

(Aus dem Laboratorium für Pathologische Anatomie des Staatsinstitutes für medizinische Wissenschaften. — Vorstand: Prof. *Th. Ssyssojew*, Leningrad-St. Petersburg.)

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Adrenalin auf den hämopoetischen Apparat.

Von

Dr. Maximilian Mandelstamm,
II. Assistent.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. März 1926.)

Die Veränderungen des Blutbildes nach Adrenalin einspritzungen haben im Laufe der letzten Jahre zu einer großen Reihe von Untersuchungen Anlaß gegeben, so daß gegenwärtig über diese Frage eine recht beträchtliche Literatur vorliegt. Auf Grund derselben lassen sich die Veränderungen des Blutbildes folgendermaßen charakterisieren: unmittelbar nach der Einspritzung tritt im peripheren Blut eine vorübergehende Leukocytose auf, die sich aus 2 Anstiegen, gewissermaßen 2 Phasen, zusammensetzt, die sich in der ersten Periode vornämlich durch ein Überwiegen von Lymphocyten, in der zweiten durch ein Überwiegen von neutrophilen Leukocyten äußern (*Hittmair*). An dem Anstieg nehmen auch die Monozyten teil, die Eosinophilen scheinen keine wesentlichen Schwankungen in ihrer Zahl durchzumachen; was die Erythrocyten anbetrifft, so sind in dieser Hinsicht die Befunde nicht ganz eindeutig, nach *Platz* soll ihre Zahl ebenfalls zunehmen. Unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei Infektionskrankheiten, können die Veränderungen des Blutbildes auch einen ganz anderen Verlauf annehmen (*Hess*).

Der Mechanismus der Adrenalinleukocytose ist noch nicht befriedigend gelöst, und in dieser Hinsicht herrschen noch Meinungsverschiedenheiten. *Frey*, der wohl als erster auf diese Leukocytose aufmerksam machte, betrachtete nur die Lymphocytose als spezifisch und erklärte dieselbe durch ein Herauspressen der Lymphocyten aus den Milzgefäß en bei der Kontraktion der Milz. Seine Ansicht hat aber Widerspruch erweckt, und seine Versuche wurden von anderen Forschern nicht bestätigt. Zahlreiche klinische Untersuchungen¹⁾ haben ergeben, daß der Schwerpunkt nicht in der Lymphocytose allein liegt, sondern daß eine Leuko-

¹⁾ Ausführliche Literaturangaben bei *Hitmair*, *Kägi*, *Walterhöfer*.

cytose im allgemeinen vorliegt. *Nägeli* zählt die Adrenalinleukocytose zu den scheinbaren und führt sie auf eine Ausschwemmung von bereitliegenden reifen Zellen aus dem Orte ihrer Entstehung zurück. *Kägi*, *Shimizu*, nehmen an, daß bloß eine Umordnung der Blutzellen in den kontrahierten Gefäßen stattfindet. Demgegenüber wird von *Hess*, *Walterhöfer* u. a. eine mehr aktive Rolle den blutbereitenden Organen hingewiesen und ein direktes Angreifen des Adrenalins auf dieselben angenommen, so hat *Walterhöfer* in seinen Tierversuchen eine direkte Reizwirkung auf das Knochenmark beobachtet.

Die Frage, ob das Adrenalin eine direkte Wirkung auf die hämopoetischen Organe ausüben kann, und welcher Art die Veränderungen in diesen Organen sind, die unverzüglich nach der Adrenalininspritzung auftreten, bedarf einer weiteren Klärung. Die Antwort darauf kann wohl nur der Tierversuch geben. Allerdings können die Befunde nicht direkt auf die klinischen Beobachtungen übertragen werden, da die Bedingungen im Tierversuch andere sind, trotzdem aber kann manche grundsätzliche Frage geklärt werden. Eine experimentelle Untersuchung in dieser Richtung schien deshalb von Zweckmäßigkeit, und ich führte dieselbe auf Vorschlag von Prof. *Ssyssowew* aus.

Bei dieser Untersuchung mußte folgender Umstand in Betracht gezogen werden: Da das Adrenalin ein giftiger Stoff ist, so könnten die Veränderungen des Blutbildes gewissermaßen als Ausdruck eines Abwehrvorganges angesehen werden (*Loeper* et *Grouzon*). Deshalb dürfte ein gewisser Zusammenhang bestehen zwischen den Vorgängen im hämopoetischen System und denjenigen, die sich im retikulo-endothelialen Apparat abspielen, da dem letzteren bei den Abwehrvorgängen ja eine große Rolle zukommt. Dabei wäre speziell der Umstand zu klären, ob eine heterotope Blutbildung im gegebenen Falle möglich sei. Aus diesem Grunde wurden unsere Untersuchungen nicht nur auf die eigentlichen Blutbildungsstätten beschränkt, sondern auch auf andere Organe ausgedehnt, die sich an den Abwehrvorgängen beteiligen können und deren retikulo-endothiale Bestandteile im Sinne einer Blutbildung eine Rolle spielen dürften.

Es wurden 2 Reihen von Versuchen ausgeführt, wobei das Adrenalin in allen Fällen intravenös in die Ohrvene dem Kaninchen eingespritzt wurde. Vorerst wurde der Ablauf einer einmaligen Injektionswirkung in verschiedenen Zeitintervallen (7, 15, 30, 75 Min., 4, 24 Stunden) untersucht, um den Charakter der Veränderungen zu verfolgen. Weiterhin wurden Dauerversuche von verschiedener Zeitdauer ausgeführt, wobei die Injektionen jeden Übertag vorgenommen wurden (2-, 8-, 12-, 30 mal). Im ganzen wurden zu den Versuchen 15 Kaninchen verwandt (Gewicht 1500—2000 g). Als Präparat dienten Adrenalintabletten (*Parke* and *Davis*); in einigen Versuchen Adrenalin hydrochloric. (derselben Fabrik). Vor dem Versuch wurden die Tabletten in destilliertem Wasser gelöst und die erhaltene Lösung mit physiologischer Kochsalzlösung weiter verdünnt derart, daß die nun erhaltene Lösung in 1 ccm 3 Tropfen der Stammlösung 1 : 1000 ent-

hielt. Von dieser Lösung wurde in den ersten Versuchen 0,5 ccm injiziert; bei den Versuchen der 2. Reihe wurde mit 0,3 ccm begonnen und die Dosis allmählich bis zu 0,6 ccm gesteigert. Adrenalin hydrochlor. (1 : 1000) wurde zum Vergleich, hauptsächlich in einigen Fällen der 2. Reihe in Dosen 0,3—0,7 ccm angewandt. In 2 Fällen wurde eine starke Dosis benutzt (1,0 ccm der Tablettenlösung), wobei die betreffenden Tiere nach 7 bzw. 12 Stunden verendeten. In einem Falle ging das Tier 10 Min. nach der Einspritzung einer sonst tolerablen Dosis von 0,4 Sol. adrenal. hydrochlor. unter heftigen klonischen Krämpfen ein. Fast in allen Fällen wurde eine deutliche Reaktion beobachtet, die sich in leichtem Zittern und beschleunigter Atmung äußerte.

Um die Versuchsergebnisse übersichtlicher darzustellen, soll jedes Organ für sich beschrieben werden.

Ergebnisse.

Knochenmark.

Der Einfluß des Adrenalin auf das Knochenmark wurde recht lange zurück von *Loeper et Grouzon* untersucht, die ihre Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen ausführten. Sie fanden

das Knochenmark 3 Tage nach der Injektion rot gefärbt und stellten eine sehr große Anzahl von neutrophilen Myelocyten fest, dabei fand eine Abnahme der ungranulierten Gebilde statt, während die anderen Zellarten wenig verändert erschienen. Bei wiederholten Einspritzungen konnte außer einer großen Anzahl von Myelocyten auch eine bedeutende Zunahme der Eosinophilenzahl und der Zahl der ungranulierten kleinen Mononucleären vom Typus der Plasmazellen oder Lymphocyten festgestellt werden. *Walterhöfer* spritzte 2 mal täglich Adrenalin (0,1 mg)

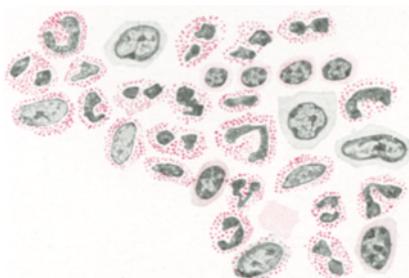


Abb. 1. Zeiss, Oc. 3, Obj. Homog.-Immers. $\frac{1}{12}$. Färbung Azur-Eosin. Knochenmark 30 Min. nach der Injektion. Zahlreiche reife Leukozyten und Metamyelocyten.

Meerschweinchen unter die Haut und beobachtete nach 28 Injektionen im Knochenmark ein Größerwerden der Myelocytenzahl. *Schoen* und *Berchthold* beobachteten nach Adrenalin einspritzungen im venösen Blut, das aus der Tibia abfloß, ein Ansteigen der Zahl von jugendlichen Leukocytenformen.

In unseren Versuchen wurde das Femurmark untersucht; dabei ergab sich folgendes: Schon 7 Min. nach der Einspritzung bietet das Knochenmark das Bild einer äußerst aktiven Tätigkeit, wobei das myeloide Gewebe an Ausdehnung bedeutend das Fettgewebe übertrifft. In den ersten Zeitperioden läßt sich ein ausgeprägtes Überwiegen der Myelocyten und Metamyelocyten feststellen. Im Laufe der ersten halben Stunde wird die Zahl der Metamyelocyten bedeutender als die der Myelocyten und es treten immer mehr reife pseudoeosinophile Leukozyten auf (Abb. 1). Nach $1\frac{1}{4}$ Stunden ist die Zahl der letzteren sehr groß und sie stellen die zahlreichsten Zellformen dar. Während dieser Zeit läßt sich eine merkliche Zunahme an Zahl der Zellen der erythroblastischen Reihe nicht feststellen. Die Megakaryocyten sind zum Teil pyknotisch; in manchen von ihnen wieder findet man Mitosen. Im 4ständigen Versuch ist die Zahl der ausgebildeten Leukozyten schon geringer, etwas zahlreicher als früher erscheinen die erythroblastischen Zellen, vergrößert ist die Anzahl der Megakaryocyten. 24 Stunden nach der Einspritzung sind noch immer sehr zahlreiche reife Leukozyten und Metamyelocyten anzutreffen. Auch findet man zu dieser Zeit in etwas größerer

Anzahl Eosinophile und deren Entwicklungsstufen; die Zahl der Megakaryocyten ist ebenfalls vergrößert, dagegen nicht diejenige der Erythro- und Normoblasten. Man stößt auf viele Mutterzellen-Hämacytoblasten. — Was die Retikulumzellen betrifft, so verändern sie sich verhältnismäßig wenig: hin und wieder erscheinen sie mäßig vergrößert und enthalten zuweilen in geringer Menge ein durch Azur sich grün färbendes Pigment.

Bei wiederholten Einspritzungen sind die Veränderungen im Knochenmark verhältnismäßig gering. Dasselbe erscheint zwar ziemlich reich an Zellen, aber die Befunde sind nicht derart, daß man mit Sicherheit von einem dauernden Zellumbau sprechen könnte. Die Zahl der reifen Leukocyten ist Schwankungen unterworfen. Im allgemeinen scheinen bei Dauerversuchen bei kürzerer Dauer mehr die Myelocyten und ihre Abkömmlinge an Zahl zu gewinnen, um später von den Erythroblasten überholt zu werden. In allen Fällen wurden pyknotische Megakaryocyten angetroffen. Im Versuche von 2monatiger Dauer (30 Injektionen) wurden recht zahlreiche Mutterzellen und Mitosen in denselben gefunden.

Lymphknoten.

Loeper et Grouzon geben an, daß in ihren Versuchen die Zahl der Zellen in den Lymphknoten anscheinend zunahm. *Grimm, Walterhöfer u. a.* schreiben dem lymphatischen Apparat eine aktive Beteiligung an der Adrenalinleukocytose zu im Sinne einer Ausschwemmung reifer Zellen.

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf das Pankreas Aselli. Es erwies sich, daß die Zellenzusammensetzung sehr charakteristischen Veränderungen unterworfen wird, wobei die stärksten von ihnen sehr früh einsetzen: 7 Min. nach der Injektion ist das normale Verhältnis zwischen den Retikuloendothelien und den Lymphocyten vollständig verändert. Die ersten erlangen eine ganz außergewöhnliche Ausbildung und erscheinen in hohem Maße hypertrophiert. Diese Hypertrophie ist so stark, daß es zuweilen, wie z. B. in den Marksträngen, zur Bildung von Riesenzellen kommt, die auf dem Wege eines Zusammenfließens mehrerer Zellen entstanden sind. Man stößt dabei auf Stellen, wo beinahe das ganze Gesichtsfeld von den hypertrophierten und vermehrten retikulären Zellen ausgefüllt wird. Dank dieser Hypertrophie erscheinen auch die Follikel verändert und die Lymphocyten liegen stellenweise recht spärlich. Gleichzeitig ist die Zahl der letzteren bedeutend geringer als normal, was besonders in der Marksicht auffällt. Von den Lymphocyten werden fast ausschließlich die kleinen angetroffen; was die großen anbetrifft, so liegen sie zerstreut in der Mark- und Rindenschicht. Sie besitzen ein stark basophiles Protoplasma und haben einen großen ovalen oder runden Kern, der hell erscheint und in dem ein feines Gerüst mit 1—2 größeren Nucleolen unterschieden werden können. Diese Zellen könnte man mit den Hämocytoblasten *Ferratas* vergleichen. Äußerst bemerkenswert erscheint das Verhalten der Lymphocyten den Gefäßen (Capillaren und Venen) gegenüber. Dieselben sind in den meisten Fällen buchstäblich vollgepfropft mit ihnen, dabei handelt es sich um eine deutlich ausgeprägte örtliche Einwanderung seitens der Lymphocyten. Die Endothelzellen in den Capillaren sind vergrößert und abgerundet; sie besitzen einen ovalen, länglichen oder abgerundeten Kern, der sich blaß färbt; das Protoplasma dagegen färbt sich basophil und stellt einen schmalen Saum dar, der den Kern umgrenzt. Stellenweise lösen sich solche Zellen auch von der Gefäßwand ab. — Infolge der Hypertrophie der Retikulumzellen in der Marksicht treten die Lymphsinus sehr undeutlich hervor, in ihrem Lumen werden zahlreiche Lymphocyten angetroffen. In der Mark- und Rindenschicht liegen zerstreut zahlreiche pseudoeosinophile Leukocyten, deren Kerne zum Teil zerfallen.

15 Min. nach der Injektion ändert sich das Bild insofern, daß die retikulären Zellen in der Rindenschicht weniger stark hervortreten. In den Follikeln treten große Lymphocyten auf, die sehr eng beieinander liegen und zahlreiche Mitosen aufweisen. Zahlreiche Mitosen finden auch an dem Rande der Lymphknötchen in den kleinen Lymphocyten statt. Gleichzeitig unterliegt ein Teil der letzteren dem Untergang, der sich in Pyknose und Karyochisis der Kerne äußert. Die Retikulumzellen enthalten Schollen und Körner, die von degenerierten Zellen herrühren.

Im weiteren Verlauf geht ihre Hypertrophie noch mehr zurück, so daß im 75. Min.-Stadium diese Erscheinung sich fast ausschließlich auf die Markschicht beschränkt und an Maß und Ausdehnung bedeutend geringer ist. In den Follikeln dagegen sind die Mitosen bei weitem zahlreicher. Auch nimmt die Hypertrophie der Endothelzellen fortwährend zu, so daß ihre Loslösung in größerem Umfange stattfindet. Die Zahl der hämocytoblastenähnlichen Zellen nimmt zu und dieselben verteilen sich hauptsächlich in der Markschicht, wobei sie zumeist zwischen den Sinus liegen, zuweilen aber auch in deren Lumen vorkommen.

In den nächsten Stunden dauert das Zurücktreten der Hypertrophie der Retikulumzellen fort, geschieht aber langsam, so daß sie noch nach 24 Stunden bedeutend vergrößert erscheinen. Zu gleicher Zeit nehmen sie in großer Menge Überbleibsel zerfallener Zellen auf. Die Follikel setzen sich während dieses Zeitraums aus zahlreichen kleinen Lymphocyten zusammen. In den ersten Stunden trifft man unter ihnen viele Mitosen, zugleich aber gehen auch viele Zellen unter. Zu dieser Zeit enthalten die Follikel auch verhältnismäßig viel große Lymphocyten, die mehr zentral verteilt sind und in denen auch viele Mitosen angetroffen werden. Nach 24 Stunden sind aber die Mitosen selten; es sind fast ausschließlich kleine Lymphocyten vorhanden, und zerfallende Exemplare unter ihnen fehlen. Die Einwanderung der Lymphocyten in die Gefäße läßt sich auch nach 24 Stunden nachweisen. Die Zahl der pseudoeosinophilen Leukozyten geht in den ersten Stunden herab. Im 24 Stundenversuch war ihre Zahl recht groß, dabei verteilten sie sich vorwiegend um eine örtliche Nekrose herum, aber waren auch in anderen Stellen wie in den Blutgefäßen, so auch frei im Gewebe liegend, anzutreffen. Die Veränderungen an den Capillaren gestalten sich in dieser Periode folgendermaßen: Die Endothelzellen sind stark vergrößert, wuchern und liegen stellenweise in 2 und 3 Schichten. Den Capillaren entlang liegen die schon erwähnten hämocytoblastenähnlichen Zellen in großer Anzahl, sehr oft in 2 Reihen, wobei sie gewissermaßen die Gefäße umsäumen. Man gewinnt den Eindruck, daß diese Zellen örtlich entstanden seien, und zwar den gewucherten Endothelzellen entstammen könnten. Auch in den Follikeln werden diese Zellen angetroffen, aber in sehr spärlicher Anzahl. In den Lymphsinus werden zahlreiche freiliegende abgestoßene Retikulo-Endothelien vorgefunden.

Bei wiederholten Einspritzungen kommt es vorerst (nach 2 Einspritzungen) wieder zu einer vorübergehenden Verstärkung der Reaktion der Retikulumzellen und zu einem partiellen Verschwinden von Lymphocyten. In den Lymphocyten treten zahlreiche Mitosen auf. Die Wucherungerscheinungen an den Capillaren sind geringer, als nach einer einmaligen Einspritzung, dagegen findet in den Lymphsinus eine bedeutendere Abstoßung der Wandzellen statt, wobei die freiliegenden Zellen in geringer Menge eine pigmentartige Körnelung aufweisen. Im Verlaufe von weiteren Einspritzungen reagieren im allgemeinen die retikulo-endothelialen Gebilde stärker als die rein lymphoiden. Abgesehen von einer mäßigen Immigration in die Blutgefäße, ist der Befund an den letzteren derart, daß man von ausgesprochenen Änderungen derselben nicht sprechen kann: es kommt weder

zu einer Hypo- noch zu einer Hyperplasie dieser Zellen, wenigstens in bezug auf die Follikel. Mitosen in den Lymphocyten werden in wechselnder Anzahl angetroffen, jedoch ist diese Anzahl niemals groß. In geringer Anzahl trifft man Lymphocyten mit degenerativen Kernerscheinungen. In den Follikeln überwiegen an Zahl die kleinen Lymphocyten. Was die retikulo-endothelialen Bestandteile betrifft, so bleibt die Vergrößerung der Retikulumzellen bestehen, wenn auch in einem sehr viel geringeren Maße als in den Frühstadien, dagegen aber kommt es zu starken Veränderungen an den Endothelzellen der Lymphsinusse. Die Sinus erleiden eine bedeutende Erweiterung, und ihr Endothel ist stark vergrößert und löst sich in großen Mengen von der Wand ab. Die Zellen enthalten in wechselnder Menge Eisenpigment. — Das Endothel der Blutgefäße ist mäßig vergrößert, aber Wucherungsscheinungen an ihm treten nicht mehr auf. Zellen vom Hämocytoblastentypus, die in den Frühstadien (z. B. 24 Stunden) in recht beträchtlicher Anzahl vorhanden waren, kommen immer seltener vor und werden nur vereinzelt angetroffen. Pseudoeosinophile Leukocyten treten auf in wechselnden Mengen, vornehmlich in den Sinus und Gefäßen. Sehr selten, besonders in den Spätstadien werden ganz vereinzelte Plasmazellen angetroffen.

Milz.

Loeper und *Grouzon* fanden in ihren Versuchen ein deutliches Hervortreten der Malpighischen Follikel; in der roten Pulpa sehr zahlreiche Makrophagen und mononucleäre neutrophile Elemente, die sie als Zeichen einer myeloiden Metaplasie ansehen. Die Makrophagen enthielten in großer Menge eisenhaltiges Pigment und Leukocytentrümmer. Bei wiederholten Einspritzungen trat eine Hyperplasie der Follikel auf, und die Reaktion der Makrophagen trat noch stärker hervor. In den Versuchen von *Frey* blieb die Lymphocytose nach Adrenalin aus, wenn kurz vorher die Milz herausgenommen wurde, weshalb die Milz die Hauptrolle im Zustandekommen derselben spielen soll.

In unseren Versuchen gestaltete sich der Befund folgendermaßen: In den ersten Minuten nach der Einspritzung (7 Min.) erscheinen die venösen Sinusse kollabiert, wodurch die Grenze zwischen dem weißen und dem roten Pulpa nicht scharf genug hervortritt. Die Follikel setzen sich vornehmlich aus großen Lymphocyten zusammen, unter denen hin und wieder Mitosen vorkommen. Die Größe der Follikel ist durchschnittlich normal, jedoch gehen dieselben kontinuierlich in die rote Pulpa über, da eine Abwanderung der Lymphocyten in dasselbe stattfindet. Im roten Pulpa läßt sich das Zwischengewebe von den Sinus schwer auseinanderhalten, da beide in großer Anzahl Lymphocyten, Erythrocyten und pseudoeosinophile Leukocyten enthalten. Letztere Leukocyten und teilweise auch die extravasulär gelegenen Erythrocyten gehen hier in großen Mengen unter. Die Retikulumzellen, besonders im roten Pulpa, sind stark vergrößert und phagocytieren die nekrotischen Zellen. Die Endothelzellen der Sinus sind abgerundet, bedeutend vergrößert und lösen sich stellenweise von der Wand ab. Das Endothel der Venen ist ebenfalls abgerundet und vergrößert. Es findet eine mäßig ausgesprochene Einwanderung der Lymphocyten in die Venen statt.

Im Laufe der nächsten Minuten werden die Sinus allmählich weiter und weiter und erscheinen nach 30 Min. schon als gedehnt und mit Blut überfüllt. Gleichzeitig schreitet die Vergrößerung der Retikulumzellen immer fort, so daß die großen Zellen mit blassen Kernen eng beieinander liegen und in der roten Pulpa durch Ineinandergehen kontinuierliche Felder bilden. An solchen Stellen fehlen die Lymphocyten fast gänzlich. Dank einer solchen starken Wucherung der Retikulumzellen, verlieren die Follikel immer mehr ihre Umrisse; dabei werden die Lymphocyten teilweise auseinandergedrängt, teilweise wandern sie in großen Mengen in die rote Pulpa ab, so daß der Follikel im allgemeinen verkleinert er-

scheint, mitunter in recht bedeutendem Maße. Letzteres läßt sich besonders im 75-Min.-Stadium feststellen, wo zahlreiche verkleinerte und verschwindende Follikel angetroffen werden. — Dabei üben die Retikulumzellen während der ganzen Zeit eine lebhafte Phagocytose aus, wozu ihnen durch fortwährenden Untergang der Leukocyten und Erythrocyten reichlich Gelegenheit geboten wird. Was die lymphoiden Elemente anbelangt, so ist die ganze Zeit die Zahl der großen Lymphocyten bedeutender als die der kleinen. Letztere nehmen nur vorübergehend zwischen 15 und 30 Minuten an der Zahl zu; hin und wieder stößt man auf Exemplare unter ihnen, deren Kern pyknotisiert ist oder zerfällt. Da in den noch erhaltenen Follikeln die Zahl der großen Lymphocyten noch recht beträchtlich ist, dürfte man ihre Neuentstehung aus den retikulären Zellen annehmen, die im Zentrum des Follikels wuchern; dieselben erscheinen basophil, haben einen blassen großen Kern und beteiligen sich nicht an der Phagocytose.

Das Endothel der Sinus vergrößert sich während der 1. Stunde beträchtlich und löst sich stellenweise von der Wand ab. Als weitere Befunde in dieser Periode erscheinen in der roten Pulpa Plasmazellen und Myelocyten. Erstere treten in geringer Anzahl zwischen 15 und 30 Min., verschwinden aber darauf wieder. Dagegen werden die vorerst ganz vereinzelten Myelocyten immer zahlreicher und im 75-Min.-Stadium liegen sie in kleinen Häufchen außerhalb der Sinus in unmittelbarer Nachbarschaft von abgerundeten basophilen Reticulumzellen mit rundem Kern. Es dürfte sich wohl um ihre autochthone Entstehung aus den letzteren handeln. — Außer diesen Zellen findet man in den frühesten Zeitperioden zerstreute Zellen vom Aussehen der Hämocytoblasten, die vereinzelt in der weißen und zum Teil auch in der roten Pulpa liegen; im weiteren Verlauf wird die Zahl dieser Zellen geringer. Der beschriebene Zustand ändert sich sehr langsam, und noch nach 4 Stunden sind die retikulären Zellen bedeutend vergrößert und enthalten viele phagocytierte Einschlüsse; die Follikel erscheinen noch verkleinert, in ihnen treten zu dieser Zeit viele kleine Lymphocyten auf, die teilweise in die rote Pulpa abwandern, manche von ihnen verfallen der Nekrobiose. — Auch im Laufe der weiteren Stunden ändert sich das Bild nur langsam, so daß auch nach 24 Stunden noch immer stark vergrößerte Retikulumzellen vorhanden sind, die teilweise eisenhaltiges Pigment enthalten. In den Follikeln liegen sie im Zentrum oder an der Peripherie und drängen die kleinen Lymphocyten auseinander. In der roten Pulpa fließen diese Zellen stellenweise ineinander. Die Sinus sind erweitert. Die Vermehrung der Lymphocyten geht offenbar langsam vor sich, da die Zahl der Mitosen nicht groß ist und ein Teil der Lymphocyten der Nekrobiose verfällt. In der roten Pulpa sind noch immer zahlreiche pseudoeosinophile Leukocyten vorhanden, jetzt aber ohne Zeichen des Zerfalls.

Eine wiederholte Einspritzung verstärkt wieder die Wucherung der retikulären Zellen und führt zu weiterer Dehnung der schon erweiterten Sinus. Die vergrößerten Endothelzellen der letzteren lösen sich in größeren Mengen von der Wand ab und beteiligen sich an der Phagocytose. In den Follikeln nimmt die Zahl der kleinen Lymphocyten zu. — Bei wiederholten Einspritzungen nimmt die Hypertrophie der Retikulumzellen allmählich ab, so daß sie nur stellenweise vereinzelt hervortreten, dabei enthalten sie in wechselnden Mengen eisenhaltiges Pigment. Dagegen kommt es nun zu einer Hyperplasie der Follikel, die sich vornehmlich aus kleinen Lymphocyten zusammensetzen, einen bedeutenden Umfang erreichen und sich sehr scharf von der roten Pulpa abheben. Gleichzeitig kommt es zu einer starken Dehnung der venösen Sinus, wobei ihr Endothel sich von der Wand löst. Die Zahl der Pseudoeosinophilen ist sehr gering.

Schließlich aber kommt es, trotz fortgesetzter Einspritzungen, zu einem Geringerwerden dieser Erscheinungen, so daß nach 30 Injektionen (jeden Übertag im

Laufe von 2 Monaten) man nur eine geringe Hypertrophie der Retikulumzellen und eine sehr mäßige Hyperplasie der Follikel vorfindet.

Thymus.

In den Versuchen von *Loeber* und *Grouzon* waren die Befunde an der Thymus ähnlich denjenigen an den Lymphknoten. *Goldner*, der Adrenalin Hunden im Alter von einigen Tagen einspritzte, stellte eine ausgesprochene Reaktion der retikulo-epithelialen Zellen fest, die sich in deren Hypertrophie und Phagocytoseerscheinungen äußerte, an den Lymphocyten wurden degenerative Erscheinungen beobachtet.

In unseren Versuchen handelte es sich um Kaninchen im Alter von 8 bis 12 Monaten; es lag somit eine mäßig ausgeprägte Altersrückbildung der Thymus vor. Die histologischen Veränderungen im Gefolge der Einspritzungen waren nicht stark ausgeprägt. Nach einer einmaligen Einspritzung kommt es zu einer sehr mäßigen Hypertrophie der Retikulumzellen, hauptsächlich der Markschicht, die allmählich etwas an Stärke gewinnt, um dann wieder zurückzugehen. Eine Phagocytose seitens dieser Zellen findet nicht statt. Unter den Lymphocyten überwiegen die kleinen; es treten schon sehr früh in ihnen in mäßiger Anzahl Mitosen auf; ein kleiner Teil der Lymphocyten verfällt der Nekrose. Eine Verschiebung der Relation zwischen der Mark- und der Rindenschicht lässt sich nicht feststellen. — Im Laufe der 1. Stunde kommt es zu einer vorübergehenden geringen Vermehrung der Myelocyten, die immer in mäßiger Anzahl an der Peripherie der einzelnen Läppchen vorhanden sind, dabei trifft man vereinzelte Myelocyten und Metamyelocyten auch im Zentrum der Läppchen an. Hier im Zentrum findet man in den frühesten Stadien recht viele pseudoeosinophile Leukocyten, später wird ihre Zahl wieder geringer, dagegen sind sie nach 24 Stunden abermals recht zahlreich vorhanden. Die Endothelzellen der Blutgefäße vergrößern sich, werden basophil und weisen nun einen abgerundeten blassen Kern auf; diesen Zustand erreichen sie aber erst im Verlauf von 24 Stunden. Zu dieser Zeit trifft man in der Nachbarschaft der Gefäße vereinzelte Zellen, die den Hämocytoblasten gleichen und derartigen Zellen in den Lymphknoten völlig entsprechen. In den frühen Stadien findet eine schwach ausgeprägte Einwanderung von Lymphocyten in die Gefäße statt. Alle diese Erscheinungen an den Gefäßen beziehen sich hauptsächlich auf die Markschicht.

Eine wiederholte Einspritzung führt wieder zur stärkeren Vergrößerung der Retikulumzellen, insbesondere in der Markschicht, wo sie eine verhältnismäßig größere Ausdehnung erlangen, so daß diese Schicht ärmer an Lymphocyten erscheint und letztere in der Rindenschicht überwiegen. Mitosen in ihnen werden in geringer Anzahl angetroffen, vereinzelte Lymphocyten verfallen der Nekrose. Außer den Myelocyten werden auch Metamyelocyten am Läppchenrande angetroffen. — Im weiteren Verlauf der Einspritzungen geht die Vergrößerung der retikulären Zellen wieder merklich zurück, so daß vergrößerte Zellen nur vereinzelt angetroffen werden, dabei färben sich diese weniger stark als die hypertrophierten Zellen in den frühen Stadien. Von den lymphoiden Zellen sind es immer die kleinen Lymphocyten, die an Zahl dominieren, große Lymphocyten beschränken sich hauptsächlich auf die Markschicht; Mitosen werden vereinzelt angetroffen und während der ganzen Zeit kommen vereinzelte nekrotische Lymphocyten vor. Was das Verhältnis der Rinde zum Mark anbetrifft, so läßt sich außer dem angeführten Fall von keinem Überwiegen der einen oder der anderen reden. Die Myelocyten ändern sich in ihrer Zahl vorerst wenig, aber bei länger fortgesetzten Injektionen kommt es zum Größerwerden ihrer Anzahl an der Läppchenperipherie, dabei werden auch viele Metamyelocyten vorgefunden. Hier selbst an der Peripherie des Läppchens, zum Teil auch in deren Zentrum und

außerdem im Bindegewebe, das zwischen den Läppchen liegt, werden zahlreiche pseudoeosinophile Leukocyten vorgefunden; schließlich aber kommt es zur Verringerung ihrer Anzahl. Im Bindegewebe werden im Laufe der Dauerversuche vereinzelte Histiocyten mit phagocytierten Einschlüssen und ganz vereinzelte Plasmazellen angetroffen.

Leber.

Loeper fand bei fortgesetzten Injektionen Anhäufungen von Makrophagen, Plasmazellen und Lymphocyten, was er als ein Auftreten von lymphoiden Herden betrachtet. *Blum* und *Krutkowsky* sahen neben schweren vasculären Störungen kleinzelige Infiltration und Bindegewebswucherung rings um die Portalvenenäste und die Gallengänge. *Miller* konnte diese Befunde nicht bestätigen, dagegen beschreibt er ausgedehnte Nekrosen, die er auf Infarkte im Pfortadergebiet bezieht.

Es muß von vornherein betont werden, daß die intralobuläre Ausbildung von Bindegewebe und eine Anhäufung von Lymphocyten ringsum die Gallengänge beim Kaninchen eine recht gewöhnliche Erscheinung ist und mit dem Adrenalin in keinem Zusammenhange steht. Deshalb werden bei der weiteren Schilderung diese Erscheinungen nicht erwähnt werden.

Die Veränderungen infolge der Adrenaleinspritzungen können gesondert geschildert werden, je nachdem ob sie sich auf die eigentlichen Leberzellen oder auf die retikulo-endothelialen Elemente beziehen, da diese Veränderungen ziemlich unabhängig voneinander verlaufen. — Die Leberzellen erscheinen kurz nach der Einspritzung in hohem Grade verändert. Sie verlieren ihr kompaktes Aussehen und haben einen wabenartigen Bau, wobei die einzelnen Waben von unregelmäßiger Größe und Gestalt sind. An den Verbindungsstellen der einzelnen Waben liegen in den Protoplasmasträngeln Granula von verschiedener Größe, die sich mit Azur in einen blaugrünen Ton färben. Ihre Anzahl ist in den einzelnen Zellen zuweilen recht bedeutend. Im Laufe der nächsten Stunden ändert sich dieser Befund nur langsam, so daß die Zellen sogar nach 24 Stunden mäßig vakuolisiert erscheinen. Die Zahl der beschriebenen Granula wird etwas geringer, auch treten sie etwas schwächer hervor, lassen sich aber leicht feststellen. — Durch wiederholte Einspritzungen kommt es wieder zu einem Stärkerwerden der Vakuolisierung der Leberzellen, die Zahl der Granula nimmt aber beständig und ziemlich langsam ab. Sehr oft enthalten die Leberzellen 2 Kerne. Die Veränderungen in den Leberzellen scheinen ziemlich unabhängig von den Zirkulationsbedingungen zu sein. In der Regel erscheinen in allen Fällen die Capillaren eng und zuweilen blutleer; zu einer Blutstauung kommt es in den beschriebenen Fällen niemals. Nach einer einmaligen Einspritzung (wo die Dosis ja eine stärkere war) trifft man hin und wieder Bluterüsse, und nach 24 Stunden vereinzelte kleine Nekrosen. In den frühesten Stadien werden recht zahlreiche pseudoeosinophile Leukocyten in den Gefäßen angetroffen; später kommen sie ganz vereinzelt vor, wogegen etwas öfter große Lymphocyten vorkommen. Im Laufe der ersten 30 Min. werden in den Capillaren vereinzelte freiliegende Makrophagen mit Zelleinschlüssen angetroffen, die offenbar aus der Milz eingeschwemmt worden sind. Die Kupfferschen Zellen reagieren auf die Injektion sehr früh, sie erscheinen schon nach 7 Min. vergrößert und abgerundet, färben sich basophil und haben einen ovalen oder verlängerten Kern. Nach 1 Stunde ist ihre Vergrößerung geringer, aber sogar nach 24 Stunden erscheinen sie noch immer vergrößert und abgerundet. Hin und wieder trifft man in den Capillaren Megakaryocyten an. An einer Phagocytose scheinen sich die Kupfferschen Zellen in der Folge einer einmaligen Einspritzung nicht zu beteiligen. Mehrmalige Einspritzungen führen wieder zu einem Größerwerden dieser Zellen, welche nun mäßig in das Lumen der Capillaren hineinragen, hin und wieder lösen

sie sich von der Wand ab. In verschiedener Menge trifft man in ihnen eisenhaltiges Pigment.

Nebennieren.

Nach *Loeper* sollen sich die Nebennieren bei fortgesetzten Einspritzungen vergrößern, hauptsächlich auf Kosten der Zona fasciculata und Z. glomerulosa, außerdem sollen Anhäufungen von Makrophagen, Plasmazellen und Lymphocyten, ähnlich wie in der Leber auftreten.

Auf Grund unserer Fälle läßt sich ein gesetzmäßiges Größerwerden der Nebennieren nicht feststellen. Der histologische Bau ändert sich infolge der ein- oder mehrmaligen Injektionen, im allgemeinen, wenig. Die Mark- und Rindenschicht sind immer deutlich ausgeprägt, die einzelnen Zonen der Rinde bieten wenig Bemerkenswertes. Der Lipoidegehalt der Rinde scheint bei wiederholten Einspritzungen größer zu werden, da aber entsprechende Färbungen nicht ausgeführt worden sind, läßt sich mit Bestimmtheit darüber nichts sagen. Hin und wieder werden sehr seltene Mitosen in der Zona glomerulosa, oder auch in der Zona fasciculata angetroffen. Die Capillaren sind fast immer mehr oder weniger zusammengefallen. In ihrem Lumen werden besonders in den Frühstadien, in verschiedener Anzahl große und kleine Lymphocyten und spärliche pseudoeosinophile Leukozyten angetroffen. Im 75-Min.-Stadium wurden im Lumen auch vereinzelte Myelocyten angetroffen.

In der Folge einer einmaligen Einspritzung kommt es zu einem Größerwerden der Endothelzellen; dieselben gewinnen eine deutlich abgerundete Form, ihr Kern wird oval, oder ist verlängert, das Protoplasma verhält sich basophil. Bei wiederholten Injektionen wird die Zahl der Endothelzellen bedeutend größer, besonders deutlich tritt dieses in der Markschicht und der Zona reticularis hervor. Hier kommt es auch zu einer Loslösung dieser Zellen von der Gefäßwand, so daß die freien Zellen in kleinen Anhäufungen im Gefäßlumen zu liegen kommen. An Stellen, wo eine derartige Loslösung nicht stattfindet, verschließen die vergrößerten Endothelzellen das Gefäßlumen.

Lunge.

Die histologischen Veränderungen in den Lungen nach Adrenalininjektionen sind, soweit mir bekannt, bisher noch nicht eingehend untersucht worden. Diese Veränderungen dürften ein großes Interesse bieten, da die Rolle der Lunge in den allgemeinen Abwehrvorgängen noch nicht genügend geklärt ist. Daß aber diese Rolle eine sehr bedeutende ist, beweisen die zahlreichen Untersuchungen von *Oeller*, der nach Hühnerbluteinspritzungen oder nach solchen von anderen Stoffen eine lebhafte Reaktion der endothelialen und adventiellen Zellen feststellte, die sich im Sinne einer Phagocytose und in der Bildung von verschiedenen Zellen, granulierten gelapptkernigen Gebilden und Lymphocyten, äußerte; dabei spielten sich diese Vorgänge innerhalb der ersten Minuten nach der Injektion ab.

In unseren Versuchen wurde die Lunge untersucht, einerseits in den frühesten Stadien nach einer einmaligen Einspritzung (7—75 Min.), andererseits in den Fällen, wo sie längere Zeit hindurch ausgeführt worden sind (8—30 mal). Nach einer einmaligen Einspritzung erscheint die Lunge makroskopisch vorerst (7 Min.) blutreich, etwas ödematos, sodann aber (nach 15 Min.) treten zahlreiche kleine punktförmige Blutergüsse auf, die sich deutlich von der Oberfläche abheben. Bei fortgesetzten Einspritzungen wurden keine frischen Blutergüsse gefunden, aber die Lunge hatte ein buntes Aussehen deshalb, daß manche Stellen bräunlich-rot, andere blaßrosa erschienen; dabei war die Lunge lufthaltig und die Konsistenz des Gewebes annähernd normal.

Die histologischen Veränderungen gestalten sich nach der einmaligen Einspritzung vorerst (7 Min.) folgendermaßen: Schon bei schwacher Vergrößerung fällt ein außerordentlicher Zellreichtum auf, wobei die Zellen wie das interstitielle Gewebe, so auch viele Alveolen ausfüllen. Die erhaltenen Alveolen sind teilweise kollabiert, teilweise emphysematös gedehnt, die Septen stellenweise zerrissen. Man stößt auf Blutergüsse ins interstitielle Gewebe und in die Alveolen. Die Capillaren sind fast durchweg in mäßigem Grade erweitert, ihre Blutfüllung wechselt in verschiedenem Maße. — Das Endothel der Capillaren erscheint in starkem Grade verändert: Vorerst fällt eine starke Vergrößerung auf, die Zellen sind abgerundet, ihr blasser ovaler Kern hebt sich deutlich vom basophilen Protoplasma ab. Diese Zellen treten zum Teil in das Capillarlumen hinein, zum Teil ragen sie in die Alveolen und in das interstitielle Gewebe hervor. Die meisten unter ihnen weisen im Protoplasma eine äußerst fein verteilte, zarte pseudoeosinophile Körnelung auf, so daß solche Zellen mitunter den Myelocyten sehr ähnlich sehen können. Sie lösen sich in großer Menge von der Capillarwand los und werden nun frei-liegend im interstitiellen Gewebe und im Alveolarlumen angetroffen. Ihre Form ist dabei oval oder rund, ihr Kern ist groß und färbt sich blaß. Der Charakter der Granulation in ihnen ändert sich nun zusehends: In den meisten Zellen findet man die Granula von verschiedener Größe, es sieht ganz so aus, als ob dieselben zusammenfließen würden, so daß schließlich große leuchtend-rote Schollen von runder Form im Protoplasma erscheinen. Daß es tatsächlich dieselben Körner sind, die vorerst die feine Granulation bedingten, beweisen zahlreiche Übergänge, wo man in ein und derselben Zelle, neben solchen feinen Granulis auch grobe Schollen findet. Außer diesen Einschlüssen trifft man zuweilen auch basophile Schollen, die Chromatinfragmenten entsprechen. Über die Herkunft der Schollen läßt sich eine ziemlich eindeutige Antwort geben: In erster Linie röhren sie wohl von den pseudoeosinophilen Leukocyten her, die in sehr großer Anzahl im interstitiellen Gewebe liegen und in großen Mengen zugrunde gehen; außerdem scheint auch teilweise Material von den zerfallenden Erythrocyten herzuröhren. Somit also stellen die beschriebenen Zellen wohl reine Phagocyten dar, die ihre Funktion noch vor der Loslösung vom allgemeinen Zellverband offenbarten. Diese Zellen ändern im weiteren ihren Charakter: Das Protoplasma färbt sich stärker und gewinnt einen blauen Ton, der Kern färbt sich ebenfalls stärker, wird kleiner und gewinnt eine runde oder bohnenförmige Gestalt, wobei er zumeist exzentrisch an einem der Zellenpole liegt. Dabei enthalten nicht alle Zellen die beschriebenen Einschlüsse; diejenigen von ihnen, die sie enthalten, färben sich weniger stark als die Zellen, die von ihnen frei sind und die eine deutliche Basophilie aufweisen. Wie schon erwähnt, verteilen sich diese Zellen hauptsächlich im interstitiellen Gewebe, wo es zu großen Anhäufungen kommt, so daß man stellenweise die kollabierten Alveolen fast gar nicht unterscheiden kann. Wenn in den frühesten Stadien diese Zellen mit Sicherheit als Endothelzellen angesehen werden können, so ist es im weiteren sehr schwer, sie von den Alveolarepithelien zu unterscheiden, besonders wenn die Zellen im Alveolarlumen liegen. Über die Rolle der Alveolarepithelien kann vorerst kein sicheres Urteil abgegeben werden (Abb. 2). — In den kleinen und mittleren Bronchien findet man eine erhöhte Schleimabsonderung; in ihrem Lumen werden vereinzelte oben beschriebene phagocytierende Zellen angetroffen. Aus den kleinen peribronchialen Lymphknöpfchen, die fast ausschließlich aus kleinen Lymphocyten bestehen, wandert ein Teil der letzteren in das interstitielle Gewebe ab, ein sehr geringer Teil dringt in die Bronchialwand ein.

Das beschriebene Bild ändert sich sehr schnell: Schon nach 30 Min. ist die Zahl der pseudoeosinophilen Leukocyten bedeutend geringer; feingranulierte Zellen werden in der Capillarwand überhaupt nicht mehr angetroffen; im inter-

stitiellen Gewebe enthalten die freien Zellen teilweise feine und grobe Einschlüsse, viele von ihnen sind auch frei von ihnen und verhalten sich mehr basophil. Die Capillaren sind gedehnt, mit Blut gefüllt. Man findet zahlreiche Blutergüsse. Das interstitielle Gewebe ist noch sehr zellreich: teilweise sind es kleine Lymphocyten, zum größten Teil aber freigewordene Endothelzellen, wobei es sich — einerlei ob mit, oder ohne Einschlüsse — um die erwähnten und beschriebenen Zellen handelt, mit kleinem, zumeist runden Kern, der sehr oft exzentrisch gelegen ist. In den peribronchialen Lymphknoten verfallen zahlreiche Lymphocyten der Nekrobiose. Eine Abwanderung der Lymphocyten in das interstitielle Gewebe läßt sich noch immer, wenn auch in bedeutend schwächerem Maße feststellen, in die Bronchialwand dringen nur ganz vereinzelte Exemplare ein. Im bronchialen Lumen hat sich das Bild wenig geändert.

75 Min. nach der Einspritzung sind alle Capillaren und Venen bedeutend erweitert und mit Blut überfüllt. In ihrem Lumen sind sehr zahlreiche pseudoeosinophile Leukocyten vorhanden, die in das umliegende Gewebe auswandern, weiter ab von den Gefäßen sind sie im interstitiellen Gewebe nicht vorhanden. Es handelt sich offenbar um neu emigrierte Zellen, da sie alle unverändert sind. Phagocytierende runde Zellen kommen äußerst selten und vereinzelt vor. Dagegen ist die Zahl dieser Zellen ohne jegliche Einschlüsse, wie sie beschrieben sind, recht beträchtlich. In den Stellen, wo Blutergüsse stattgefunden haben, findet ein Zerfall der Erythrocyten statt. — Im interstitiellen Gewebe hat die Zahl der Lymphocyten bedeutend zugenommen, viele von ihnen besitzen den Charakter großer Lymphocyten. Alle diese Zellen verteilen sich zumeist perivascular, oder in der Nähe der Gefäße.

Was das histologische Bild bei den wiederholten Einspritzungen anbetrifft, so gestaltet es sich folgendermaßen: Es besteht ein mäßiges Ödem, das bald stärker, bald schwächer ausgeprägt ist. Die Alveolen sind fast immer gut ausgeprägt, aber das Zwischengewebe ist bedeutend vermehrt und sehr zellreich. Es handelt sich wieder um die schon beschriebenen Zellen und um Lymphocyten. Pseudoeosinophile Leukocyten sind sehr selten, nur im Falle von 30 Einspritzungen war ihre Anzahl größer und konnte hier auf eine Auswanderung aus den Gefäßen zurückgeführt werden. Was das Verhältnis der einzelnen Zellarten zueinander betrifft, so besitzen die aus dem Endothel bzw. aus den adventitiellen Zellen entstandenen Gebilde eine Neigung zur Verringerung. In der Umgebung von Gefäßen ist ihre Zahl am größten, weiterab — den Alveolarsepten hinzu — werden sie an der Zahl geringer. Das Protoplasma vieler dieser Zellen ist vakuolisiert. Die Zahl der Lymphocyten steigt merklich an, dabei sind es vorwiegend kleine Lymphocyten, die das Bild beherrschen. Offenbar entstehen diese hier am Orte, durch Umwandlung der erwähnten Zellen: Es lassen sich viele Übergänge feststellen, die Zelle wird dabei vorerst kleiner, der Kern chromatinreicher, und die Kernplasmarelation ändert sich mehr und mehr zugunsten des ersteren; schließlich stellt das Protoplasma bloß einen schmalen Saum um den kleinen runden, stark basophilen Kern dar. Andere Zellen nehmen dagegen eine spindelige Form an, der Kern wird oval und ausgezogen und färbt sich blasser. Man könnte an eine Umwandlung in Fibroblasten denken. Stellenweise kommt es auch zu Ausbildung

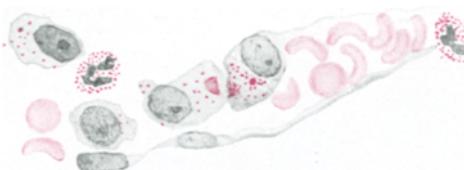


Abb. 2. Zeiss, Oc. 3, Obj. Homog.-Immers. $1/12$. Färbung Azur-Eosin. Lunge 7 Min. nach der Injektion: Lumen eines Capillaren. Hypertrophierte, z. T. frei-liegende Endothelzellen mit eosinophilen Einschlüssen.

von jungem Bindegewebe auf größeren Strecken. An solchen Stellen fehlen die großen beschriebenen Zellen vollkommen, dagegen sind zwischen den Bindegewebsfibrillen zahlreiche Lymphocyten zu finden. Was die phagocytären Eigenschaften der beschriebenen Zellen anbetrifft, so stehen sie anscheinend im Zusammenhang mit dem Auftreten von pseudoeosinophilen Leukocyten und deren Untergang. In den Fällen, wo die Zahl der Leukocyten gering bleibt und diese unversehrt bleiben, lassen sich in den betreffenden Zellen keine Einschlüsse vom früher erwähnten Charakter feststellen, in dem einen erwähnten Falle dagegen, wo eine stärkere Auswanderung der Leukocyten stattfand und viele von ihnen Zerfallserscheinungen aufwiesen, wurden auch recht zahlreiche große runde Zellen gefunden, die große eosinophile Schollen enthielten. — In allen diesen Fällen wurden keine frischen Blutergüsse gefunden, was sich offenbar durch kleinere allmählich aufsteigende Adrenalingaben erklären läßt. Die peribronchialen Lymphknötchen sind hyperplasiert und bestehen zuletzt fast ausschließlich aus großen Lymphocyten, während die Zahl der kleinen immer mehr abnimmt. Es handelt sich offenbar um den Untergang der letzteren, da in ihnen recht oft nekrobiotische Erscheinungen festzustellen sind.

Zusammenfassung.

Auf Grund der angeführten histologischen Veränderungen ist ersichtlich, daß es sich im allgemeinen um 3 Zellarten handelt, die in erster Linie infolge der Adrenaleinspritzungen eine Reihe von Veränderungen durchmachen: Es sind das die pseudoeosinophilen Leukocyten, die Lymphocyten und Zellen des retikulo-endothelialen Systems. Die Veränderungen einer jeden von diesen Zellarten sind sehr charakteristisch, und deshalb darf wohl jede Zellart für sich besprochen werden.

A. Pseudoeosinophile Leukocyten.

Es handelt sich um 3 wesentliche Erscheinungen: um die Verteilung dieser Zellen in den verschiedenen Organen, während der verschiedenen Versuchsstadien, um ihren Untergang und um ihre Neubildung.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die inneren Organe (soweit sie hier angeführt worden sind), unmittelbar nach der Adrenalininjektion einen mitunter recht bedeutenden Gehalt an Leukocyten aufweisen, der weiterhin wieder geringer wird. Dabei ist nicht nur das Blut in den entsprechenden Gefäßen sehr reich an diesen Zellformen, sondern es finden sich sehr viele von den letzteren freiliegend im Gewebe. Der Übergang in das Gewebe steht nicht mit den Blutergüssen im Zusammenhang, die in der Lunge, Milz, evtl. in der Leber zu beobachten sind; die Zahl der Leukocyten ist sehr groß auch in den Lymphknoten, wo keine Blutergüsse stattfinden. Aber auch in den erstgenannten Organen verteilen sie sich zumeist an Stellen, die recht weit von den Blutergüssen liegen, wie z. B. in den Milzfollikeln und in den Alveolarsepten der Lunge. Es muß vielmehr angenommen werden, daß hier irgendwelche andere Bedingungen mitspielen, die eine aktive Auswanderung der Leukocyten aus den Gefäßen bedingen; der Grund dafür dürfte wohl in der Stoffwechseländerung der Gewebe zu suchen sein. Möglich, daß hier eine

Rolle die Acidose spielt, die in der ersten Phase der Adrenalinwirkung beobachtet wurde (*Vollmer, Gorecki*), da nach *Ferringa* der Grund für eine Leukocytenauswanderung eben in einem geänderten Säuregrad liegt. Bemerkenswert ist in dieser Hinsicht, daß die Emigration am Ende der 1. Stunde schon geringer wird, was im guten Einklang zur Tatsache stehen würde, daß die Acidose nur vorübergehend auftritt. Es wäre auch möglich, daß dergleichen ähnliche Bedingungen im weiteren Verlauf den massenhaften Untergang dieser pseudoeosinophilen Leukocyten bedingen könnten. Zusammenfassend läßt sich jedenfalls sagen, daß die Zahl der pseudoeosinophilen Leukocyten unverzüglich nach der Einspritzung bedeutend zunimmt, daß aber ein großer Teil derselben zur gleichen Zeit außerhalb der Gefäße in die Gewebe wandelt und dort untergeht. Die Leukocytose in den Gefäßen der inneren Organe 24 Stunden nach der Injektion, die bedeutend geringer als der erste Anstieg ausgebildet ist, dürfte wohl als ein langsames Abklingen desselben betrachtet werden.

Wenn man sich den Mechanismus dieser Leukocytenvermehrung zuwendet und sich fragt, wodurch die Leukocytose bedingt ist, so kann in unseren Fällen eine vollkommen eindeutige Antwort gegeben werden. Die Befunde am Knochenmark in den frühesten Stadien beweisen zur Genüge, daß man es hier mit einer wahren Neubildung von pseudoeosinophilen Leukocyten zu tun hat. Dafür spricht nicht nur das Auftreten von zahlreichen Myelocyten, sondern auch das Größerwerden der Zahl der Metamyelocyten und der reifen Leukocyten, was im Laufe der 1. Stunde stattfindet. Es handelt sich also somit nicht um eine Ausschwemmung der schon vorhandenen Vorräte an diesen Zellen, sondern um eine sehr energische Neubildung von ihnen. Gewöhnlich ist das mikroskopische Bild im Femurmark eines erwachsenen Kaninchens derart gestaltet, daß das Fettgewebe an Ausdehnung das myeloide Gewebe bedeutend übertrifft. Hier aber haben wir das Gegenteil: Man könnte von einer Metaplasie des Fettmarkes im Sinne von *Nägeli* und *E. F. Müller* sprechen; dabei würde das Bild ungefähr dem eines myelocytischen Markes entsprechen, da eine deutliche Vermehrung von erythroblastischen Gebilden nicht zu verzeichnen ist. Dabei vollzieht sich die Entwicklung der Leukocyten äußerst schnell, da man schon im 7-Min.-Stadium sehr zahlreiche Metamyelocyten vorfindet. — Die beschriebene Erscheinung ist aber nur eine vorübergehende, denn schon nach 4 Stunden ist die Ausbildung des myeloiden Gewebes eine weit geringere, und weiterhin geht es allmählich in den gewöhnlichen Zustand zurück.

Aus diesem Grunde wird es verständlich, weshalb die wiederholten Adrenaleinspritzungen keine ausgeprägten Veränderungen im Knochenmark hervorriefen: In den 48-stündigen Zwischenräumen, die zwischen den einzelnen Einspritzungen lagen, hatte das Knochenmark jedesmal

hinreichend Zeit, um in den Ruhestand zurückzukehren. Deshalb könnte ein dauernder Umbau nur bei viel kürzerer Zwischenzeit zwischen den einzelnen Injektionen zustande kommen. Dieses scheint auch tatsächlich der Fall zu sein in den Versuchen von *Walterhöfer*, wo die Injektionen jede 12. Stunde ausgeführt worden sind, dadurch wurde die schon bestehende, evtl. abklingende Leucopoese jedesmal wieder verstärkt.

Wenn somit eine einmalige Adrenalineinspritzung in der Regel eine Leucopoese des Knochenmarks hervorruft, so scheint die letztere dennoch auch vom allgemeinen Zustande des Organismus abzuhängen, da sie unter gewissen Bedingungen auch nicht zustande kommen kann. Auf diesen Umstand weist ein Versuch hin, wo das Kaninchen bei der ersten Einspritzung einer sonst ertragbaren Menge in kurzer Zeit — ca. 10 Min. unter heftigen Krämpfen verendete. Hier enthielt das Knochenmark viele reife pseudoeosinophile Leukocyten, dagegen verhältnismäßig sehr wenig ihrer Entwicklungsformen, und das Fettgewebe war stark ausgebildet. Es lag also gewissermaßen eine funktionelle Schwäche des Knochenmarks vor. Bemerkenswert ist, daß in diesem Falle in den anderen Organen, mit Ausnahme der Milz, die Zahl der pseudoeosinophilen Leukocyten auffallend gering war. In der Milz lag dagegen eine außergewöhnlich starke Myelopoese vor, während sie aber im Thymus, wo Myelocyten beim Kaninchen normalerweise angetroffen werden, vollständig fehlten. Daß es sich im gegebenen Falle nicht so sehr um die tödliche Wirkung des Adrenalin handelte, beweisen 2 andere Fälle, wo der Tod erst nach 7 bzw. 12 Stunden nach Einspritzung einer Dosis eintrat, die doppelt so stark als gewöhnlich gewählt wurde. Dabei war das myeloide Gewebe im Knochenmark stärker als das Fettgewebe entwickelt und es fanden sich zahlreiche Myelozyten.

Es bleibt nun noch auf die extramedulläre Myelopoese einzugehen. Bekanntlich tritt dieselbe im Versuch regelmäßig auf, wenn längere Zeit hindurch Blutgifte injiziert werden. Das Adrenalin wurde von manchen Autoren (*Parisot*) ebenfalls als Blutgift angesehen, und deshalb könnte sein Einfluß in dieser Beziehung Bedeutung haben. Aus unseren Versuchen zu schließen, kann in der Milz eine extramedulläre Leukopese als Folge von Adrenalininjektion auch bei funktionsfähigem und aktivem Knochenmark auftreten. Unter gewissen Umständen aber, wie der angeführte Fall beweist, kann offenbar auch eine sehr starke Myelopoese in der Milz auftreten. In diesem Falle war das gesamte rote Pulpa buchstäblich übersät von Promyelocyten und Myelocyten, die allem Anschein nach aus den Endothelzellen, vielleicht auch aus den retikulären Zellen entstanden waren. Auch in den Fällen, wo der Tod nach 7 bzw. 12 Stunden nach Einspritzung einer starken Dosis eingetreten war, war die Zahl der Myelocyten in der roten Pulpa recht bedeutend. In einem

Versuch wurden Myelocyten auch in der Nebenniere gefunden, auf Grund der wenigen Beobachtungen läßt sich aber nicht entscheiden, woher sie herrührten: ob sie eingeschwemmt worden sind, oder ob sie aus dem Capillarendothel entstanden sein könnten (*Ssyssojew*). In der Thymus erleiden schon vorhandene Myelocyten durch die Adrenalin-einspritzung eine Zunahme, und es vollzieht sich ihre Entwicklung zu Leukocyten, worauf zahlreiche Metamyelocyten hinweisen.

B. Lymphocyten.

Ebenso wie in bezug auf die pseudoeosinophilen Leukocyten, offenbart sich der Einfluß des Adrenalins auf diese Zellart in 3 Tatsachen: in einer Änderung ihrer Verteilung, in ihrem Untergang und in ihrer Neubildung. Außerdem kommt noch eine Änderung des Verhältnisses zwischen den großen und kleinen Lymphocyten hinzu.

Die Änderung der normalen Lymphocytenverteilung gibt eine Erklärung der Lymphocytose: es handelt sich um einen stärkeren Übergang der Lymphocyten in die Blutbahn, der in allen lymphoiden Organen stattfindet, besonders stark aber in den Lymphknoten und der Milz ausgeprägt ist. Daß es tatsächlich ein aktiver Übergang und nicht eine passive Einpressung ist, beweist das dauernde Bestehen einer Immigration dieser Zellen in die Blutgefäße, die in den Lymphknoten stärker als in der Milz ausgeprägt ist. Auffallend erscheint dabei, daß die Thymus obwohl sie auch reich an Lymphocyten ist, sich an dieser Einwanderung verhältnismäßig wenig beteiligt. Die Immigration ist am stärksten in den frühesten Stadien ausgeprägt, d. h. in der ersten halben Stunde nach der Einspritzung, wobei an diesem Vorgang sich hauptsächlich die kleinen Lymphocyten beteiligen. Als Folge dieser Erscheinung findet, besonders in den Lymphknoten, eine bedeutende Anhäufung der Lymphocyten in den entsprechenden Gefäßen statt.

Außer der Einwanderung findet aber auch noch eine Wanderung der Lymphocyten im Gewebe selbst statt; diese Erscheinung äußert sich darin, daß die Lymphocyten die Follikel verlassen und in andere Gewebeite übergehen. Es findet, sozusagen, eine „Auseinanderkriechen“ der Follikel statt. Dieser Vorgang tritt besonders in der Milz hervor, wo die Abwanderung eine sehr starke sein kann, so daß manche zentrale Arterien mitunter stark von den Lymphocyten „entblößt“ erscheinen. Auch diese Erscheinung vollzieht sich am stärksten im Laufe der ersten Stunde.

Die Einwanderung in die Gefäße und die Abwanderung der Lymphocyten aus den Lymphknötchen scheinen zwei selbständige Erscheinungen darzustellen, denn ihr weiterer Ablauf ist verschieden. Während die Abwanderung bloß eine vorübergehende Erscheinung darstellt, und in den späteren Stadien und bei wiederholten Injektionen nicht stattfindet.

besteht die Einwanderung, wenn auch in geringerem Grade lange Zeit hindurch und kann auch in allen Fällen von wiederholten Einspritzungen gefunden werden. Möglicherweise liegt der Grund für beide ebenfalls in bestimmten Stoffwechseländerungen, aber genaueres läßt sich zur Zeit darüber nichts sagen. Es muß aber auch im Sinne behalten werden, daß die Immigration mehr „physiologisch“ ist, und das es sich hier nur um eine Verstärkung derselben handelt, während die Abwanderung im gegebenen Falle eine mehr „pathologische“ Erscheinung darstellt.

Einen weiteren Ausdruck der Adrenalinwirkung stellt der Untergang zahlreicher Lymphocyten, vornehmlich der kleinen, in allen lymphoiden Organen dar. Dieser Untergang offenbart sich schon sehr früh, und zwar im Laufe der ersten halben Stunde. Im Gegensatz zu den pseudo-eosinophilen Leukocyten, handelt es sich aber nicht um eine vorübergehende, sondern um eine dauernde Erscheinung. Auch wird die Zahl der nekrobiotischen Formen in der folgenden Zeit größer. Die Nekrobiose der Lymphocyten ist aber nicht in allen Organen gleichmäßig: während in der ersten Zeit sie in den Lymphknoten ausgeprägt ist und später verschwindet, bewahrt sie in der Milz einen mehr dauerhaften Charakter, so daß in dieser noch nach 24 Stunden zahlreiche Lymphocyten zugrunde gehen. Infolge von weiteren Einspritzungen wird diese Nekrobiose der Lymphocyten immer geringer ausgeprägt — es wäre möglich, daß sich widerstandsfähigere Formen bilden.

Durch die starke Abwanderung der Lymphocyten ins Blut und Gewebe und durch den Untergang vieler von ihnen an Ort und Stelle, kommt es zu einer Verarmung der Follikel besonders, wie schon erwähnt, in der Milz. Es tritt nun eine verstärkte Neubildung der Lymphocyten auf. Dieselbe vollzieht sich auf 2 Wegen: vorerst auf dem Wege einer vermehrten Zellteilung der übriggebliebenen Zellen, sowohl der großen, als auch der kleinen Lymphocyten; zweitens durch eine Umwandlung der Retikulumzellen in große Lymphocyten, und der letzteren wiederum in kleine. Es scheint sich bei diesem Vorgange jedoch nicht bloß um eine rein ausgleichende Erscheinung zu handeln, und es könnte evtl. eine gewisse „Reizwirkung“ mit im Spiele sein. In dieser Hinsicht ist bezeichnend, daß es im Verlaufe von wiederholten Einspritzungen zu einer Hyperplasie der Follikel kommen kann. Lehrreich sind in dieser Beziehung auch die tödlich verlaufenen Fälle, von denen früher die Rede war. Der 1. Fall (Tod nach 10 Min.) fällt wegen der kurzen Dauer weg, dagegen bieten weitere 2 Fälle, wo der Tod nach 7 bzw. 12 Stunden eintrat, schon einen sehr charakteristischen Befund: der Lymphocytenschwund aus Milz, Lymphknoten und Thymus, ist äußerst stark — im Falle von 12 Stunden z. B. fehlten in der Milz die Knötchen stellenweise fast gänzlich, im Lymphknoten war die Grenze zwischen Mark- und Rindenschicht, infolge geringer Ausbildung der

Follikel, sehr unbestimmt, und auch in der Thymus ließen sich beide Schichten nur äußerst unsicher auseinanderhalten. Dabei wiesen in diesen Organen zahlreiche von den kleinen Lymphocyten nekrobiotische Erscheinungen auf, Mitosen fehlten dagegen gänzlich, und die Keimzentren in den Follikeln der Milz und den Lymphknoten waren nicht vorhanden. Somit also findet in diesen Fällen, trotz starkem Schwunde, dennoch keine kompensatorische Neubildung der Lymphocyten statt; offenbar also fand irgendeine Hemmung dieser Funktion statt. Genaueres über das Wesen einer derartigen Reizung oder Hemmung läßt sich zur Zeit nichts sagen.

An dieser Stelle erscheint es angebracht, auch einige Worte über die Plasmazellen zu sagen, die in manchen unserer Fälle zur Erscheinung kamen. Meistenteils handelte es sich um ganz vereinzelte Exemplare, die in der Milz, seltener in Lymphknoten, im Bindegewebe der Thymus vorkamen und mehr oder weniger zufällige Befunde darstellten. In den tödlich verlaufenden Fällen, und zwar in allen dreien, war aber ihre Zahl in der Milz recht beträchtlich. Besonders zahlreich waren sie im Falle, wo der Tod nach 10 Min. eintrat. Hier war ihre Zahl im roten Pulpa so groß, daß sie die Lymphocyten (allerdings an der Zahl verringerten) übertrafen. Teilweise lagen sie auch frei in den Sinussen, dabei fanden unter ihnen auch Mitosen statt. In den beiden anderen Fällen war ihre Zahl geringer.

C. Retikulo-endotheliale und Endothelzellen.

Die Vorgänge, die sich in diesen Zellen abspielen, sind im großen und ganzen von zweierlei Art: Sie bestehen in einem Auftreten von Phagozytose und in einer Neubildung von Zellen. Beiden Vorgängen geht in der Regel eine Vergrößerung der bestehenden Elemente voran. Der Ablauf aller dieser Erscheinungen hat in den verschiedenen Organen einen verschiedenen Charakter.

Das Größerwerden der fixen Elemente des retikulo-endothelialen Apparates tritt nach der Einspritzung sehr schnell ein. Es dokumentiert sich in einer Wucherung der Retikulumzellen in Milz und Lymphknoten. Schon im 7-Min.-Stadium sind diese Erscheinungen stark ausgeprägt und die stärksten Veränderungen spielen sich im Laufe der 1. Stunde ab. In der Thymus, wo die Beteiligung an allen Vorgängen überhaupt schwächer ausgebildet ist, verändern sich die Retikulumzellen später und kehren früher in den Ruhestand zurück. In der Leber, den Nebennieren und im Knochenmark ist die Vergrößerung der Endothelzellen in den Anfangsstadien sehr mäßig ausgesprochen. Das Endothel der Capillaren vergrößert sich ebenfalls sehr früh: so trifft man schon nach 7 Min. mäßig gequollene und abgerundete Zellen in den Gefäßen der Lymphknoten, etwas später trifft man sie auch in den Gefäßen der

Thymus. Ein ganz eigenartiges Verhalten weisen die Endothelzellen der Lungencapillaren auf, wo eine Vergrößerung gleichzeitig mit einer Loslösung dieser Zellen und einer Phagocytose einsetzt.

Als weitere Erscheinung tritt nun im retikulo-endothelialen System die Phagocytose auf. Gerade in der 1. Stunde findet ja der Untergang der pseudoeosinophilen Leukocyten, bzw. auch der Erythrocyten und Lymphocyten statt. An der Phagocytose beteiligen sich aber nicht alle Bestandteile im gleichen Sinne. Die Hauptrolle bei der Abräumung spielen die Retikulumzellen der Milz und der Lymphknoten, wo die Phagocytose äußerst früh einsetzt, wobei in diesen allerfrühesten Stadien die Ausbildung dieser Zellen einen sehr starken Grad erreichen kann. Besonders ausgeprägt ist dieser Vorgang in der Milz. Im weiteren Verlauf tritt eine Beruhigung ein, und die Zahl der hypertrophierten Zellen wird wieder geringer. Die meisten von ihnen enthalten eisenhaltiges Pigment, dessen Mengen Schwankungen unterworfen sein können. Durch die wiederholten Einspritzungen gewinnt die Hypertrophie der einzelnen Zellen einen dauernden Charakter, dabei enthalten sie Pigment, dessen Menge zunimmt, wenn auch individuelle Besonderheiten in dessen Verteilung von Einfluß zu sein scheinen.

Die Endothelzellen der Nebenniere beteiligen sich überhaupt nicht an der Phagocytose und enthalten meistenteils kein Pigment. In den Kupferschen Zellen der Leber ließen sich Phagocytoseerscheinungen mit Bestimmtheit nicht nachweisen, bei wiederholten Einspritzungen tritt eine recht deutliche Speicherung von Eisenpigment auf. In den Retikulumzellen des Knochenmarkes wurde bei wiederholten Einspritzungen ein ähnliches Pigment beobachtet, dabei aber handelte es sich um vereinzelte Zellexemplare, und die Menge des Pigmentes war im allgemeinen gering.

Eigenartig ist die sehr schwache Reaktion der retikulo-epithelialen Zellen der Thymus und das Fehlen von Phagocytose in ihnen. In den Versuchen von *Goldner* reagierten diese Zellen sehr lebhaft. Dieser Widerspruch kann, wie mir scheint, seine Erklärung in den verschiedenen Alter der Versuchstiere finden: *Goldner* benutzte neugeborene, ich aber ausgewachsene Tiere. Es wäre möglich, daß die Reaktionsfähigkeit der retikulären Zellen der Thymus mit dem Alter sich ändert.

Äußerst stark verläuft die Phagocytose in den Endothelzellen der Lunge, wo schon im 7-Min.-Versuch die meisten von ihnen mit Einschlüssen erscheinen und sich in großer Anzahl von der Gefäßwand loslösen. Die Phagocytose der Endothelzellen der Lunge hat aber, soweit festgestellt werden konnte, gewisse Eigentümlichkeiten: sie klingt anscheinend schnell ab, denn die Zahl der Zellen, die Einschlüsse enthalten, wird schon nach einer Stunde bedeutend geringer, obwohl zahlreiche Extravasate vorliegen. In einem Falle mit tödlichem Ausgange nach 7 Stunden war das gesamte Lungengewebe buchstäblich vom ergossenen

Blut überfüllt, aber phagocytierende Zellen wurden äußerst selten gefunden, sie enthielten dabei basophile Einschlüsse.

Was nun die Differenzierung zu neuen Zellformen betrifft, so ist dieser Vorgang am stärksten in Lymphknoten und Milz ausgeprägt, bedeutend schwächer in der Thymus, und in der Leber und Nebenniere nicht mit Bestimmtheit anzunehmen. Insgesamt läßt sich eine intravasale und eine extravasale Zellbildung unterscheiden. Die erstere beginnt mit einer starken Quellung der Endothelzellen und ihrer nachfolgender Loslösung von der Gefäßwand, wobei sie in das Gefäßlumen gelangen. Im weiteren kommt es, z. B. an den Capillaren, zu einer direkten Wucherung der Endothelzellen, die in den Capillaren der Milz und der Lymphknoten zu 2 und 3 Reihen liegen können.

Die Neubildung der Zellen außerhalb der Gefäße verläuft ungefähr der intravasalen parallel. Dieser Vorgang äußert sich zumeist im Auftreten der hämocytoblastenähnlichen Zellen — hauptsächlich in den Lymphknoten, weniger in der Milz und noch weniger in der Thymus. Die Rolle dieser Zellen bleibt nicht geklärt, ähnliche Zellen liegen auch in den Gefäßen. Es scheint, daß bei der Entstehung dieser Zellen das Endothel der Capillaren eine aktive Rolle spielt. Als weitere Zellen können außerdem Myelocyten und Plasmazellen auftreten, die aber auch intravasal gefunden wurden. Sie scheinen sich hauptsächlich nur von den Retikulo-endothelien der Milz zu bilden. Aus den letzteren können anscheinend auch Lymphocyten entstehen.

Bei wiederholten Einspritzungen sind alle erwähnten Vorgänge der Zellenbildung bedeutend geringer ausgesprochen.

Die Wucherungsvorgänge in der Lunge bieten ein äußerst eigenartiges Bild und können nicht vollständig in Parallelle gesetzt werden zu den beschriebenen Vorgängen in den anderen Organen. Hier setzen Wucherung und Phagocytose gleichzeitig ein, die zweite geht sogar etwas voran. Die neugebildeten Zellen beteiligen sich auch an der Phagocytose. Als Ursprung dieser Zellen kann in den frühesten Stadien das Capillarendothel gelten, in den späteren Stadien und bei wiederholten Injektionen beteiligen sich an der Neubildung der Zellen offenbar auch die adventitiellen Zellen. Die neugebildeten Gebilde bleiben im allgemeinen im interstitiellen Gewebe liegen und nur ein geringer Teil von ihnen gelangt in die Alveolen und von dort in die Bronchien. Sie üben vorerst die Rolle von Makrophagen aus, können aber, wie es scheint, im weiteren in Lymphocyten übergehen, wenn gewissermaßen ein Ruhezustand eingetreten ist. Diese Befunde erinnern in mancher Hinsicht an die Befunde *Oellers* bei Einspritzungen von Hühnerblut.

Im allgemeinen also reagieren die retikulo-endothelialen Gebilde und die Endothelzellen der Capillaren auf die Adrenaleinspritzung sehr lebhaft. Es ist allerdings nicht auszuschließen, daß auch die zer-

fallenden Blutzellen dabei von Einfluß sein können, letzteres könnte besonders hinsichtlich der Lungen bemerkt werden. Jedoch aber scheint der Schwerpunkt in einer direkten „Reizwirkung“ des Adrenalin zu liegen. Dafür spricht der Umstand, daß die Reaktion der retikulo-endothelialen Zellen äußerst stark ausgeprägt ist zur Zeit, wo der Zerfall der Leukocyten noch nicht überall voll ausgesprochen ist, und dabei steht das Maß der Hypertrophie dieser Zellen in keinem Verhältnis zur Zahl der zerfallenden Leukocyten bzw. Lymphocyten. Es ist zudem bezeichnend, daß die allzu großen tödlichen Gaben weit geringere Erscheinungen hervorriefen, so daß die Wucherungserscheinungen fast gänzlich fehlten.

D. Megakaryocyten, Erythroblasten, Eosinophile Leukocyten.

Vollständigkeitshalber müssen außer den schon beschriebenen Blutzellformen noch diese Formen kurz erwähnt werden. Die Megakaryocyten sind von allen Elementen des Knochenmarkes anscheinend am empfindlichsten gegen die Adrenalin einspritzungen. Kurze Zeit nach der Injektion trifft man zahlreiche pyknotische Exemplare. Gewöhnlich aber setzt gleichzeitig auch eine Vermehrung dieser Zellen ein, so daß verhältnismäßig oft Mitosen angetroffen werden. Eine tödliche Gabe (12 Stunden) führt zur Pyknose sämtlicher Megakaryocyten. Eine Ausschwemmung der Megakaryocyten tritt als Folge der Injektionen sehr selten auf: So wurden bei wiederholten Einspritzungen diese Zellen ein- bis zweimal in der Leber und der Milz angetroffen.

Die Erythroblasten nehmen bei wiederholten Injektionen an der Zahl zu, jedoch kommt es niemals zu einer starken Ausbildung dieser Elemente. Extramedulläre Erythropoese wurden nicht festgestellt.

Eosinophile Zellen kommen im Knochenmark und zuweilen auch in anderen Organen in etwas größerer Anzahl vor, jedoch läßt sich keine gesetzmäßige Änderung ihrer Verteilung und ihrer Bildung feststellen.

Schluf.

Auf Grund des Geschilderten kann ein unmittelbarer Einfluß des Adrenalin auf den Vorgang der Blutzellenbildung im Sinne einer unmittelbaren Steigerung angenommen werden, und zwar der Leukopoese und der Lymphopoese. Die Erscheinungen dieser Hämopoese haben einen flüchtigen Charakter, was gewissermaßen in Parallelle mit der Wirkungsweise des Adrenalin steht. Die wiederholten Injektionen, wenn die Intervalle zwischen ihnen groß sind, wie in den angeführten Versuchen, üben somit keinen so merklichen Einfluß aus, scheinen aber die Lymphopoese gewissermaßen zu verstärken.

Eine Vermehrung der Monocyten könnte vielleicht ihre Erklärung in den Wucherungsvorgängen der Gefäßendothelien finden; auch dieser Vorgang ist ein vorübergehender.

Sehr stark reagieren auf das Adrenalin die Zellen des retikuloendothelialen Systems, was in Wucherungsvorgängen, Phagocytose und Auftreten neuer Zellformen seinen Ausdruck findet. Diese Vorgänge klingen verhältnismäßig langsam ab und können durch die wiederholten Einspritzungen einen mehr dauernden Charakter gewinnen, wobei sie allerdings bedeutend geringer als in den Frühstadien ausgeprägt sind.

* * *

Die Vermehrung der Blutzellen ist nur ein Teil der Vorgänge, die im Organismus infolge der Adrenaleinspritzungen auftreten; ein weit größerer Teil derselben verläuft wie geschildert außerhalb der Blutbahn im Zwischengewebe der Organe und findet somit keine Äußerung im Blutbilde, soweit es sich um den morphologischen Charakter desselben handelt. Dagegen wäre leicht möglich, daß die chemischen Veränderungen des Blutes zum Teil mit diesen Vorgängen im Zusammenhange stehen könnten. In dieser Hinsicht liegt den weiteren Untersuchungen ein weites Forschungsgebiet offen. Sehr wichtig erscheint es dabei, die Rolle des Adrenalins als eines Giftes zu bestimmen. Gewöhnlich wird das Adrenalin als ein Hormon beurteilt, während seine toxische Natur zumeist unterschätzt wird. Es muß aber daran erinnert werden, daß die physiologische Rolle des Adrenalins oder seiner Abbauprodukte (*Stuber, Russmann und Proebsting*) auf verschwindend kleinen Verdünnungen beruht, im Vergleich zu denen, die experimentellen Gaben zumeist als außerordentlich hoch gelten müssen. In diesem Falle tritt die toxische Wirkung entschieden in den Vordergrund, wobei nun dieses Toxin den Vorzug hat, vermöge seiner biologischen Affinität, sympathicotonisch zu wirken.

Auf diese Weise würde vielleicht ein Kriterium geboten, wenn man die Abwehrvorgänge bei Anwendung anderer giftiger Stoffe untereinander im Sinne ihrer Einwirkung auf das vegetative Nervensystem vergleichen wollte. Solche Versuche wurden schon unternommen (*Adler und Blumberg*), und diese Frage verdient große Beachtung, jedoch sollte bei derartigen Studien auch den histologischen Befunden Aufmerksamkeit geschenkt werden, denn das Blutbild ist bloß eine Teilerscheinung weit umfangreicherer Prozesse.

Literaturverzeichnis.

- 1) *Hitmair*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**, H. 4/6. 1922 (Literatur). — 2) *Platz*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30**, H. 1. 1922. — 3) *Platz*, „Vegetatives Nervensystem und Blut“, in Müllers „Lebensnerven“. Berlin 1924. — 4) *Hess*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **141**, H. 3/4. 1922. — 5) *Frey*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **3**, H. 6. 1914. — 6) *Frey und Hagemann*, Zeitschr. f. klin. Med. **92**, H. 4/6. 1921. — 7) *Nägeli*, Blutkrankheiten, 3. Aufl. 1919. — 8) *Kägi*, Folia haematol. **25**, H. 2. 1920 (Literatur). — 9) *Shimizu*, Hokuetsu Igakukai Zasshi **36**, 692. 1922; ref. Endocrinology **7**, Nr. 5. — 10) *Walterhöfer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, H. 3/4

(Literatur). — ¹¹⁾ *Loeper et Crouzon*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **55**. 1903. — ¹²⁾ *Loeper et Crouzon*, Archives de méd. exper. **16**. 1903. — ¹³⁾ *Schoen und Berchthold*, Arch. exp. Path. **105**, H. 1/2. 1925. — ¹⁴⁾ *Grimm*, zit. nach *Hitmair*. — ¹⁵⁾ *Goldner*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, Nr. 7. 1923. — ¹⁶⁾ *Miller*, Med. Klinik 1908, Nr. 25. — ¹⁷⁾ *Blum und Krutkowsky*, zit. nach *Miller*. — ¹⁸⁾ *Oeller*, Krankheitsforschung **1**, H. 1. 1925. — ¹⁹⁾ *Oeller*, Sitzungsbericht d. Med. Ges., Leipzig. Ref. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 12, S. 506. — ²⁰⁾ *Vollmer*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 13. — ²¹⁾ *Gorecki*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, Nr. 27. 1924; ref. Kongreß-Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **37**, H. 7. — ²²⁾ *Ferringa*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **203**, H. 5/6. 1924. — ²³⁾ *Müller, E. F.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **246**. 1923. — ²⁴⁾ *Ssyojew*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**. 1926. — ²⁵⁾ *Stuber, Proebsting, Russmann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **32**, H. 5/6. 1923. — ²⁶⁾ *Adler und Blumberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**, H. 1/3. 1922.
