

(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 anæmia“, 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, *Krizecny* 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 endothelialen 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 Blutausstrich 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 schmerhaft.

*Im Urin:* Albumen + (1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> 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 1/2 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 1/2 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 Bezieher 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 Müdigkeit und einer Anschwellung der Füße einhergehend.

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

*Allgemeinstatus:* wie oben, Körpergewicht 63,5 kg. Haut auffallend blaß, sichtbare Schleimhäute wenig durchblutet, Gesicht im ganzen leicht cyanotisch, ausgesprochene Dyspnöe, 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:* Spaltenstoß im 5. Intercostalraum, innerhalb der Mamillarlinie, relative Herzähmung 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 übertritt den Rippenbogen um einen Querfinger, Milz nicht fühlbar.

*Urin:* trübe, dunkelgelbrot, Albumen + ( $\frac{3}{4}$  pro Mille). Im Sediment zahlreiche Erythrocyten, Leukozyten 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 ccm;
Leukozyten . . .	104 000 pro ccm.

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 ccm. 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 Leukozyten, 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 Röntgen-durchleuchtungen zeigten die typische Herzform der Aorteninsuffizienz mit Stauung im kleinen Kreislauf und pleuritischem Transsudat links. Die ebenfalls wiederholt angestellte *Wassermannsche* Reaktion im Blut hatte negatives Ergebnis. Im Laufe des Monats Dezember stellte sich eine stärkere Cyanose und Dyspnoe 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 ccm klaren gelben Transsudates gewonnen: spezifisches Gewicht 1006. Eiweißgehalt: 0,5%; im Zentrifugat vereinzelte granulierte Leukozyten und Lymphocyten. Von den im Blute vorhandenen großen mononukleären Zellen (Phagocyten) fanden sich in diesem Transsudat keine! Am 14. XII. übertritt 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 übertragen 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 Dyspnoe 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 Verblüffung des linken Ventrikels, deutliche Abflachung der Trabekel. Mitralis o. 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 geschwüriger 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 schwieligen 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.

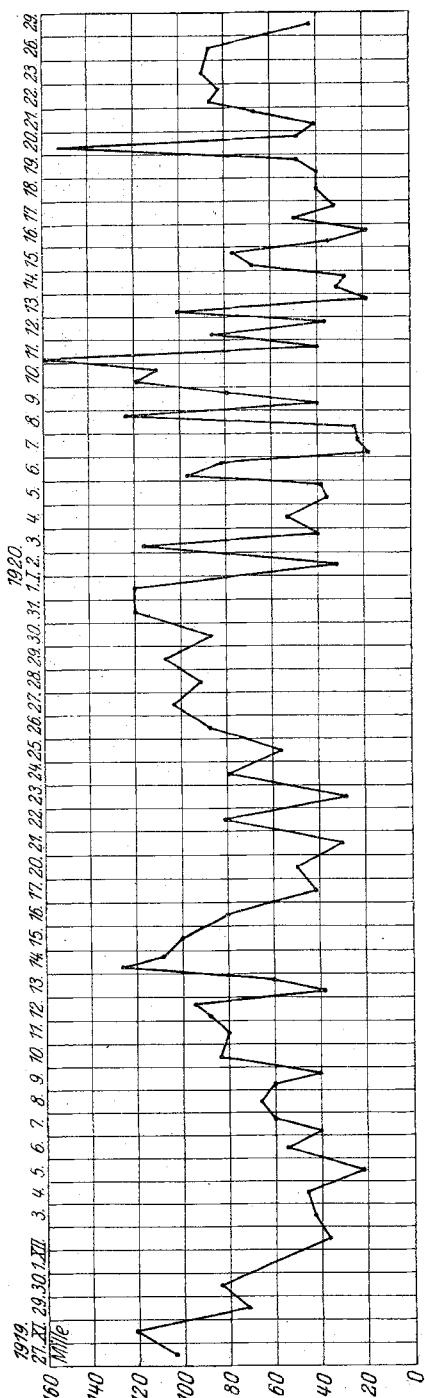
*Leber:* 28 : 20 : 10 cm, derb, im Schnitt bläulich gelb, mit undeutlicher Zeichnung, fettreich, Gallenschleimhaut und Gallenwege o. B.

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	Hämoglobin %	Erythro- cyten	Leuko- cyten	Datum	Hämoglobin %	Erythro- cyten	Leuko- cyten
1919				1920			
27. XI.	58	3460000	104000	1. I.	50	3900000	120700
28. XI.	59	3040000	121000	2. I.	51	4000000	31900
29. XI.	60	3220000	72300	3. I.	52	4500000	116400
30. XI.	56	3120000	84700				40000
1. XII.	—	—	—	4. I.	54	3900000	54100
2. XII.	46	2740000	36300	5. I.	55	3700000	36200
3. XII.	43	2440000	43900				39000
4. XII.	48	2820000	46300	6. I.	51	3900000	97300
5. XII.	—	—	21000				82000
6. XII.	44	3700000	55700	7. I.	52	3800000	18000
7. XII.	—	—	40000				23000
			60000	8. I.	52	3900000	24100
8. XII.	47	3000000	66000				124000
9. XII.	53	3500000	60000	9. I.	52	3800000	40100
			40000				80000
10. XII.	46	3900000	84000	10. I.	51	3800000	119400
11. XII.	54	3700000	80000				110000
12. XII.	56	3990000	88000	11. I.	51	3900000	159700
			95000				40000
13. XII.	46	3000000	38500	12. I.	52	3900000	86100
			60000				37000
14. XII.	47	3900000	127600	13. I.	51	4000000	101900
			108000				18000
15. XII.	46	4000000	100000	14. I.	51	4000000	32800
16. XII.	50	4900000	80000				28000
17. XII.	48	4800000	42600	15. I.	51	3900000	69500
18. XII.	49	4600000	32900				77000
19. XII.	46	4000000	33400	16. I.	52	3900000	35400
20. XII.	46	3600000	50000				18000
21. XII.	49	3300000	30000	17. I.	54	3600000	50700
22. XII.	50	3300000	81100				33000
23. XII.	45	3300000	29400	18. I.	54	3900000	40100
24. XII.	53	4000000	80100	19. I.	53	4000000	40900
25. XII.	50	3600000	57600				49000
26. XII.	53	3700000	88700	20. I.	53	4000000	153300
27. XII.	50	3500000	104500				49900
28. XII.	51	3600000	91900	21. I.	53	4000000	41600
29. XII.	50	3500000	107400				67000
30. XII.	50	3800000	87300	22. I.	54	4300000	87800
31. XII.	52	3900000	120300		23. I.	54	3900000
					26. I.	—	86400
					29. I.	—	43200

zellen Tagesschwankungen erreichten ähnliche Grade, so z. B. am 3. I. 20: 76000, am 8. I. 20: 100000, am 11. I. 20: 119000 und am 20. I. 20: 104000 (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, runde 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 vereinzelte blasse, kleine Nucleolen. Die Gestalt dieser Kerne war außer-

Tabelle:

Datum	Zahl der Leuko- cyten	Basophile	Eosino- phile	Neutrophile		Lymphocyten		Monocytēn		Große endotheloide Zellen	
				%	%	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	7	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 mannigfältigsten 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 (Ohrläppchen, 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* peripherie 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 (Ohrläppchen), — 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 *V. Schillingschen* Fällen, die eine weitgehende Wucherung im Bereich des *reticuloendothelialen* Apparates ergaben. *V. Schilling* geht freilich noch einen Schritt weiter und nimmt — im Gegensatz zu *Naegelei* — an, daß auch die normalerweise im Blut vorkommenden Mononucleären vom *reticulo-endothelialen* Apparat abstammen. Er vertritt die Ansicht, daß die verschiedenen Zellen vom gewöhnlichen Monocyteen 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 Monocyteen 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.

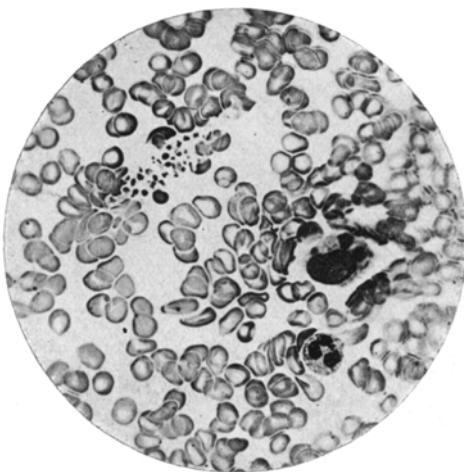


Abb. 1. Übersichtsbild bei schwacher Vergrößerung.

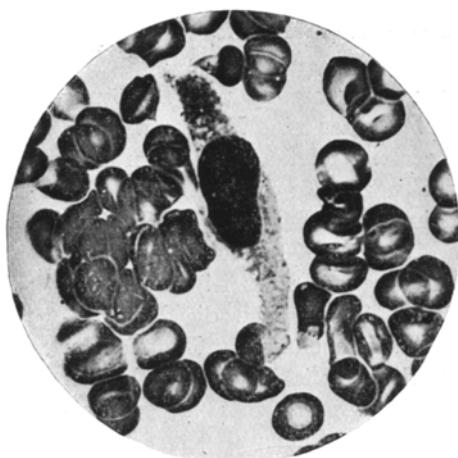


Abb. 2. Spindelförmiger Makrophage.

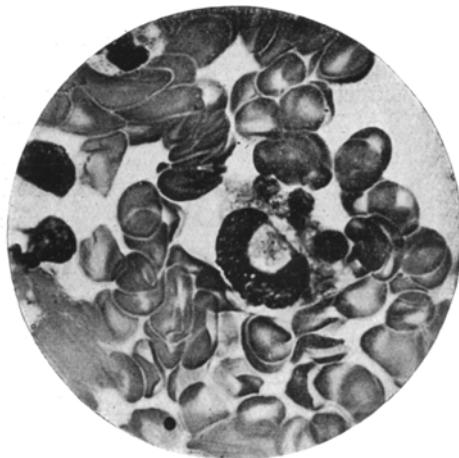


Abb. 3. Makrophage mit Kern von Hufeisenform.

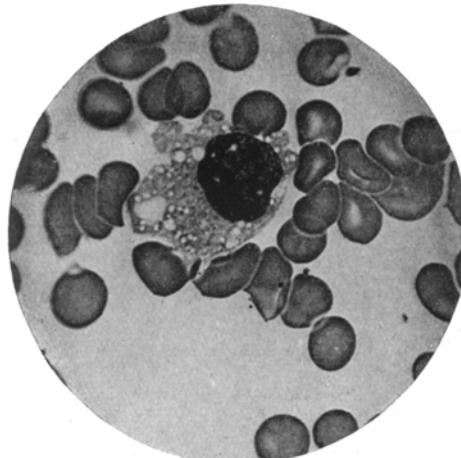


Abb. 4. Makrophage mit wabigem Protoplasma.

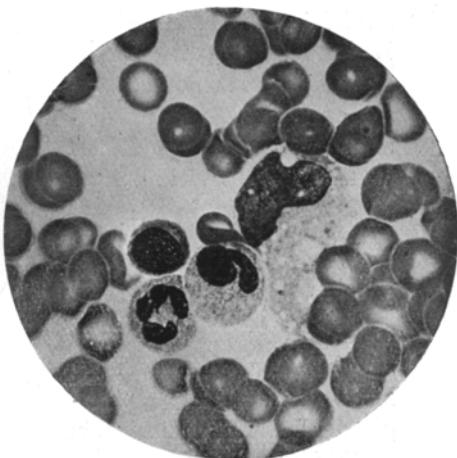


Abb. 5. Gelappter Kern, wabiges Protoplasma.

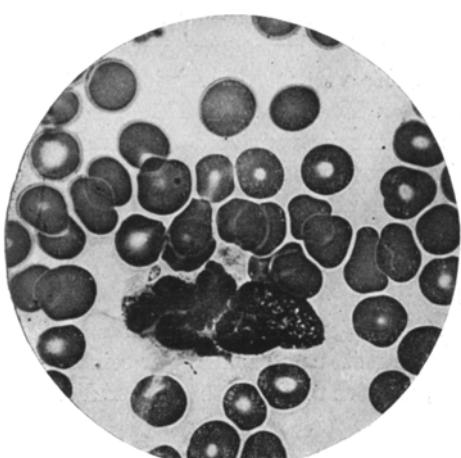


Abb. 6. Makrophage mit Doppelkern (phago. Monocyt?).

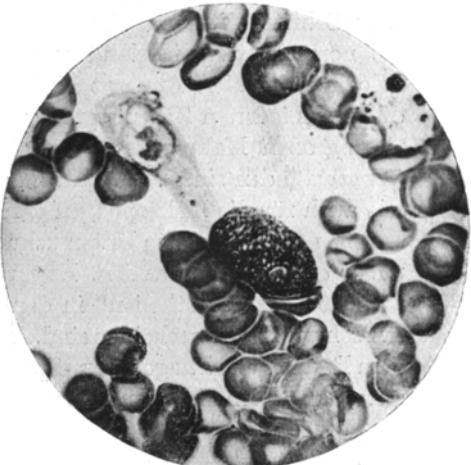


Abb. 7. Makrophage mit phagocytiertem neutrophilem Leukocyt.

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 vereinzelten Fällen von Puerperalfieber, bei denen eine *Endokarditis* nicht bestand, spärliche Zellen der in der Rede stehenden Art, also Phagocyten, im Blutausstrichpräparat gesehen hat.

Die Gegenüberstellung all dieser verschiedenen Untersuchungsresultate 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. — *Borsi*, Lubarsch-Ostertag. Kp. der allg. Pathol. **4**. 1897. — *Borissova*, 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*, Jaroslav, Fol. haematol. **21**. 1917. — *Leede*, Mitt. a. d. Hamburg. Staatskranken. **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.