

(Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalt Kiel [Prosektor Dr. *Emmerich*] und dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald [Professor *W. Gross*.])

Über das Auftreten von Endothelien im Blute nach Splenektomie.

Von

Dr. med. Gerhard Domagk.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Oktober 1923.)

Bei einem Falle von Splenomegalie wurde 1913 zuerst von *Kraus* über Zellen im strömenden Blut berichtet, die als Endothelien angeprochen wurden. Seitdem sind eine ganze Reihe von Fällen veröffentlicht, bei denen endothelartige Zellen im Blut beobachtet wurden. In den weitaus meisten Fällen handelte es sich um eine Endocarditis ulcerosa, einzelne Beobachtungen beziehen sich auch auf Carcinom, Typhus, Protozoenerkrankungen, Tuberkulose und Puerperalfieber ohne Endokarditis. In allerletzter Zeit wurde in *Virchows Archiv* (243, S. 462) von *Syderhelm* über das Vorkommen von endothelartigen Makrophagen im Blute bei einem Fall von Endocarditis ulcerosa berichtet.

Ein einheitliches Urteil über die Genese dieser Zellen liegt jedoch bis jetzt nicht vor.

Rowley, einer der ersten, der über diese Zellen berichtete, rechnet sie zu den großen Lymphocyten. *Schilling* nimmt an, daß sie von den reticulo-endothelialen Zellen der Milz und Leber abstammen; 1919 berichtete er über zwei Fälle von Endocarditis ulcerosa, bei denen sich zahlreiche solcher endothelartigen Zellen mit starker Phagocytose im strömenden Blut fanden. Er belegt seine Ansicht über die Genese dieser Zellen durch gute histologische Abbildungen der Leber und Milz. Als Beweis dafür, daß diese Zellen zum Teil aus der Leber stammen, wird auch die Beobachtung von Gallepigment in einem Teil dieser Zellen angeführt. In beiden mitgeteilten Fällen fand sich, besonders in den peripheren Partien der Leberacini, eine starke Wucherung der *Kupffer*-schen Sternzellen. Das grobe gallige Pigment, das hier einige Zellen zeigten, war auch in den Blutmonocyten vorhanden. *Bittorf* hingegen vertritt die Ansicht, daß diese Zellart von den Gefäßendothelien der

Peripherie abstammt und führt als Begründung besonders an, daß sich die genannten Zellen nicht in dem aus der Vene fließenden Blut auffinden ließen, sondern daß ihre Zahl von einer mehr oder minder starken Schädigung der Hautcapillaren durch Reiben und Drücken abhängig sei. Auch das Auftreten größerer Zellverbände soll für den peripheren Ursprung sprechen. Adrenalininjektion war nicht imstande, eine Änderung des Blutbildes im Sinne der Vermehrung der Endothelien hervorzurufen. *Hess* fand diese Zellen besonders im Ohrläppchen, nicht im arteriellen Blut, spärlich in den Venen. Er beschreibt histologisch nachweisbare Endothelveränderungen, welche bestehen in Quellung und Aufhellung des Protoplasmas, Auflockerung der Zellverbände, Sprossung von verschiedenen großen, blasigen Endothelien in das Gefäßlumen, die zum Teil als verruköse Gebilde der Wand aufsitzen und das Lumen verengern. In dem von *Syderhelm* berichteten Fall fanden sich diese Zellen jedoch bei gleichzeitiger Entnahme der Blutprobe an den verschiedensten Körperstellen (Ohrläppchen, Finger, Zehen) in gleicher Zahl. Danach scheint es *Syderhelm* nicht wahrscheinlich, daß so eine eminente und regelmäßig gefundene Zellvermehrung wie im beschriebenen Fall aus den bei der Blutentnahme geschädigten Hautcapillaren stammen soll.

In allen beschriebenen Fällen handelt es sich um abnorm große rundliche oder langgestreckte Gebilde, die die Größe eines Leukocyten um das 3—4fache übertreffen. Der Protoplasmaleib zeigt einen feinnetzigen, zum Teil vakuolären Bau und färbt sich schwach basisch. Bei guter Giemsafärbung läßt sich zum Teil eine feine azuophile Granulation darstellen. Die Kerne zeigen außerordentlich verschiedene Gestalt: rund, gelappt, vielgestaltig, sie enthalten häufig Vakuolen. In diesen Zellen werden die verschiedensten Einschlüsse: Erythrocyten, Leukocyten sowie Blutplättchen beobachtet. Eine Abgrenzung zwischen Endothelien und großen Mononukleären ist bisweilen sehr schwierig, ja unmöglich; für den nahen Zusammenhang dieser Zellen ist besonders *Schilling* eingetreten.

Wohl die überwiegende Mehrzahl der Autoren erkennt dieser Zellgruppe neben Leuko- und Lymphocyten eine eigene Stellung zu. *Schilling* macht dafür geltend

1. daß allein die Monocyten von allen Blutzellen die Fähigkeit vitaler Farbstoffspeicherung besitzen;
2. eine selbständige Reaktion dieses 3. Systems, von *Reschad* und *Schilling* als Splenocyteneukämie beschrieben (Münch. med. Wochenschr. 36, 1913);
3. das Auftreten eigener Jugendformen bei der Monocytose der Variola (*Schilling*, Münch. med. Wochenschr. 5, 1916).

Kiyono unterscheidet bei seinen Versuchen über vitale Farbstoffspeicherung drei verschiedene Arten von Monocyten.

Einen Hinweis auf die Genese dieser Zellen schien uns ein Blutpräparat zu geben, welches Frühjahr 1923 von auswärts dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenanstalt zur Untersuchung überwiesen wurde. Es handelte sich um einen 42jährigen Mann, dem am 23. V. 1922 von Prof. Göbell die Milz exstirpiert worden war. Aus der mir gütigst überlassenen Krankengeschichte entnehme ich folgende Daten.

Als Kind angeblich Lungenentzündung gehabt. 1917 im Feld lungen- und nervenkrank. Im Winter 1920—21 stellte sich starke Appetitlosigkeit ein. Damit verbunden große Mattigkeit und Zittern. Nachtschweiße. Druck und Schmerzen in der Magengegend. Die Durchleuchtung ergab an Herz und Lungen keinen besonderen Befund. Leber nicht vergrößert, hingegen ist der Milzschatzen vergrößert. Der Magen ist stiefelförmig, zeigt keine Aussparung. Kein Fieber. Der Magen, nüchtern ausgehebelt, erweist sich leer. Nach Probefrühstück 105 ccm Inhalt. Kongo: schwach +. Reaktion sauer. Freie HCl 5. Gesamtacidityt 21. Mikroskopisch: normal. Blut im Stuhl: —. WaR. —.

In der Nabelgegend eine kleine Hernie. Sonst keine Besonderheiten. Die Diagnose lautete: Splenomegalie. Hernia umbilicalis.

Am 25. V. 1922 Operation. Der Schnitt wird sofort wie für Magenoperation und Operation der Hernia umbilicalis angelegt. Bruchsack isoliert, verschlossen durch Tabaksbeutelnäht. Der Magen erweist sich als vollständig normal. Leber derb. Gallenblase gefüllt, lässt sich leerdrücken, keine Steine. Pankreas normal. Die Milz ist sehr stark vergrößert, etwa 28 cm lang, 15 cm breit, 7 cm hoch, von gleichmäßiger Konsistenz, fühlt sich nicht derb an. Die Milz wird entfernt.

Am Operationstag Anstieg der Temperatur.

Am 27. V. Blutausstrich: Neutrophile Leukocyten 51,5%, Lymphocyten 47%, Übergangsformen 1,5%.

Urin: Eiweiß; Trübung.

Am 28. V. Schmerzen in der Brust. Atemnot.

Am 29. V. Leukocyten 10 600, Erythrocyten 3 443 600.

Am 30. V. Blutiger Auswurf.

Es wird die Diagnose Lungeninfarkt r. gestellt.

Am 1. VI. Temperatur 40. Starke Atembeschwerden. Eine Dämpfung bis zur Spina scapulae reichend.

Am 3. VI. Temperatur 38. Sputum schleimig, noch mit Blut vermischt.

1. VI. weiße Blutkörperchen 12 800. Im Urin Eiweiß +. Einzelne hyaline, zahlreiche granulierte Zylinder, viele ausgelaugte Erythrocyten.

6. VI. Besserung des Allgemeinbefindens. Temperatur normal.

23. VI. Wunde geschlossen. Keine Atembeschwerden. Temperatur in den letzten Wochen stets normal. Wird auf Wunsch aus der Behandlung entlassen.

Mikroskopisch zeigt die exstirpierte Milz deutliche Lymphknötchen, zum Teil sind sie vergrößert, die Sinus zahlreich und weit, die Endothelien groß, enthalten zum Teil etwas Hämosiderinpigment. Keine frisch phagocytierten roten Blutkörperchen. Blutgehalt im ganzen gering. Das Bindegewebe erscheint nicht vermehrt. Jetzt, etwa $\frac{3}{4}$ Jahre nach der Milzentfernung, hatte der Patient Fieber, dessen Ursache nicht festzustellen war. Es fanden sich im Blutausstrich sehr zahlreiche der oben beschriebenen Endothelzellen, als Zelleinschlüsse Erythrocyten, neutrophile und eosinophile Leukocyten.

Der Patient erhielt intravenös kolloidales Silber injiziert. Nach 8 Tagen Wohlbefinden, kein Fieber. Im Blutausstrich fanden sich keine Makrophagen mehr.

Die Auszählung ergab zum 1. Male neben zahlreichen Endothelien (s. Abb. 1):

Polymorphk. Leukocyten	55 %
Eosinophile	1 %
Mastzellen	1 %
Mononucleäre	4 %
Übergangsformen	5 %
Lymphocyten	34 %

Zum 2. Male nach 14 Tagen ergab die Auszählung:

Polymorphk. Leukocyten	63 %
Eosinophile	0,5 %
Mastzellen	0,5 %
Mononucleäre	4 %
Übergangsformen	3 %
Lymphocyten	29 %

Zahlreiche große Blutplättchen, vereinzelte Endothelien, keine Phagocytose.

Daß solche endothelialen Elemente sich bei vitaler Farbstoffspeicherung aus dem Verbande der Milz und Leber loslösen können, ist nach den Untersuchungen *Aschoffs* und seiner Schüler als gesichert anzusehen. Um der Genese dieser Zellen und der Ursache ihres Auftretens näherzukommen, versuchten wir, bei entmilzten Mäusen solche Makrophagen im Blute nachzuweisen. Dies gelang nicht, auch wenn die Mäuse nach Milzexstirpation mit Pneumo- oder Streptokokken infiziert wurden. Da die Mäuse diesen Infektionen gewöhnlich schnell erlagen, versuchten wir, einen mehr chronischen Reiz auf das reticulo-endotheliale System auszuüben, indem wir die Mäuse zuerst

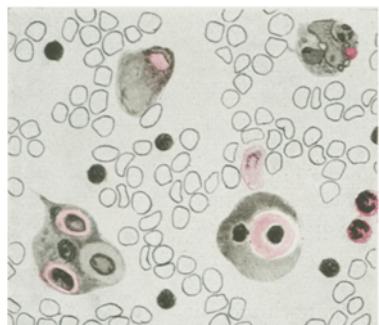


Abb. 1. Endothelien im Blutausstrich vom Menschen (splenektomiert) mit phagocytierten roten und weißen Blutkörperchen*). Zeiss: Homog. Imm. $\frac{1}{12}$. Komp. Ok. 4. Kombiniertes Bild.

mit abgetöteten hämolytischen Streptokokken resp. mit Pneumokokken intraabdominal oder subcutan spritzten und erst später mit voll virulenten Stämmen. Auch bei diesen Versuchen waren die erwarteten Zellen nicht im Blute aufzufinden. Nur vereinzelte, auf Endothelien verdächtige Zellen mit schlechter Kernfärbung und spärlichen Protoplasmaresten. Keine Phagocytose roter oder weißer Blutkörperchen.

*) Die außerhalb der Zellen gelegenen roten Blutkörperchen sind farblos wiedergegeben, obgleich sie auch hämoglobinhaltig sind.

Netousek berichtet über das Auftreten von Endothelien im Blut bei Meerschweinchen, hervorgerufen durch intrakardiale Injektionen von Staphylokokken und Typhusbacillen, durch Diphtherietoxin, ferner durch Ligatur von Venenstämmen. Hingegen gelang es uns, nach Splenektomie bei Ratten zahlreiche große Monocyten, die meist mit Erythrocyten beladen waren, nachzuweisen. Blutkörperchenhaltige Zellen wurden zuerst von Lepehne nach Milzextirpation bei Ratten beschrieben. Nach unseren Befunden entsprechen diese Zellen durchaus den beim Menschen beobachteten. Besonders reichlich fanden sich im Protoplasma bei diesen Zellen neben Vakuolen bis zu 6 und mehr Erythrocyten, sowie in einigen auch Reste weißer Blutkörperchen (Abb. 2).

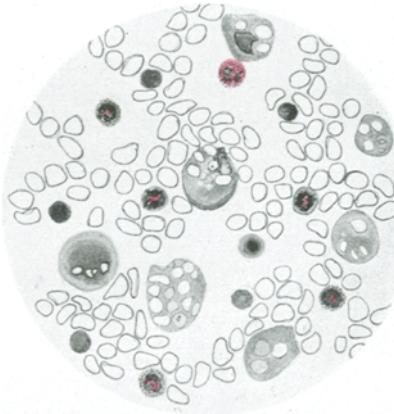


Abb. 2. Blutausstrich von der Ratte (splenektomiert). Kombin. Bild. Zeiss: Homog. Imm. $\frac{1}{12}$ Appochrom. Komp. Ok. 4.

Die Auszählung ergab: in einem Fall (Ratte 2) 5 Tage nach Splenektomie:

Neutrophile Leukocyten	32%
Eosinophile	4%
Lymphocyten	55%
Monocyten	6%
Übergangsformen	3%

Anisocytose. Einige kernhaltige rote, sehr viele weiße Blutkörperchen im Verhältnis zu den Erythrocyten. Blutplättchen erscheinen nicht vermehrt. Es besteht eine hochgradige Anämie, das Blut ist dünn, gelb und fließt abnorm spärlich, auch auf Druck aus den Gefäßen des Schwanzes. Es treten kernhaltige und getüpfelte Erythrocyten auf. Die Monocyten nehmen allmählich ab.

Nach 8 Tagen ergab die Auszählung:

Polymorphk. neutr. Leukocyten	18%
Lymphocyten	76%
Monocyten	2%
Übergangsformen	3,5%
Eosinophile	0,5%

Polychromasie, Anisocytose, zahlreiche kernhaltige, vereinzl. getüpfelte rote Blutkörperchen.

Nach 20 Tagen:

Polymorphk. neutrophile Leukocyten	17,5%
Lymphocyten	76%
Monocyten	0,5%
Übergangsformen	5%
Eosinophile	1%

Polychromasie, Anisocytose, zahlreiche kernhaltige, vereinzelt getüpfelte rote Blutkörperchen. Sehr reichlich Blutplättchen.

Später ändert sich das Blutbild nicht mehr wesentlich. Es finden sich nie mehr phagocytierte rote Blutkörperchen. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen werden spärlich, verschwinden dann völlig. Keine Anisocytose, keine Poikilocytose. Auffällig wird nach 3—4 Wochen das stark vermehrte Auftreten von Blutplättchen, welches einhergeht mit dem Zerfall der Splenocytes, von denen man bisweilen noch einige Kerentrümmer findet.

Auf dem Höhepunkt der Anämie am 5.—7. Tag findet man histologisch:

Ratte I vor 6 Tagen in Äthernarkose splenektomiert. Spontan +. Leber: Kleintropfige Verfettung in den zentralen Partien der Acini. Die Endothelien der Leber stark vergrößert und vermehrt. In vielen findet man zahlreiche, gut mit Eosin färbbare Erythrocyten, z. T. bräunliche Schollen. Die Berliner-Blau-Reaktion ergibt eine diffuse Blaufärbung dieser stark vergrößerten *Kupfferschen Sternzellen* (Abb. 3.)

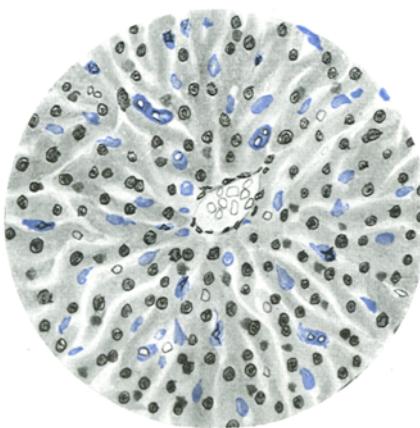


Abb. 3. Leber einer splenektomierten Ratte. Eisenreaktion. Zeiss: Obj. 4 mm. Komp. Ok. 4.

thelen der Tubuli contorti. Glomeruli zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Lunge: In den Capillaren finden sich hämosiderinhaltige, große Monocyten, die z. T. die Capillaren völlig verstopfen. Auch im Bindegewebe um Bronchien und Gefäße herum Hämosiderinpigment, z. T. in Zellen, z. T. frei. Alveolen frei.

Haut des Pfötchens: Capillaren z. T. verstopft durch große Kerne mononuklearer Zellen, von Protoplasma fast nichts zu erkennen. Eine Beziehung zu den Endothelien dieser Capillaren nicht deutlich, diese erscheinen fast sämtlich klein, nur wenige etwas vergrößert. Keine Phagocytose. Stellenweise liegen 4—5 dieser großen Zellkerne hintereinander in den Capillaren, während auf lange Strecken die Capillaren völlig frei sind. Dies scheint besonders dafür zu sprechen, daß diese Kerne nicht von den an Ort und Stelle entstandenen Zellen stammen.

Auch in den Capillaren des Schwanzes finden sich stellenweise diese verstopften Monocyten, doch sind sie nicht in den Lumina der größeren Gefäße zu sehen.

Ratte II, welche 7 Tage nach Splenektomie ad exitum kommt, zeigt im wesentlichen dieselben histologischen Veränderungen. In der Niere keine Hämoglobinzyylinder, aber gleichfalls intensive Eisenreaktion in den Tubuli contorti.

Ratte III: 4 Wochen nach Splenektomie getötet.

Leber: Es finden sich nur noch wenige vergrößerte *Kupffersche Sternzellen*, keine, in denen man noch mit Eosin färbbare Erythrocyten nachweisen kann, in einigen braune Schollen, die intensive Eisenreaktion geben. Auch in einem Teil normal großer Endothelien (Rückbildung!) ergibt die Berliner-Blau-Reaktion nach

Zum Teil sind diese Zellen in das Lumen der Capillaren abgestoßen.

Im Darm große Mengen dunkelgrüner Galle.

Niere: Keine Verfettung der Epithelen der Tubuli contorti. In den Epithelen der Tubuli contorti bräunlich-gelbe, z. T. mit Eosin rötlich gefärbte Körnchen und Schollen, d. z. T. noch Größe und Form der Erythrocyten zeigen. In den Lumina der Kanälchen stellenweise Hämoglobinzyylinder (die Ratte hatte in den beiden letzten Tagen ante exitum dunkelrot gefärbten Urin). Bei Berliner-Blau-Reaktion diffuse Blaufärbung der Epithelen.

Vorbehandlung der Schnitte mit Schwefelammonium intensive Blaufärbung. Vereinzelt auch im *Gliessonschen* Gewebe etwas Eisenpigment.

Niere: Hämosiderinpigment in spärlichen Resten in den Epithelien der Tubuli contorti.

Lunge: In einem kleinen Herd unter der Pleura sind Alveolen von Blut erfüllt, stellenweise Bindegewebswucherung von den Septen ausgehend (älterer Infarkt).

Histologisch ergibt sich aus diesen Befunden, daß etwa 5—7 Tage nach der Splenektomie die Endothelien in der Leber eine auffällige Wucherung mit starker Phagocytose roter Blutkörperchen zeigen und bei der Berliner-Blau-Reaktion eine diffuse Blaufärbung der vergrößerten *Kupfferschen* Sternzellen ergeben, welche ich bei normalen Tieren nie beobachteten konnte.

Während man bei der Eisenreaktion in der Niere der normalen Ratte niemals Hämosiderinpigment findet, war es hier sehr reichlich vorhanden, in einem Fall auch Hämoglobinzyylinder. Hämoglobinurie und Hämoglobinzyylinder sind nach den von *Lepehne* beschriebenen entmilzten Ratten oft noch viel ausgesprochener zu beobachten.

In der Lunge und in den Capillaren der Extremitäten fanden sich ebenfalls große mononukleäre Zellen, die das Lumen zum Teil verstopften. Wahrscheinlich ist der Tod der Ratte I und II durch embolischen Verschluß lebenswichtiger Capillargebiete erfolgt. Darauf soll später noch näher eingegangen werden. Auch der in der Lunge beschriebene ältere, kleine Infarktherd (Ratte III) röhrt wahrscheinlich von einer Embolie durch losgelöste Endothelien oder Gefäßverschluß durch gewucherte Endothelien her.

Die Leber zeigt also die sehr auffällig überwiegende Reaktion ihrer Endothelien auf die Entmilzung und es ist anzunehmen, daß die im Blut auftretenden Makrophagen von dort verschleppt werden, zum Teil in den Lungencapillaren steckenbleiben, zum Teil aber diese passieren und in den großen Kreislauf gelangen, wo sie dann besonders wieder in den feinen Capillaren der Haut steckenbleiben. Somit erklärt sich auch der Einfluß des mechanischen Momentes bei der Blutentnahme auf das Ergebnis der Auszählung.

Die Anämie, welche die Tiere einige Zeit nach der Splenektomie bekommen und welche sich besonders durch das Auftreten zahlreicher kernhaltiger Blutkörperchen dokumentiert, ist bedingt durch die Wucherung der *Kupfferschen* Sternzellen und die damit einhergehende Phagocytose der roten Blutkörperchen. Träten aber die Endothelien nur vikariierend für den Ausfall der Milz ein, so bliebe damit die Ursache der nicht zu leugnenden Anämie ungeklärt. *Eppinger* beschreibt bei fast allen Fällen von Splenektomie wegen hämolytischer perniziöser Anämie auch beim Menschen ein der Besserung vorausgehendes Stadium mit Ausschwemmung zahlreicher kernhaltiger roter Blutkörperchen. Es ergab sich also die Frage nach der Ursache der vorübergehenden

Anämie. Wie der Befund bei der Ratte III zeigt, schwindet mit der Anämie auch die starke Wucherung der *Kupfferschen Sternzellen*, schwindet das Eisen aus den Harnkanälchen. Die Tiere zeigen nach einem sehr schlechten Befinden eine stetige Besserung auch ohne besondere Zugabe von Eisen zur Nahrung, die *Lepehne* für wesentlich hält. (Alle Versuchstiere wurden gleichmäßig nur mit in Wasser aufgeweichtem Brot gefüttert.)

Es wird wohl allgemein angenommen, daß nur geschädigte Erythrocyten der Phagocytose in der Milz zum Opfer fallen. Mit der Frage der Erythrocytenzerstörung in der Milz beschäftigt sich die Arbeit von *Eugen Frey* sehr eingehend. Er zeigte, daß die Erythrocytenzahl im Milzvenenblut niedriger war als im Ohrvenenblut, daß die gewaschenen Erythrocyten des Ohr- und Milzvenenblutes gleiche osmotische Resistenz gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung hatten. Nach Äthernarkose nahm die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung ab, und zwar sank die Minimalresistenz erheblich, während die Maximalresistenz wenig oder gar nicht abnahm. Wenn die Milz nur die gealterten, wenig widerstandsfähigen Erythrocyten aus dem Blutkreislauf zurückhält und zerstört, so ist eine Erniedrigung der Minimalresistenz des Milzvenenblutes zu erwarten. Es ergab sich

	Minimalresistenz	Maximalresistenz
vor der Narkose	0,48	0,38
nach der Narkose	0,52	0,38

Wenn andererseits in der Milz z. B. durch ein Ferment unterschiedlos alle Blutkörperchen geschädigt würden, so würde dadurch sowohl eine Erniedrigung der Maximal- als auch der Minimalresistenz erfolgen. Dies war aber nicht der Fall. Aus diesen Untersuchungen *Freys* ergab sich also eine schädigende Wirkung des Äthers auf die Erythrocyten und es war die Frage, ob diese Schädigung des Äthers auch für die Anämie der Ratten nach Splenektomie verantwortlich zu machen sei.

Daß bei normalen Ratten eine bloße Laparotomie nicht zu den hochgradigen Veränderungen in der Leber und Nieren führt, hatte schon *Lepehne* nachgeprüft und gefunden, daß die Äthernarkose bei einem nicht entmilzten Tier keine Veränderungen der oben beschriebenen Art hervorruft. War der Äther bei dem splenektomierten Tier für die Anämie verantwortlich zu machen, so mußte es gelingen, bei einer vor längerer Zeit entmilzten Ratte, bei der die Anämie gebessert war, diese durch Äthernarkose wieder hervorzurufen. Dies gelang aber trotz ausgiebiger Narkosen nicht.

Ratte IV, splenektomiert am 7. VII. 1923, zeigte nach vorübergehender Anämie und Auftreten von Erythrocyten im Blut am 29. VIII. völliges Wohl-

befinden, keine Anämie, keine Erythrophagen, nur noch Reste von Splenocyten, enorm viele Blutplättchen. Die Auszählung ergab:

Polymorphk. neutrophile Leukocyten	14%
Eosinophile	2%
Lymphocyten	73%
Übergangsformen	3%
Monocyten und Splenocyten	8%

Keine kernhaltigen roten Blutkörperchen, keine Phagocytose. Keine Anisocytose, keine Polychromasie.

Beim Aufschneiden des Schwanzendes blutete es sehr stark.

Im Anschluß an den Blutausstrich $\frac{1}{4}$ Stunde Äthernarkose. 24 Stunden nach der Äthernarkose ergibt die Blutauszählung:

Polymorphk. neutrophile Leukocyten	14%
Eosinophile	2%
Lymphocyten	75%
Übergangsformen	2%
Monocyten und Splenocyten	7%

Das Protoplasma der Monocyten ist bei Giemsafärbung hellblau, darin sieht man teilweise feine Azurgranula. Keine Phagocytose von roten Blutkörperchen.

Im Anschluß an den Blutausstrich $\frac{1}{4}$ Stunde Äthernarkose.

Am 3. IX. 1923:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	9%
Eosinophile	1%
Lymphocyten	80%
Übergangsformen	3%
Monocyten und Splenocyten	7%

Auf 100 Zellen ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen, keine Phagocytose.

Anschließend $\frac{1}{4}$ Stunde Äthernarkose.

Am 6. IX. 1923:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	10%
Eosinophile	2%
Lymphocyten	79%
Übergangsformen	3%
Monocyten und Splenocyten	6%

Sehr reichlich Blutplättchen, keine Phagocytose.

$\frac{1}{2}$ Stunde Äthernarkose. Blutausstrich am 10. IX. 1923:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	10%
Eosinophile	1%
Lymphocyten	80%
Übergangsformen	2%
Monocyten und Splenocyten	7%

Keine Erythrophagen, reichlich Blutplättchen. Von den Monocyten zeigen vereinzelte sehr auffällige Größe, der Kern, 2—3 mal so groß als Erythrocyten, zeigt kleine Vakuolen. Das Protoplasma reichlich, wabig, hellblau, zeigt z. T. azurophile Granula.

Bei einer entmilzten Ratte, bei welcher die Anämie spontan wieder geschwunden ist, gelingt es also durch zahlreiche Äthernarkosen nicht, erneut eine so hochgradige Anämie wie nach der Splenektomie hervorzurufen; nur einmal wurde ein kernhaltiges rotes Blutkörperchen beobachtet, niemals phagocytierte Erythrocyten im Blut. Keine Anisocytose, keine Poikilicytose.

Ratte V: Am 24. VIII. 1923 ohne Äthernarkose entmilzt, nur bei Peritonealnaht wenige Tropfen Chloroform. Die Ratte zeigte schon bei Lebzeiten eine Schieffaltung des Kopfes, legte man sie auf den Rücken, so drehte sie sich mehrmals um sich selbst. Eine halbe Stunde nach Splenektomie ergab die Auszählung:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	55 %
Eosinophile	4 %
Lymphocyten	39 %
Monocyten	2 %

3 Tage nach Splenektomie:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	55 %
Eosinophile	4 %
Lymphocyten	33 %
Übergangsformen und Monocyten	8 %

Unter den Monocyten finden sich einige Zellen, die in der Kernform den Endothelzellkernen entsprechen, keine Phagocytose.

5 Tage nach Splenektomie:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	54 %
Eosinophile	4 %
Lymphocyten	28 %
Übergangsformen	6 %
Monocyten	8 %

Vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen, keine Phagocytose.

Am 6. Tag ist die Ratte spontan gestorben. Sie lag nach der Operation immer auf der Seite, fraß nur, wenn ihr das Futter vorgeschnitten wurde, störte man sie auf, so drehte sie sich mehrmals um die eigene Längsachse.

Bei der Sektion fand sich im Bereich des Kleinhirns eine eitrige Meningitis und ein Kleinhirnabsceß.

Histologischer Befund:

Leber: Die Kupfferschen Sternzellen, stark vergrößert, zeigen zahlreiche phagocytierte rote Blutkörperchen und geben diffuse Eisenreaktion. Auch in den Leberzellen etwas Eisenpigment.

Niere: In den Tubuli contorti sehr reichlich Hämosiderinpigment, z. T. in Körnchen, z. T. in großen braunen Schollen, die etwa Erythrocytengröße haben.

Lunge: Alveolen frei. In den Capillaren der Septen große hämosiderinhaltige Zellen. Reichlich Hämosiderin im Interstitium, um Bronchien und Gefäße herum.

An der Stelle, wo die Milz extirpiert ist, ein kleines, kaum erbsengroßes Blutkoagulum, das abgekapselt ist. Mikroskopisch sieht man zwischen großen Fettzellen große runde Kerne in Zellen, die sich besonders längs der Capillaren finden, z. T. mit bräunlichen Hämosiderinschollen beladen sind und Eisenreaktion geben.

5 Tage nach Splenektomie sind im Blutausstrich keine Erythrophagen nachzuweisen, keine auffällige Anämie. Doch fand sich bei der histologischen Untersuchung der Leber eine reichliche Phagocytose roter Blutkörperchen in den Endothelien der Lebercapillaren. Daß auch die Endothelzellen anderer Capillargebiete wuchern können und rote Blutkörperchen phagocytieren, zeigen die Befunde an den Capillaren des Netzes, welches sich um ein Blutkoagulum in der Nähe der Operationsstelle gelegt hat.

Der Untergang von Erythrocyten bei nicht narkotisierten Ratten scheint also nicht so groß zu sein wie bei narkotisierten, so daß es hier nicht zu einer Ausschwemmung von Erythrophagen kommt, wie z. B. bei Ratte I und II.

Ratte VI: Am 4. IX. 1923 ohne Narkose splenektomiert.

Blutausstrich vor der Operation:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	24 %
Eosinophile	4 %
Übergangsformen	3 %
Lymphocyten	65 %
Monocyten	4 %

Blutausstrich am 5. IX. 1923:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	30 %
Lymphocyten	60 %
Eosinophile	2 %
Übergangsformen	2 %
Monocyten	6 %

An den roten Blutkörperchen keine auffälligen Veränderungen.

Am 6. IX. 1923 Ratte tot aufgefunden.

Bei der Sektion zeigt sich, daß der Darm in der Umgebung der Operationsstelle etwas adhären und rot verfärbt ist, keine Perforation.

Histologischer Befund:

Leber: Kupffersche Sternzellen vergrößert, enthalten gelbbraune Pigmentschollen in den Kupfferschen Sternzellen, z. T. auch in den Leberzellen positive Eisenreaktion.

Niere: Reichlich Hämosiderinpigment in den Tubuli contorti.

Lunge: In den Capillaren große hämosiderinhaltige Zellen, wodurch die Capillaren z. T. verstopft sind. Im zellreichen Gewebe um Bronchien und Gefäße herum finden sich gleichfalls sehr zahlreiche hämosiderinhaltige Zellen.

2 Tage nach Splenektomie findet sich auch hier schon eine Wucherung der Kupfferschen Zellen, die schon Eisenreaktion zeigen, auch in der Niere findet sich schon reichlich Hämosiderinpigment. Tod wahrscheinlich durch Embolie von zahlreichen Lungencapillaren erfolgt.

Ratte VII am 6. IX. 1923 ohne Narkose Milz extirpiert.

Blutbild sofort nach der Operation:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	29 %
Eosinophile	2 %
Lymphocyten	62 %
Übergangsformen	2 %
Monocyt und Splenocyt	5 %

Ausstrich am 9. IX. 1923:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	36 %
Eosinophile	1 %
Lymphocyten	43 %
Übergangsformen	4 %
Monocyt und Splenocyt	16 %

auf 100 Zellen ein Makrophage mit roten Blutkörperchen.

Die Ratte ist beim Blutausstrich sehr munter und bissig. Einige Stunden nach dem Blutausstrich ist die Ratte sehr still geworden, sieht kränklich aus, zeigt fast nur Bauchatmung, die rechte Thoraxhälfte bewegt sich nur wenig, links keine Beteiligung des Thorax bei der Atmung zu erkennen. Das Herz arbeitet kräftig. Dann setzt die Atmung aus, alle 10 Sekunden nur ein angestrengter Atemzug.

Bei der Sektion zeigt der rechte Vorhof noch Kontraktionen. Der rechte mittlere Lungenlappen von fester Konsistenz, gelblich und körnig auf der Oberfläche. Auch in der linken Lunge körnig aussehende gelbliche, feste Partie. Bauchorgane o. B.

Ein Blutausstrich, noch kurz ante exitum gemacht, ergab:

Polymorph. neutrophile Leukocyten	30%
Eosinophile	1%
Lymphocyten	35%
Übergangsformen	6%
Monocyten	16%
Splenocyten	12%

Die Monozyten und Splenocyten etwa 3 mal so groß wie normale Erythrocyten, bei Giemsa-Färbung mit hellem, blauem Protoplasma. Die weißen Blutkörperchen erscheinen im Verhältnis zu den roten herabgesetzt. Sehr wenig Plättchen, ver einzelte phagocytierte rote Blutkörperchen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich, daß große Pulmonalgefäßäste der linken Lunge durch Thromben verschlossen sind. In diesen zahlreiche große hämosiderinhaltige Zellen in einem vorwiegend geschichteten Plättchenthrombus. In den Capillaren finden sich in herdförmigen Bezirken sehr zahlreiche große hämosiderinhaltige Zellen. Auch in der rechten Lunge, entsprechend den makroskopisch gelblichen Herden, Thromben in erweiterten Gefäßen. In den Alveolen findet sich z. T. Ödemflüssigkeit.

Leber: In den Capillaren zeigen die Endothelien phagocytierte rote Blutkörperchen. Stellenweise sind die Leberläppchen völlig nekrotisch, im Bereich dieser Bezirke sieht man eine besondere auffällige Wucherung der Endothelien.

Niere: Kein Eisenpigment in den Epithelien der Tubuli contorti.

Lunge: In den Capillaren der Alveolarsepten sieht man stellenweise zahlreiche sehr große hämosiderinhaltige Zellen. Alveolen frei. Auch im Interstitium um Bronchien und große Gefäße herum hämosiderinhaltige Zellen.

Der oben erwähnte Befund von kleinen Nekrosen in der Leber ist sehr auffällig, besonders, daß in diesen Gebieten eine besonders lebhafte Wucherung der Endothelien der Capillaren erfolgt ist. Vielleicht sind die Nekrosen bedingt durch Absperrung der Blutzufuhr infolge Verschluß von Gefäßen durch gewucherte, zum Teil abgelöste Endothelien, die zu embolischem Gefäßverschluß geführt haben.

Während die Ratte VII vor dem ersten Blutausstrich am 9. IX. sehr munter war, zeigt sich nach dem Blutausstrich eine plötzliche, ganz auffällige Verschlechterung. Durch die Unruhe der Ratte bei dem Blutausstrich ist es wohl zu einer ausgiebigen Loslösung von Endothelien in der Leber gekommen, dadurch zunächst zu einer Verstopfung von Lungencapillaren mit anschließender Thrombose. Der Vorgang, welcher bei dieser Ratte lebend in seinen einzelnen Phasen beobachtet werden konnte und die Lungenembolie sehr wahrscheinlich machte, konnte durch die Sektion und den histologischen Befund bestätigt werden.

Es erscheint nicht unmöglich, daß sich bei dem Patienten mit der Splenomegalie, bei dem klinisch nach der Splenektomie die Diagnose Lungeninfarkt gestellt wurde, es sich um einen ähnlichen Vorgang handelte. Auch spricht das Auftreten roter Blutkörperchen im Urin in demselben Sinne (s. Krankengeschichte).

Es zeigt sich, daß trotz Fortfalls der Narkose eine hochgradige Phagocytose roter Blutkörperchen in der Leber stattfindet. In der Leber und in der Niere findet sich meist auch hier sehr reichlich Hämosiderinpigment.

Ebenso wird der Tod vieler Versuchstiere durch Embolien losgelöster Endothelien bedingt. Das Auftreten so zahlreicher Erythrophen im strömenden Blut und so hochgradiger Anämie wie bei den in Äthernarkose entmilzten Ratten konnte bei den ohne Narkose entmilzten Ratten jedoch nie beobachtet werden. Durch Äthernarkose allein jedoch gelingt es bei vor längerer Zeit splenektomierten Ratten nicht mehr, eine hochgradige Anämie zu erzeugen, es muß also noch ein anderer Faktor dabei eine Rolle spielen. Man könnte wohl annehmen, daß die Wucherung der *Kupfferschen* Sternzellen, im Bestreben, die Milzfunktion zu ersetzen, über das Maß hinausschösse und auch normale Erythrocyten zerstöre.

Außerdem erscheint mir eine andere Annahme noch wahrscheinlicher. Nach der Milzextirpation bleiben zunächst Erythrocyten im Blut, die der Zerstörung der Milz normalerweise anheimgefallen wären; da die Endothelien der Leber einige Zeit brauchen, ehe sie die Funktionsreife erreicht, so finden sie eine über das Normalmaß hinausgehende Anzahl zum Untergang bestimmter Erythrocyten, für die, weil sie noch in der Blutbahn kreisen, kein Ersatz erfolgt ist. Nun plötzlich fällt diese große Menge längst zum Untergang bestimmter Erythrocyten den *Kupfferschen* Sternzellen anheim, dadurch kommt es zu einer vorübergehenden Anämie, worauf das Knochenmark evtl. mit Ausschwemmung zahlreicher kernhaltiger roter Blutkörperchen antwortet. Überstehen die Tiere diese Krise, so kommt es allmählich wieder zum vollkommen normalen Blutbilde.

Nun wäre noch die Frage zu erwägen: Warum kommt es bei der Ratte und nicht auch bei der Maus zur Ausschwemmung so zahlreicher endothelartiger Elemente ins Blut?

Es zeigt sich, daß die Ratten normalerweise eine im Verhältnis zum Körpergewicht bedeutend größere Milz als die Mäuse besitzen. Die Milz der Ratten ist durch ihren starken Eisenreichtum ausgezeichnet und deutet schon dadurch auf einen sehr lebhaften Blatabbau hin. Vereinzelte endothelartige Zellen oder deren Kerne findet man zuweilen auch bei entmilzten Mäusen, doch sind diese immer nur sehr spärlich; es finden sich keine phagocytierten Erythrocyten im strömenden Blut. Dies stimmt auch mit dem histologischen Bild der Mäuseleber überein. Niemals konnte ich bei entmilzten Mäusen eine intensive Eisenreaktion in der Leber beobachten, weder wenige Tage nach der Splenektomie noch bei Tieren, die die Entmilzung über ein Jahr überlebt hatten. Bei letzteren fanden sich zuweilen einige phagocytierte

Erythrocyten in den *Kupfferschen Sternzellen* und kleine Zellanhäufungen, die von *M. B. Schmidt* als kleine Milzherde beschrieben sind. Interessant erscheint es in Hinblick auf die hier beobachtete verschiedene Reaktionsweise der Endothelien bei Ratten und Mäusen, auf die Ergebnisse der Fütterungsversuche *Kuczynskis* hinzuweisen.. Bei Ratten fand er bei einseitiger Specknahrung eine intensive Sternzellenwucherung in der Leber, während bei Mäusen die Reize einseitig erhöhter Fettkost nicht zu beobachten waren.

Frage man sich nun, warum die endothelhaltigen Zellen nicht auch beim nicht splenektomierten Tier und Menschen häufiger im Blut erscheinen, namentlich bei einer mit vermehrtem Blutuntergang einhergehenden Erkrankung, so könnte wohl der Bau der Milz im wesentlichen dafür verantwortlich gemacht werden. Denn gewöhnlich findet man ja diese phagocytierenden Endothelzellen nur in der Milz. Aus dem Maschenwerk der Milz gelangen diese Zellen nur selten ins strömende Blut; bisweilen findet man sie allerdings auch in den Sinus liegend. Besonders schön und zahlreich konnte ich diese Zellen in der Milzpulpa bei einer frischen hämorrhagischen Grippepneumonie beobachten, ferner bei Sepsisfällen, bei Fällen von Endocarditis ulcerosa, namentlich wenn hämolytische Streptokokken die Erreger waren, sehr reichlich auch bei chronisch verlaufenden Lungentuberkulosen, nie bei Blutstauung in der Milz infolge Herzinsuffizienz ohne frische Endokarditis.

Leicht gelangen diese Zellen jedoch aus der Leber in das strömende Blut; hier findet man sie histologisch besonders bei Fällen von Endocarditis ulcerosa. Da es nach Milzextirpation oder Funktionsausfall der Milz aus anderem Grunde (Cirrhose usw.) oder bei übermäßiger Inanspruchnahme der Milz als Blutkörperchen zerstörendes Organ (Endocarditis ulcerosa, Sepsis, Tuberkulose) zu einem vikariierenden Eintreten der *Kupfferschen Sternzellen* in der Leber kommt, wird man in solchen Fällen diese Makrophagen auch im strömenden Blut erwarten können. Sicher wird ein großer Teil der aus der Leber stammenden Makrophagen in den Lungencapillaren abgefangen werden, aber ein Teil gelangt doch durch die Lunge hindurch in den großen Kreislauf oder schon durch ein offenes Foramen ovale, welches ja auch kein seltener Sektionsbefund ist. In den peripheren Capillaren findet man diese Zellen, namentlich deren meist von Protoplasma entblößten Kerne, wieder, oft zu mehreren hintereinander liegend. Daß man in den Capillaren der Peripherie fast nur Kerne, nur relativ wenige gut erhaltenen Makrophagen findet, im Gegensatz zu dem histologischen Befund in der Leber, scheint uns besonders dagegen zu sprechen, den Ursprung dieser Zellen in die peripheren Capillaren zu verlegen, an denen man histologisch keine oder nur geringe Hyperplasie der Endothelien beobachten kann.

Ein Auftreten von Endothelien in Verbänden für den peripheren Ursprung anzuführen, erscheint nicht berechtigt; denn nach dem histologischen Befund in den Pfötchen der Ratten ergibt sich, daß diese Zellen sich meist zu mehreren in den Capillaren festsetzen, die erst einmal verstopft sind und dort durch Zusammenbacken vereinigt werden können.

Es erscheint nicht unwahrscheinlich, daß durch die Embolie von Hautcapillaren die so häufig bei Endocarditis ulcerosa beobachteten Hautblutungen bedingt sind; auch käme diese Ursache von Hautblutungen für Fälle von myeloider Leukämie in Frage, sowie für einen Teil der Blutungskrankheiten, die nicht mit Plättchenmangel einhergehen.

Dies müßte durch weitere Untersuchungen aufgeklärt werden. Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Befunden:

1. Nach Milzextirpation übernehmen die *Kupfferschen Sternzellen* der Leber die Funktion der Milz. Man findet bei entmilzten Ratten vorwiegend 5—7 Tage nach Splenektomie blutkörperchenhaltige Endothelien vorwiegend in der Leber; in geringem Maße bisweilen in den Capillaren des Netzes. In den peripheren Capillaren wird nur selten eine geringe Hyperplasie der Endothelien, keine Phagocytose roter Blutkörperchen beobachtet.

2. Von der Leber gelangen diese Endothelzellen in die Lungenkapillaren, bedingen durch Embolie häufig den Tod der Versuchstiere, ein Teil dieser Zellen passiert die Lungen, namentlich die Kerne; sie führen zu Capillarthrombosen in der Peripherie.

3. Es handelt sich bei diesen Zellen, die sich nach Splenektomie bei Ratten im Blute finden, um dieselben Zellen, die beim Menschen besonders bei Endocarditis ulcerosa beobachtet sind.

4. Beim Menschen wurden erythrocyten- und leukocytenhaltige Endothelien in einem Fall von Splenomegalie nach Splenektomie, welche vor $\frac{3}{4}$ Jahren ausgeführt worden war, beobachtet. Es bestand Fieber aus unbekannter Ursache. 14 Tage später waren diese Makrophagen nach intravenösen Kollargolinjektionen aus dem Blute verschwunden.

5. Histologisch findet man solche Makrophagen beim Menschen vorwiegend in der Milz; sie werden besonders zahlreich beobachtet bei frischer hämorrhagischer Grippepneumonie, bei Sepsis, Endocarditis ulcerosa, bei chronischen Lungentuberkulosen. Das Maschenwerk der Milz scheint eine häufigere Ausschwemmung dieser Zellen ins Blut zu verhindern. Leicht hingegen kann die Ausschwemmung der Endothelien aus der Leber erfolgen, und zwar dann, wenn es 1. infolge Milzausfalls (Splenektomie) zu einer Wucherung der *Kupfferschen Sternzellen* kommt, oder 2. wenn die Milz stark erhöhten Ansprüchen der Blutkörperchenzerstörung geschädigter Erythrocyten (Sepsis, Endo-

carditis ulcerosa, Tuberkulose) nicht genügt, und die *Kupfferschen Sternzellen* die Milzfunktion zum Teil mit übernehmen müssen, oder 3. zum Untergang bestimmte Erythrocyten in die Leber gelangen, ohne die Milz passiert zu haben (auf dem Wege der Pfortaderkreislaufes, z. B. bei Ty) oder durch Rückstauung von Blut bei Endocarditis ulcerosa).

6. Neben der Zerstörung von Erythrocyten fällt diesen Endothelien der Milz und Leber auch die Zerstörung der Leukocyten zu. Mit vermehrtem Untergang dieser Endothelzellen tritt ein auffälliger Reichtum an Blutplättchen auf. Erwähnenswert erscheint in diesem Zusammenhang auch das Auftreten sehr großer Blutplättchen bei dem wegen Splenomegalie splenektomierten Mann, nachdem die Makrophagen aus dem Blut verschwunden sind.

7. Nach der Splenektomie kommt es bei Ratten zu einer vorübergehenden Anämie mit Ausschwemmung zahlreicher, kernhaltiger roter Blutkörperchen, namentlich bei den in Äthernarkose operierten Tieren. Jedoch gelang es bei vor längerer Zeit splenektomierten Tieren, bei welchen die Anämie spontan wieder verschwunden war, nicht mehr, durch zahlreiche Äthernarkosen noch einmal eine hochgradige Anämie zu erzeugen. Bei Entstehung der vorübergehenden Anämie nach Splenektomie muß noch ein anderer Faktor von Bedeutung sein. Als solcher wird angesehen, daß nach der Milzextirpation zunächst zahlreiche geschädigte Erythrocyten im kreisenden Blut verbleiben, die der Zerstörung der Milz normalerweise anheimgefallen waren. Da die Endothelien der Leber jedoch einige Zeit brauchen, ehe sie die Funktion der Milz übernehmen können, bleiben diese, dem Untergang geweihten Erythrocyten zunächst im Blut. Haben dann jedoch die *Kupfferschen Sternzellen* die neue Funktionsreife erlangt, so finden sie sehr zahlreiche zum Untergang bestimmte Erythrocyten vor, für die, weil sie noch in der Blutbahn kreisen, kein Ersatz erfolgt ist. Nun plötzlich fällt diese große Menge längst zum Untergang bestimmter Erythrocyten den *Kupfferschen Sternzellen* anheim. Dadurch kommt es zu einer vorübergehenden Anämie, worauf das Knochenmark mit Ausschwemmung noch unreifer Formen roter Blutkörperchen antwortet.

8. Daß ein mechanisches Moment (Reiben, Drücken) bei Auszählung der Endothelien eine große Rolle spielt, erklärt sich daraus, daß ein Teil der Capillaren von diesen Zellen verstopft ist und diese erst auf Druck daraus entfernt werden. Die Schlußfolgerung von *Hess*, daß diese Zellen deshalb ihren Ursprung in den Capillaren der Peripherie haben müssen, erscheint nicht notwendig, nach den histologischen Befunden bei Ratten sogar unwahrscheinlich. Als praktische Schlußfolgerung ergibt sich, daß man beim Fahnden nach Endothelien das Blut aus den peripheren Capillaren (Ohrläppchen, Finger) usw. durch Anwenden von Reiben und Drücken häufiger finden kann, zur Ge-

winnung eines einwandfreien sonstigen Blutbefundes aber das Venenblut bevorzugen muß.

9. Bei Ratten zeigen die Endothelien der Leber eine weitaus stärkere Reaktion auf die Entmilzung als Mäuse. Bei Ratten werden zum Teil zahlreiche Erythrophagen im strömenden Blut beobachtet, nie bei Mäusen. Der Grund dafür scheint in der weitaus stärkeren Ausbildung des reticulo-endothelialen Systems der Ratte gegenüber dem der weißen Mäuse (Degeneration) zu bestehen. Die Milz bei Ratten zeigt im Verhältnis zum Körpergewicht ein größeres Gewicht als bei Mäusen, auch ist normalerweise der Eisenreichtum der Rattenmilz erheblich größer als bei Mäusen.

Literaturverzeichnis.

Aschoff und *Kiyono*, Fol. haematol. **15**, 383. 1913. — *Bittorf*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920. — *Frey, Eugen*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920. — *Hess*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**. 1922. — *Kiyono*, Fol. haematol. **18**, 149. 1913. — *Kraus*, Berl. klin. Wochenschr. 1913. — *Kuczynski*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — *Lepehne*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**. — *Netousek*, Fol. haematol. **17** u. **19**. 1913 u. 1914. — *Nishikawa* und *Tagaki*, Dtsch. med. Wochenschr. **32**. 1922. — *Rosenthal*, Arch. f. exper. Pathol. 1922. — *Schilling*, Zeitschr. f. klin. Med. — *Schilling*, Münch. med. Wochenschr. **5**. 1916. — *M. B. Schmidt*, P. G. XV. Tagung 1912 und XVII. Tagung 1914. — *Steudemann*, Fol. haematol. **18**, 140. 1914. — *Syderhelm*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **243**. 1923.
