Die zweite Art, die im Fall S.-Nr. 623 die allein vorkommende ist, weist einen Zelltyp auf, der eine eingehendere Besprechung erfordert. Es handelt sich um Zellen mit großem hellem Kern, der ein zartes Netzwerk von Chromatinfäden erkennen läßt. In den Knotenpunkten des Netzes liegen feine Chromatiden. Das Protoplasma dieser großen runden Zellen ist von dem basischen Farbstoff gefärbt und erscheint mehr oder weniger tiefblau tingiert. Abb. 1 zeigt einen solchen Zellhaufen in einem halb längs getroffenen Milzsinus. Die Zellen besitzen weitgehende Ähnlichkeit mit Myeloblasten, wie wir sie in Knochenmarksschnitten zu sehen gewohnt sind, und würden an entsprechendem Orte kaum einen auffälligen Befund bieten. Die Oxydasereaktion ist an den besprochenen Zellen inkonstant. Die

Mehrzahl verhält sich sicher negativ. Die Beurteilung wird erschwert durch myeloische Elemente mit positiver Reaktion, deren Trennung von dem erstgenannten Zelltyp nicht immer mit Sicherheit gelingt. Die Natur der Zellen muß zunächst zweifelhaft bleiben. Um Tumorzellen handelt es sich sicher nicht, wie ein Vergleich mit Metastasen in der Kapsel der Milz überzeugend zeigt; zudem ist nirgendwo ein infiltrierendes Wachstum festzustellen. Gegen die Identifizierung mit evtl. eingeschwemmten Myeloblasten spricht, wenn auch mit gewissen Einschränkungen, die meist fehlende Oxydasereaktion. Präparate der Milz von Fall S.-Nr. 623 wurden dreien der namhaftesten Autoren auf diesem Gebiete vorgelegt und um ein Urteil gebeten. Die Antworten lauteten dahin, daß von einer Seite eine Kategorisierung der Zellen nicht für möglich gehalten wurde, in einem Falle wurden sie als „Stammzellen“ bezeichnet, im dritten als freie Endothelien angesprochen. Eine wesentliche Erleichterung für die Beurteilung bot uns der andere Fall S.-Nr. 382. Was in der Milz von S.-Nr. 623 auch schon zu erkennen ist, hat hier eine wesentliche Steigerung erfahren: die Endothelien der capillaren Pulpagefäße sind deutlich geschwollen, ihr Protoplasmaleib rundet sich, überall deutlich sichtbar, in das Sinuslumen vor. Die Kerne sind größer und heller, nicht immer gewunden oder gestreckt, sondern häufig gerundet. Die Rundung und Schwellung der Endothelien geht stellenweise so weit, daß die Entscheidung, ob es sich um eine Zelle des Endothelverbandes oder um eine der beschriebenen freien, zufällig wandständigen Zellen handelt, auf Schwierigkeiten stoßen kann. Die Kerne dieser derart veränderten Endothelien gewinnen mit zunehmender Rundung eine immer größere Ähnlichkeit mit den Kernen der ihrer Natur nach noch fraglichen Zellen. Mitosen sind an Endothelien und freien Zellen zu sehen, aber nicht häufig. *Wir entschieden uns für eine Identifizierung mit freien endotheliogenen Zellelementen*, womit die Bezeichnung als „Stammzelle“ keineswegs an Bedeutung verliert, sondern zunächst auch für die als endotheliogen erkannten Zellen beibehalten werden kann.

Abgesehen von den herdförmigen Ansammlungen finden sich die gleichen Zellen auch einzeln überall im Lumen der Pulpagefäße. Die Übergangsbilder in der Milz von S.-Nr. 382 wurden bereits ausführlich beschrieben. — Vereinzelt liegende Normoblasten wurden in beiden Milzen in Pulpa und Sinus gefunden, ebenso Leukozyten und Myelocyten, letztere meist außerhalb der Sinus in der Pulpa. Die besonders in der Milz, S.-Nr. 623, recht zahlreichen eosinophilen Myelocyten besitzen oft einen dunklen kompakten Kern, durchaus ähnlich dem eines Normoblasten. Ganz vereinzelt sind intracapillär auch Riesenzellen zu sehen. Die Lymphfollikel sind groß, keinesfalls verkleinert, ohne Keimzentren, ihre Zellen auffallend hellkernig. Hier und da ist auch innerhalb der Follikel eine granulierte Zelle zu finden, besonders in den Randteilen. Ganz vereinzelt sind Erythrophagien oder große helle Vakuolen in den als endotheliogen angesprochenen Zellen zu beobachten. Von anderen Organen ist nur im Fall S.-Nr. 623 die Leber im gleichen Sinne verändert. Die großen freien Zellen sind auch hier intracapillär in großer Zahl vorhanden, doch nicht in so ausgesprochen herdförmiger Anordnung. Die granulierten Elemente und Normoblasten treten mehr zurück. Lymphknoten habe ich in meinen Fällen, soweit sie untersucht wurden, nicht verändert gefunden.

Die myeloische Metaplasie, der eigentliche Gegenstand unserer Untersuchung, tritt in den beschriebenen Präparaten gegenüber der endothelialen Reizung und vor allem im Vergleich mit der auffallenden Häufung der großen „endotheliogenen“ Zellen entschieden zurück und erscheint eher als etwas sekundäres, während die erstgenannten Veränderungen durchaus im Vordergrund der geweblichen Alterationen

stehen. Dieser Reizungszustand der endothelialen Milzelemente mag uns daher zunächst beschäftigen, ohne Rücksicht auf seinen etwaigen Zusammenhang mit myeloisch-metaplastischen Prozessen.

Derartige Reizungen sind ja gerade in der Milz bei zahlreichen Erkrankungen beobachtet, und auch das Auftreten von Zellen, die weitgehend den beschriebenen endotheliogenen gleichen, gehört keineswegs zur Seltenheit. Ein Unterschied besteht vor allem darin, daß einmal die Bildung dieser Zellen in unseren beiden Fällen Grade erreicht hat, die durchaus ungewohnt sind und ferner darin, daß sonst häufig zu beobachtende Spuren intensiver makrophagocytärer Tätigkeit in unseren Bildern kaum angedeutet sind oder sogar fehlen.

Endotheliale Reizung und Auftreten der abgebildeten und beschriebenen Zellform in Milz, Leber und auch Lymphknoten konnte ich, soweit meine Erfahrungen reichen, unter anderem beobachten bei schwer atrofischen Zuständen der Säuglinge mit starkem Blutzerfall. Bei der Lues cong. wurden in einem Falle, besonders in der Leber, die fraglichen Veränderungen in größtem Ausmaße angetroffen. Bei perniziöser Anämie waren nur leichtere Grade endothelialer Reizung zu sehen, die großen freien Zellen traten hier nur vereinzelt auf. Das Gleiche gilt für einen Fall von sog. „essentieller“ Thrombopenie mit Eosinophilie. Auch die bekannten Veränderungen in Milz und Leber bei Typhus abd. dürften hierher gehören. Besonders schön fand ich die grundsätzlich gleichen Veränderungen am Makrophagenapparat der Milz bei Stalltieren, Kaninchen, die aus unbekannten Ursachen eingingen und bei der Untersuchung des Leichenmaterials eine äußerst starke Hämosiderose der makrophagen Milzelemente aufwiesen. In diesen Fällen sah ich besonders im Reticulum der Follikel geradezu massenhaft Mitosen der Reticulumzellen.

Alles in allem darf wohl so viel gesagt werden, daß die Ätiologie der endothelialen Reizungszustände eine äußerst mannigfache sein kann, und daß ein einheitliches Moment in ihrer Genese nicht ohne weiteres zu erkennen ist.

Interesse beanspruchen in diesem Zusammenhang Beobachtungen Kuczynskis<sup>1)</sup> der in vergleichenden Untersuchungen der Milzveränderungen bei experimenteller Carcinomübertragung auf Mäuse und bei experimenteller Streptokokkeninfektion des gleichen Tieres feststellen konnte, daß beide Erkrankungen zu einer „gestaltlichen Reizung“ innerhalb des retikuloendothelialen Milzapparates führten, bestehend in „Hyperämierung und in immer stärkerer Wucherung der sinuosen Wand- oder Reticulumzellen.“

Suchen wir nach einem gemeinsamen Moment in der Ätiologie der endothelialen Reizungszustände, so dürfte es sich, ganz allgemein ge-

<sup>1)</sup> Virchows Archiv 234. 1921.

sagt, um Prozesse handeln, denen eine intensive Inanspruchnahme des Makrophagenapparates zugeschrieben werden kann, gleichgültig ob die resorptiv-phagocytäre Tätigkeit sich auf Abbauprodukte körpereigener Zellen erstreckt, die morphologisch erkennbar sein können, aber wohl kaum immer erkennbar sein werden, oder ob es sich um Resorption oder Phagocytose körperfremder Substanzen handelt. Man wird kaum in der Annahme fehl gehen, daß auch die zur Krebskachexie führenden Stoffwechselprozesse an die Funktion der makrophagen Zellen hohe Anforderungen stellen werden, wenn wir auch den eigentlichen Reizungszustand bei der Sektion nicht immer zu Gesicht bekommen, sondern wahrscheinlich häufiger Ausgangsstadien vorausgegangener Reizungen. *In erhöhtem Maße wird die resorpitive Funktion der makrophagen Milzelemente in Anspruch genommen werden, wenn die funktionsfähige Substanz des gesamten Makrophagensystems wesentlich eingeengt ist, wie dies bei ausgedehnter Knochenmarkscarcinose der Fall sein muß.*

Deuten wir aber Reizung und Proliferation der makrophagen Milzelemente in dem eben genannten Sinne und beachten wir dabei das früher nachdrücklichst betonte Überwiegen der irritativen Zustandsbilder am Makrophagenapparat über den bereits erreichten Grad von Metaplasie in den oben beschriebenen beiden Milzen, so kommen wir damit zu einer etwas bestimmteren Fassung unseres uns hier beschäftigenden Problems. Stehen endotheliale Reizung und Metaplasie in dem zeitlichen Verhältnis, daß die erstere der letzteren vorausgeht, wie dies nach den erhobenen Befunden zum mindesten nicht unwahrscheinlich ist, so erhebt sich sofort die weitere Frage, ob mit dem zeitlichen auch das ursächliche gegenseitige Verhalten gegeben ist, d. h. etwas weiter gefaßt, ob die durchaus nicht seltene, keine einheitliche Ätiologie besitzende, endotheliale Reizung unter geeigneten Bedingungen in metaplastische Prozesse ausgehen kann. Wir nähern uns mit dieser Fragestellung der von manchen Autoren (so von Schridde<sup>1)</sup>) vertretenen Auffassung, daß die freie entdifferenzierte Endothelzelle der Ausgangspunkt metaplastischer Differenzierung in myeloischer Richtung ist. Freilich erlauben uns unsere Beobachtungen nicht viel mehr als eine erneute, nur wenig veränderte Fragestellung.

Das Stadium der „entdifferenzierten Endothelzelle“ tritt uns in unseren Bildern mit solcher Eindringlichkeit vor Augen, daß wir es als einen besonderen Erkrankungszustand der Milz in Parallele zu anderen Erkrankungen mit starker endothelialer Reizung, die keineswegs mit metaplastischen Prozessen verbunden sein brauchen, setzen könnten. Sollte uns vielleicht der Zufall ein Objekt in die Hand gespielt haben, das ein an menschlichem Material sonst selten zu beobachtendes Stadium,

---

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. Path. 19. 1908.

vielleicht ein Frühstadium, des metaplastischen Prozesses enthält? Wäre dies wirklich der Fall, so würde auch hinsichtlich des ursächlichen Geschehens die Fragestellung etwas verschoben sein. Steht vor der Metaplasie die endotheliale Reizung in der beschriebenen Form, so würde der metaplastische Prozeß viel, wenn nicht alles, verlieren, was ihm an Spezifität zugeschrieben ist, und kaum noch als ein durch das Bedürfnis an Blutelementen in Gang gesetzter Kompensationsvorgang zu deuten sein<sup>1)</sup>. Freilich hängt alles davon ab, ob es gelingt, die Entwicklung der freien Endothelzelle zur granulierten Blutzelle wirklich zu erweisen. — Ich komme damit zu der Besprechung meiner experimentellen Untersuchungen.

Der leitende Gedanke für die experimentellen Untersuchungen war der, durch starke Reize Prozesse auszulösen, die bei einer etwaigen Analogie mit Zustandsbildern, wie sie oben beschrieben wurden, einen mehr akuten Verlauf des pathologischen Geschehens gewährleisteten. Den Erfolg hoffte ich darin zu finden, daß die willkürliche Unterbrechung des Versuchs, gerade in den jüngsten Stadien des pathologischen Geschehens, Beobachtungen gestatten würde, die die menschliche Pathologie mit ihren doch nur gelegentlichen und dabei schwer zu deutenden Befunden nicht zu liefern vermag.

Als Reiz wählte ich nach verschiedenen Versuchen eine Vaccine der H-Form von Proteus X 19. Der Gedanke, mit Bakterienproteinen starke Reizung des hämatopoetischen Systems zu erreichen und so vor allem auch über die Funktion der Milz Klarheit zu gewinnen, liegt schon lange zurück. Doch ist über die uns hier interessierende Frage, die *aktive* Beteiligung der Milz an leukocytären Reaktionen ein abschließendes Urteil nicht gewonnen worden. Die nachstehenden Versuche ergaben Resultate, die nicht den Anspruch erheben können, die noch bestehende Lücke in exakter Weise auszufüllen, und die Möglichkeit anderweitiger Deutung bleibt bestehen. Wenn wir uns weiterhin der Meinung anschließen, daß eine Blutbildung aus autochthonen Milzelementen möglich ist, so geschieht dies in dem vollen Bewußtsein, daß auch die Deutung unserer Befunde vorläufig nur einen hypothetischen Wert beanspruchen darf.

Es ist unvermeidlich, einige Worte voranzuschicken über die als normal zu bezeichnende Struktur der Milz unseres Versuchstieres, des Kaninchens, über die die Ansichten immer noch auseinandergehen. Daß die Kaninchenmilz noch nach der Geburt eine zeitlang als hämatopoeti-

<sup>1)</sup> Wir beurteilen die Bildung granulierter Blutelemente aus endothelialen Zellen, um deren Nachweis wir uns in der vorliegenden Arbeit bemühen, unter dem Gesichtspunkt der Lehre von der indirekten Metaplasie, ohne in eine Erörterung darüber einzutreten, ob der genannte Vorgang, sofern seine Existenz wirklich erwiesen werden könnte, nicht vielleicht den prosoplastischen Prozessen zuzuzählen ist.

sches Organ tätig ist, ist eine wohl allgemein geteilte Meinung, ob und wann sie diese Eigenschaft verliert, darüber ist eine Einigung noch nicht erreicht. Die Erklärung der Widersprüche in der Bewertung medullären Gewebes in der Milz von erwachsenen Kaninchen dürfte ihre Erklärung darin finden, daß teils kranke, teils (und zwar sicher zum kleineren Teil) gesunde Tiere untersucht wurden. Die Krankheit die man neben der Coccidiose am häufigsten bei den Laboratoriumstieren findet, die Stallanämie, ist aber gleichzeitig eine Erkrankung, der die Fähigkeit einer Reizung des Makrophagenapparates in höchstem Maße zuzusprechen ist. Ob damit gewebliche Bedingungen geschaffen werden, die in eine medulläre Metaplasie auslaufen können, ist das Problem der vorliegenden Untersuchungen. Im Falle einer Bejahung würden die Befunde medullären Gewebes in Milzen erwachsener Tiere vielleicht einer anderen als der allgemeineren, Entwicklungsgeschichtlichen Erklärung zugänglich sein, doch mag die Entscheidung in diesem oder jenem Sinne fallen: für die nachstehenden Ausführungen hat sie nur untergeordnete Bedeutung, da der Zweck der Untersuchungen dahin geht, Aufschluß zu gewinnen über die Möglichkeit einer akuten Entwicklung myeloischer Zellelemente aus freien Endothelien. Wie weit etwa schon vorhandenes medulläres Gewebe in der Milz an den unter der Proteusreizung ablaufenden Prozessen beteiligt ist, das gewinnt im Rahmen unserer Erörterungen kaum irgendwie erhebliches Interesse.

Es wurde im allgemeinen mit einer Keimzahl von 4—5 Millionen gearbeitet und davon 0,3 bis 1,0 ccm intravenös injiziert. Die Sterilisierung wurde bei 56—58° vorgenommen. Die Injektionen wurden täglich bis jeden dritten Tag gegeben. Die Tiere waren bis zu 10 Tagen im Versuch.

Der Erfolg einer Proteusvaccination am Kaninchen äußert sich zunächst im Blutbild in einer Weise, wie dies aus analogen Versuchen mit anderen Keimen zu erwarten ist. Nach starker und verschieden lange anhaltender leukopenischer Phase folgt eine neutrophile Leukocytose. Bei Fortsetzung der Vaccination an einer Reihe aufeinanderfolgender Tage überwiegen im leukocytären Stadium zeitweise die unreifen Elemente: Stabkernige mit basophilem Protoplasma und zum Teil unreifer Granulierung. Unter den leukocytären Zellen, reifen wie unreifen, ebenso unter den großen Mononucleären erregte bald ein häufig wiederkehrender Befund mein besonderes Interesse. In dem Zelleib der genannten Blutelemente sah man Einschlüsse, die von den Granulis als etwas spezifisch Verschiedenes mit absoluter Sicherheit zu trennen waren: es handelte sich um phagocytierte Erythrocyten, Hämoglobinscheiben oder um Produkte ihrer intracellulären Verarbeitung. Bemerkenswerterweise konnten diese genannten Befunde nur im Blute junger Tiere erhoben werden. Ältere Tiere versagten in dieser Hinsicht zum Teil völlig oder zeigten nur vereinzelte Erythrophagien in großen Mononucleären.

Ich beziehe mich in meinen weiteren Ausführungen nur auf Tiere, die ein Alter von etwa 2—3 Monaten besaßen.

Der Verlauf der Untersuchungen war durch diesen letztgenannten Umstand zunächst sehr erschwert, da die erwähnten Blutbefunde eine nicht ohne weiteres zu erklärende Inkonsistenz zeigten. Erst der Vergleich der Versuchsergebnisse einer Reihe älterer und jüngerer Tiere erwies überzeugend, daß das Lebensalter von ausschlaggebender Bedeutung für das Auftreten oder Fehlen der angedeuteten Blutveränderungen war;

auch späterhin zeigte die gelegentliche Verwendung älterer Tiere immer wieder die Richtigkeit dieser Beobach-

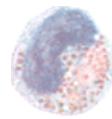
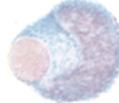


Abb. 2. Erythrophagocytose in Mononucleären, reifen und unreifen Blutleukocyten.

Abb. 3a. 2 Hämoglobin-  
binscheiben in unrei- Abb. 3b. Bei α-  
fen Blutleukocyten. Hämosiderin-  
körnchen.

Die Abb. 2—7 entstammen Kaninchen. Färbung der Blutausstriche stets nach Pappenheims panoptischer Methode.

tung. Bei Verwendung von lediglich jungen Tieren konnte aber eine gewisse Konstanz erreicht werden bei noch weiter zu besprechenden individuellen Unterschieden und allerdings auch gelegentlichem völligem Versagen bezüglich der genannten Blutbefunde. Im übrigen scheinen junge Tiere die Erkrankung bedeutend leichter zu überstehen als ältere. Von jungen Tieren konnte etwa die Hälfte nach längerer Versuchsdauer durch Nackenschlag getötet werden.

Der Befund von phagocytierten Erythrocyten oder hämoglobingenen Produkten innerhalb der genannten weißen Blutzellen trat gewöhnlich nach der 2. bis 3. Vaccination ein, manchmal eingeleitet durch ein vorausgehendes Ansteigen der Monocytenzahl. Abb. 2 zeigt die Phagocytose von roten Blutkörperchen in Mononucleären, sowie unreifen und reifen Leukocyten. Andere Tiere hatten anstatt dieser Erythrophagocytose in dem Zelleib der gleichen Blutelemente Hämoglobin-scheiben; ganz vereinzelt waren auch Einschlüsse zu beobachten, die durch ihre körnige Form und ihren metallischen Glanz, durch ihre völlige morphologische Übereinstimmung mit den bekannten Produkten des Blatabbaues in der Milz, mit größter Wahrscheinlichkeit als Hämosiderin kenntlich waren. Abb. 3 zeigt 2 Zellen mit phagocytierten Einschlüssen; die Wiedergabe des metallisch glänzenden Hämosiderins ist in Zeichnung und Reproduktion leider nur unvollkommen möglich; die

Richtigkeit der Beobachtung wurde mir von kompetenter Seite bestätigt. Hämoglobin- und Eisenreaktion gelangen bislang am Blutausstrich nicht. Ob in den hierzu verwandten Ausstrichen die gesuchten Einschlüsse überhaupt vorhanden waren, konnte nicht entschieden werden. Da die Einschlüsse, wie noch zu erwähnen, nur in einem gewissen Prozentsatz der Gesamtleukocyten auftraten, würde es sicher sehr viel Zeit und Mühe kosten, um mit den genannten Methoden zum Ziel zu kommen. Gelegentlich wurden pagocytierte rote Blutkörperchen und Hämoglobinscheiben im gleichen Blut neben einander gefunden; häufiger waren Hämoglobinscheiben und Hämosiderinkörner ohne einen gleichzeitigen Befund von Erythrophagocytose zu beobachten, trotzdem das Blut gewöhnlich 2—3 mal am Tage untersucht wurde.

Das Blutbild wurde weiter kompliziert durch Zellen mit mehr oder weniger vakuolisiertem Protoplasmaleib. Außer Zellen mit einer oder



Abb. 4 a. Mononucleärer mit Vakuolen, von denen eine einen zarten Rand resorbierten Hämoglobins erkennen läßt.



Abb. 4 b. Übergangsform mit grobvakuolärem Protoplasma.

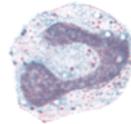


Abb. 4 c. Unreifer Leukozyt mit feinvakuolärem Protoplasma.

mehreren Vakuolen von der Größe eines roten Blutkörperchens waren andere zu sehen, die ein feinvakuoläres Protoplasma besaßen, wie wir dies an großen Mononucleären schon lange kennen. Ein Blut, in dessen Zellen Phagocytose ganzer roter Blutkörperchen zu finden war, hatte gewöhnlich die Zellen mit den erstgenannten großen Vakuolen aufzuweisen, während die feinvakuolisierten Leukocyten neben Zellen mit Hämoglobinscheiben oder Hämosiderinkörnern aufzutreten pflegten: gelegentlich waren aber auch beide Arten von Vakuolen im gleichen Blute oder auch in der gleichen Zelle nebeneinander zu sehen. Abb. 4 a zeigt einen Mononucleären, dessen eine Vakuole an ihrem Rande noch einen zarten Hämoglobinstreifen erkennen läßt; vielleicht ist der Schluß erlaubt, daß ein Teil, besonders der kleineren Vakuolen, einem resorptiven Prozeß seine Entstehung verdankt. Die größeren Vakuolen, wie sie in Abb. 4 b wiedergegeben sind, werden Kunstprodukte sein, die beim Ausstreichen des Blutes durch Ausdrücken phagocytierter Einschlüsse entstanden sind. In Abb. 4 c ist ein unreifer Leukozyt mit feinvakuolärem Protoplasma abgebildet.

Der Prozentsatz solcher Zellen betrug innerhalb der Gesamtzahl der Leukocyten gewöhnlich 3—5%, eine Zahl von 8% wurde nie überschritten.

ten. Die Blutbefunde konnten insofern wechselnd sein, als nach mehreren Ausstrichen mit positivem Resultat wieder andere folgten, die nichts von dem aufzuweisen hatten, was in den vorstehenden Zeilen geschildert wurde. Wurde eine bereits bestehende Hyperleukocytose durch erneute Vaccination mit nachfolgender Leukopenie unterbrochen, so verschwanden mit der Mehrzahl der granulierten Leukocyten selbstverständlich auch die beschriebenen Zellformen mehr oder weniger vollständig aus dem Blute. Manchmal erwies es sich als zweckmäßig, zwischen zwei

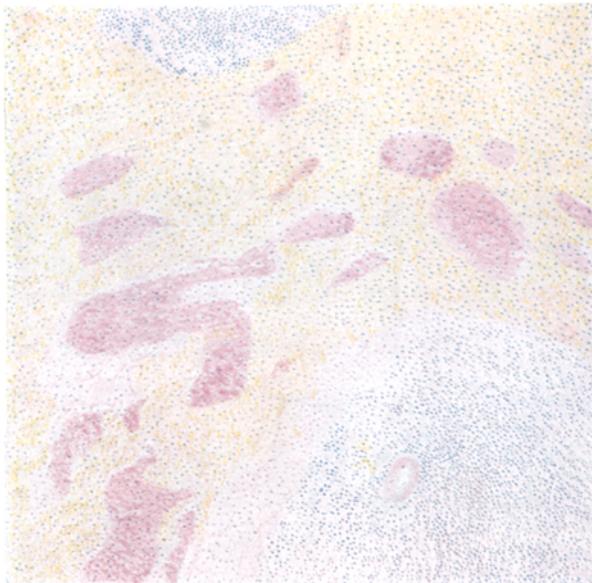


Abb. 5. Kaninchen-Milz (Triacid); Stase in Pulpa-Gefäßen. Schwache Vergrößerung.

Vaccinationen eine Pause von 1—2 Tagen einzuschieben. Mit zunehmender Monocytenzahl pflegten dann häufig die anfangs fehlenden Zellformen im Blute aufzutreten.

Eine Anzahl von Tieren überstand die Vergiftung nicht, sondern ging meist unmittelbar im Anschluß an die zweite Injektion schockartig zugrunde. Da die zweite Injektion gewöhnlich am zweiten, selten am dritten Versuchstage gegeben wurde, darf ein anaphylaktischer Tod wohl ausgeschlossen und vielmehr eine für das betreffende Tier zu stark gewählte Dosierung als Ursache angeschuldigt werden. Diese Tiere, die wie alle anderen histologisch untersucht wurden, hatten höchst bemerkenswerte Veränderungen in den Schnitten der Milz aufzuweisen.

Schon bei schwacher Vergrößerung sieht man, wie in diffuser Ausdehnung, besonders aber in der Umgebung von Follikeln das Milzgewebe von starkerweiterten capillären Venen durchzogen wird, deren Lumen (s. Triacid-Präp. Abb. 5) mit

dichten rötlichen Massen geradezu vollgestopft ist. Der Inhalt dieser erweiterten Gefäße besteht, wie die Untersuchung mit stärkeren Systemen lehrt, aus dicht zusammengepreßten Erythrocyten und Erythrocytenträmmern sowie mehr oder weniger reichlich dazwischen eingeschlossenen Leukocyten und ihren Zerfallsprodukten. Stellenweise lassen sich durch die Weigertsche Färbung in sehr verschiedener Reichlichkeit Fibrinfäden nachweisen.

Wie gesagt, gelten diese Befunde für Tiere, die im Anschluß an eine Reinkjection, gewöhnlich die zweite am zweiten Versuchstage, schockartig zugrunde gingen. Bei den übrigen Tieren ist das Bild der Milzschnitte ein ganz anderes. Am Reticulum und Endothel beobachtet man Schwellung und Proliferation, letztere kann stellenweise hohe Grade erreichen, besonders in Versuchen, die mit einem verhältnismäßig frühen Tode der Tiere abschlossen. Die phagocytären Elemente sind vollgestopft mit allen Produkten des phagocytären Abbaues von roten und weißen Blutkörperchen. In den Sinus treten Zellen auf, deren endotheliogene Abstammung, besonders in jüngeren Stadien, mit größter Wahrscheinlichkeit durch Übergangsbilder zu erschließen ist. Diese Zellen, die anfangs einen hellen Kern und tief dunkelblaues Protoplasma besitzen (im Giemsa-Präparat), können zu außerordentlich großen Gebilden anschwellen, wobei ihr Protoplasma heller wird. Sie sind je nach Größe und vermutlich auch Alter beladen mit denjenigen Elementen und ihren Zerfallsprodukten, deren Untergang innerhalb der Milz bereits geschildert wurde. Eine einzelne Zelle kann eine große Zahl von ganzen Erythrocyten und Leukocyten enthalten neben karyorrhektischen Derivaten des Leukocytenzerfalls, Hämoglobinscheiben und Hämosiderinkörnern. Soweit die Schwellung und Proliferation makrophager Elemente in Frage kommen, stimmen unsere Beobachtungen mit denen überein, die Kucszynski bei seinen schon früher erwähnten Versuchen an der Maus machte: „Die Reticulumzellen, welche bereits wenige Minuten nach einer intravenösen Injektion von Keimen Phagocytose ausüben, proliferieren gleichzeitig.“

Die Veränderungen der Leber wechseln in ihrer Intensität individuell. Die in der Milz oft hochgradige Hämosiderose ist hier gering und beschränkt sich auf die endothelialen Zellen. Im Interstitium sind die lymphatischen und spindligen Zellen um Gallengänge und Capillaren gewuchert; ihre höchste Ausbildung erfahren diese Wachstumsvorgänge bei splenektomierten Tieren. Sternzellen und Capillarendothelien sind bald mehr bald weniger geschwollen und hellkernig, manchmal mit besonderer Lokalisation in den zentralen Läppchen Teilen. Bei einigen Tieren ist es zur Bildung herdförmiger Wucherungen an der Wand der intraaciniösen Capillaren gekommen, prinzipiell mit denen bei Typhus abd. übereinstimmend, wie sie neuerdings von R. H. Jaffé beschrieben wurden. Granulierte Blutzellen innerhalb der Capillaren sind meistens nicht auffallend zahlreich. Manche Tiere, besonders milzlose, zeigen auch in der Leber gelegentlich die „thrombotischen“<sup>1)</sup> Veränderungen, wie wir sie in der Milz von Tieren fanden, die am zweiten Versuchstage schockartig zugrunde gingen. Wucherungen lymphatischer und spindliger Zellen treten ab und zu auch im Interstitium der Niere auf; die Besprechung schwerer interstitieller Veränderungen in Leber und Niere mit ausgedehnten parenchymatösen Degenerationen mag einer späteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben. Auch im Interstitium der Herzmuskulatur können interstitielle Zellproliferationen auftreten, soweit unsere Erfahrungen bislang reichen auch wieder unter Bevorzugung splenektomierter Tiere.

<sup>1)</sup> Der Ausdruck „thrombotisch“ wird nur in Ermangelung einer passenden adjektiven Bezeichnung gewählt, ohne daß damit, trotz gewisser Ähnlichkeit, die betreffenden Veränderungen als „Thrombose“ im schulmäßigen Sinne gekennzeichnet werden sollen.

Die Lungencapillaren sind meistens vollgestopft mit Leukocyten, jedoch ohne Zeichen von Leukolyse. In Lymphknoten sind häufig die Reticulumzellen gewuchert und bilden Herde heller epitheloider Zellen. Innerhalb dieser Herde sieht man reichlich Karyorrhexis und auch vereinzelte Erythrophagien. Im Knochenmark beherrschen im allgemeinen die Myelocyten das Bild, bei milzlosen Tieren scheint das Zahlenverhältnis mehr zugunsten der Myeloblasten verschoben zu sein. Phagocytose sieht man nur manchmal in Riesenzellen. Die für die Milz geschilderten thrombotischen Veränderungen sind in den Capillaren des Knochenmarks nur bei milzlosen Tieren und auch da nur ganz vereinzelt zu sehen.

Klinisch äußert sich die Vergiftung in einer ausgesprochenen Kreislaufschwäche. Es kann Schwierigkeiten bereiten aus den Ohrvenen der vergifteten Tiere Blut in genügender Menge zu erhalten. Die Resultate der Blutauszählungen leiden an dem äußerst schwankenden gegenseitigen Verhältnis zwischen flüssigen und zelligen Bestandteilen und sind daher recht unregelmäßig.

Die wichtigsten, unter der Proteusvergiftung auftretenden Veränderungen in Blut und Gewebe seien noch einmal kurz zusammengefaßt. Im Blut Erythrophagien in Mononucleären und Zellen der myeloischen Reihe; in anderen Fällen statt der Erythrophagien Hämoglobinscheiben oder Hämosiderinkörper in den gleichen Blutelementen; manchmal beides nebeneinander. Dazu kommen Zellen mit vakuolisiertem Protoplasma, die Vakuolen in ihrer Größe den vorgenannten Einschlüssen entsprechend. Im übrigen nach leukopenischer Phase eine neutrophile Leukocytose. In der Milz früh (am zweiten Versuchstage) eingegangener Tiere „thrombotische“ Veränderungen innerhalb der maximal erweiterten sinuösen Pulpavenen. Dazu kommt Schwellung und Wucherung endothelialer Zellen, später Auftreten großer, freier, endotheliogener Elemente im Sinuslumen. Die letztgenannten Zellen tragen die Anzeichen intensiver phagocytärer Tätigkeit von einfachen Erythrophagien bis zur dichten Beladung des stark geschwollenen Zelleibes mit roten Blutkörperchen, Leukocyten und ihren Zerfallsprodukten. Die sinuösen Wucherungen können, besonders bei spelektomierten Tieren, auf die Leber übergreifen, wo sich auch die adventitiellen Zellen im Interstitium an Reizung und Proliferation beteiligen. Auch „thrombotische“ Veränderungen können hier gelegentlich beobachtet werden. Das Knochenmark ist meist überwiegend myelocytär: Stase, Thrombose und die Zeichen makrophagocytärer Tätigkeit fehlen hier im Gegensatz zu Milz und Leber, abgesehen von geringgradigen derartigen Veränderungen bei milzlosen Tieren. —

Im Mittelpunkt der Krankheitssymptome stehen die auffälligen und mit großer Regelmäßigkeit eintretenden Blutveränderungen, die wir in Form phagocytärer Einschlüsse von ganzen roten Blutkörperschen oder von hämoglobinogenen Produkten kennen lernten. Wir müssen sie als Ausdruck eines hämolytischen Prozesses deuten. Von Menschen ist ähnliches bekannt von der Kali-Chloricum-Vergiftung und von Bluttransfusionen (*Hirschfeld*); in Beschränkung nur auf die Mononucleären

kommen derartige Einschlüsse vor bei der perniziösen Anämie; desgleichen wurden sie bei Endocarditis ulcerosa von V. Schilling<sup>1)</sup> im strömenden Blut gefunden. Nach Schilling sind die makrophagocytären Blutzellen ausgeschwemmte Endothelien der Milzcapillaren, und ihr Auftreten im peripheren Blut gilt als wichtige Stütze für die Theorie der endotheliogenen Abstammung der großen Mononucleären.

Wright beschrieb in einigen Fällen von Pneumokokkensepsis Phagocytose roter Blutkörperchen durch Mononucleäre und Leukocyten im strömenden Blute. Der Reagenzglasversuch (Patientenserum + normale Blutkörperchen) zeigte die gleiche Erscheinung. Man muß für diese Fälle dem Patientenserum hämotrope Eigenschaften zuschreiben.

Im Fall der Proteusvergiftung stehen wir also vor der Frage: sind die hämolytisch-phagocytären Veränderungen in Zellen des peripheren Blutes Ausdruck besonderer immun-biologischer Verhältnisse, handelt es sich um opsonische oder hämotrope Eigenschaften des Blutserums oder können wir sie als Ausdruck einer irgendwie gesteigerten oder veränderten Organfunktion verstehen. Kurz gefaßt: Ist peripheres Blut oder Milzgewebe Schauplatz der phagocytären Prozesse?

Ein von uns angestellter Opsoninversuch mit Anwendung der Whrigtschen Capillarmethodik fiel negativ aus, obwohl das Serum spendende Tier im peripheren Blut Leukocyten mit phagocytierten roten Blutkörperchen zeigte. Wir können demnach die Existenz von Hämolysinen oder Hämotropinen mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen, soweit ein vorläufig nur einzelner Versuch einen solchen Schluß erlaubt. Hierbei dürfen wir auch in Erinnerung bringen, daß manche Fälle, trotz mehrmaliger Untersuchung, an einem Tage von vornherein in Blutleukocyten nur Hämoglobinscheiben oder Hämosiderinkörner, nie ganze Erythrocyten aufwiesen, so daß es auch aus diesem Grunde näher liegt, den Vorgang der Phagocytose in ein Gewebe zu verlegen, in dem histologisch Merkmale eines Blatabbaues festzustellen sind. Auch das Eintreten der Erythrophagocytose bereits am dritten Krankheitstage spricht nicht zugunsten von Prozessen, die einem serologisch-immunisatorischen Symptomenkreis angehören. Wir entscheiden uns für die Annahme, daß die Milz, in der wir ja alle Zeichen phagocytären Blatabbaues fanden, der Ort ist, an dem die beschriebenen Einschlüsse durch Blutelemente oder aber durch Elemente, die später ins Blut gelangen, aufgenommen werden<sup>2)</sup>.

Diese phagocytären Vorgänge innerhalb des Milzgewebes mögen uns nun zunächst beschäftigen; wobei untersucht werden soll, ob unser Beobachtungsmaterial uns Gelegenheit verschafft, über den Mechanis-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. klin. Med. 88.

<sup>2)</sup> Die Möglichkeit einer leukotoxischen oder erythrotoxischen Wirkung der Proteusvaccine innerhalb der Blutbahn darf unerörtert bleiben.

mus des phagocytären Blatabbaues und die Möglichkeit seiner Genese einigen Aufschluß zu gewinnen.

Die Kreislaufschwäche erreichte meist schon in frühen Stadien der Vergiftung Grade, daß, wie erwähnt, die Gewinnung von genügenden Blutmengen aus peripheren Venen Schwierigkeiten bereiten konnte. Das schwankende Mengenverhältnis zwischen flüssigen und cellulären Blutbestandteilen schränkt die Verwertung der Kammerzählungen für die Beurteilung der hämolytischen Vorgänge sehr ein. Häufig sank die Erythrocytenzahl im Laufe des Versuches um 1—3 Millionen. Der Schauplatz der hämolytischen Vorgänge sind die sinuosen Räume der Milz. Hier fanden wir in den allerersten Tagen der Vergiftung (2. Tag; 2. Injektion) neben Stase und Thrombose maximale Erweiterung der Pulpavenen. Es dürfte sich um Bilder handeln, die grundsätzlich Ähnlichkeit haben mit solchen, wie sie in der Literatur bei Erkrankungen, die mit mehr oder weniger starkem Blutzerfall einhergehen, gelegentlich beschrieben sind. Ich erwähne hier die Ausführungen *Schminckes* auf dem letzten Pathologenkongreß in Jena über angeborenen hämolytischen Ikterus und angeborenen Ikterus, Beobachtungen *R. H. Jaffé's*<sup>1)</sup> bei der perniziösen Anämie der Pferde, *Kuczynskis*<sup>2)</sup> beim Salvarsanikterus<sup>3)</sup>. Nach den grundlegenden Arbeiten *Rickers*<sup>4)</sup> ist die Ausbildung intracapillärer Stase eine Funktion des Gefäßwandtonus. Wir dürfen daher an die Möglichkeit denken, daß auch die Stase in den Milzen proteuskranker Tiere die Folge einer Alteration in den Spannungsverhältnissen der Milzgefäße ist. Die allgemeine Kreislaufschwäche verweist mehr auf eine zentrale Angriffsstelle des Giftes, während das Capillargebiet der Milz als Gefäßprovinz in Frage käme, die in erster Linie auf diesen zentralen Reiz reagierte. Eine Deutung, die den Ansichten maßgebender Autoren durchaus nicht widerspricht: „Unter den Giften, denen eine lähmende Wirkung auf das Vasomotorenzentrum und dadurch eine Überfüllung großer Gefäßgebiete, besonders im Bereich des Splanchnikus, mit starker Herabsetzung des allgemeinen Blutdruckes zukommt, sind die Toxine gewisser Infektionserreger von besonderer Wichtigkeit (*Marchand*).“

Die in den frühesten von uns untersuchten Stadien erhobenen Milzbefunde: Thrombose, Stase, Sinuserweiterung sind demnach zu deuten als Symptome einer lokal besonders stark ausgeprägten allgemeinen Kreislaufschwäche. Von diesem ersten Stadium der Milzveränderungen

<sup>1)</sup> Virchows Archiv **233**. 1921.

<sup>2)</sup> Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **65**.

<sup>3)</sup> Ähnliche Veränderungen, wenn auch innerhalb anderer Organe, an und in den Gefäßen, sind ferner beobachtet von *R. H. Jaffé* und *Pribram* (Virchows Archiv **220**. 1915) bei anaphylaktischen Hunden; nach denselben Autoren von *Paltauf* bei experimenteller Vergiftung mit Ricin.

<sup>4)</sup> Virchows Archiv **231**. 1921; u. a. Arbeiten *Rickers*.

kommen wir zu den weiteren, in denen der Vorgang phagocytären Blutabbaues bereits histologisch zum Ausdruck kommt. Stehen die statisch-thrombotischen Veränderungen mit dem phagocytären Blutabbau in ursächlichem Zusammenhang?

Untersuchungen *Eppingers* und vor allem experimentelle Erfahrungen *Pribrams*<sup>1)</sup> lehrten uns, daß Blutstauung innerhalb der Milz zu einem klinisch nachweisbaren Blutabbau führen kann. *Pribram* erhielt durch experimentelle Milzstauung bei Hunden eine Urobilinurie ohne Sinken der Erythrocytenzahlen. In der gleichen Veröffentlichung werden von *Pribram* einige interessante Fälle aus der Literatur angeführt, in denen Phlebosklerosen und Varicenbildungen am Milzhilus verbunden waren mit schwerer konsekutiver Anämie und Leukopenie; Tatsachen, die gleichfalls mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine Stase innerhalb der Milzsinus als die Ursache nachfolgenden phagocytären Blutabbaues seitens der makrophagen Endothelien verweisen. — *Kiyono* und *Nakano*<sup>2)</sup> fanden, „daß das Lumen der Blut- und Lymphgefäße in allen Fällen, wo sich stark phagocytierende Endothelien vorfinden, sinusartig eingebuchtet ist, was eine Verlangsamung der Flüssigkeitsströmung an den betreffenden Stellen zur Folge hat.“

Die statisch-thrombotischen Veränderungen, wie wir sie in Abb. 5 wiedergeben, gingen, wie gesagt, zeitlich den Bildern phagocytären Blutabbaues voraus. Im Anschluß an die Lehre von der hämolytischen Wirkung krankhafter oder künstlich erzeugter Blutstauung in der Milz nehmen wir an, daß diese statisch-thrombotischen Veränderungen gewissermaßen die Brücke bilden zwischen den beiden hervortretendsten Symptomen der Proteusvergiftung: der allgemeinen Kreislaufschwäche und den hämolytisch-phagocytären Einschlüssen in Zellen des peripheren Blutes. Die Kreislaufschwäche mit der besonderen Lokalisation in der Milz, wo sie ihre höchsten Grade erreicht, ist die Vorbedingung dafür, daß die makrophagen Endothelien ihre phagocytär-hämolysischen Fähigkeiten gegenüber dem in den erweiterten Pulpacapillaren gestauten Blut auswirken können. An diesen hämolytisch-phagocytären Vorgängen aktiv beteiligte Zellen gelangen dann in das periphere Blut, wo sie ihre Anteilnahme an den erythrolytisch-leukolytischen Prozessen innerhalb der Milz durch die beschriebenen Einschlüsse erkennen lassen. Die Bedeutung dieser Zellen für das Thema der vorliegenden Arbeit wird uns noch weiterhin beschäftigen müssen; zuvor seien noch einige kurze Erörterungen eingeschaltet, die sich an bereits erwähntes anschließen.

Wir fanden die Capillaren der Lungen meist vollgestopft mit Leukozyten, jedoch stets ohne Spuren leukolytischer Vorgänge in diesem Organ.

<sup>1)</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 46.

<sup>2)</sup> Acta scholae medicae. Univ. Imp. in Kioto 3. 1919.

Es scheint demnach den Endothelien der Lungencapillaren die Fähigkeit phagocytären Blatabbaues zu fehlen oder wenigstens nicht in dem Maße eigen zu sein wie den Makrophagen der Milz. Zweifellos dürfte die Bedeutung sein, die dieser „Leukostase“ im Gefäßgebiet der Lunge für die Entstehung der präleukocytotischen Leukopenie zukommt. Diesen Zusammenhang kennen wir bereits aus älteren experimentellen Untersuchungen *Jacobs* und *Goldscheiders*<sup>1)</sup>. Nur scheint es, daß die gestauten weißen Blutkörperchen innerhalb bestimmter Organe dem Einfluß gewisser ortseigener funktioneller Eigentümlichkeiten unterliegen, der eben in den hämatologisch, histologisch und vielleicht auch chemisch<sup>2)</sup> nachweisbaren Erscheinungen der Leukolyse und Erythrolyse zum Ausdruck kommt. Die von uns in den capillaren Milzvenen gefundene Stase war ja auch keineswegs eine reine „Rubrostase“, sondern Leukocyten und auch schon Leukocytentrümmer waren reichlich untermischt. Gelegentlich beobachteten wir in Blutausstrichen freie körnige Gebilde ähnlich den „tingiblen Körperchen“, die wir als ausgeschwemmte und frei im Blute treibende Produkte leukolytischer Vorgänge deuten zu können glaubten.

Die leukolytische Komponente unter den zur Leukopenie führenden Prozessen kann gleichzeitig der Überlegung, wie die hyperleukocytäre Reaktion des Knochenmarkes ausgelöst wird, in eine bestimmte Richtung verweisen. Nach einer Theorie *Hirschfelds* sind vielleicht leukolytische Produkte die hier gesuchten Reize. Der Theorie wird durch die zitierten chemischen Untersuchungen *Löwys* und *Richters* eine wertvolle Grundlage gegeben. Für den speziellen Fall der Proteusvergiftung ist die Theorie auf Grund des hochgradigen, histologisch und hämatologisch nachweisbaren Leukocytzerfalls anwendbar. Ob der Theorie eine allgemeine Bedeutung zukommt, und ob eine allgemeingültige Theorie der Hyperleukocytose überhaupt zu finden ist, das ist eine Frage, die man wohl jetzt schon mit einiger Bestimmtheit verneinen kann.

Wir wenden uns jetzt zur ausführlichen Besprechung der phagocytären Phänomene innerhalb von Zellen des peripheren Blutes und kehren damit zu unserem eigentlichen Thema zurück. Wir verlegten den Schauplatz des phagocytären Vorganges in die Milz und stützten uns dabei auf den negativen Ausfall des Opsoninversuches, sowie auf das frühzeitige Auftreten (am dritten Krankheitstage) von phagocytären Zellen im Blute. Von gleicher Bedeutung für die genannte Auffassung waren die histologischen Bilder intensiven phagocytären Blatabbaues in den untersuchten Milzen, und das gelegentlich zu findende Fehlen von phagocytierten Erythrocyten im strömenden Blute, trotz der Beladung weißer Blutzellen mit Produkten des Hämoglobinabbaues. Wir er-

<sup>1)</sup> Siehe u. a. *Jacob*, Zeitschr. f. klin. Med. **30**. 1896.

<sup>2)</sup> *Loewy* und *Richter*, Virchows Archiv **151**. 1898.

wähnten, daß das Erscheinen von Zellen mit Residuen makrophagocytärer Tätigkeit im Kreislauf manchmal eingeleitet wurde durch ein Ansteigen der Monocytenzahl; eine Tatsache, die als Zeichen dafür verwendet werden darf, daß aus den Bluträumen der Milz zahlreiche zellige Elemente in den Kreislauf entlassen werden. Es liegt zunächst nahe, daran zu denken, daß unter den besonderen und nicht weiter zu analysierenden Bedingungen des Versuchs außer den Mononucleären auch die Jugendstadien der granulierten Zellen, sowie diese letzteren selbst in den sinuosen Räumen der Milz makrophagocytäre Funktionen übernommen und sich an den hämolytisch-phagocytären Prozessen beteiligt haben. Die gegen Erythrocyten gerichtete makrophagocytäre Tätigkeit von Leukocyten im Peritonealraum sensibilisierter Tiere ist aus den Untersuchungen *Sternbergs*<sup>1)</sup> und anderer Autoren bekannt. Die neueren Untersuchungen *Jakobshals*<sup>2)</sup> zeigten gleichfalls, daß die Befähigung zu makrophagocytärer Tätigkeit auch den Jugendstadien der granulierten Blutzellen nicht abzusprechen ist. Schwer vereinbar mit dieser Auffassung aktiver Makrophagocytose seitens granulierter Blutzellen ist in unseren Untersuchungen das Verhalten der Organausstriche, sowie das immer wiederkehrende Versagen älterer Tiere bezüglich der besprochenen phagocytären Erscheinungen.

In Milzausstrichen wurden nämlich phagocytäre Einschlüsse in Mononucleären regelmäßig, in granulierten Zellen nie gefunden; das Gleiche gilt bei großer zahlenmäßiger Differenz für Leberausstriche. In Ausstrichen des Knochenmarks waren sogar in Elementen, die als Mononucleäre, Reticulum- oder Endothelzellen anzusprechen waren, solche Befunde äußerst selten zu erheben. Die Annahme einer makrophagocytären Betätigung granulierter Zellen fand also in den Organausstrichen keine Stütze. Ungeklärt bleibt ferner der Unterschied im Verhalten junger und alter Tiere.

Nach *Askanazy*<sup>3)</sup> ist die Bereitschaft des jugendlichen Organismus zu metaplastischen Reaktionen eine weit größere als bei älteren. Unter diesem Gesichtspunkt und unter Berücksichtigung des übrigen Tat-sachenmaterials erschien uns die Frage diskutierbar, ob wir in den makrophagen weißen Blutzellen nicht Abkömmlinge des Makrophagen-systems, im besonderen der Milzendothelien, vor uns haben könnten, die ihre phagocytären Einschlüsse oder die durch sie verursachten Änderungen ihrer plasmatischen Struktur (Vakuolen) gewissermassen als Zeichen ihrer Abstammung mit sich tragen.

Ein prinzipieller Einwand gegen eine solche Deutung wurde gelegentlich von *R. H. Jaffé* ausgesprochen. *Jaffé* meint, daß den durch

<sup>1)</sup> Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **57**. 1914.

<sup>2)</sup> Virchows Archiv **234**. 1921.

<sup>3)</sup> Virchows Archiv **205**.

ihre phagocytairen Funktionen hochgradig in Anspruch genommenen makrophagen Endothelien eine formative Leistung nicht mehr zugetraut werden kann. Die Unfähigkeit funktionell erschöpfter Zellen zu formativen Leistungen soll keineswegs bestritten werden. Eine funktionelle Anspannung im Rahmen der Leistungsfähigkeit führt dagegen nach den Lehren der allgemeinen Physiologie zu dem genau entgegengesetzten Resultat. Eine Belebung des funktionellen ist, wie unter anderem *Verworn* ausführt, verbunden mit einer Belebung des cytoplasmatischen Stoffumsatzes. Von einer funktionellen Erschöpfung der fraglichen Zellen kann aber sicher nicht die Rede sein. Wie die Abbildungen zeigen, bleibt die Beladung der Zellen, soweit sie für metaplastische Prozesse in Frage kommen, innerhalb enger Grenzen. Sicherlich werden neben durchaus lebenskräftigen auch zu keiner Funktion mehr fähige Zellen aus den capillaren Milzvenen ausgeschwemmt; zur Illustration stelle ich zwei Zellen des gleichen Blutes in Abb. 6 einander gegenüber; in Abb. 6a eine Mitose im strömenden Blute, in Abb. 6b eine

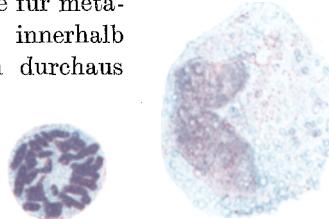


Abb. 6a.

Mitose im strömenden Blute.

Abb. 6b.

Ausgeschwemmt. Makrophage der Milz.

Zellform, wie sie in Milzen nach intensiver phagocytärer Tätigkeit häufig ist, die als Ausgangspunkt metaplastischer Prozesse selbstverständlich nicht in Frage kommen kann. Für die Bedeutung gesteigerter Funktion als Anregung zu Wachstum und Teilung dürfte vielleicht gerade das makrophage Retikuloendothel ein geeigneter Gegenstand des Studiums sein. Die proliferativen Prozesse am Makrophagenapparat nach Speicherung und anderen phagocytairen Leistungen dürften hier zu nennen sein. Die funktionelle Erschöpfung wird sicher nur einen Teil der Zellindividuen betreffen; es liegt kein Grund vor, nur unter Bezugnahme auf diesen Einwand die Existenz anderer Zellen zu bestreiten, denen theoretisch die Möglichkeit metaplastischer Weiterentwicklung zuerkannt werden könnte.

Eine Ausreifung großer Mononuklearer zu granulierten Zellen im peripheren Blut wird, wie bekannt, von der weitaus größten Mehrzahl der Forscher bestritten, womit den Descendenten des makrophagen Endothels, je nach ihrem Standort (Blut oder Heimatgewebe) eine ganz verschiedene Entwicklungsfähigkeit zugesprochen wird, da man doch vielerseits eben das makrophage Endothel als Blastem extramedullärer Blutbildung bezeichnet. Von neueren Autoren lassen *Herzog*<sup>1)</sup> und *Ferrata*<sup>2)</sup> eine granuläre Weiterentwicklung indifferenter Elemente innerhalb der Blutbahn zu.

<sup>1)</sup> Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **61**. 1916.

<sup>2)</sup> Hämatologica. Arch. Ital. di Fmatol. e Sitrol. 1920.

Die Merkmale makrophagocytärer Tätigkeit sind als Zeichen endothelialer Herkunft bewertet worden; so von *V. Schilling* in seiner bereits zitierten Arbeit. Die Ausdeutung des gleichen Befundes an *granulierten* Blutzellen im selben Sinne ist also nur ein weiterer Schritt in der nämlichen Richtung. Die Einwände dagegen wurden bereits besprochen und dabei ausdrücklich betont, daß wir von einem exakten Nachweis der diskutierten Genese granulierter Blutzellen immer noch weit entfernt sind. Nur glauben wir, daß man bei einer Homologisierung der „freien entdifferenzierten“ Endothelzellen mit dem großen Mononukleären diesem letzteren metaplastische Befähigung nicht rundweg absprechen kann, während sie den ersten doch vielerseits zugeschrieben wird. Unseren experimentellen Ergebnissen gegenüber meinten wir eine eingehende Würdigung der fraglichen Hypothese bezüglich ihrer Stellung zu bekannten Tatsachen und theoretischen Erwägungen nicht umgehen zu können.

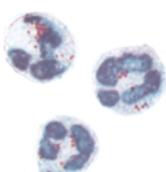


Abb. 7. Carminspeicherung i. Leukozyten des strömenden Blutes.

Eine Befähigung gewisser Provinzen des mesenchymalen Gewebes zur Blutbildung wurde von *Hueck*<sup>1)</sup> mehr theoretisch gefordert als direkt bewiesen. — Der Satz *Weidenreichs*, „Was man als Myeloblasten bezeichnen kann, ist eine freie oder noch sessile Zelle mit Makrophagencharakter“ dürfte in dieser Fassung seine Bedeutung verloren haben. Dagegen könnte er im Rahmen der Theorie von der Myelo-Potenz makrophager Endothelien wieder an Interesse gewinnen, *insofern man in den sessilen Zellen von Makrophagen-Charakter nicht den Myeloblasten sucht, sondern ein Blastem, das zu seiner Ausbildung befähigt ist*.

Es lag nahe, auch die Methodik der Vitalspeicherung für unsere Zwecke zu verwenden. War die Vorstellung richtig, daß in unseren Versuchen die makrophagocytären Blutleukozyten Descendenten von Endothelien der Milzcapillaren sind, so war bei voraufgehender Carminspeicherung und nachfolgender Proteusvaccination ein gewisser Prozentsatz an Leukozyten im peripheren Blut zu erwarten, der entsprechend unserer Annahme als Zeichen seiner Herkunft aus dem Makrophagenapparat der Milz Carmingranula tragen mußte. In der Tat gelang es bei einigen hochgespeicherten Tieren, die am 1. und 2. Tage nach der letzten Carmininjektion mit Proteusvaccine behandelt wurden, in Mononukleären und auch in *gelapptkernigen Leukozyten* des strömenden Blutes gespeicherte Carmingranula nachzuweisen (Abb. 7). Diese Speicherung in Blutzellen war eine spärliche und lieferte nicht die schönen Bilder, wie man sie z. B. in Leberabstrichen zu sehen bekommt. Dies dürfte jedoch verständlich sein; wissen wir doch aus den Untersuchungen *Aschoffs* und *Kiyonos*, daß die speichernden freien Endothelien nur in einzelnen Individuen in das periphere Blut gelangen, und daß es wohl

<sup>1)</sup> Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**.

gerade die am stärksten beladenen, großen und geschwollenen Makrophagen sind, die am leichtesten im Capillargebiet der Lunge abgefangen werden (einzelne, spärliche Carmingranula tragende Mononucleäre wurden übrigens bei hochgespeicherten Tieren auch vor der Vergiftung im peripheren Blute aufgefunden). Es ist kaum nötig, zu erwähnen, daß im Sinne unserer Auffassung die elektive Befähigung der Makrophagen zur Carminspeicherung nach diesen Beobachtungen nicht bezweifelt werden kann. Wir meinen eben, daß die betreffenden Zellen noch als sessile Endothelien gespeichert haben, daß sie unter dem Reiz der Speicherung und dem der sonstigen unter der Vergiftung ablaufenden resorptiven Vorgänge sich aus ihrem endothelialen Verbände gelöst haben, um dann als freie, carminbeladene Mononucleäre zu Leukocyten auszureifen. Gewebsschnitte und Organausstriche geben wiederum keinen Anhaltpunkt dafür, daß die carmintragenden Leukocyten etwa als solche innerhalb der sinuösen Räume der Milz phagocytiert haben. Ebenso trifft auch hier wieder zu, was wir über den Unterschied im Verhalten junger und alter Tiere bereits ausführten. Das zuverlässiger Reagieren jüngerer Tiere wird, wie wir glauben, seine ungezwungendste Erklärung finden, wenn wir die carmintragenden Blutleukocyten als Produkte metaplastischer Tätigkeit des makrophagen Endothels ansprechen. — Es ist nicht möglich, das Problem von Speicherung und Phagocytose hier aufzurollen. Es mag der Hinweis genügen, daß nach Ansicht Schulemanns<sup>1)</sup> beide Prozesse nicht grundsätzlich verschieden sind, sowie daß nach Urteil erfahrener Untersucher die beschriebenen Leukocyten einwandfreie „Speicherung“ zeigten<sup>2)</sup>.

Die Zahl der Zellen mit Carmingranula betrug etwa 3—5% der Gesamtleukocyten; eine Zahl, die mit der übereinstimmt, die für die mit Produkten des Erythrocytenzerfalls beladenen Leukocyten im Verhältnis zur Gesamtleukocytenzahl gefunden wurde; womit also die höchste zahlenmäßige Grenze der metaplastisch gebildeten Leukocyten gegeben wäre, während im übrigen die neutrophile Leukocytose sicherlich vom Knochenmark aus unterhalten wurde. —

Unsere Meinung geht also zusammenfassend dahin, daß unter den gewählten Bedingungen des Experiments zunächst eine starke Reizung des reticulo-endothelialen Systems erfolgt, die in eine Wucherung, besonders der makrophagen Milzendothelien mit Schaffung einer Generation freier, aus dem Gewebsverband gelöster Zellen ausläuft. Diese Zellen gelangen aus den sinuösen Räumen der Milz in das periphere Blut. Eine granuläre Weiterdifferenzierung dieser Elemente würde der Theorie der indirekten Myelometaplasie aus Endothelzellen entsprechen. Unsere

<sup>1)</sup> Evans und Schulemann, Fol. haematol., Arch., 19. 1915.

<sup>2)</sup> Die Carminlösung wurde in die Ohrvene injiziert; das Blut zum Zweck der Untersuchung einer Vene der Bauchwand entnommen.

experimentellen Resultate finden in dieser Theorie eine zwanglose Erklärung und lassen zum mindesten eine erneute Diskussion im genannten Sinne für wünschenswert erscheinen.

Die eingangs geschilderten Veränderungen in menschlichen Milzen bei metastatischer Knochenmarkscarcinose: starke Schwellung der makrophagen Endothelien mit Ausbildung massenhafter das Sinuslumen füllender, „endotheliogener“ Zellen und nur geringer myeloischer Metaplasie versuchten wir als einen Zustand zu deuten, der als eine Etappe auf dem Wege zu ausgedehnteren metaplastischen Prozessen liegt. Die proliferative Reizung des Makrophagensystems bei starker funktioneller Inanspruchnahme, wie sie für das Tier experimentell durch verschiedene Erfahrungen außer Frage gestellt ist, dürfte auch für menschliche Verhältnisse Geltung haben; und besonders für die Milzmetaplasie bei Metastasen bösartiger Tumoren im Markgewebe liegen Beobachtungen vor, die vielleicht nur so ihre Deutung finden können. Wir meinen damit, daß Erscheinen von Zellen im peripheren Blut, deren Einreihung in bestimmte Zelltypen Schwierigkeiten bereitet hat. In älterer und neuerer Literatur finden sich solche Mitteilungen bei Krankheitsfällen von metastasierenden Tumoren. Diese Zellen wurden als Monocyten, als Knochenmarkselemente, auch als im Blute treibende Tumorzellen angesprochen.<sup>1)</sup> <sup>2)</sup>. Wir möchten die Vermutung aussprechen, daß es sich immer um die gleichen Zellen gehandelt hat, und daß ihre Kategorisierung als Mononucleäre (d. h. also auch als endotheliogene Zellen) die richtige ist. Die Zellhaufen, wie sie in Abb. 1 wiedergegeben sind, würden gewissermaßen Depots vorstellen, aus denen die Monocytose des Blutes unterhalten wird. Eine Analogie der endotheliogenen Elemente dieser Zellhaufen mit den Produkten endothelialer Reizung im Tierversuch scheint uns sehr wahrscheinlich. Ihre granuläre Differenzierung möchten wir für möglich halten. Zwischen dem, das makrophage Endothel zur Wucherung anregenden Reiz und dem eigentlichen metaplastischen Prozeß würde sich also die freie „endotheliogene“ Zelle als ein Stadium einschieben, das in unseren Präparaten zufälligerweise besonders günstig fixiert ist. Dieser Reizzustand als selbständiges Erkrankungssymptom ist an sich nichts ungewöhnliches, erreicht aber sonst nicht die hier beobachteten hohen Grade einer Neubildung von Zellen. Die Metaplasie nimmt von diesen Zellen ihren Ausgang als Ausdruck nicht eines spezifischen cytoplasmatisch-metaplastisch wirkenden Reizes, sondern vielmehr als Ausdruck der ungehemmteren Entfaltungsmöglichkeit der in der Endothelzelle liegenden proektiven Fähigkeiten. Die Möglichkeit metaplastischer Differenzierung müßten wir für jeden

<sup>1)</sup> Siehe u. a. *Hirschfeld*, Über Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Fortschr. d. Med. **19**. 1906.

<sup>2)</sup> *Marcus*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **16**. 1919.

Fall endothelialer Reizung zulassen, der mit proliferativen Prozessen einhergeht. Die Chronizität der Erkrankung könnte das Verständnis für die besondere Ausdehnung der metaplastischen Gewebsveränderungen bei Carcinomkranken vermitteln. Die Frage der Metaplasie ist im übrigen ja auch für akute Prozesse schon seit langem diskutiert. In einem wie im anderen Falle wird die Vermehrung eingeschwemmter granulärer Zellen niemals ausgeschlossen werden können, und vermutlich auch stets, wenn auch in sehr unterschiedlichem Ausmaße, an der Durchsetzung der Milz mit Knochenmarkselementen beteiligt sein.

Kann wirklich die funktionelle Reizung mesenchymaler Elemente das Anfangsstadium metaplastischer Prozesse sein, so wäre noch kurz der Möglichkeit zu gedenken, daß auch andere Organe, außer der Milz, sich an der extramedullären Blutbildung beteiligen. Hier ist in erster Linie die Leber, und ferner auch die Niere zu nennen. Dem Interstitium beider Organe ist die Fähigkeit der Blutbildung des öfteren zugesprochen. Wir fanden in der Leber häufig im Interstitium die bekannten Zellvermehrungen um Gallengänge und interlobuläre Gefäße, daneben auch nicht selten intracapilläre herdförmige Wucherungen. Die zellige Infiltration des perikanalikulären Nierengewebes wird ja meist als Folge exsudativer Prozesse gedeutet, trotzdem die interessante Beobachtung *Lubarschs*<sup>1)</sup> über gewisse Beziehungen zwischen Leber- und Niereninterstitium bei Scharlach eher für das Gegenteil spricht. Entsprechend unseren Darlegungen würden diese, funktionellen Reizen besonders leicht zugängigen Provinzen des mesenchymalen Gewebes gewissermaßen die Stellen markieren, an denen eine Blutbildung möglich ist, während allerdings meistens der Prozeß mit einer Wucherung lymphatischer oder auch spindiger Zellen sein Ende findet.

Ähnlich wie in der Niere liegen die Verhältnisse vielleicht in der Nebenniere. Über die Natur der so häufigen Rundzellansammlungen in Mark und Rinde dieses Organs sind die Akten noch nicht geschlossen. Doch glauben wir, auch nach der Veröffentlichung *Blochs*<sup>2)</sup>, die Vermutung aussprechen zu dürfen, daß diese Rundzellenherde einer analogen Deutung zugänglich sind, wie wir dies für die Niere andeuteten. Besonderes Interesse kommt hier den wenigen Beobachtungen zu, in denen in der Nebennierenrinde Knochenmarksgewebe gefunden wurde. *Gierke*<sup>3)</sup> berichtet über zwei solcher Fälle, von denen er nur einen selbst genauer untersuchen konnte. Das Knochenmark fand sich nur in der rechten Nebenniere, dagegen waren rechts und vor allem links Zeichen vorausgegangener resorptiver Leistungen im interstitiellen Gewebe nachzuweisen: Fettzellen und Rundzellen, in den letzteren Pigment mit positiver Eisenreaktion. Wir sind in der Lage, diesen beiden

1) Zentralbl. f. Path. 23, 902.

2) Virch. Archiv Bd. 232, 1922.

3) Ziegler. Beitr. Suppl. VII, 1905.

Beobachtungen eine dritte hinzufügen zu können. Wir fanden in einem Fall von lipoider Schrumpfniere (S. Nr. 1227, 1921; ♂ 41 J.) ebenfalls typisches Markgewebe innerhalb der Nebennierenrinde. Auf den Zusammenhang zwischen heterotoper Blutbildung und gesteigertem Stoffumsatz verweist unsere Beobachtung mit besonderer Nachdrücklichkeit<sup>1)</sup>. In unmittelbarster Nachbarschaft des Markgewebes verzeichneten wir im mikroskopischen Protokoll: Struma suprarenalis, cystisches Hämolympangiom, ferner reichlich Hämosiderin in Reticulumzellen dieser Knochenteile.

Schließlich ist noch kurz der Entwicklung von Knochenmark in heterotropen Knochenbildungen zu gedenken. Die grundlegenden Untersuchungen über dieses Thema, die vor allem von *Lubarsch* und seinen Schülern unternommen wurden, liegen bereits 20 Jahre zurück. Von *Lubarsch* wurden besonders Lungen und Lymphknoten untersucht, *Sacerdotti* und *Frattin* berichteten über heterotope Knochenbildung mit Entwicklung von Markgewebe in den Nieren (desgleichen *Lubarsch*), *Mönckeberg* beschrieb die Knochenbildung in arteriosklerotischen Gefäßen. Nach *Lubarsch* „scheint die Ablagerung von Kalksalzen in den nekrotischen Lungenherden den Anstoß zur Verknöcherung des Bindegewebes zu geben<sup>2)</sup>“. Nach *M. Freudenstein*<sup>3)</sup>, die außerdem auch Strumen und Osteome der Dura mater in dieser Richtung untersuchte, ist „die Ausbildung des Knochenmarks außer in den knorpeligen Organen (Kehlkopfknorpel, Rippenknorpel) immer an vorhergehende Verkalkung gebunden“. Der Bedeutung entzündlicher Prozesse für die erwähnten Bildungen von Knochen und Mark wird verschiedentlich Erwähnung getan. Wir sehen auch hier wieder Resorption nekrotischer Massen, Aufnahme von Kalksalzen, entzündliche Veränderungen, kurz intensive Steigerung in den funktionellen Leistungen der für metaplastische Prozesse in Frage kommenden Zellen geht der Bildung von heterotopem Knochen und Mark voraus.

Wir erwähnten, daß bei splenektomierten Tieren die relativen Zahlenverhältnisse im Knochenmark zugunsten der Myeloblasten verschoben waren. Da wir die funktionelle Inanspruchnahme des mesenchymalen Gewebes für ein Antecedens formativ-metaplastischer Beteiligung halten, glauben wir hier einen Hinweis dafür gefunden zu haben, daß das Reticulum des Knochenmarks unter geeigneten Bedingungen imstande ist, die Bestände des Marks an undifferenzierten Blutzellen aufzufüllen. Doch fehlen hier noch ausreichende Versuche.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, der Gräfin-Boose-Stiftung für Gewährung einer pekuniären Unterstützung meinen Dank auszusprechen.

<sup>1)</sup> Annm. bei der Korrektur. Vergleiche zu dieser Frage die Arbeit von *H. Hertzberg*, in diesem Bande S.145, wo auch vollständigere Literaturangaben sich finden.

<sup>2)</sup> Ges. 3. Tg. 1900, p. 104.

<sup>3)</sup> Frankf. Zeitschr. f. P. Bd. 2, 1909.