

(Aus der stationären Abteilung der medizinischen Poliklinik der Universität Hamburg. [Direktor: Professor Dr. Schottmüller.])

Über das Vorkommen von Makrophagen im Blute bei einem Fall von Endocarditis ulcerosa.

Von

Ines Seyderhelm.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Februar 1923.)

In der Literatur der letzten Jahre findet man vereinzelte Mitteilungen über eine Vermehrung der mononucleären Zellen im Blute bei gewissen Infektionskrankheiten. Diese klinischen Beobachtungen führten dazu, die Frage nach Herkunft und Funktion dieser Zellen von neuen Gesichtspunkten aus zu betrachten. Wie z. B. auf gewisse Reize hin eine Vermehrung der neutrophilen, polymorphkernigen Leukocyten oder eine Lymphocytose oder Eosinophilie des Blutes ausgelöst wird, so scheint eine bestimmte Art von Infektionsreiz zu beträchtlicher Vermehrung der mononucleären Zellen zu führen.

Besonders auffallend war in einem Teil der Fälle neben der Vermehrung der gewöhnlichen Mononucleären das Auftreten von großen, endotheloiden Zellen mit spindligen Fortsätzen des Protoplasmaleibes, die sich vor allem durch ihre Phagocytose auszeichneten. Die Identifizierung dieser eigenartigen Zellen, die wegen ihrer phagocytierenden Eigenschaft als „Makrophagen“ bezeichnet wurden (V. Schilling s. u.), verursachte große Schwierigkeiten. Ihre Abstammung, speziell ihr verwandtschaftliches Verhältnis zu den mononucleären Zellen ist heute noch nicht geklärt.

Die erste einschlägige Mitteilung in der Literatur stammt von Rowley. (1908, zit. nach V. Schilling, l. c.). „Die Diagnose lautete „fatal anemia“, Herzgeräusche, Leber- und Milzschwellung sind notiert. Die Zahl der Leukocyten stieg schließlich auf 800 000 mit zeitweise 54,4%. „Großen Lymphocyten“: nach den zahlreichen und schönen Abbildungen ähnliche Monocyten mit allen Zeichen der Makrophagocytose.“

Im Jahre 1911 wurde von Leede aus dem Eppendorfer Krankenhaus ein Fall von Endocarditis ulcerosa beschrieben, bei dem sich bei einer Gesamtzahl von 15 000—60 000 Leukocyten 5—16% der zur gleichen

Kategorie zu rechnenden Zellen fanden, die *Leede* als „Phlogocyten“ benannte.

In den folgenden Jahren wurden noch weitere analoge Zellbefunde erhoben und als „Endothelien“ gedeutet: *Hynek* 1912, *F. R. Krauss* 1913, *Netousek* 1913, *Krizenecky* 1917, *Kaznelson* 1919. Es handelte sich dabei neben Endokarditisfällen auch um andere Erkrankungen (Carcinom, Protozoen-Krankheiten, Tuberkulose usw.).

V. Schilling veröffentlichte dann 1919 zwei weitere Fälle von Endocarditis ulcerosa mit massenhaftem Auftreten von großen endothelartigen Zellen mit starker Phagocytose; *Schilling* bezeichnet dieselben als „Makrophagen“ und nimmt an, daß sie von den reticulo-endothelialen Zellen der Leber und Milz abstammen.

Im Jahre 1920 folgte die Veröffentlichung eines weiteren entsprechenden Falles durch *A. Bittorf*. Es handelte sich hierbei ebenfalls um eine chronische Endokarditis (lenta) mit hämorrhagischer Diathese. Im Blutaussstrich fanden sich zahlreiche große Zellen mit phagocytierender Eigenschaft, die der Verfasser als „Endothelien“ ansprach.

Von *Otto Hess* wurde neuerdings (1922) das Auftreten derartiger „Endothelien“ im Capillarblut der Ohrläppchen in fast allen Fällen von Endocarditis lenta nachgewiesen.

In all diesen hier zunächst nur kurz angeführten Fällen hat es sich offenbar um die *gleiche* Zellart gehandelt, die nur von den einzelnen Autoren verschieden gedeutet wurde.

Im folgenden soll über einen weiteren klinisch und hämatologisch untersuchten Fall (die Beobachtung dieses Falles fand *vor* den obigen Publikationen von *V. Schilling*, *A. Bittorf* und *Hess* statt) von Endocarditis ulcerosa mit ganz analogem Blutbild berichtet werden. Der Patient befand sich auf der stationären Abteilung der Medizinischen Poliklinik des Eppendorfer Krankenhauses (Prof. Dr. *Schottmüller*).

Krankheitsverlauf.

Vorgeschichte: Der Pat. S. R., 37 Jahre alt, Arbeiter, war während seiner Jugend angeblich immer gesund gewesen. Der Vater starb an unbekannter Ursache, die Mutter an den Folgen eines Brustkrebses. 1914 wurde er als Infanterist eingezogen und einmal unbedeutend verwundet. 1918 erkrankte er an Grippe und hartem Schanker; Schmierkur. Danach beschwerdefrei.

Juni 1919 erkrankte Pat. unter Schmerzen an einer ausgebreiteten Anschwellung der Kniegelenke und der Oberschenkel.

23. Juni Aufnahme ins Krankenhaus Eppendorf, Hamburg.

Diagnose: subakute Glomerulonephritis. Temperatur in den ersten Tagen zwischen 37 und 38° schwankend.

Damaliger Status: Mittelgroßer Mann in mäßig gutem Ernährungszustand, Gewicht 61 kg, Größe 176 cm, blasses Aussehen, müder Gesichtsausdruck, geringe Ödeme der unteren Extremitäten, keine Drüsenschwellungen. Kopf frei beweglich. Pupillen o. B. Thorax symmetrisch gebaut, mäßig gewölbt, beiderseits gute und gleichmäßige Ausdehnungsfähigkeit.

Lungengrenzen überall gut verschieblich, rechts vorn unten unterer Rand der 6. Rippe, hinten unten beiderseits in Höhe des 11. Brustwirbeldornfortsatzes, keinerlei Schalldämpfung, vesiculäres Atmen, vereinzelte Giemen, kein Auswurf.

Herz: Absolute Dämpfung: nach oben von der 4. Rippe begrenzt, nach links nicht verbreitert. Relative Dämpfung nach links 8 cm von der Medianlinie. Töne über allen Ostien rein, kein Geräusch. 11. Pulmonalton = 11. Aortenton. Blutdruck 125 mm Hg. Puls voll, regelmäßig.

Abdomen: keine abnorme Resistenz, Leber und Milz nicht vergrößert.

Extremitäten: abgesehen von leichten allgemeinen Ödemen der Beine geringe Anschwellung des linken Kniegelenkes. Aktive und passive Bewegungen in letzterem schmerzhaft.

Im Urin: Albumen + (1¾ pro Mille) Urobilin —, Bilirubin —, im Sediment zahlreiche Leukocyten, Erythrocyten, reichlich hyaline und granulierte Zylinder.

Die Untersuchung des Blutes ergab:

Hämoglobin . . .	75%;
Erythrocyten . .	3 340 000 pro ccm;
Leukocyten . . .	11 600 pro ccm.

Die bakteriologische Untersuchung verläuft negativ. Wassermannsche Reaktion im Blut negativ.

Unter Bettruhe sank die Temperatur im Laufe von 8 Tagen zur Norm. Während dieser Zeit ansteigende Urinmengen von 800 auf 2200, 2600, 3200 ccm. Körpergewichtsverlust in dieser Zeit 4 kg. Im Verlauf der nächsten Woche nimmt die Eiweißmenge im Urin deutlich ab (wechselnde Trübung bis ½ pro Mille). Die Urinmenge hält sich zwischen 800 und 2200. Der Blutdruck fällt auf 105/55 mm Hg und bleibt auf dieser niedrigen Höhe. Auch die Erythrocyten im Sediment nehmen an Zahl ab.

Ab 11. Juli vorsichtige Schwitzbehandlung, die gut vertragen wird.

Am 1. August 1919 im Urin ½ pro Mille Albumen, im Sediment vereinzelte granulierte und hyaline Zylinder, wenige Erythrocyten und Leukocyten.

Am 4. August 1919 Reststickstoff im Blut 30 mg/%.

In den folgenden Wochen nimmt die Eiweißmenge im Urin fortwährend ab.

Am 26. August Urin eiweißfrei, auch nach dem Aufstehen eiweißfrei, nur ganz vereinzelte Zylinder, die in der Folgezeit ebenfalls verschwinden.

Pat. wurde am 10. September 1919 aus der Behandlung *entlassen*.

Pat. fühlte sich nach der Entlassung zunächst dauernd wohl, klagte nur manchmal über etwas Atemnot bei körperlichen Anstrengungen (denen er als Bezieger von Arbeitslosenunterstützung jedoch selten ausgesetzt war).

In den ersten Tagen des November 1919 erkrankte Pat. *ziemlich* akut mit heftigen subjektiven Beschwerden von seiten des Herzens: Herzklopfen, Atemnot, Kopfschmerzen, mit allgemeiner Mattigkeit und einer Anschwellung der Füße einhergehend.

Neuaufnahme am 26. November 1919 in das Krankenhaus Eppendorf, Hamburg. Die erneute Untersuchung ergab jetzt:

Allgemeinzustand: wie oben, Körpergewicht 63,5 kg. Haut auffallend blaß, sichtbare Schleimhäute wenig durchblutet, Gesicht im ganzen leicht cyanotisch, ausgesprochene Dyspnoe, an beiden Füßen geringe Ödeme. Pupillenreaktion prompt, Augenhintergrund frei, Zunge leicht belegt, Kopf im übrigen o. B.

Thorax: Lungengrenzen rechts vorn und hinten gut verschieblich, rechts vorn 6. Rippe, rechts hinten 11. Brustwirbeldornfortsatz, links hinten unten von der Höhe der 9. Brustwirbels ab massive Dämpfung. Atemgeräusch abgeschwächt vesiculär. Stimmfremitus herabgesetzt. Über der ganzen Lunge diffus verbreitete feuchte Rasselgeräusche, wenig Auswurf und Husten.

Herz: Spitzenstoß im 5. Intercostalraum, innerhalb der Mamillarlinie, relative Herzdämpfung nach rechts 4 cm, nach links 11,5 cm Medianabstand, an der Spitze systolisches Geräusch, über der Aorta lautes *diastolisches* Geräusch. Herzaktion regelmäßig.

Puls: kräftig, gut gespannt, regelmäßig, Andeutung von *Pulsus celer*, deutlicher Capillarpuls. Blutdruck 128 R.R.

Abdomen: weich, nicht aufgetrieben, nicht druckempfindlich. Die Leber überragt den Rippenbogen um einen Querfinger, Milz nicht fühlbar.

Urin: trübe, dunkelgelbrot, Albumen + ($\frac{3}{4}$ pro Mille). Im Sediment zahlreiche Erythrocyten, Leukocyten und massenhaft hyaline und granulierte Zylinder.

Die Körpertemperatur hielt sich in den ersten 5 Tagen zwischen 37,9 und 38,2°.

Die eingehende erneute Untersuchung des Blutes bei dieser 2. Krankenhausaufnahme ergab ein *sehr überraschendes* Resultat:

Hämoglobin . . .	58%;
Erythrocyten . .	3 460 000 pro cem;
Leukocyten . . .	104 000 pro cem.

Während anfangs die Temperatur kontinuierlich gegen 38° betrug, wurde das Fieber vom 1. XII. ab ausgesprochen remittierend. Die Temperatur schwankte zwischen 37,4° morgens und ca. 38,5° abends. Diese täglichen Schwankungen waren vorübergehend geringer, stiegen dann aber wiederum an und erreichten am 15. XII. 38,8° (morgens 37,2°) und am 16. XII. 40,4° (morgens 38,8°). Im Anschluß an diese hohe Temperatursteigerung klang in den folgenden Tagen das Fieber allmählich ab, hielt sich sogar vorübergehend vom 24. bis 29. XII. um 37° und schwankte auch in den folgenden Wochen bis zum Tode dauernd zwischen 36,9° und 38°. 8 Tage vor dem Tode betrug die Temperatur nur noch bis ca. 37,5° maximal.

Das Verhalten des Urins während dieser Zeit war ziemlich gleichmäßig. Die Urinmenge schwankte bis zu der Zeit des maximalen Temperaturanstiegs auf 40,4° (s. o.) zwischen 1000 und 1400 cem. Die Eiweißmenge im Urin schwankte während der ganzen Zeit zwischen $\frac{1}{4}$ und 1 pro Mille. Der Sedimentbefund war dabei völlig gleichmäßig: dauernd viel Leukocyten, Erythrocyten, massenhaft hyaline und granulierte Zylinder. Die anfangs bestehenden Ödeme gingen in den ersten 8 Tagen des Krankenhausaufenthaltes bedeutend zurück. Über der Aorta war das diastolische Geräusch ausgesprochen gießend. Die wiederholten Röntgendurchleuchtungen zeigten die typische Herzform der Aorteninsuffizienz mit Stauung im kleinen Kreislauf und pleuritischen Transsudat links. Die ebenfalls wiederholt angestellte *Wassermannsche* Reaktion im Blut hatte negatives Ergebnis. Im Laufe des Monats Dezember stellte sich eine stärkere Cyanose und Dyspnöe ein, und auch die Ödeme der Unterschenkel begannen trotz dauernder Verabreichung von Digitalis und Strophanthin wieder dauernd zuzunehmen. Am 6. XII. 1919 wurden links hinten 200 cem klaren gelben Transsudates gewonnen: spezifisches Gewicht 1006. Eiweißgehalt: 0,5%; im Zentrifugat vereinzelte granulierte Leukocyten und Lymphocyten. Von den im Blute vorhandenen großen mononucleären Zellen (Phagocyten) fanden sich in diesem Transsudat keine! Am 14. XII. überragt die Milz den Rippenbogen um zwei Querfinger. Patient klagt über Schmerzen in der Milzgegend und im Kopf. Im Laufe der nächsten Tage nehmen die Ödeme beider Beine wesentlich zu und es stellt sich auch Ascites ein. Leber und Milz überragen um zwei Querfinger den Rippenbogen. Über der Aorta dauernd ein leises systolisches und lautes diastolisches Geräusch wahrnehmbar. Die Herzaktion beginnt unregelmäßig zu werden. Der Puls ist klein, weich und ungleich. Die am 16. XII. 1919 vorgenommene neue *bakteriologische Blutuntersuchung* fiel *negativ* aus. In der folgenden Woche trat eine weitere Verschlimmerung des Befindens ein;

die Kopfschmerzen und Mattigkeit nahmen zu, der Appetit schwand völlig. Im Laufe des Monats Januar verfiel Patient sichtlich, wurde immer schwächer, völlig apathisch, Stimmung sehr gedrückt. Unter Zunahme der allgemeinen Körperschwäche, der Ödeme, der Dyspnöe und der Herzinsuffizienz endigte das Leiden am 29. I. 1920 mit dem Tode.

Kurzer Auszug aus dem Sektionsprotokoll:

(Das Sektionsprotokoll wurde mir von Herrn Prof. Dr. E. Fraenkel freundlichst überlassen.)

Haut: blaß, gelbgrau, Bauchmuskulatur dünn. Fettpolster sehr gering. In der Bauchhöhle ca. 200 ccm gelblich klare Flüssigkeit.

Herz: im Herzbeutel frei beweglich, im ganzen schlaff, wesentlich größer als die Faust der Leiche. Im Herzbeutel einige Kubikzentimeter klaren Serums. Unter dem Epikard zahlreiche punktförmige, bis linsengroße Blutaustritte. Die venösen Ostien sind für 2 Finger durchgängig, die arteriellen Klappen halten beim Wasserversuch das Wasser. Starke Verwölbung des linken Ventrikels, deutliche Abflachung der Trabekel. Mitrals ö. B. An den Aortenklappen ist die linke mit der rechten verwachsen. Die Verwachsungsstelle ist mit kalkigen Massen durchsetzt, auf der Oberfläche grobkörnig und leicht zerfallen, die rechte und die hintere sind in den einander zugekehrten Seiten vollständig zerstört, der Rand ausgefressen, gezackt und ebenfalls mit kalkigen Massen durchsetzt. Unterhalb der beschriebenen Stellen findet sich ein geschwürriger Zerfall des Endokards von etwa $\frac{1}{2}$ Pfennigstückgröße. Im übrigen ist das Endokard in beiden Ventrikeln ebenso wie der Klappenapparat des rechten Ventrikels zart, intakt. Das Herzfleisch zeigt zahlreiche, durch das Endokard schimmernde gelbliche Flecke und im Schnitt trübes Aussehen mit schwierigen grau-roten Herden. Kranzarterien und Aorteninnenfläche gelblich, zart. Linke Lunge frei im Brustraum beweglich, Pleura spiegelnd, Lungengewebe lufthaltig, im Unterlappen etwas derber (starker Saftgehalt). Im Unterlappen finden sich einzelne, am Rand gelegene, luftleere, im Schnitt körnige Herde. Bronchialschleimhaut, Lungengefäße und Hilusdrüsen o. B. Milz mit der Umgebung verwachsen. Maße: 12 : 8 : 4 cm, derb, Pulpa weinrot, mit deutlicher Zeichnung, in ihrer Mitte findet sich ein derber, die Oberfläche einziehender Infarkt.

Linke Niere: 11 : 7 : 4 cm, Kapsel abziehbar, Oberfläche glatt bis auf einzelne kleine Narben und zwei wenig über stecknadelkopfgroße Cysten, auf der Schnittfläche getrübt, Zeichnung undeutlich, Gefäße leicht klaffend. Rechte Niere wie linke. Nebennieren o. B. Beckenorgane, Rectumschleimhaut o. B. Magen o. B. Duodenum mit galligem Inhalt angefüllt. Pankreas sehr blaß, o. B.

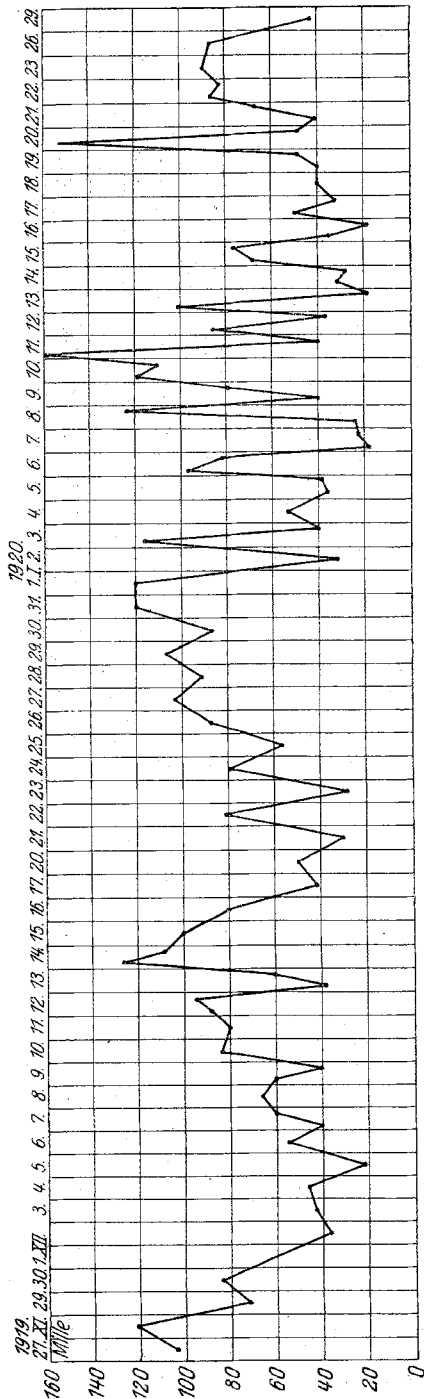
Leber: 28 : 20 : 10 cm, derb, im Schnitt bläulich gelb, mit undeutlicher Zeichnung, fettreich, Gallenschleimhaut und Gallenwege o. B.

Eine mikroskopische Untersuchung der Organe wurde leider nicht vorgenommen.

Die fortlaufenden Blutuntersuchungen des obigen Falles ergaben des näheren folgenden Befund: Die Leukocytenzahl erreichte an den verschiedenen Tagen Werte bis über 150 000 pro cmm (s. Tabelle: am 11. I. 20 und am 20. I. 20). Besonders auffallend waren die hochgradigen Schwankungen der Leukocytenzahlen sowohl an einzelnen Tagen als auch zu verschiedenen Stunden desselben Tages. So schwankte z. B. die Zahl der Leukocyten vom 13. XII. 1919 abends zum 14. XII. 1919 morgens um 67 000, vom 1. I. 1920 auf 2. I. 1920 um 89 000, vom 8. I. abends zum 9. I. morgens um 84 000, vom 19. I. zum 20. I. um 104 000. Die ein-

Datum	Hämo- globin %	Erythro- cyten	Leuko- cyten	Datum	Hämo- globin %	Erythro- cyten	Leuko- cyten
1919				1920			
27. XI.	58	3 460 000	104 000	1. I.	50	3 900 000	120 700
28. XI.	59	3 040 000	121 000	2. I.	51	4 000 000	31 900
29. XI.	60	3 220 000	72 300	3. I.	52	4 500 000	116 400
30. XI.	56	3 120 000	84 700				40 000
1. XII.	—	—	—	4. I.	54	3 900 000	54 100
2. XII.	46	2 740 000	36 300	5. I.	55	3 700 000	36 200
3. XII.	43	2 440 000	43 900				39 000
4. XII.	48	2 820 000	46 300	6. I.	51	3 900 000	97 300
5. XII.	—	—	21 000				82 000
6. XII.	44	3 700 000	55 700	7. I.	52	3 800 000	18 000
7. XII.	—	—	40 000				23 000
			60 000	8. I.	52	3 900 000	24 100
8. XII.	47	3 000 000	66 000				124 000
9. XII.	53	3 500 000	60 000	9. I.	52	3 800 000	40 100
			40 000				80 000
10. XII.	46	3 900 000	84 000	10. I.	51	3 800 000	119 400
11. XII.	54	3 700 000	80 000				110 000
12. XII.	56	3 990 000	88 000	11. I.	51	3 900 000	159 700
			95 000				40 000
13. XII.	46	3 000 000	38 500	12. I.	52	3 900 000	86 100
			60 000				37 000
14. XII.	47	3 900 000	127 600	13. I.	51	4 000 000	101 900
			108 000				18 000
15. XII.	46	4 000 000	100 000	14. I.	51	4 000 000	32 800
16. XII.	50	4 900 000	80 000				28 000
17. XII.	48	4 800 000	42 600	15. I.	51	3 900 000	69 500
18. XII.	49	4 600 000	32 900				77 000
19. XII.	46	4 000 000	33 400	16. I.	52	3 900 000	35 400
20. XII.	46	3 600 000	50 000				18 000
21. XII.	49	3 300 000	30 000	17. I.	54	3 600 000	50 700
22. XII.	50	3 300 000	81 100				33 000
23. XII.	45	3 300 000	29 400	18. I.	54	3 900 000	40 100
24. XII.	53	4 000 000	80 100	19. I.	53	4 000 000	40 900
25. XII.	50	3 600 000	57 600				49 000
26. XII.	53	3 700 000	88 700	20. I.	53	4 000 000	153 300
27. XII.	50	3 500 000	104 500				49 900
28. XII.	51	3 600 000	91 900	21. I.	53	4 000 000	41 600
29. XII.	50	3 500 000	107 400				67 000
30. XII.	50	3 800 000	87 300	22. I.	54	4 300 000	87 800
31. XII.	52	3 900 000	120 300				83 000
				23. I.	54	3 900 000	90 000
				26. I.	—	—	86 400
				29. I.	—	—	43 200

zeln Tagesschwankungen erreichten ähnliche Grade, so z. B. am 3. I. 20: 76 000, am 8. I. 20: 100 000, am 11. I. 20: 119 000 und am 20. I. 20: 104 000 (s. Kurve). Den Hauptanteil an dieser hochgradigen Leuko-



cytenvermehrung trugen die Polymorphkernigen und die Lymphocyten. Wie aus der unten stehenden Zusammenstellung hervorgeht, schwankte die absolute Zahl der polymorphkernigen Leukocyten zwischen 15 000—65 000, die der Lymphocyten zwischen 11 000 bis 40 000 pro cmm. Auch die Zahl der *Mononucleären* und Übergangsformen war beträchtlich erhöht. Diese Vermehrung kommt weniger im relativen Prozentverhältnis als vielmehr in den *absoluten* Werten zum Ausdruck. Diese differierten zwischen 1900 und ca. 7000. Neben diesen normalerweise im Blute vorkommenden Leukocytenarten fanden sich zahlreiche, eigenartige *große, endotheloide Zellen*, deren Zahl zwischen 3000—7000 schwankte.

Die in der letzten Rubrik der Tabelle angeführten, endotheloiden Zellen stellten abnorm große, rundliche oder langgestreckte Gebilde dar. Vereinzelt stieß man bei der Durchsicht der Ausstrichpräparate auf Riesenformen, deren Zelleib die Größe eines neutrophilen Leukocyten um das drei- bis vierfache überschritt. Der mächtige Protoplasmaleib wies einen feinnetzigen Bau auf und färbte sich schwach basisch. Bei stärkerer Giemsa-Färbung ließ sich die charakteristische feine, azurophile Granulation der Monocyten darstellen. Die Kerne zeigten eine zarte Struktur, keine größeren Kern-Körperchen, vielmehr hie und da vereinzelt blasse, kleine Nucleolen. Die Gestalt dieser Kerne war außer-

Tabelle:

Datum	Zahl der Leuko- cyten	Basophile	Eosino- phile		Neutrophile		Lymphocyten		Monocyten		Große endotheloide Zellen	
			%		%	absolut	%	absolut	%	absolut	%	absolut
4. XII. 1919 . .	46800	—	1	51	23613	32	14816	5	2315	12	5556	
6. XII. 1919 . .	55700	—	2	52	28964	32	17824	10	5570	-6	3342	
10. XII. 1919 . .	84000	—	1	54	45360	31	26040	8	6720	7	5880	
18. XII. 1919 . .	32900	—	—	48	15792	36	11844	5	1950	11	3619	
26. XII. 1919 . .	88700	—	1	51	45237	38	33706	5	4435	6	5322	
3. I. 1920 . . .	116400	—	1	56	65184	34	39576	4	4656	6	6984	

ordentlich bizarr, z. T. mehr oder weniger kreisförmig, hie und da länglich oval, in der Regel jedoch stark polymorph, in einzelnen Exemplaren direkt von Hufeisen-Gestalt. In besonders großen, meist langgestreckten Zellen waren diese Kerne wiederholt doppelt und dreifach. Der Protoplasmaleib dieser Zellen wies ebenfalls die mannigfaltigsten Gestalten auf und zeichnete sich in den meisten Fällen durch ebenfalls bizarre, oft durch das ganze Gesichtsfeld langgestreckte Pseudopodien aus; diese erinnerten lebhaft an solche von *Amöben* und waren oft spindelig und wiederholt drei- und vierfach geschwänzt. Eine weitere, sehr charakteristische Eigenschaft dieser großen Zellen waren die meist anzutreffenden Vakuolen. Daneben fanden sich oft unbestimmte kleine Einschlüsse von blauer oder azurophiler Farbe. Andere dieser Zellen wiederum enthielten in ihrem Protoplasmaleib phagocytierte Einschlüsse wie einzelne oder mehrere Erythrocyten, Blutplättchen, neutrophile Leukocyten und sonstige Zellreste, die oft infolge des bereits begonnenen Verdauungsprozesses wesentlich verändert und oft in ihrer Herkunft nicht mehr erkennbar waren (vgl. die am Schluß der Arbeit sich befindenden Mikrophotographien).

Vergleicht man die eigenartigen Zellformen unseres Falles mit den in der Einleitung erwähnten, bisher veröffentlichten Fällen, so ergibt sich eine nahezu völlige Übereinstimmung. Vor allem auffallend ist, daß es sich meist um Fälle von Endocarditis ulcerosa handelte. Ob hierbei eine einheitliche Infektion zugrunde lag, muß zum mindesten zweifelhaft bleiben. In den beiden Fällen von *V. Schilling* wurden Kokken aus dem Blute gezüchtet, die sich jedoch nicht sicher identifizieren ließen, in den übrigen zitierten Fällen wurden Bakterien nicht gefunden. Auch in unserem Falle gelang es trotz wiederholter Entnahme nicht, aus dem Blute irgendwelche Bakterien zu züchten.

Die verschiedene Namengebung, welche die bisherigen Autoren diesen großen, endotheloiden Zellen beigelegt haben, deutet schon darauf hin, wie umstritten noch die Frage nach der histologischen Abstammung dieser Zellen ist. *Rowley* hatte sie als „Große Lymphocyten“ gedeutet; *Leede* ließ mit der Bezeichnung „Phlogocyten“ ihre Abstammung offen;

Netousek, Hynek, Bittorf und *F. R. Otto Hess* sehen in ihnen abgelöste „Endothelien“; im Gegensatz hierzu brachte sie *V. Schilling* in Beziehung zu den Mononucleären und bezeichnete sie als „Makrophagen“, und verlegte ihren Ursprungsort in die Leber und Milz. *Bittorf* hingegen nimmt an, daß sie den Gefäßendothelien der Peripherie entstammen. Abgesehen von rein morphologischen Momenten wurde *Bittorf* in dieser Auffassung durch die Beobachtung gestützt, das sich die genannten Zellen in dem aus der Vene fließenden Blut *nicht* auffinden ließen. Er stellte in seinem Falle fest, daß ihre Zahl direkt abhängig von einer mehr oder minder starken Schädigung der Hautcapillaren durch Reiben der betreffenden Hautpartien bei der Blutentnahme war. Wurde das Reiben ganz vermieden, so fanden sich z. B. 7100 Leukocyten bei der Zählung, wurde dagegen stark gedrückt, so ergab die Zählung 18 180 weiße Zellen. In ersterem Falle fehlten die Endothelien gänzlich. Dieser Zusammenhang schien ihm auch zu erklären, daß die einzelnen Ergebnisse bei der Leukocytenzählung in kürzester Zeit oft so stark untereinander abwichen. Wenngleich in unserem Falle, wie schon des näheren oben ausgeführt, ähnlich bedeutende Schwankungen innerhalb 24 Stunden beobachtet wurden, fanden sich doch diese Zellen bei gleichzeitiger Entnahme der Blutprobe an den verschiedensten Körperstellen (Ohr läppchen, Finger, Zehen) in gleicher Zahl und Form.

Auch *V. Schilling* erhob ebenfalls analoge Zellschwankungen; er führte aber diese Erscheinung auf eine zeitweilige Agglomeration und hierdurch bedingte Verstopfung der Zählpipette zurück; nach einem Zusammenhang mit vorausgegangener mechanischer Hautgefäßschädigung wurde von *Schilling* nicht gefahndet; auch eine Untersuchung des Venenblutes fand nicht statt.

Neuerdings hat außer *Bittorf* auch *Fr. O. Hess* periphere Gefäßveränderungen als Ursache des Auftretens dieser großen endotheloiden Zellen angenommen. Vor allem auf Grund histologischer Untersuchung verschiedener peripherer Capillargebiete, sowie auf Grund der Beobachtung, daß nur aus bestimmten Hautbezirken (Ohr läppchen), — nicht hingegen aus Venen — und Arterienblut — derartige Zellen erhältlich waren, schließt *Hess* auf die Abstammung aus den Capillarendothelien der Peripherie.

Daß in der Tat unter gewissen Voraussetzungen in den peripheren Gefäßen Wucherung und Loslösung von Endothelien erfolgen kann, ist, wie auch *Bittorf* zitiert, schon von *Borst* (Gehirn) und *G. Herzog* (Fleckfieber) gezeigt worden. Es handelt sich wohl dabei um einen ganz analogen Vorgang, wie er seit längerem für die reticulo-endothelialen Zellen der Leber und Milz aus den Arbeiten von *Borissova, Marchand* und *Leddingham*, sowie aus den Arbeiten von *Aschoff* und seinen Mitarbeitern bekannt ist. Es ist durchaus denkbar, daß in den zitierten

Fällen von Endocarditis ulcerosa der zu Wucherung und Loslösung von Endothelzellen führende toxische Reiz das eine Mal vorwiegend die *peripheren* Gefäße, das andere Mal nicht nur letztere, sondern auch den *reticulo-endothelialen* Apparat betroffen hat. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, daß es sich in den Fällen von *V. Schilling* sowie in dem unsrigen um Leukocyten bis zu 159 000 handelte, während im Falle *Bittorf* die größte Leukocytenzahl (nach Reiben!) nur 18 050 betrug, sonst sogar Leukopenie bestand. Wenngleich die Kontrollversuche mit Reiben, wie erwähnt, in *Schillings* und unserem Falle fehlen, wurde doch niemals eine Leukopenie und auch nie ein völliges Fehlen der großen endotheloiden Zellen gefunden. Es ist daher wenig wahrscheinlich, daß eine so eminente und *regelmäßig* gefundene Zellvermehrung ausschließlich aus den bei der Blutentnahme geschädigten *Hautcapillaren* stammen sollte; auch müßten dann derartige Befunde wie von *Bittorf* und *Fr. O. Hess* viel häufiger zu erheben sein.

Für die Annahme, daß nicht allein in den Capillaren der Peripherie der Ursprungsort der großen Phagocyten zu suchen ist, sprechen auch die histologischen Untersuchungen der Leber und Milz in den

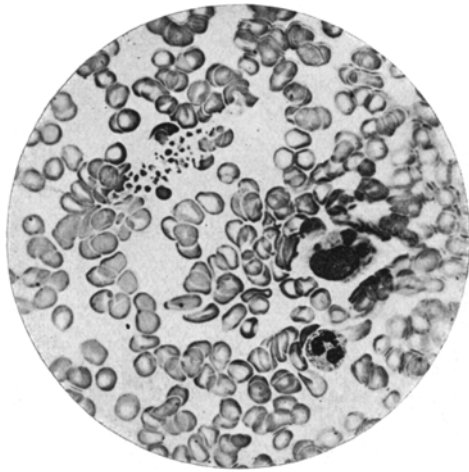


Abb. 1. Übersichtsbild bei schwacher Vergrößerung.

V. Schillings Fällen, die eine weitgehende Wucherung im Bereich des reticuloendothelialen Apparates ergaben. *V. Schilling* geht freilich noch einen Schritt weiter und nimmt — im Gegensatz zu *Naegeli* — an, daß auch die normalerweise im Blut vorkommenden Mononucleären vom reticulo-endothelialen Apparat abstammen. Er vertritt die Ansicht, daß die verschiedenen Zellen vom gewöhnlichen Monocyten bis hinauf zum riesengroßen Makrophagen „nur eine Zellart in verschiedenen Funktionszuständen sind“. *V. Schilling* nimmt somit für die Mononucleären wie auch für die Makrophagen den gleichen endothelialen Ursprung an. Da eigene histologische Untersuchungen fehlen, soll auf diese Frage nicht näher eingegangen werden. Es muß allerdings zugegeben werden, daß manche der „Endothelien“ in den Blutausstrichen von den Monocyten nur schwer zu unterscheiden sind. Auch *A. Bittorf* erwähnt dies, und nur aus dem Befund von Phagocytose-Spuren (Kernreste usw.) schließt er seinerseits, daß es sich nicht um Mononucleäre, sondern um Endothelien handle.



Abb. 2. Spindelförmiger Makrophage.

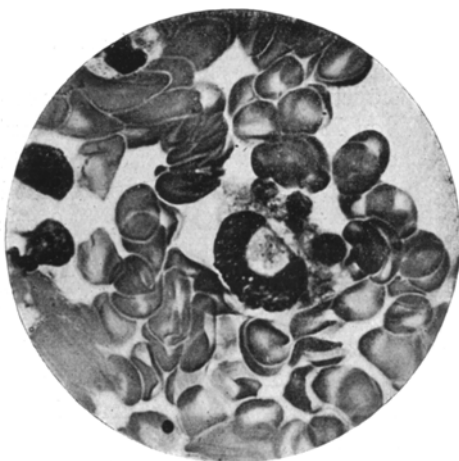


Abb. 3. Makrophage mit Kern von Hufeisenform.

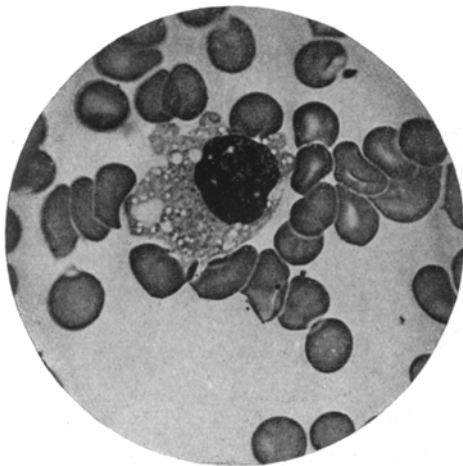


Abb. 4. Makrophage mit wabigem Protoplasma.

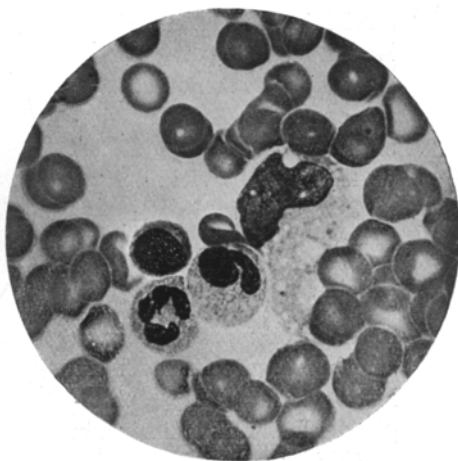


Abb. 5. Gelappter Kern, wabiges Protoplasma.

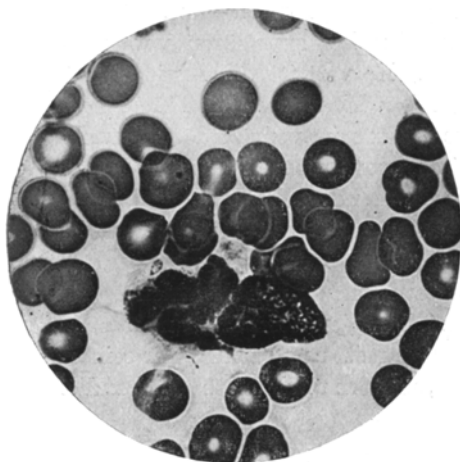


Abb. 6. Makrophage mit Doppelkern (phagoc. Monocyt?).

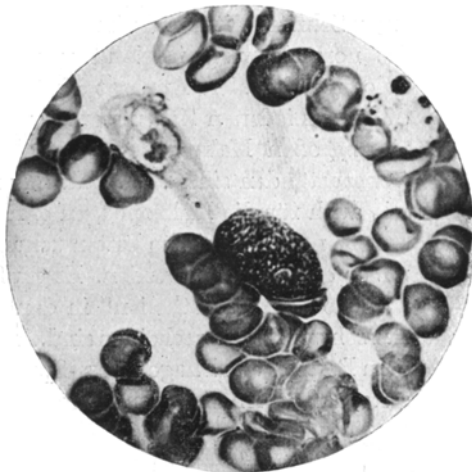


Abb. 7. Makrophage mit phagocytiertem neutrophilem Leukocyten.

Ein Moment, das bei der Entstehung dieser eigenartigen Blutbilder sicher nicht vernachlässigt werden darf, ist die Tatsache, daß bisher das *massenhafte* Auftreten der beschriebenen großen „Endothelien“ nur in Fällen von *Endokarditis* gefunden worden ist. Die Vermutung liegt nahe, daß die mit der Herzerkrankung einhergehenden Kreislaufstörungen eine gewisse Rolle spielen können.

In diesem Zusammenhang sei aber mitgeteilt, daß *Schottmüller* in vereinzelt Fällen von Puerperalfieber, bei denen eine *Endokarditis* nicht bestand, spärliche Zellen der in der Rede stehenden Art, also Phagocyten, im Blutaussstrichpräparat gesehen hat.

Die Gegenüberstellung all dieser verschiedenen Untersuchungsergebnisse und Anschauungen zeigt, daß ein einheitliches Urteil über die Genese der oben beschriebenen „Makrophagen“ noch nicht möglich ist. Beobachtungen an weiteren analogen Fällen müssen sich besonders auf Untersuchungen des Venenblutes, Prüfung der Abhängigkeit von mechanischen Momenten und auf eingehende histologische Untersuchungen — auch *peripherer* Capillargebiete — erstrecken. Daß es, wie gesagt, ausschließlich Fälle von *Endocarditis ulcerosa* sind, die zur *reichlichen* Entwicklung dieser seltenen Blutzellen führen, läßt daran denken, daß, abgesehen vom Moment der chronischen Stauung, evtl. Zellproliferationen am Endokard selbst sich abspielen können, die als weitere Ursprungsstelle der beschriebenen Makrophagen in Betracht zu ziehen wären.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff* und *Kiyono*, Fol. haematol. **15**. 1913. — *A. Bittorf*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920. — *Borst*, Lubarsch-Ostertag. Kp. der allg. Pathol. **4**. 1897. — *Borissowa*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **172**. — *Herzog, G.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **28**. 1918. — *Hess, Otto Fr.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922. — *Hynek*, Fol. haematol. **13**, 345. 1912. — *Kaznelson*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, H. 2. 1919. — *Krizeneckj, Jaraslaw*, Fol. haematol. **21**. 1917. — *Leede*, Mitt. a. d. Hamburg. Staatskrankenh. **12**. 1911. — *Marchand, Leddingham*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **47**. 1904. — *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1919. — *Netousek*, Fol. haematol. **17**. 1913. — *Rowley*, Journ. of exp. med. Vol. 10. 1908 (cit. nach Schilling). — *Schilling, V.*, Zeitschr. f. klin. Med. **88**, 376. 1919. — *Schilling, V.*, in Menses „Tropenkrankheiten“. — *Schilling, V.*, Münch. med. Wochenschr. Nr. 5, 1916.