

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Laboratorium des Staatlichen Instituts für  
Medizinische Wissenschaften zu Leningrad [Petersburg].)

## **Experimentelle Untersuchungen über die Blutbildung in den Nebennieren.**

Von

Prof. Th. Ssysojew.

Mit 5 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 20. August 1925.)*

Beim Studium der blutbildenden Funktion der Nebenniere habe ich mir die Aufgabe gestellt, folgende Fragen zu beantworten: 1. Be-  
teiligt sich die Nebenniere in irgendwelcher Weise am Regenerations-  
prozeß der Elemente des Blutes, ähnlicherweise wie solche Organe, die  
keine blutbildende Funktion im erwachsenen Organismus haben, z. B.  
die Leber? Wenn sie sich in diesem Sinne beteiligt, so muß festgestellt  
werden, in welchem Grade und in welchem Sinne sich diese Funktion  
äußert, d. h. im Sinne nur einer Myelo- bzw. Erythropoese oder im  
Sinne beider, also als volle Hämatopoese? 2. Kann man auch für  
die Nebenniere eine örtliche und nicht auf metastatischem Ursprunge  
beruhende Entstehung der myeloiden Zellen annehmen? 3. Wenn diese  
Zellen autochthon im Organ selbst sich entwickeln, so geschieht es auf  
welchem Wege? Welche Gebilde sind dann die Mutterzellen, örtliche  
oder aus anderen Organen eingeschwämmte? 4. Welche örtliche Bestand-  
teile stellen Mutterzellen dar, wenn der Vorgang ein autochthoner ist?  
Hat nicht am Blutbildungsprozeß das Capillarenendothel der Neben-  
niere einen Anteil, wobei unter diesem Endothel die Zellen des retikulo-  
endothelialen Systems zu verstehen wären?

Das sind die Hauptfragen, welche die Aufgaben meiner Unter-  
suchungen bildeten.

### **Literatur.**

Die mir zugängliche Literatur über die Blutbildung in den Neben-  
nieren ist nicht ergiebig an Tatsachen, die deren blutbildende Funktion  
charakterisieren könnten und auf Grund derer man an die Beantwor-  
tung jener allgemein hämatologischer Fragen herangehen könnte,  
welche immer beim Studium des Regenerationsprozesses der Blut-  
elemente entstehen.

Die Literaturangaben beziehen sich hauptsächlich auf Beobachtungen am Sektionsmaterial, es sind Beschreibungen zufälliger Befunde von Knochenmarksgewebe im Parenchym der Nebenniere. *Gierke, Kopf, Mieremet* fanden im Gewebe der Nebenniere zwischen Fettzellen sämtliche Elemente des myeloiden Gewebes. Diese Herde von Knochenmarksgewebe wurden von den genannten Autoren als mutmaßliche „kongenitale Heterotopie“ angesehen. *Herzenberg* beschreibt ein solches Knochenmarksgewebe, das sie in einer akzessorischen Nebenniere fand, welche im Lig. hepato-duodenale gelegen war und aus Erythrocyten, Normoblasten, Myeloblasten und Myelocyten bestand. Diese Verfasserin nimmt eine autochthone Entstehung aller gefundenen myeloiden Elemente an, d. h. aus den Endothelien der Capillaren. Eine kurze Erwähnung über einen Befund von Knochenmarksgewebe in der Rinde der Nebenniere bei lipoider Schrumpfniere findet man bei *Dieckmann*. 2 andere mir noch bekannte Arbeiten sind experimentelle Untersuchungen. Beim Studium der Veränderungen in den Nebennieren bei experimenteller Cholesterinämie am Kaninchen konnte *Krylow* vereinzelte, immer in den Capillaren gelegene pseudoeosinophile Myelocyten feststellen. *Damberg* spritzte Kaninchen subcutan Pyrogallolösungen ein und erzielte myeloide Metaplasie in der Leber, den Lymphknoten, der Milz und den Nebennieren. In genetischer Hinsicht stellt der Verfasser die gefundenen Myelocyten mit dem Endothel der Capillaren in Zusammenhang.

#### *Eigene Untersuchungen.*

Zum Studium der blutbildenden Funktion der Nebenniere habe ich 25 Versuche an Kaninchen gemacht, wobei ich diese Versuche in 2 Gruppen teile. In die erste gehören jene 10 Versuche, in welchen der ganze blutbildende Apparat, die Leber und Nebenniere reagierten, in die zweite jene 15 Versuche, in welchen der Blutbildungsprozeß nur in der Nebenniere künstlich hervorgerufen wurde und unabhängig vom blutbildenden Apparat verlief, da die Ursache eine örtliche, ohne Einwirkung auf andere Organe, war.

Fixierung in allen 25 Versuchen in Zenker-Formol und 10proz. Formalin. Die Nebenniere wurde herausgenommen und lebenswarm in die auf 38° erwärmte fixierende Flüssigkeit gebracht. Die Tiere wurden durch Luftembolie getötet, d. h. durch die Einführung von Luft aus einer 5,0-Spritze in die Ohrvene des Kaninchens. Einbetten in Celloidin; Aufkleben der Schnitte auf die Objektträger nach der Methode von *Rubaschkin-Maximow*. Färbung mit Eosin-Azur nach *Nocht*, May-Grünwald-Panchrom nach *Pappenheim*; in einigen Fällen wurde das *Heidenhainsche* Hämatoxylin angewandt. Fettgewebe wurde mit Sudan III gefärbt und im Polarisationsapparat untersucht. Eisen wurde mittelst der *Perlschen* Reaktion bestimmt.

Die Blutaussstriche wurden mit May-Grünwald-Giemsa nach *Pappenheim* gefärbt.

### 1. Gruppe der Versuche<sup>1)</sup>.

Zu dieser Gruppe gehören 5 Versuche an Kaninchen mit intraabdominaler Einführung eines Gemisches von TP.<sup>2)</sup>, 2 Versuche mit subcutaner Einspritzung einer Pyrogallollösung und 3 Versuche von andauernder Einführung per os von in Sonnenblumenöl gelöstem Cholesterin.

#### *Versuche mit einem Gemisch von Toluilendiamin und Pyrodin.*

Zur Wahl einer TP.-Mischung, um eine experimentelle Anämie mit der Bildung von myeloidem Gewebe in den Organen hervorzurufen, veranlaßten mich Beobachtungen von *Hartwich*, *Werner* und *Friedstein*, die an Hunden und Katzen experimentierten. Obwohl *Friedstein* mit dieser Mischung keine deutlich ausgeprägte myeloide Metaplasie erzielte, habe ich sie dennoch angewandt, veranlaßt durch *Pappenheims* Hinweis auf die Möglichkeit einer Erzielung besserer Ergebnisse bei intraabdominaler und nicht subcutaner Einführung des Mittels.

Allen 5 Kaninchen von 1100—1650 g Gewicht wurde eine bis 37° im Thermostaten erwärmte Lösung dieses Gemisches einverleibt. Die Anfangsgabe betrug 0,01 (aa) in 2 ccm destillierten Wassers. Nach 5—6 Tagen wurde die Dosis erhöht und erreichte in länger dauernden Versuchen 0,4 (aa). Die Dauer der Versuche betrug 14, 28, 29, 30 und 32 Tage.

#### *Das Blut.*

Im Blutausschlag fanden sich unter den Zellen, die nicht der normalen Zusammensetzung eigen sind, polychromatophile Erythroblasten, Normoblasten und in geringer Anzahl pseudoeosinophile Myelocyten. Unter den pathologischen Erythrocyten-Poikilocyten, Mikrocyten und Megalocyten bei Erscheinungen von Oligochromämie und Polychromasie.

#### *Nebennieren.*

Die bindegewebige Kapsel aller Nebennieren bietet keinerlei besondere Abweichungen in ihrer Struktur dar, abgesehen von einer geringen Verdickung, die aber nicht immer zu beobachten ist. Trotzdem verdient sie aber Beachtung wegen der Zellformen, die in den Gefäßlumina angetroffen werden. Die Gefäße: Capillaren und kleine Venen, besonders im Versuch von 32tägiger Dauer, sind erweitert und enthalten verschiedene Zellen myeloiden Gewebes, unter denen Myelocyten in verschiedenen Entwicklungsstadien.

Der Grad der Veränderung des Drüsenparenchyms in den verschiedenen Zonen der Rindenschicht ist nicht gleichmäßig. Die größten Veränderungen finden sich in dem tiefen inneren Abschnitt der *Zona fasciculata*<sup>3)</sup> und *Zona reticularis*, die geringsten in der *Zona glomerulosa*.

<sup>1)</sup> Das Material dieser Gruppe von Versuchen ist in dem histologischen Laboratorium der Militär-Medizinischen Akademie bearbeitet worden. Vorstand: Prof. A. Maximow, zur Zeit University of Chicago, U. S. A.

<sup>2)</sup> TP = Toluilendiamin + Pyrodin.

<sup>3)</sup> Z. fasciculata = Zf.; Z. reticularis = Zr.; Z. glomerulosa = Zg.

Diese letztere ist aus gut konturierten ovalen oder an den Querschnitt eines Drüsenausführungsganges erinnernden Zellherden und Zügen gebildet, die größtenteils von kaum bemerkbaren Capillaren durchzogen sind.

In den tiefen Zellzügen findet man Zellen, welche kleine Fetttröpfchen enthalten. Die Zf. bewahrt in ihrer äußeren Hälfte die kolonnenförmige Anordnung ihrer erhaltenen Zellen mit deutlichen Grenzen und gleichmäßig gefärbtem, blassem, bald rundem, bald ovalem Kern, der 1—2 Nucleolen enthält. Mitunter trifft man auch Zellen mit Anzeichen von Nekrobiose, besonders in der Zr. Der nekrobiotische Prozeß in diesen Zellen äußert sich im Verluste der Kerne ihrer Fähigkeit, sich mit Azur zu färben, bisweilen auch in ihrem völligen Verschwinden. Im Protoplasma solcher Zellen tritt oft Fett auf in Form von Tröpfchen verschiedener Größe, die von Sudan orangerot gefärbt werden. In der Nähe solcher Teile von zerfallenden Zellen, desgleichen auch zwischen ihnen, beobachtet man kleine Anhäufungen lymphocytenähnlicher Zellen und größerer Zellen mit rundem, mitunter zur Peripherie gerücktem Kern und vakuolisiertem Protoplasma, welches manchmal Körnchen von Eisenpigment enthält. — Die Markschrift bietet keinerlei erwähnenswerte Veränderungen dar.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die Gefäße. Wenig verändert und, wie schon erwähnt, kaum zu unterscheiden in den obersten Teilen der Rindenschicht, fangen die Capillaren an sich zu erweitern, je tiefer sie sich von der Zg. entfernen. Ihr Kaliber erreicht bedeutende Größe, besonders in der Zr. In den oberflächlichen Abschnitten der Rindenschicht begegnet man bisweilen zusammengedrückten und, infolge Raum Mangels, in die Länge gezogenen pseudoeosinophilen Leukocyten, Erythrocyten und Lymphocyten. Je tiefer, je weiter von der Kapsel entfernt, desto reicher wird der Zellbestand, sowohl in der Verschiedenheit der Zellformen als auch in ihrer Zahl. Überall sieht man in beträchtlicher Anzahl in den Capillaren angehäuften myeloide Elemente. Die Capillaren sind vollgepfropft von ihnen, besonders an der Grenze mit der Markschrift. Man stößt auf Gesichtsfelder (*Leitz*, Obj.  $\frac{1}{12}$  Imm. Oc. 4) in dem Gebiete der Zr., wo man, ohne zu übertreiben, sogar sagen kann, daß die Anzahl der Bestandteile des myeloiden Gewebes größer ist als diejenige der Parenchymzellen. Wie schon gesagt, lagern sich die myeloiden Zellen vorzugsweise intravasculär, und nur ein geringer Teil von ihnen befindet sich außerhalb der Gefäße.

Die überwiegende Zellform bilden polychromatophile Erythroblasten, pseudoeosinophile Myelocyten und Hämoctyblasten mit charakteristischem blassem, rundem, bald ovalem, bald bohnenförmigem Kern mit 1—2 Nucleolen, mit zartem Chromatinnetz und amöboidem basophilem Protoplasma. Basophile Erythroblasten, Normoblasten, eosinophile Myelocyten und namentlich Megakaryocyten beobachtet man seltener. Mitosen werden sowohl in Erythroblasten als auch in Myelocyten angetroffen, jedoch selten und nur in Zellen, die intravasculär liegen. Unter den Myelocyten sieht man sämtliche üblichen Übergangsformen, angefangen vom, an pseudoeosinophilen Körnern armen, Promyelocyten, der aus dem gleichfalls innerhalb der

Capillaren befindlichen Hämocytoblasten entstand, bis zum Metamyelocyten mit hufeisenförmigem Kern und zahlreichen Granula.

In den tiefen Abschnitten der Rinde findet man unter den erwähnten Zellen Makrophagen, die aus hypertrophierten, freigewordenen örtlichen Endothelzellen entstanden sind. Die Zellen von runder oder ovaler Form erreichen die Größe von großen Lymphocyten. Ihr Kern ist rund, blaß, exzentrisch gelegen, das Protoplasma entweder schwach basophil oder völlig farblos und angefüllt mit Körnern eisenhaltigen Pigmentes, welches von Azur grünlich gefärbt wird. Manchesmal beobachtet man im Protoplasma aufgenommene zerfallende Zellen.

Was nun das Endothel der Capillaren aller Zonen betrifft, so ist dieses größtenteils gequollen, hypertrophiert mit Anzeichen einer gesteigerten Basophilie des Protoplasmas und verringerter Färbbarkeit des Kerns. Mitosen sind in den endothelialen Zellen selten.

Die erwähnten Veränderungen im Parenchym der Nebennieren sind natürlich nicht in allen Fällen gleichmäßig ausgeprägt. Sowohl die Strukturveränderungen, Verfettung, Nekrobiose, als auch die myeloide Reaktion waren besonders klar entwickelt im 32tägigen Versuch und schwächer im 14tägigen.

#### *Versuche mit subcutaner Einführung von Pyrogallol.*

Das Pyrogallol ist schon lange als Blutgift bekannt und wurde oftmals zum Studium experimenteller myeloider Metaplasie benutzt (Herz, Damberg, Jaffé, Popow). Das bewog auch mich, das Pyrogallol zu diesem Zwecke in 2 Versuchen anzuwenden.

#### *Blut.*

Im untersuchten Blut konnte niemals, sowohl im kurzdauernden Versuche als auch im langdauernden, die Anwesenheit von Myelocyten festgestellt werden. Von den unreifen myeloiden Zellformen beobachtete man nur Zellen der Hämoglobinreihe — polychromatophile Erythroblasten und Normoblasten, außerdem ziemlich stark ausgeprägte Erscheinungen der Poikilocytose und Polychromasie.

#### *Nebennieren.*

Makroskopisch ist in beiden Fällen das Organ unverändert. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden auch nur geringe Veränderungen gefunden. Nur in den tiefen Teilen der Zf. und besonders der Zr. beobachtet man das Auftreten einer geringen Fettinfiltration, die von Nekrobiose einiger Zellen begleitet ist. Die Gefäße sind etwas erweitert, jedoch nicht überall, hauptsächlich in der Zr. Das Endothel ist stellenweise gequollen und neigt zur Abrundung, im Protoplasma einiger Endothelzellen sind Körner eisenhaltigen Pigmentes vorhanden. Mitosen wurden in diesen Zellen nicht gefunden.

In den erweiterten Gefäßen der Zf. und Zr. beobachtet man bald vereinzelt gelegene, bald in einer Anzahl von 2—3 Stück Pro- und Myelo-

cyten, die in ihrem Leib pseudoeosinophile Körner enthalten. Im 32-tägigen Versuch findet man bisweilen auch eosinophile Myelocyten. Außer den Myelocyten trifft man im Lumen der Capillaren in geringer Anzahl pseudoeosinophile polymorphkernige Leukocyten, kleine Lymphocyten, Hämocytoblasten; Erythroblasten, Normoblasten und Megakaryocyten wurden nicht gefunden.

*Versuche von Fütterung mit in Sonnenblumenöl gelöstem Cholesterin<sup>1)</sup>.*

Den unmittelbaren Anlaß zu diesen Versuchen gaben die Beobachtungen von *Anitschkow*, welcher bei länger dauernder Fütterung von Kaninchen mit Cholesterin bei einigen Tieren Myelocyten sowohl in der Milz als auch in den Gekröselymphknoten (*Pancreas aselli*) konstatierte.

Wie schon oben erwähnt, wurden diese Zellformen auch von *Krylow* in den Nebennieren bei experimenteller Cholesterinämie gefunden.

*Blut.*

Das Cholesterin, den Kaninchen per os in einer Gesamtmenge von 53,0—55,0 in 663,0—735,0 Sonnenblumenöl gegeben, rief in allen 3 Versuchen eine stark ausgeprägte Hypercholesterinämie und Lipämie hervor, wobei das Serum eine milchige Farbe hatte. Bei der Untersuchung des Blutes im Polarisationsapparate beobachtete man anisotrope Tropfen, oft in Form von kleinen Häufchen und nicht nur harte nadelförmige Cholesterinkristalle, sondern auch flüssige, die außerhalb der Zellen lagen.

Einige von den flüssigen Sphärokrystallen gaben die deutliche Figur des schwarzen Kreuzes. Blutausstriche mit Sudan gefärbt ergaben eine diffuse orangefarbene Färbung. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden Fetttröpfchen von verschiedener Größe gefunden, von denen einige den Umfang eines großen Lymphocyten erreichten.

Die Gesamtzahl der roten Blutkörperchen ergab gegen Ende der Untersuchung eine deutlich ausgeprägte Abnahme, 3 940 000—2 820 000. Entsprechend dem Sinken der Zahl der Erythrocyten, fiel auch der Prozentgehalt des Hämoglobins. In einem Fall verringerte er sich von 77% auf 49%, im anderen von 70% auf 62%, im dritten wurde der Prozentgehalt nicht bestimmt. Die Zahl der weißen Blutkörperchen nahm gegen Ende der Untersuchung zu (17 000 bis 11 500—16 200).

Was nun die einzelnen Zellformen anbetrifft, so nahm in allen 3 Fällen ihr prozentuales Verhältnis den Charakter einer deutlich ausgeprägten Vermehrung der Lymphocyten und Monocyten an bei gleichzeitiger Abnahme der polymorphkernigen Leukocyten in der ersten Hälfte der ganzen Untersuchungsperiode. In der 2. Hälfte dagegen nahm das prozentuale Verhältnis den umgekehrten Charakter an, d. h. der Prozentsatz der pseudoeosinophilen polymorphkernigen Leukocyten stieg an, wogegen derjenige der einkernigen ungranulierten Formen herabsank und sich der Anfangszahl näherte.

Gegen Ende der Untersuchung erschienen im Blut Erythroblasten und Normoblasten, wobei in einem der Fälle ihr Prozentsatz 12,2% erreichte. In den übrigen

<sup>1)</sup> Methodik in den Arbeiten von *Anitschkow* und *Chalatow*.

2 Fällen überstieg er nicht 2—3%. Myelocyten wurden nicht gefunden. Das prozentuale Verhältnis der eosinophilen und basophilen Leukocyten bietet keine merklichen Schwankungen dar und hält sich in den Grenzen der Norm. Bei allen 3 Kaninchen wurden, besonders in den Endstadien des Versuches, Poikilocytose, Anisocytose und Polychromasie beobachtet.

### *Nebennieren.*

Bei allen 3 Kaninchen waren die Nebennieren stark vergrößert und übertrafen an Umfang 3—4mal die Norm. Beim Durchschneiden bemerkt man auf der Klinge des Messers Spuren von Fett.

Was nun die im Parenchym dieses Organs zu beobachtenden Strukturveränderungen anbetrifft, so muß man an erster Stelle eine reichliche Ablagerung von doppeltlichtbrechenden Fettsubstanzen in den Zellen sämtlicher Zonen der Rindenschicht erwähnen. Diese Substanzen verursachen eine stark ausgeprägte Vakuolisierung des Protoplasmas, das die Fähigkeit, sich zu färben, verliert, und eine Vergrößerung des Volumens der Zellen, die den Charakter von „Spongocyten“ annehmen. Die übermäßige Vergrößerung der Zellen, infolge von Überfüllung ihres Leibes mit Fett, führt natürlich nicht nur zu einer Veränderung der Zelle selbst, sondern verändert auch ihr gegenseitiges Verhältnis. Die ganze Rindenschicht erfährt tiefe Veränderungen; die Zellnester der Zg. sind von äußerst unregelmäßiger Form, mit vergrößerten Zellen, die iso- und anisotrope Fette in bedeutend größerer Menge als normal enthalten. Die runden Kerne, häufig zentral gelegen und 1—2 Nucleolen enthaltend, färben sich nicht gleichmäßig in allen Zellen und fehlen hier und da völlig. In den Zellen dieser Schicht findet man bisweilen auch verschiedene karyokinetische Figuren. Die Struktur der Zg. und Zr. bietet noch merklichere Veränderungen dar. Die Zellsäulen der ersten dieser Zonen haben die ihnen eigentümliche zylindrische Form verloren. Die von Fett überladenen Zellen fallen der Nekrobiose anheim. An der Stelle der zerfallenden Zellen findet man leere Räume von verschiedener Größe, oft von feinkörnigem Zerfallsmassen ausgefüllt. Im Protoplasma einiger Zellen werden nadelförmige Krystalle angetroffen. In der Nähe solcher Zellen wird fast immer eine Anhäufung sie umgebender Makrophagen beobachtet. Häufig findet man auch in der tiefen Schicht der Zf. charakteristische Plasmazellen.

Die Zellen der Markschicht bieten keine besonderen Veränderungen dar.

Die Gefäße sind in dem äußeren Teil der Rinde zusammengedrückt; stellenweise erkennt man sie nur durch die Anwesenheit von gequollenem Endothel. In den tieferen Teilen der Rinde jedoch und in der Markschicht sind sie erweitert und enthalten verschiedene Zellen.

Unter diesen intravasculär gelegenen Gebilden sind am vorwiegendsten die Zellen der Hämoglobinreihe in den verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung: baso-polychromatophile Erythroblasten mit ihren netzförmigen Kernen und typische Normoblasten mit oxyphilem Protoplasma und mit einem bald kompakten pyknotisierten, von Azur diffus dunkelblau gefärbten Kern (Abb. 1), bald mit einem solchen, der noch seine netzförmige Kernstruktur eines polychromatophilen Erythroblasten bewahrt hat. In allen Entwicklungsstadien dieser Zellen beobachtet man Mitosen. Quantitativ überwiegen die Erythroblasten und Normoblasten, und sie werden fast in jedem Haargefäß gefunden. Ihre Zahl steigt in einigen Capillaren bis zu 20—25 Stück. In geringer Menge beobachtet man Myelocyten in den verschiedensten Entwicklungsstadien und mit Erscheinungen von Mitosen in ihnen. Außer Promyelocyten und Metamyelocyten mit spezieller pseudoeosinophiler Körnelung, die an Zahl überwiegen, findet man in sehr begrenzter Anzahl auch Myelocyten mit eosinophiler Körnelung.

Die Entwicklung anderer Elemente myeloiden Gewebes ist schwächer ausgeprägt. Megakaryocyten werden verhältnismäßig selten beobachtet, wobei ihre Form, durch Bedingungen rein mechanischer Art, äußerst verschieden ist: rund, oval, gestreckt oval, manchmal fast dreieckig. Der schmale Teil dieser Megakaryocyten, ihre Spitze, ist gleichsam in den verengten Teil der Capillare hineingepreßt, während die Basis im erweiterten Abschnitt der Capillare freiliegt. In einer der Capillaren wurden einmal 4 Megakaryocyten beobachtet (Abb. 2). Die

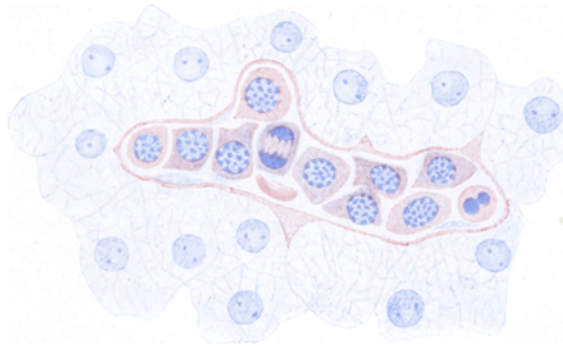


Abb. 1. Polychromatophile Erythroblasten in einer Capillare. Im rechten Winkel ein Normoblast, dessen Kern Pyknose und Karyorrhexis aufweist. Im Zentrum mitotische Zellteilung.

Endothelzellen der ganzen Rindenschicht und teilweise der Marksicht bieten in allen Versuchen eine deutlich ausgeprägte Reaktion dar. Ein Teil der Zellen ist nur gequollen, nimmt an Umfang zu, rundet sich ab, die Basophilie des Protoplasmas wird kräftiger, wobei in letzterem weder Pigmentablagerung noch Anhäufung anisotroper Fette beobachtet wird. In anderen Zellen hingegen kommt

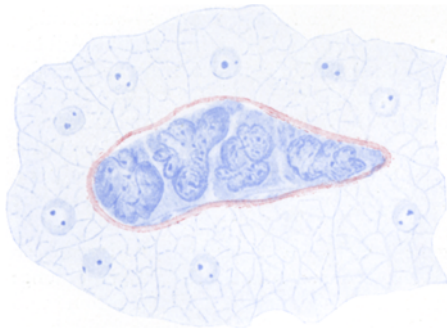


Abb. 2. Megakaryocyten in der Capillare.

es nicht nur zur Hypertrophie und Abrundung, sondern sie häufen in ihrem Protoplasma, das seine Basophilie verloren hat und sich nur schlecht färbt, anisotrope Fette in großen Mengen auf. Außerdem werden im Leib einiger Zellen auch die Reste aufgenommener toter Zellen beobachtet. Die Endothelzellen, welche von Lipoiden infiltriert sind, lösen sich von der Wand ab und liegen frei im Lumen der Capillaren in Form typischer Makrophagen.

Wie gesagt, liegen alle Bestandteile des myeloiden Gewebes hauptsächlich innerhalb der Gefäße und nur selten extravasculär, zwischen den Zellen des Parenchyms der Nebenniere. Die Verteilung der intravasculär gelegenen Zellen des myeloiden Gewebes ist ungleichmäßig, ihr Hauptsitz sind die tiefen Teile der Zf. und Zr., namentlich die Grenze zwischen dieser Zone und der Marksicht. Unter den verschiedenen Elementen des myeloiden Gewebes liegen auch Hämozytoblasten, in welchen mitunter Mitosen gefunden werden, und außer ihnen nicht selten kleine Lymphocyten und reife körnige Leukocyten, hauptsächlich pseudoeosinophile.



*Zusammenfassung der Versuchsergebnisse der 1. Versuchsreihe und die Verwertung einiger von ihnen.*

Ohne auf die Strukturveränderungen der Nebennieren einzugehen, und die Veränderungen der morphologischen Beschaffenheit des peripheren Blutes nur kurz berührend, will ich mich auf die allgemeine Übersicht derjenigen Tatsachen beschränken, welche die Nebenniere in ihrer Teilnahme an der extramedullären Blutbildung charakterisieren, d. h. an den Prozessen der Myelo- und Erythropoese.

Die morphologische Zusammensetzung des Blutes ist hauptsächlich verändert in den Versuchen mit intraabdominaler Einführung eines Gemisches von TP. und in den Versuchen mit Cholesterinfütterung. In den Versuchen mit TP. wurden im Blute nicht nur Erythroblasten und Normoblasten gefunden, sondern auch pseudoeosinophile Myelocyten. Bei der Fütterung mit Cholesterin wurden gegen Ende der Versuche Erythroblasten und Normoblasten festgestellt, wobei in einem Versuche ihr Prozentsatz 11 erreichte. Ebensolche Zellen, aber nur vereinzelt, wurden auch im Blute bei subcutaner Einspritzung von Pyrogallol gefunden. Myelocyten wurden weder beim Cholesterin noch beim Pyrogallol beobachtet.

In allen Fällen ergaben die Nebennieren Erscheinungen einer myeloiden Reaktion. Sie kann als vollständig gelten in den Versuchen mit TP. und Cholesterin, da im Organ Hämocytoblasten gefunden wurden und sämtliche Stadien deren weiterer Entwicklung, sowohl zum reifen, körnigen Leukocyt, d. h. pseudoeosinophile, eosinophile Promyelocyten, Myelocyten und Metamyelocyten, als auch zum Erythrocyt, d. h. basophile, polychromatophile Erythroblasten und Normoblasten.

Außerdem wurde auch der beständige Begleiter myeloiden Gewebes, der Megakaryocyt, beobachtet, der sich durch Hypertrophie des Kernes und des Protoplasmas aus demselben Hämocytoblasten bildet.

In den 2 Versuchen mit Pyrogallol kann die myeloide Reaktion als eine unvollständige einseitige bezeichnet werden, da nur Myelocyten auftraten. An allen diesen Zellformen, mit Ausnahme der Megakaryocyten, sind Mitosen beobachtet und somit die Tatsache ihrer Vermehrung an Ort und Stelle festgestellt worden.

Die Vermehrung der myeloiden Zellen und die Differenzierung des Hämocytoblasten in ihnen vollzieht sich fast ausschließlich intravasculär, und nur in den späteren Stadien beim langdauernden Versuche mit T. P. und Cholesterin konnte man dieses auch extravasculär zwischen den Zellen des Nebennierenparenchyms finden. Obwohl sich diese Zellen innerhalb der Gefäße sämtlicher Schichten der Nebenniere verteilen, sind sie doch am häufigsten und in größter Anzahl in den stark erweiterten Gefäßen der inneren Hälfte der Zf. und Zr. an der Grenze der Markschrift lokalisiert. Innerhalb der

Gefäße gelegen, füllen die myeloiden Elemente ihr Lumen mitunter völlig aus.

Beim Charakterisieren der myeloiden Reaktion der Nebenniere in den Versuchen der 1. Gruppe erlaube ich mir auf den Platz hinzuweisen, welchen dieses Organ in der Reihe der anderen blutbildenden Organe einnimmt, die von mir auch untersucht worden sind, nämlich das Knochenmark, die Milz, die Lymphknoten und die Leber. In den Versuchen mit TP. nehmen die Nebennieren nach der Stärke der myeloiden Reaktion die 3. Stelle ein, d. h. sowohl hinsichtlich der Hämoglobin enthaltenden Zellen, Myelocyten, als auch Megakaryocyten, während die 1. Stelle das Knochenmark und die 2. die Milz innehaben. An letzterer Stelle stehen die Leber und die Lymphknoten des Geröses.

In den Versuchen mit Cholesterin gaben, von Knochenmark abgesehen, nur die Nebenniere und die Milz eine volle myeloide Reaktion, d. h. es traten sämtliche Elemente des myeloiden Gewebes auf, wobei die Anzahl der gefundenen Myelocyten und Megakaryocyten in der Nebenniere größer war, als in der Milz. Die Leber und Lymphknoten gaben nur Myelocyten. Was nun die Versuche mit Pyrogallol anbetrifft, so wurden, wie schon erwähnt, in den Nebennieren nur Myelocyten gefunden, wobei in dieser Hinsicht die Nebennieren nur über die Lymphknoten gestellt werden können. Es kann somit dieses Organ, was die Stärke der myeloiden Reaktion anbetrifft, nicht hinter die Leber gestellt werden.

Die hauptsächlichste Lokalisation der myeloiden Zellen bildet, wie schon mehrfach erwähnt, die tiefe Schicht der Zf. und Zr. In diesen Stellen offenbaren die Endothelzellen der Capillaren mit der größten Kraft ihre Funktion. Hier sind diese Zellen am häufigsten vergrößert, abgerundet, mit Verstärkung der Basophilie des Protoplasmas und unterscheiden sich im abgerundeten Zustand nur dadurch von dem im Lumen der Capillare befindlichen Hämocytoblasten, daß diese Zelle freiliegt, die abgerundete, hypertrophierte Endothelzelle aber noch im Zusammenhang mit der Capillarwand steht.

In allen Versuchen bezeichneter Gruppe, besonders in derjenigen mit TP. und Pyrogallol speichern die Endothelzellen sowohl im isolierten als auch im nichtisolierten Zustande energisch ein im Blute kreisendes Pigment auf, das von Azur grünlich gefärbt wird und eine positive Reaktion auf Eisen gibt. In den Versuchen mit Cholesterin tritt diese Funktion des Endothels, d. h. seine Fähigkeit, als Zelle des retikulo-endothelialen Systems im Blute zirkulierende Stoffe in ihrem kolloidalen Zustande in seinem Protoplasma abzulagern, noch stärker hervor. Im gegebenen Falle sind solche Stoffe doppeltlichtbrechende Lipide, welche im Protoplasma abgelagert werden, was schon *Krylow*

beschrieben hat. Die Endothelzellen nehmen auch Teilchen abgestorbener Zellen auf, ihre ihnen eigene phagocytäre Funktion offenbarend.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Zellen, sowohl im freien als auch unfreiem Zustande sich vermehren, da man in ihnen, obwohl selten, verschiedene Figuren mitotischer Kernteilung findet. Somit läßt das von mir gegebene Entwicklungsbild der verschiedenen Elemente myeloiden Gewebes nicht den geringsten Zweifel übrig, daß die *Nebenniere unter pathologischen Verhältnissen ein blutbildendes Organ darstellt*, das seine blutbildende Funktion nach verschiedener Richtung hin entfalten kann, indem es an Ort und Stelle, autochthon, die Entwicklung von Hämocytoblasten mit nachfolgender Differenzierung in alle myeloiden Zellen bewirken kann.

Selbstverständlich behaupte ich nicht, daß ausnahmslos alle myeloiden Elemente autochthon entstanden sind, und daß es unter ihnen nicht auch solche gibt, die nicht an Ort und Stelle entstehen, sondern durch das Blut aus anderen Organen des blutbildenden Apparates in die Nebenniere gebracht worden sind. Dergleichen will ich nicht einmal bezüglich solcher Experimente behaupten, wie die Versuche mit Cholesterin und Pyrogallol, wo bei der Untersuchung des peripheren Blutes keine Myelocyten gefunden wurden, obwohl letzterer Umstand schon mit mehr Sicherheit eine Annahme der autochthonen Entstehung gestatten würde, ein Umstand, der von mehreren Verfassern in ihren Schlußfolgerungen auch benutzt worden ist. Ich will es deswegen nicht behaupten, weil ich es nicht für möglich halte, die Zirkulation von Myelocyten im peripheren Blute zu leugnen, obgleich diese Zellen sogar beim aufmerksamsten Durchmustern vieler Blutaussstriche in diesen auch nicht gefunden werden können, wie das die Versuche mit Pyrogallol bestätigen. Im peripheren Blute konnten sie nicht gefunden werden, während in den Venen und kleinen Arterien solcher Organe, wie das Herz und die Schilddrüse, die absolut keinen Anteil an der Blutbildung haben, pseudoeosinophile Myelocyten beobachtet wurden. Es versteht sich wohl von selbst, daß diese Zellen in obige Organe aus den Organen mit blutbindender Funktion getragen wurden und folglich auf dieselbe Weise auch in die peripheren Gefäße gelangen können. Wenn wir also bei den Versuchsbedingungen der I. Gruppe, wo ein und derselbe Faktor die myeloide Reaktion in sämtlichen blutbildenden Organen auslöst, Bestandteile myeloiden Gewebes in solchen Organen, wie die Leber, Nieren und Nebennieren finden, so haben wir noch nicht das Recht, diese Zellen als ausschließlich aus diesen oder jenen örtlichen Elementen entstanden anzusehen, sondern müssen immer auch die Möglichkeit einer Metastase im Auge behalten.

Wenn wir nun in dieser Frage die Hauptrolle den örtlichen Elementen zuschreiben, so müssen wir uns auch die andere Frage stellen,

welche von den örtlichen Elementen sind jene Zellen, deren Fähigkeit zur differenzierenden Entwicklung so verschiedenartig sein kann, daß ein und dieselbe Zelle fähig ist, sämtliche Bestandteile des myeloiden Gewebes hervorzubringen.

Es erscheint schon a priori ganz natürlich, anzunehmen, daß es diejenigen Zellen sein müssen, die noch keine hohe Differenzierung erfahren haben, und deren biologische Eigenschaften denen des embryonalen Zustandes nahe sind, und das sind in der Nebenniere die Zellen des retikulo-endothelialen Systems, die sowohl intravasculär gelegen sind, d. h. als Endothel der Capillaren, als auch extravasculär-, „adventitiäle“ Zellen oder „Gewebshistiocyten“.

Berücksichtigen wir aber die eben angeführten Untersuchungsergebnisse der Nebennieren von 10 Kaninchen, die uns die Überzeugung aufzwingen, daß sowohl die Anfangsstadien des Blutbildungsprozesses als auch seine weitere Entwicklung fast ausschließlich intravasculär lokalisiert sind, so haben wir keinen Grund, die Hämatopoese mit den extravasculären „Histiocyten“ in Zusammenhang zu bringen, was vom grundsätzlichen Standpunkt aus immerhin möglich wäre. Man muß diese indifferenten Zellen innerhalb der Gefäße suchen. Zunächst müssen wir natürlich an die Hämocytoblasten denken, welche leicht in die Sinusoide der Nebennieren aus anderen blutbildenden Organen hineingetragen werden können, wie aus dem Knochenmark, der Milz, den Lymphknoten, in welchen sie in großer Anzahl vorkommen. In den erweiterten Sinusoiden der Nebenniere mit dem verlangsamten Blutstrom können die Hämacytoblasten Erscheinungen myeloider Veränderung aufweisen. Das ist die eine Möglichkeit, und, sie zu verneinen, liegt keine Veranlassung vor. Die zweite Möglichkeit, welche viel für sich hat, ist die myelogene Rolle des Endothels der Capillaren, als Zelle des retikulo-endothelialen Systems; jedoch sie nur auf Grund der histologischen Ergebnisse der 1. Gruppe unserer Versuche als die einzige zu bezeichnen, geht nicht an.

Die Versuche der 1. Gruppe geben uns somit keine Lösung dieser Frage. Sie zwingen uns, nur solche Bedingungen zu suchen, bei denen die myelogene Reaktion des Endothels sich in überzeugenderer Form äußern könnte. Diese Bedingungen sind, so hoffe ich, in den Versuchen der 2. Gruppe erfüllt, wo die Metastase der Hämocytoblasten ausgeschlossen wird.

## 2. Gruppe der Versuche.

*Untersuchungen am Gewebe der Nebenniere nach Einführung eines Fremdkörpers in dasselbe.*

Vorliegende Versuche wurden ausgeführt im Vorhaben, einen lokalen Blutbildungsprozeß hervorzurufen, und zwar, wie ich schon er-

wähnt habe, unter solchen Bedingungen, wo alle blutbildenden Organe von der Wirkung des Reizes freibleiben sollten, der auf das zu untersuchende Organ einwirkte. Somit also sollten die hämopoetischen Organe ihre normalen Funktionen beibehalten und das morphologische Blutbild nicht verändern, auch sollten im zirkulierenden Blute keine jungen, unreifen Zellen des myeloiden Gewebes auftreten, die durchs Blut in die Gefäße der Nebenniere eingeschwämmt werden könnten. Nur in dem Falle, wenn man diesen Bedingungen folgt, kann man an die Lösung der Frage herantreten, die durch die Versuche der I. Gruppe aufgestellt wurde, nämlich zur Klärung der Rolle, die das Endothel in den Prozessen der Myelo- und Erythropoese spielt.

Entschieden, durchaus einwandfrei und am überzeugendsten in dieser Beziehung wären die Versuche an isolierten Nebennieren oder am in vitro kultivierten Nebennierengewebe, aus welchem durch Spülung mit *Ringer-Lockescher* Lösung alle Blutelemente entfernt worden wären; jedoch ist einstweilen eine derartige Versuchsanordnung eine Aufgabe, die der Zukunft vorbehalten ist, wenn wir über eine isophysiologische Lösung verfügen werden, die, besser als die bisher gebräuchliche isotonische Lösung, die Erhaltung aller biologischer Eigenschaften der Zellen gestatten wird. Um die Gewebe in vitro zu kultivieren, fehlt mir das entsprechende Laboratorium.

Die mir gestellte Aufgabe versuchte ich daher auf einem, wenn auch nicht neuen, so doch äußerst bewährten Wege zu lösen, welcher zur Klärung der Frage über die Genese und die Morphologie der Zellen von vielen eingeschlagen worden ist, nämlich mittels der Methode der experimentellen aseptischen Entzündung. Dieser Methode hat sich unter anderen auch *Babkina* im Laboratorium von Prof. *Maximow* bedient bei ihren Versuchen zur Klärung einiger allgemein-hämatologischer Fragen in der Milz, den Lymphknoten und dem Knochenmark.

#### *Das verwandte Material und die Versuchsanordnung.*

Im ganzen wurden 15 Versuche an erwachsenen Kaninchen unternommen, wobei jedem von ihnen in die linke Nebenniere ein aseptischer Celloidinistift von dem der Nierenvene nächstliegenden Pol aus eingeführt wurde. Die eintretende unbedeutende Blutung wurde mittels eines Marli-Tampons zum Aufhören gebracht. Die spitzen Enden des Stiftes wurden abgeschnitten, um eine eventuelle Verletzung der Gefäße zu vermeiden. Die Nebenniere wurde vom Bauch aus unter Beachtung aller aseptischen Kautelen, betreffend das Operationsfeld und Instrumente, freigelegt. Nach der Operation wurden das Bauchfell mit den Muskeln gemeinsam vernäht, dann die Haut für sich; zum Schluß kam ein Kollodiumverband. Die Tiere befanden sich während der Operation unter Morphiumnarkose.

Die einzelnen Versuchstiere wurden in Zeiträumen von 6, 14, 20, 24 Stunden, 2, 3, 4 $\frac{1}{2}$ , 5, 7, 8, 9, 10, 12, 16 und 52 Tagen nach dieser Operation durch Luftembolie in die Ohrvene getötet.

*Das Gesamtbild der Gewebsreaktion in der Nebenniere nach Einführung des Fremdkörpers im Zusammenhang mit der Rolle, die die Endothelzelle in diesem Prozeß spielt.*

6 Stunden nach Einführung des Celloidinstifts weist das Gewebe an der Peripherie dieses Fremdkörpers Erscheinungen einer Nekrose auf: die Zellen der Zr. eines Teils der Zf., der Marksubstanz haben ihre regelmäßige Anordnung verloren. Ein Teil von ihnen hat sich zu einer kleinkörnigen Zerfallsmasse umgebildet, wobei der Kern zugrunde gegangen ist. Ein anderer Teil hat noch die Zellenform erhalten, ihre Umrisse treten klar hervor, und ihr vakuolisirtes Protoplasma färbt sich durch Eosin stark rosa, dagegen färbt sich der Kern durch Azur sehr schwach: er ist entweder vorhanden oder fehlt ganz, zuweilen lassen sich kleine abgesprengte Teilchen, Bröckel toter Kerne, entdecken, die dunkelblau gefärbt sind. In diesen nekrotischen Herden, zuweilen auch außerhalb dieser, sind Blutergüsse zu sehen — die Folge der Verletzung von Gefäßen durch den Fremdkörper, wobei die Blutelemente die Maschen des bald gröberen, bald feineren Fibrinnetzes in größeren oder geringeren Mengen ausfüllen. An der Peripherie des nekrotischen Herdes, zwischen den zerfallenden Zellen des Nebennierenparenchyms, den Erythrocyten und dem Fibrinnetz ist schon eine bedeutende Anzahl aus den Gefäßen ausgewandelter spezieller, d. h. pseudoeosinophiler polymorphkerniger Leukocyten nachweisbar. Die Zellen nekrotischen Herden anliegender, nicht verletzter Gewebe sind ein wenig zusammengedrückt, wie durch den eingeführten Fremdkörper, so auch infolge des Blutergusses. Ebenfalls zusammengedrückt sind auch die Gefäße, so daß deren Lumen nicht zu sehen ist, dagegen sind die Gefäße, die außerhalb dieser komprimierten Zone liegen, merklich erweitert. Wie in einigen erhaltenen Zellen der nekrotischen Zone, so auch in den umgebenden Zellen, tritt im Protoplasma, besonders 20–24 Stunden nach der Operation, wenn die erwähnte Kompression der Gewebe schon nicht bemerkbar ist, eine deutlich ausgesprochene Verfettung auf. Auf Schnitten, die von Alkohol gehärteten Stückchen stammten, äußerte sich die Verfettung durch Verschwinden des Kernes und gleichzeitiges Auftreten von Vakuolen verschiedener Größe im Zelleib. Zuweilen, besonders beim Kaninchen, welches 24 Stunden nach der Operation zur Untersuchung kam, konnte eine ganze Gruppe solcher kernloser Zellen mit großen, fast die ganze Zelle ausfüllender Vakuolen beobachtet werden. Man gewinnt den Eindruck, nicht eine Gruppe von Zellen, sondern ein Konglomerat von Vakuolen vor sich zu haben, die zwischen den erweiterten Capillaren liegen (Abb. 4) und in Gefrierschnitten, durch Sudan orange-rot gefärbt werden.

Die Verfettung befällt hauptsächlich die Zr. und die Zf. In den Fällen, in welchen der Fremdkörper näher zur Kapsel gelagert war, wenn der Nekrose auch Teile der Zg. anheimfielen, wiesen auch die Zellen dieser Zone, die unmittelbar den nekrotischen Herden anlagen, bedeutende Fettablagerungen auf.

Somit bilden die Nekrose, die Nekrobiose, die Verfettung der Zellen des Organparenchyms, die Erweiterung der Capillaren vorzugsweise im Gebiet der Zr. und der Zf., die zuweilen die Weite eines Zellbalkens der Zf. erreichen, Blutergüsse, Fibrinausfall und Auftreten von pseudo-eosinophilen Leukocyten in bedeutender Anzahl die hervorragendsten histologischen Veränderungen, durch welche das Gewebe in den ersten 24 Stunden auf das Einführen des Fremdkörpers reagiert.

Von all diesen Veränderungen währt am längsten und verdient das größte Interesse die Verfettung der Zellen des Organparenchyms. Diese Verfettung, die sich auf die Zf. und die Zr. im Bereich des Fremdkörpers beschränkt und sich niemals auf das gesamte Gewebe der Nebenniere ausbreitet, erreicht den höchsten Grad ihrer Entwicklung am 1.—2. Tage der Entzündung, um dann entsprechend dem Rückgang der entzündlichen Erscheinungen allmählich abzunehmen. Zum 12.—16. Tage übersteigt die Anzahl der Fetttröpfchen in den Zellen der erwähnten Zonen die Norm nur unbedeutend. Was das für Fette sind, wie ihre chemische Natur ist, welchen Veränderungen sie im Verlauf des entzündlichen Prozesses unterworfen sind, auf welchem Wege sie verschwinden, all das sind Fragen, die ich einstweilen nicht beantworten kann, und die spezielle Untersuchungen erfordern. Es gelang mir nur festzustellen, daß das allmähliche Verschwinden des Fettes, seine Aufsaugung bei einer regen Beteiligung der Makrophagen vor sich geht, die sich aus den Endothelzellen entwickeln. Im Leib dieser Zellen lassen sich in allen Stadien der Entzündung Fetttröpfchen nachweisen. Unter Beteiligung noch größerer Mengen von Makrophagen verschwinden allmählich auch die Bestandteile des abgestorbenen Gewebes, die zerfallenen Erythrocyten, die Zone der zerfallenden pseudoeosinophilen Leukocyten und das körnig zerfallene Fibrinnetz. Am 7. Tage sind noch bedeutende nekrotische Massen sichtbar, nach Ablauf des 11. Tages ist der ganze Entzündungsherd schon frei von jeglichen Resten toten Nebennierengewebes, und an seiner Stelle läßt sich nur allerdings schon erlöschende, produktive Arbeit der Endothelzellen nachweisen.

Gleichzeitig mit diesen Veränderungen und im unmittelbaren Zusammenhang mit einigen von ihnen, d. h. unter der Einwirkung histogener Toxine, die sich infolge der Nekrose und Nekrobiose der Zellen bilden, fangen schon nach 6 Stunden die Zellen des retikulo-endothelialen Systems der Nebenniere zu reagieren an, d. h. die endothelialen

Zellen aller Capillaren und hauptsächlich derjenigen, die in der Nähe des nekrotischen Herdes, der den Fremdkörper umgibt, liegen. Nach 24 Stunden nimmt die Zahl dieser Zellen bedeutend zu, sie erweitern ihre Funktionen und spielen im weiteren Verlauf des reaktiven Prozesses der Gewebe auf die Einführung des Fremdkörpers die Hauptrolle.

Die Untersuchung der Nebenniere nach 6 und nach 14 Stunden zeigt, daß diese Reaktion in erster Linie in der Zunahme und Vergrößerung durchweg aller Endothelzellen, ihrer Abrundung und Loslösung von ihrer Unterlage und in einigen morphologischen Veränderungen derselben besteht. In einigen dieser Zellen kommt es zur Kondensation des Zellkernchromatins, der durch Azur stark, wie ein kleiner Lymphocyt gefärbt wird, das Protoplasma dieser Zellen hat das Aus-

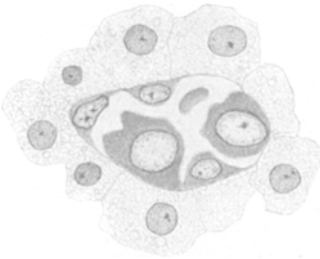


Abb. 3. Hypertrophierte Endothelzellen einer erweiterten Capillaren. Zwei solche besonders vergrößerte Zellen mit stark basophilem Protoplasma, morphologisch identisch mit Hämocytoblasten.

sehen eines schmalen, kaum bemerkbaren schwach basophilen Saumes, der den Kern umschließt. Einige Zellen, die solche morphologischen Kennzeichen aufweisen und in der Größe die kleinen Lymphocyten nicht übertreffen, lösen sich los und gehen in den Zellbestand der Capillaren über. Andere wiederum, die den Zusammenhang mit der Capillarwand nicht verlieren, nehmen an Umfang zu und übersteigen zuweilen an Größe sogar die großen Lymphocyten. Diese Vergrößerung geschieht sowohl auf Kosten des Kerns wie auch des Zell-

leibs. Der Zellkern, ursprünglich länglich oval, wird entsprechend dem Wachstum und der Abrundung der Zelle, zuerst oval, dann rund, gleichzeitig mit dieser Veränderung der Form blaßt der Kern, durch Kernsaft bereichert, ab, und es treten deutlich 1—2 Nucleoli mit zartem Chromatinnetz hervor. Im größer werdenden Zelleib nimmt die Basophilie zu, es färbt sich dunkelblau und besitzt zuweilen in den abgerundeten, zur Loslösung reifen Zellen, kurze Fortsätze, die an Pseudopodien erinnern (Abb. 3). Diese Zellen enthalten sowohl im isolierten wie auch im noch nicht isolierten Zustande häufig Kerne in den verschiedenen Stadien der Karyokinesis. Die gesamte morphologische Struktur dieser, sich aus den Endothelzellen entwickelnden und dieselben an Größe vielmal übersteigenden Zellen ist vollkommen gleichartig mit den Hämocytoblasten von *Ferrata* oder mit dem „großen Lymphocyten“ von *Maximow*, aus denen sich die mannigfachen Zellen des myeloiden Gewebes entwickeln.

Die Differenzierung des Endothels zu Zellen, die ihren morphologischen Eigenschaften und ihrer Größe nach den kleinen Lympho-



cyten gleichkommen, kann, wie erwähnt, schon in den Frühstadien der aseptischen Entzündung, d. h. 6—14 Stunden nach der Operation, beobachtet werden. Mit ungebrochener Kraft schreitet diese Differenzierung in den folgenden Stunden und Tagen fort, wobei bei den Untersuchungen nach 24 Stunden, wenn auch in unbedeutender Anzahl, vorzugsweise intravasculär, näher zur Markschicht typische Plasmazellen, mit ihrem exzentrisch gelegenen Radkern, ihrem basophilen Protoplasma und einer Sphäre neben dem Kern, nachgewiesen werden konnten. Sehr wahrscheinlich ist, wie auch *Pavanz* annimmt, daß diese Zellen das Resultat der Differenzierung derselben „lymphocytoiden“ endothelialen Zellen darstellen.

Was nun die Differenzierung des Endothels zu Hämocytoblasten anbetrifft, so tritt dieser Prozeß besonders deutlich nach den ersten 24 Stunden nach der Operationzutage. Zu diesem Zeitpunkt sind viele Hämocytoblasten von großem Umfang im Zustande energischer Vermehrung in den Capillaren der verschiedenen Zonen zu sehen.

Der Prozeß der Entwicklung der „Stammzelle“ spielt sich hauptsächlich in der Zf. und der Zr. ab, doch kann man ihn auch in der Zg. antreffen, besonders in den Fällen, in welchen der Fremdkörper mit dem ihn umgebenden nekrotischen Hof in der Nähe dieser Zone gelegen ist.

An diesen Stellen und dabei ausschließlich intravasculär fängt der Hämocytoblast schon nach 20 Stunden nach der Operation an, ohne die Struktur seines Kerns und seines Leibes zu verändern, pseudo-eosinophile Körnchen aufzuweisen; sie erscheinen anfänglich in sehr geringer Zahl, entweder in einem beschränkten Teil des Protoplasmas oder über die ganze Zelle verstreut. Somit entwickelt sich aus dem Hämocytoblasten der Promyelocyt, der, seinerseits diese Körnchen vermehrend und die Basophilie des Protoplasma einbüßend, zum granularen Myelocyt wird. Wie die Größe der Zelle, der sie ihren

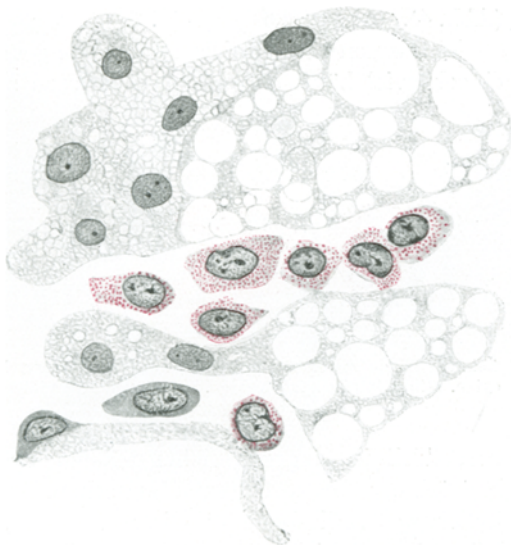


Abb. 4. In der oberen Capillare 6 Promyelocyten und Myelocyten. Im unteren eine frei liegende Endothelzelle (Hämocytoblast) und ein pseudo-eosinophiler Promyelocyt.

Ursprung verdanken, verschieden sein kann — in diesem Sinne könnte man sogar von Makro- und Mikrohämocytoblasten sprechen —, so ließen sich auch die Promyelocyten in Makro- und Mikropromyelocyten einteilen (Abb. 5). Was die Metamyelocyten anbelangt, die sich bekanntlich vom Myelocyten durch ihren hufeisenförmigen Kern unterscheiden, so lassen sie sich in denselben Capillaren doch bedeutend seltner als die oben erwähnten Zellen nachweisen.

Die schon zu 20 Stunden einsetzende Myelopoese, die sich im Auftreten einzelner Promyelocyten und Myelocyten im Lumen der Gefäße äußert, erreicht nach 24 Stunden schon eine bedeutende Ausbildung (Abb. 4).

Im Lumen der Capillaren liegen die gekörnten Zellen nicht mehr vereinzelt, viel häufiger sind auch Mitosen zu beobachten. Diese Zellen

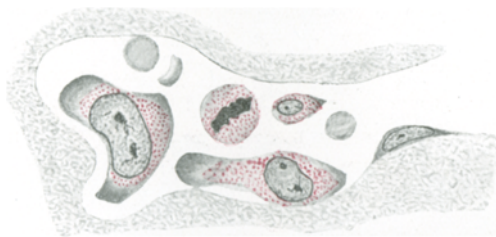


Abb. 5. In der erweiterten Capillare zwei Makropromyelocyten. Mitose in einem Myelocyten. Rechts von dem letzteren ein Mikromyelocyt.

kommen nicht nur in der Nähe der nekrotischen Herde vor, sondern liegen zuweilen sogar im Herde selbst. Ein Teil dieser Zellen, die zwischen mehr oder minder nekrotisiertem Gewebe liegen, stellt augenscheinlich aus den Gefäßen ausgewanderte Gebilde dar, ein an-

derer Teil ist dagegen sicher lokalen Ursprungs und verdankt seine Entstehung den erhaltenen endothelialen Zellen, die, wie auch die Zellen des retikulo-endothelialen Systems, nicht nur eine bedeutende Widerstandsfähigkeit gegenüber der Wirkung verschiedener Toxine besitzen, sondern auch unter deren Einfluß sogar aktiviert und zur Differenzierung angeregt werden.

Die Entwicklung der Hämocytoblasten und der Granulocyten nimmt allmählich ab, und am 10. Tage sind sie nur sehr vereinzelt in den Capillaren zu finden; ebendasselbst, d. h. intravasculär, sind vom 5.—7. Tag an Megakaryocyten verschiedener Form und Größe in geringer Anzahl nachweisbar, die ihre Entstehung gleichfalls dem Hämocytoblasten verdanken. Diese Zellen, die verhältnismäßig spät in den Capillaren erscheinen, verschwinden, vom Blutstrom fortgeschwemmt, sehr bald wieder aus denselben, und vom 10. Tage an konnte ich sie schon nicht mehr entdecken. Somit differenziert sich der Hämocytoblast nur zum pseudoeosinophilen Myelocyten und Megakaryocyten und bildet unter den gegebenen Verhältnissen keine Zellen der hämoglobinhaltigen Reihe. Ich konnte in keinem meiner Versuche weder Erythroblasten noch Normoblasten nachweisen, was die Beobachtungen von *Babkina* bestätigt.

Die Endothelzellen, die zu „lymphocytenähnlichen“ Zellen sich entwickeln, und zwar zu Hämocytoblasten und Myelocyten, weisen auch schon in den Frühstadien der Entzündung andere, diesen Zellen eigentümliche, Funktionen auf, die für den Gang der Entzündung von großer Bedeutung sind.

Das tote Gewebe, in Form von ganzen Zellen oder von Bruchstücken und Zerfallprodukten, wird von den freigewordenen isolierten Endothelzellen verschlungen, die dadurch zu Makrophagen werden, in deren Protoplasma zerfallende pseudoeosinophile Leukocyten, Erythrocyten, Fragmente zerfallener Kerne von verschiedener Größe, kleine Fetttröpfchen und zuweilen auch Körnchen eisenhaltigen Pigments, des Hämosiderins, nachweisbar sind. Die Zahl der Makrophagen nimmt in den ersten 2—3 Tagen dank der in dieser Richtung verlaufenden Differenzierung der Endothelzellen zu. Man trifft sie, ebenso wie in den frühen Stadien, von Fragmenten toter Zellen und von Fetttröpfchen überfüllt, in großer Zahl sowohl intra- wie auch extravasculär. In den späteren Stadien, wenn das ganze tote Material weggeräumt ist, etwa am 10. bis 12. Tage, treffen wir die Makrophagen nur selten an, dabei nicht mehr intra-, sondern ausschließlich extravasculär, zwischen den Zellen der Zf. und der Zr. liegend; ihr Protoplasma enthält außer kleinen Fetttröpfchen keinerlei Einschlüsse mehr.

Somit spielen die Endothelzellen, die die Makrophagen bilden, eine große Rolle beim Wegräumen des toten Materials und befreien von demselben den Entzündungsherd. In demselben Zeitraum der Entzündung, d. h. in ihrem Frühstadium, entwickeln die Endothelzellen der, an der Peripherie des nekrotischen Herdes verlaufenden, Capillaren, ganz abgesehen davon, in welcher Zone sich dieser Herd befindet, noch eine andere höchst beachtenswerte biologische Besonderheit: Sie offenbaren die Fähigkeit, Fibroblasten mit charakteristischen für diese ovalen und länglich ovalen blassen Kernen, welche 1—2, allerdings nicht immer gut ausgeprägtem Nucleoli enthalten, und mit lanzenförmigen Protoplasmafortsätzen zu bilden. Am 2.—4. Tage bilden diese Zellen schon eine deutliche Fibroblastenzone, die unmittelbar von außen der Zone der zerfallenden pseudoeosinophilen Leukocyten anliegt. Die Form des von mir schon beschriebenen äußerst charakteristischen Kerns der Fibroblasten kann sehr verschieden sein, zuweilen ist er rund oder oval oder länglich oval, das Protoplasma mit seinen gezackten Umrissen ist häufig stark basophil.

Die Unregelmäßigkeit der Lokalisation und die Mannigfaltigkeit ihrer Formen ist zum 7. Tage schon nicht so stark ausgeprägt, die Fibroblasten nehmen fast ausschließlich eine länglich ovale Form an, liegen reihenweise der Fläche des Fremdkörpers entlang und bilden somit die Grundsubstanz für die Bindegewebskapsel. An den folgenden Tagen

wächst die Zahl der Fibroblasten an, sie liegen dichter beieinander, die Kerne werden länglicher, das Chromatin verdichtet sich und wird durch Azur stark gefärbt, das Protoplasma ist kaum in Form von unbedeutenden zugespitzten Fortsätzen an den Polen des Kerns zu sehen, auch kollagene Fasern können nachgewiesen werden, bis endlich am 16. Tage der Fremdkörper von einer deutlich ausgeprägten Bindegewebskapsel umgeben ist, in der einstweilen die Fibroblasten vorherrschen, zum 52. Tage ist diese Kapsel schon auf Kosten der Zunahme von Kollagenfasern sehr derb, während die Anzahl der Fibroblasten unbedeutend ist.

Wenn ich von der Entwicklung der Fibroblasten aus den Endothelzellen spreche, leugne ich natürlich durchaus nicht die Möglichkeit einer gleichzeitigen Entstehung derselben durch die Vermehrung der schon vorhandenen Fibroblasten, die sich im Gewebe der Nebenniere noch vor der Einführung des Celloidinistifts befanden, doch schreibe ich immerhin die herrschende Rolle in diesem Prozeß den Endothelzellen zu. Ja noch mehr, ich nehme an, daß die Mehrzahl der Fibroblasten, die am Bau der Kapsel beteiligt sind, ihre Entstehung nicht der weiteren Vermehrung der aus dem Endothel schon differenzierten Fibroblasten verdankt, sondern daß immer neue Endothelzellen zu Fibroblasten werden. Für diese Annahme spricht die große Anzahl der mobilisierten Endothelzellen, die große Menge der Übergangsformen und das Fehlen von Mitosen in den schon vollständig entwickelten Fibroblasten in allen untersuchten Präparaten.

Diese Fähigkeit der Endothelzellen der Capillaren, in der Nebenniere sich zu Fibroblasten zu entwickeln, ist schon im Laboratorium von *Lubarsch* von *Paunz* bei seinen Untersuchungen an der Nebenniere des Menschen beobachtet worden. Meine experimentellen Untersuchungen bestätigen somit die von diesem Untersucher erhobenen Befunde. Auch bestätigen meine Untersuchungen die Angaben von *Chlopin*, der bei der Kultivierung in vitro des Milzgewebes eines Axolotles den Übergang der retikulären Zellen dieses Organs in Fibroblasten nachweisen konnte. *Babkina* läßt ebenfalls die Möglichkeit zu, daß die retikulären Zellen der Lymphknoten, der Milz und des Knochenmarks sich umwandeln können.

Bei all diesen Versuchen wurde gleichzeitig mit der linken Nebenniere auch die rechte untersucht, und nur in einem Fall vom 7. Tage entdeckte ich rechts intravascular einen Megakaryocyten. Da aber sonst keine myeloiden Elemente zu finden waren, auch keinerlei Veränderungen am Endothel vorlagen, in der linken Nebenniere jedoch Megakaryocyten nachweisbar waren, muß angenommen werden, daß dieser einzige Megakaryocyt zufällig aus der linken Nebenniere in die rechte durch den Blutstrom hineingetragen worden ist. In all den

übrigen Versuchen waren an der rechten Nebenniere keinerlei beachtenswerte Veränderungen festzustellen, auch das periphere Blut wies in 8 Versuchen keine Anomalien auf.

Somit baut sich der ganze Prozeß der aseptischen Entzündung, die durch Einführung eines Celloidinstifts in das Gewebe der Nebenniere hervorgerufen wird, fast ausschließlich auf der Mobilisierung der aktivierten Endothelzellen der Capillaren — auf den Zellen des retikulo-endothelialen Apparats dieses Organs auf. Diese Zellen, sich in Makrophagen verwandelnd, räumen mit dem toten Material auf, sich in Fibroblasten verwandelnd, bilden sie die Bindegewebskapsel, die den Fremdkörper vom gesunden Gewebe der Nebenniere isoliert. Diese Zellen, bei ihrer Isolierung, können „lymphocytenähnliche“ Zellen bilden, die augenscheinlich die Fähigkeit besitzen, sich zu Plasmazellen zu entwickeln, und gerade diese Zellen und nicht etwa irgendwelche andere sind die eigentlichen Mutterzellen des myeloiden Gewebes, da diese Zellen sich in jene Häemocytoblasten verwandeln, die als Stammzellen der Myelopoese gelten.

#### *Zusammenfassung.*

Die Versuche der 1. Gruppe, bei denen den Kaninchen Pyrogallol, eine Mischung von Toluilendiamin + Pyrocin oder Cholesterin eingeführt wurden, ergaben eine myeloide Reaktion im gesamten blutbildenden Apparat; diese Reaktion konnte auch an der Nebenniere beobachtet werden. In der Nebenniere entwickeln sich alle Bestandteile des myeloiden Gewebes: pseudoeosinophile Leukocyten, eosinophile Promyeloocyten, Myeloocyten, Metamyeloocyten; die Zellen der hämoglobinhaltigen Gruppe: die basophilen, polychromatophilen Erythroblasten, die Normoblasten, Megakaryocyten und endlich die Zelle, die die Mutterzelle aller Elemente des myeloiden Gewebes darstellt, die Zelle, die *Ferrata* Häemocytoblast nennt, und die ihren morphologischen Eigenschaften nach sich in keiner Weise vom „indifferenten, allgegenwärtigen, großen Lymphocyten“ *Maximows* oder dem Lymphoidocyten *Pappenheims* unterscheidet. All diese beschriebenen myeloiden Zellen weisen mannigfaltige Übergangsformen auf und liegen vorzugsweise intravascular, besonders in den erweiterten Capillaren der Z. fasciculata und der Z. reticularis, wobei sie sich auch intracapillär vermehren, wovon die zahlreichen zur Beobachtung kommenden Mitosen Zeugnis ablegen.

Somit stellen diese Versuche die Nebenniere in die Reihe der Organe, die im erwachsenen Organismus sich unter pathologischen Verhältnissen an der extramedullären Blutbildung beteiligen können und das Bild einer vollständigen Hämatopoese liefern, indem sie alle Zellen des myeloiden Gewebes bilden. Doch obwohl all diese Versuche der Nebenniere einen bestimmten Platz in der Reihe der blutbildenden Organe sicherten,

konnte auf die Frage, welchen Ursprungs die dort vorgefundenen myeloiden Zellen sind, keine bestimmte Antwort gegeben werden. Verdanken diese Zellen ihr Erscheinen in der Nebenniere einer Metastase, oder sind sie autochthon an Ort und Stelle entstanden? Da die Untersuchungen am blutbildenden Apparat bewiesen haben, daß eine starke Hämatopoese in allen Organen nach Einführung von Pyrogallol und Cholesterin einsetzt, so konnte man natürlich, trotz negativer Befunde im peripheren Blut, d. h. trotz Fehlen von myeloiden Zellen in demselben, an eine Metastase denken. Doch da bei den Untersuchungen der Nebenniere auch Veränderungen an den endothelialen Zellen festgestellt wurden, die auf ihre Differenzierung zu Hämocytoblasten hinwiesen, konnte der genetische Zusammenhang der vorhandenen myeloiden Zellen mit dem Endothel nicht rundweg abgestritten werden. Jedoch entwertete die Annahme einer Metastase bis zu einem gewissen Grade die Hypothese von der aktiven Beteiligung irgendwelcher lokaler Elemente, und zwar der adventitiellen Zellen und der, ihren biologischen Eigenschaften nach, ihnen gleichartigen Zellen des retikulo-endothelialen Systems, den Endothelzellen. Daher galt es bei den folgenden Versuchen, die Möglichkeit einer Metastase mit Sicherheit auszuschließen. Zu diesem Zweck wurde bei 15 Kaninchen eine aseptische Entzündung durch Einführung eines Celloidinstifts in die linke Nebenniere hervorgerufen, was die Entwicklung von pseudoeosinophilen Promyelocyten, Myelocyten, Metamyelocyten, Megakaryocyten und Hämocytoblasten zur Folge hatte, die dabei weder in der rechten Nebenniere noch im peripheren Blut nachgewiesen werden konnten. Diese Tatsache veranlaßt uns, ausschließlich den lokalen Charakter der Entstehung dieser Gebilde anzunehmen und die Annahme ihres „metastatischen“ Ursprungs zurückzuweisen. Fällt aber die Möglichkeit einer „Metastase“ weg, so kann auch nicht von einer extravasculären Entstehung dieser Zellen die Rede sein, da alle myeloiden Zellen, besonders in den Frühstadien der myeloiden Reaktion, sich ausschließlich intravasculär nachweisen lassen; a priori mußte daher auch die Zelle, die als Mutterzelle für alle Elemente des myeloiden Gewebes gelten konnte, ebenfalls innerhalb der Capillaren gesucht werden, und diesen Anforderungen entspricht, wie ich schon gesagt habe, einzig und allein die Endothelzelle; tatsächlich erscheinen diese Zellen schon 6—14 Stunden nach der Operation aktiviert und im Stadium der Vermehrung. Diese Zellen, indem sie den beschriebenen morphologischen Umbau durchmachen, werden zu typischen Hämocytoblasten, die, sich weiter differenzierend, zu myeloiden Zellen werden.

Somit können die Versuche mit der Einführung eines Fremdkörpers als durchaus wesentliche Ergänzung der Versuche der I. Gruppe gelten, da sie einiges Licht auf eine der Kardinalfragen der allgemeinen Häma-

tologie werfen — über den Ursprung der myeloiden Zellen in einem Organ, welches unter normalen Verhältnissen im erwachsenen Organismus keine blutbildenden Funktionen ausübt. Die Ergebnisse meiner Versuche geben mir nicht nur die Möglichkeit, sondern zwingen mich geradezu, *den Ursprung des myeloiden Gewebes von den Endothelzellen, d. h. von den Zellen des retikulo-endothelialen Systems abzuleiten*. Das Interesse und die Bedeutung meiner Versuche liegt selbstverständlich nicht darin, daß als Mutterzelle das Capillarendothel erscheint; diese Zelle hat schon seit langem die Aufmerksamkeit der Hämatologen auf sich gelenkt und ist von ihnen als Stammzelle anerkannt worden; ich erinnere nur an die Arbeiten von *M. B. Schmidt, Schridde, Lobenhoffer*, die alle Anhänger vom endothelialen Ursprung der myeloiden Zellen in der Leber sind. Meine Versuche erwecken vielmehr Interesse deshalb, weil in der Nebenniere die Urzelle zum retikulo-endothelialen System gehört, d. h. zum System, dessen Zellen indifferent sind, den embryonalen nahe stehen und vielvermögend ihren Eigenschaften nach sind, zu jenem System, zu dem auch die *Kupferschen* Zellen der Leber gehören, die so leicht zu einer myeloiden lokalen Metaplasie anzuregen sind. Ist es doch, wie die Versuche von *Malyschew* aus meinem Laboratorium beweisen, gelungen, nach Punktion der Leber mit einer glühenden Nadel, Herde myeloiden Gewebes entstehen zu lassen. Endlich verweise ich noch auf die von verschiedenen Forschern mehrfach, sowohl beim Menschen wie auch im Tierversuch, beschriebenen Herde myeloiden Gewebes unter dem Epithel des Nierenbeckens im lockeren Bindegewebe der Niere.

Ich will keine Literatur in dieser Frage anführen, möchte aber nur auf eine Arbeit von *M. Mandelstamm* aufmerksam machen, der die Niere eines an experimenteller Tuberkulose verendeten Meerschweinchens untersuchte und unter dem Epithel des Nierenbeckens im Bindegewebe Myelocyten und Erythroblasten fand. Die von mir durchgesehenen Serienschnitte lassen nicht den geringsten Zweifel zu, daß bei der Entstehung dieser Zellen die adventitialen Zellen teilnehmen. Die experimentellen Untersuchungen von *Herzog* lassen keinen Zweifel übrig, daß ein genetischer Zusammenhang zwischen den adventitiellen Zellen und den Granulocyten besteht.

Somit gewinnen meine Versuche Interesse auch in rein grundsätzlicher Beziehung im Sinne einer Beurteilung der Rolle, die das retikulo-endotheliale System im Organismus bei der extramedullären Blutbildung spielt. Es scheint mir, daß man nicht Anhänger bloß der adventitiellen oder bloß der endothelialen Zelle sein kann, die Beobachtungen zwingen uns, nur von den Zellen des retikulo-endothelialen Systems überhaupt, den Histiocyten *Aschoffs* zu sprechen.

Dieselbe Rolle in den Prozessen der Myelo- und Erythropoese spielt diese Zelle auch bei den Kaltblütern. Die von *Chlopin* in der Petersburger Gesellschaft





Über solche Erscheinungen berichten *Gierke, Kopf, Mieremet, Herzenberg* und *Dieckmann*. Es liegt keine Notwendigkeit vor, diese Befunde in genetischer Beziehung mit der embryonalen Periode zu verbinden; wie jetzt erwiesen, können diese myeloiden Herde auch im erwachsenen Organismus entstehen und zeugen von einer abgeschlossenen oder noch fortbestehenden extramedullären Blutbildung unter dem Einfluß dieser oder jener Einwirkung, durch welche die vielvermögende endotheliale Zelle der Nebenniere aktiviert wird.

#### Literaturverzeichnis.

- Anitschkow, N.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1913. — *Anitschkow, N.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 16. — *Aschoff, L.*, Vorträge über Pathologie. Das retikulo-endotheliale System. Jena 1925. — *Babkina, E.*, Die Veränderungen der blutbildenden Organe bei aseptischer Entzündung. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1910 (russisch). — *Chalatow, S.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1913. — *Damberg, S.*, Folia haematol. **16**. Arch. 1913. — *Dieckmann, H.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — *Friedstein, D.*, Folia haematol. **12**. 1911. — *Gierke*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1905, Festschrift f. Jul. Arnold. — *Herzenberg, Hel.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — *Herzog, S.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**. 1916. — *Hartwich*, Folia haematol. **12**. 1911. — *Kopf*, Über Knochenmarksgewebe in der Nebenniere. Inaug.-Diss. München 1913. — *Krylow, D.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — *Lobenhoffer*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **43**. 1908. — *Maximow, A.*, Arch. f. mikroskop. Anat. **97**. 1923. — *Maximow, A.*, Physiol. reviews **4**, Nr. 4. 1924. — *Mandelstamm, Max.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**. 1924. — *Mieremet*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1919, Nr. 15. — *Paunz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **242**. 1923. — *Schmidt, M. B.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **11**. 1892. — *Schridde, H.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1908, Nr. 21 und 1909, Nr. 10.