

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg. — Direktor: Prof.
Dr. Fahr.)

Beiträge zur Pathologie des Knochenmarkes und der mit Blutbildung und Hämoglobinstoffwechsel zusammenhängenden Vorgänge.

Von
Th. Fahr.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Juni 1929.)

Wir wissen durch die Arbeiten von *E. Neumann*, *Hedinger*, *L. Pick* und *Askanazy*, daß beim Erwachsenen das Mark der langen Röhrenknochen sehr häufig rotes Mark enthält. In einem gewissen Prozentsatz ist die Entwicklung roten Markes so erheblich, daß sie von dem Befund bei der perniziösen Anämie bei *makroskopischer* Betrachtung nicht zu unterscheiden ist. Die mikroskopische Untersuchung lehrt uns freilich, wie das ja lange bekannt ist, daß die Perniciosa durch die Eigenart der überstürzten Erythropoëse trotzdem eine Sonderstellung einnimmt, und ich hielt es nun nicht für unwichtig, einmal nachzusehen, wie sich in den Fällen, in denen eine Umwandlung in rotes Mark in den langen Röhrenknochen zustande gekommen ist, Milz, Leber und lymphatischer Portalring bezüglich ihres Eisengehaltes und ihrer sonstigen Beschaffenheit der perniziösen Anämie gegenüber verhalten. Als besonders geeignetes Objekt zum Vergleich bot sich dabei die Tuberkulose. Schon *Hedinger* hatte festgestellt, daß bei der Tuberkulose sehr oft das Femurmark in toto in rotes Mark umgewandelt ist; ich kann das durchaus bestätigen und die Tuberkulose bot den Vorteil, daß hier eine genügend große Anzahl von Fällen mit einheitlicher Ätiologie leicht zu bekommen war. Diese Untersuchungen führten mich nunmehr nebenbei dazu — und darauf möchte ich zunächst eingehen —, einige andere Fragen aus dem Gebiet der Knochenmarkspathologie zu berücksichtigen, die vielleicht mitgeteilt zu werden verdienen, obwohl gerade in jüngster Zeit die ganz ausgezeichnete und erschöpfende Darstellung dieses Gebietes von *Askanazy* im Handbuch von *Henke* und *Lubarsch* erschienen ist. *Askanazy* hat, wie früher *Hedinger*, die Ansicht von *E. Neumann* wieder zu Ehren gebracht, daß im Knochenmark der langen Röhrenknochen beim Erwachsenen keineswegs, wie das landläufig gewöhnlich darge-

stellt wird, die Anwesenheit von Fettmark die Regel bilde, sondern daß hier in einem ganz außerordentlich großen Prozentsatz der Fälle auch rotes Mark anzutreffen sei. *Hedinger* hatte das schon überzeugend an einem großen Material nachgewiesen und an Hand seiner Untersuchungen gezeigt, daß die diesbezüglichen Angaben in den Lehrbüchern von *Kaufmann*, *Herxheimer*, *Aschoff-Schridde*, *Orth*, *Ziegler*, *Naegeli*, *Türk* den tatsächlichen Verhältnissen nicht entsprechen. Wie schwer es aber ist, einen einmal eingebürgerten Irrtum auszurotten, zeigt ein Blick in die seitdem erschienenen Auflagen der gangbarsten Lehrbücher. In der *Schriddeschen* Darstellung im Lehrbuch von *Aschoff* sind die diesbezüglichen Angaben unverändert stehengeblieben. *Kaufmann* zitiert zwar die *Hedingerschen* Angaben, rechnet aber ebenso wie *Schridde* mit der Möglichkeit, daß hier eine Verwechslung von roter Umwandlung mit einfacher Hyperämie vorliegen könnte und gibt an: „etwa vom 15. Jahr an ist das Mark der großen Röhrenknochen im wesentlichen gelb“.

Sternberg schreibt in der von ihm 1928 herausgegebenen neuesten Auflage des *Ribbertschen* Lehrbuches: „Rotes Mark findet sich beim Erwachsenen nur in den platten und einzelnen kurzen Knochen. An seine Stelle tritt in den langen Röhrenknochen das sog. Fettmark, welches zellarm ist und vorwiegend aus Fettgewebe besteht. Durch regressive Veränderungen, wie sie bei Erschöpfungszuständen, Kachexien und vor allem regelmäßig im Greisenalter auftreten, wandelt sich das Fettmark in ein weiches, wie sulziges, blaßgelbliches oder dunkleres Mark, in sog. Gallertmark, um. Ein ähnliches Bild, wie es zellreiches funktionierendes Knochenmark darbietet, kann durch Hyperämie oder Blutungen im Fettmark vorgetäuscht werden (Lebercirrhose, Infektionskrankheiten). Andererseits kann es aber unter dem Einfluß von Infektionen auch zu wirklicher myeloischer Umwandlung des Fettmarkes kommen.“ Und bei *Henschen*: Blutbildende Organe in *Joests* Handbuch der speziellen Pathologie der Haustiere findet sich folgende Angabe: „Über die normale Ausdehnung des roten Knochenmarkes bei verschiedenem Alter und bei den verschiedenen Tierarten ist zur Zeit ziemlich wenig bekannt. Im Greisenalter schwindet das rote Mark der spongiosen Knochen beim Menschen teilweise, statt dessen findet eine kompensatorische Neubildung von rotem Mark in den proximalen Epiphysen der langen Knochen statt. Ob eine ähnliche Veränderung auch bei ganz alten Tieren vorkommt, ist nicht bekannt.“ Nur *Herxheimer* erwähnt, daß auch beim Erwachsenen im Femur auf weite Strecken rotes Mark gefunden wird.

Die Angaben von *Hedinger* und *Askanazy* kann ich nun durchaus bestätigen. Auch fand ich, daß beim Erwachsenen völlige Umwandlung des roten kindlichen Markes in Fettmark nicht die Regel, sondern die Ausnahme darstellt. Ich habe, wie das *Askanazy* schon getan hat,

die Verteilung von rotem Mark und Fettmark an Skizzen studiert, die vom durchsägten Oberschenkel angelegt wurden; einer meiner Mitarbeiter, Kollege *Süchting*, hat sich täglich der Mühe unterzogen, die Skizzen direkt an der Leiche herzustellen. Wir haben auf diese Weise 500 Fälle untersucht, und um dem Einwand *Schridde*s und *Sternberg*s zu begegnen, daß rotes Mark durch Hyperämie vorgetäuscht sein könne, habe ich sehr häufig mikroskopische Stichproben untersucht, einmal fortlaufend 50 Fälle mikroskopisch geprüft; dazu kommen noch 100 mikroskopisch untersuchte Fälle von Tuberkulosen, die ich in Verfolgung meiner eigentlichen Fragestellung (s. unten) nachgesehen hatte.

Hedinger hat reines Fettmark in etwa 10% seiner Fälle gefunden und wenn er die Befunde, bei denen es zur Bildung roten Markes nur in Form kleiner Inseln an den obersten Diaphysenabschnitten gekommen war, ebenfalls noch zum Fettmark rechnete, so kam er auf etwa 20%. *Askanazy* fand den Prozentsatz der Fälle von reinem Fettmark noch geringer als *Hedinger*. Er sagt S. 776 seiner Monographie: „Es ist sicher, daß die erdrückende Mehrzahl aller Erwachsenen im proximalen Teil der Femura und Humeri bis in die Diaphyse hinein mehr oder minder umfangreiche Bezirke roten Markes besitzt.“ Ich selbst habe ebenso wie *Askanazy* Fettmark noch seltener gefunden wie *Hedinger*, unter meinen 500 Fällen notiere ich reines Fettmark 36mal, also in etwa 7%; wenn ich ebenso wie *Hedinger* noch die Fälle hierher rechne, in denen geringfügige Inseln roten Markes in den oberen Abschnitten der Diaphyse vorhanden waren, so steigt die Zahl auf 71 oder rund 14%. Wie bei *Hedinger* dominieren auch bei mir bei diesen Fällen von Fettmark durchaus die älteren Jahrgänge über 50. *Hedinger* hat unter 97 Fällen von Fettmark nur 16 unter 50, ich unter 71 Fällen nur 8 in diesem Alter gesehen. Von Interesse erscheint in diesem Zusammenhang eine Gegenüberstellung der 36 Fälle ganz reinen und der 35 Fälle fast reinen Fettmarks.

Bei den 35 Fällen, die noch etwas, wenn auch wenig, rotes Mark im Femur beherbergten, standen 5 im Alter zwischen 20 und 40, 14 zwischen 40 und 60 Jahren, 16 waren älter als 60 Jahre. Bei den 36 Fällen mit ganz reinem Fettmark lauten die entsprechenden Zahlen 0, 9, 27. Es ist also bei meinem Material die Tatsache, daß das Fettmark besonders bei *alten* Leuten angetroffen wird, noch mehr in die Augen springend als bei *Hedinger*. Was die Erkrankung anlangt, an denen die Menschen mit Fettmark zugrunde gingen, so betont *Hedinger*, daß hier die verschiedensten Todesursachen in Betracht kommen; das ist auch bei meinem Material der Fall. Aber als ich meine Fälle von Fettmark auf die hier zum Tode führenden Erkrankungen durchsah, fiel mir doch einiges auf, was ich der Mitteilung für wert halte.

Ich habe die 500 in Skizzen untersuchten Fälle in einzelne Erkrankungsgruppen auseinandergezogen und notiert, wie oft bei den einzelnen

Gruppen Fettmark gefunden wurde. Folgende Tabelle gibt diese Befunde wieder.

Tabelle 1.

Art der Erkrankung	Zahl der Fälle	darunter Fettmark	in %
Tuberkulose	60	2	3,3
Lues	24	9	37,5
Infektionskrankheiten, ohne Lues und Tuberkulose	160	25	15,6
Gewächse	90	11	12,2
Erkrankungen des Gefäßsystems.	113	19	16,8
Verletzungen	16	1	6
Varia	37	4	10,8
	500	71	14,2

Die Gruppe Verletzungen ist wohl zu klein, um Schlüsse daraus ableiten zu können, jedenfalls ist es aber bemerkenswert und stimmt mit den *Hedingerschen* Angaben überein, daß auch bei den plötzlichen Todesfällen beim Erwachsenen Fettmark nicht die Regel, sondern die Ausnahme darstellt.

Bei den Gruppen Infektionskrankheiten ohne Lues und Tuberkulose, Gewächsen und Gefäßerkrankungen liegt der Prozentsatz nur wenig anders als beim Gesamtdurchschnitt. Dagegen erscheint es mir doch recht bemerkenswert, daß bei der *Lues* der Prozentsatz an Fettmark so weit *über*, bei der *Tuberkulose* so weit *unter* dem Durchschnitt liegt. Weitere Beobachtungen müssen lehren, inwieweit hier eine Gesetzmäßigkeit in Betracht kommt. Wie *Neumann* und *Askanazy* habe auch ich beobachtet, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Bildung des roten Markes sich am proximalen Ende des Femurs lokalisiert und von da distal vorschreitet, wobei das rote Mark sich vielfach unter der *Compacta* hinzieht (*Neumann*), „stimmgabelartig mit dem Griff im Schenkelhals“ (*Askanazy*) angeordnet ist; nur einmal bei einem 64jährigen Mann mit Prostatacarcinom habe ich beobachtet, daß das distale Ende in rotes Mark umgewandelt war, daß diese Umwandlung stark proximalwärts reichte, das proximale Ende aber freiließe (Abb. 1). Zweimal sah ich das proximale und distale Ende befallen und dazwischen eine Zone Fettmark (Abb. 2 und 3). Den von *L. Pick* beschriebenen Befund, daß das proximal entwickelte, distal sich fortsetzende rote Mark gegen das Fettmark ganz scharf „fahmentuchartig“ abschneidet, habe ich unter den 500 Fällen 19mal beobachtet, und ich halte die von *Pick* gegebene Erklärung für durchaus plausibel. Die dabei dem Tode zugrunde liegenden Erkrankungen waren völlig verschieden.

Völlig beistimmen muß ich ferner *Askanazy*, wenn er im Gegensatz zu vielfachen Angaben (z. B. *Schridde*) betont, daß das Alter *nicht* zur Gallertmarkbildung zu führen pflegt.

Ich habe bei den 500 Fällen Gallertmark 23mal, mit bloßem Auge als solches erkennbar, meist nicht rein, sondern mit rotem Mark untermischt, gesehen. Von diesen 23 Fällen lag das Alter bei 14 unter, nur bei 9 über 50, nur bei 3 über 70 Jahren; von einer Bevorzugung des höheren Alters ist also gar keine Rede, wohl aber sind es fast durchweg erschöpfende, zur Kachexie führende Erkrankungen, die als ursächliches Moment angeschuldigt werden können. Vor allem aber spielt die Tuberkulose, wie auch sonst bei der gallertigen Atrophie des Fettgewebes,



Abb. 1.



Abb. 2.

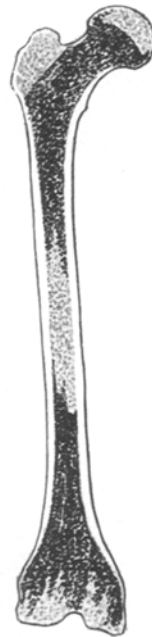


Abb. 3.

eine auffällige Rolle. 7 Fälle waren Tuberkulose, 7 maligne Tumoren, die übrigen Fälle verteilen sich auf Infektionen nichttuberkulöser Art und sonstige verschiedenartige Todesursachen. Prozentual steht also die Tuberkulose obenan; unter 60 Fällen von Tuberkulose, die in der vorliegenden Statistik enthalten sind, fand ich Gallertmark in 11,6%, unter 90 Fällen von Gewächsbildung notierte ich Gallertmark ebenfalls 7mal, also in 7,7%.

Auf zwei Punkte möchte ich bei der Besprechung der Gallertmarkbildung noch kurz eingehen. Einmal gibt nach meinen Erfahrungen die makroskopische Beobachtung keinen sicheren Maßstab für die Häufigkeit der gallertigen Umwandlung. Wie ich oben schon erwähnte, habe ich außer der hier in erster Linie besprochenen Untersuchungs-

reihe noch das Knochenmark von 100 Tuberkulosefällen fortlaufend und hier auch mikroskopisch untersucht. Dabei fand ich makroskopisch erkennbares Gallertmark ungefähr ebenso häufig wie oben erwähnt, nämlich in 12%. Daneben aber sah ich bei der *mikroskopischen* Untersuchung noch sehr häufig, nämlich 34mal, gallertige Umwandlung in wechselnder Ausdehnung. Auf Grund dieser mikroskopischen Untersuchung kann ich nun auch — und damit komme ich zu dem zweiten Punkt — Stellung nehmen zu den Ausführungen *Askanazys* über das histologische Verhalten bei der gallertigen Umwandlung des Knochenmarkes. Im wesentlichen kann ich dabei die Ausführungen, die *Askanazy* auf S. 845—848 seiner Monographie gemacht hat, unterschreiben; ich verweise darauf, ohne selbst auf nähere Details einzugehen, nur in einem Punkt glaube ich die *Askanazyschen* Ausführungen ergänzen zu sollen. *Askanazy* lehnt die mucinöse Natur des zur Atrophie führenden Vorganges ab, er spricht von gallertiger Atrophie, die er scharf von der schleimigen trennt. Er kommt zu dieser Trennung am Knochenmark hauptsächlich auf Grund der Beobachtung, daß sich die zwischen den Fettzellen bei der Atrophie ansammelnde Masse bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung nicht bläulich, sondern rot färbt. In der Hauptsache habe auch ich diese Erfahrung gemacht, nicht selten besteht dabei starke Hyperämie; in 4 Fällen aber läßt sich bei meinem Material das Vorhandensein einer schleimigen Umwandlung doch nicht von der Hand weisen, wobei freilich gerade diese Fälle *Askanazy* im *Prinzip* bei seiner Trennung zwischen gallertiger und mucinöser Atrophie recht geben. Zweimal fand sich eine völlige Umwandlung des zwischen den atrophierenden Fettzellen gelegenen Stützgewebes in eine blaßbläulich gefärbte schleimige Substanz; in 2 anderen Fällen war das Bild ein ganz eigenartiges (s. Abb. 4). In einer rot gefärbten, ziemlich diffus verbreiteten Masse waren noch einzelne Fettzellen sichtbar, die nach außen von einer schmalen, rot gefärbten Umgrenzung einen ziemlich breiten, blaßblau gefärbten, mit Vakuolen durchsetzten Hof erkennen ließen.

Betrachten wir nun zum Schluß dieses Abschnittes die Fälle, bei denen es zu einer völligen oder nahezu völligen Umwandlung in rotes Mark in *makroskopisch* analoger Weise wie bei der Perniciosa gekommen ist, so nimmt auch hier die Tuberkulose eine auffällige Sonderstellung ein.

Im ganzen habe ich bei den 500 in Skizzen untersuchten Fällen 43mal völlige oder fast völlige Umwandlung in rotes Mark gesehen. 8 Fälle müssen davon allerdings ausscheiden, da sie Individuen unter 18 Jahren betreffen (es befinden sich nämlich unter den 500 Fällen 13 unter 18 Jahren, die ich der Kontrolle wegen namentlich bei der mikroskopischen Untersuchung mit herangezogen hatte, davon war das Mark 8mal völlig, zweimal zu $\frac{3}{4}$, einmal zu $\frac{2}{3}$, einmal zur Hälfte und

einmal noch weniger in Form von rotem Mark vorhanden). Bei den 487 Fällen über 18 Jahre fand ich völlig rotes Mark 35mal = 7,2%, davon entfallen 13 auf 55 Tuberkulosefälle über 18 Jahre, 22 auf 432 sonstige Fälle über 18 Jahre. Das ergibt bei der Tuberkulose einen Prozentsatz von 23,6%, bei den übrigen Fällen einen solchen von nur 5%, die sich etwa gleichmäßig auf Gewächse = 5,5%, Gefäßerkrankungen

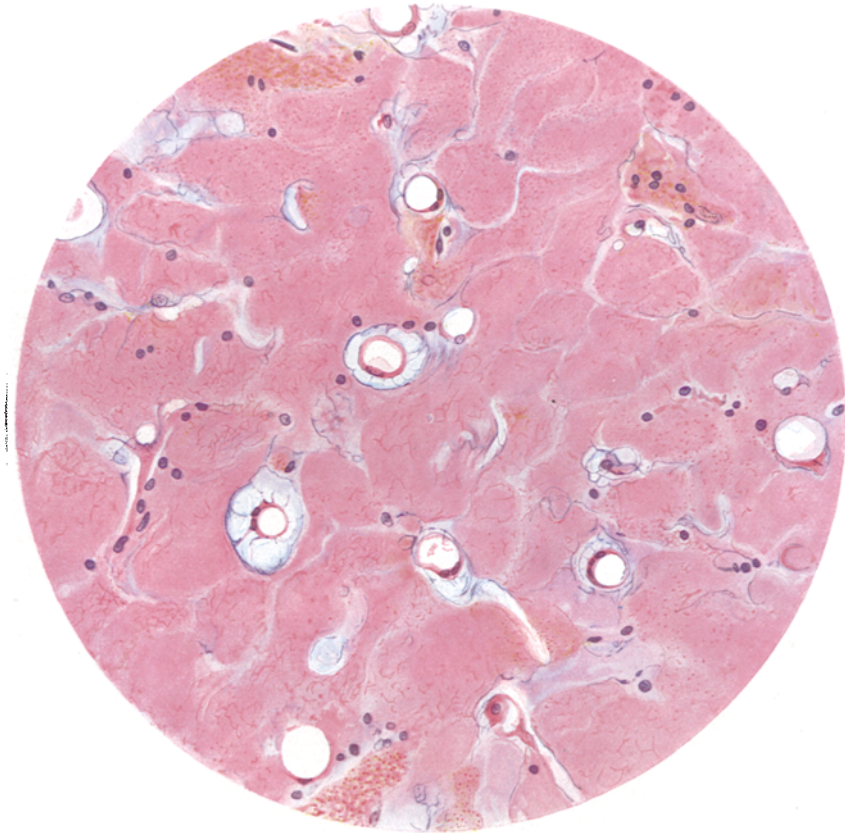


Abb. 4.

= 7%, nichttuberkulöse Infektionskrankheiten = 5,8% der diesbezüglichen Fälle verteilen (bei den übrigen Rubriken lohnt eine Sonderung nicht).

Die Entwicklung des roten Markes bei der Tuberkulose erscheint also in einem auffallend hohen Prozentsatz. Etwas mag dabei die Tatsache mitwirken, daß hier die Zahl der Individuen unter 50 Jahren überwiegt. Die 13 Fälle von völliger Umwandlung in rotes Mark bei der Tuberkulose entfallen durchweg auf Individuen unter 50 Jahren, wäh-

rend von den 22 anderen Fällen 13 älter waren. Wie groß aber die Neigung zur Bildung roten Markes bei der Tuberkulose ist, geht am besten aus der folgenden kleinen Tabelle hervor.

Tabelle 2. 55 Fälle von Tuberkulose über 18 Jahre, deren Femurmark in Skizzen untersucht wurde.

Es enthielten bei Individuen	unter 50 J.	über 50 J.
Fettmark.	2	0
Geringe Mengen roten Markes	2	2
Reines Gallertmark	1	0
Gallertmark mit rotem Mark gemischt	6	0
Rotes Mark weniger als die Hälfte	6	3
Rotes Mark etwa zur Hälfte	9	3
Rotes Mark mehr als die Hälfte	5	3
Völlig rotes Mark	13	0
	<hr/> 44	<hr/> 11
	<hr/> Zus. 55 <hr/>	

Auch bei den Individuen über 50 Jahre zeigen von 11 Fällen 6 eine Entwicklung von rotem Mark, die an Raum die Hälfte oder mehr des Femurs einnimmt, und bei den 27 Individuen unter 50 Jahren, die das gleiche Verhältnis erkennen lassen (s. die 3 letzten Rubriken der Tab. 2), finden sich 4 zwischen 40 und 50, 7 zwischen 30 und 40, 16 allerdings zwischen 18 und 30 Jahren.

Alles in allem darf jedenfalls, wenn man die Befunde bei der Tuberkulose mit denen beim Gesamtmaterial vergleicht, nicht daran gezweifelt werden, daß bei der Tuberkulose eine auffällige Neigung zur Bildung roten Markes besteht.

Daß diese Neigung zur Bildung roten Markes bei der Tuberkulose mit dem Auftreten von Tuberkeln im Knochenmark irgendwie zusammenhängt, halte ich nicht für wahrscheinlich. Wir sehen zwar Tuberkel im Knochenmark bei der gewöhnlichen Lungenphthise recht häufig auftreten, und ich halte es sogar für durchaus möglich, daß *Löwenstein* und *Koizumi* mit ihrer Ansicht Recht haben, nach der Tuberkelbacillen in allen Organen — abgesehen wohl von Herz- und Organmuskulatur — also auch *regelmäßig* im Knochenmark bei Individuen, die an Phthise zugrunde gegangen sind, nachgewiesen werden können, wenn man sich nicht mit der einfachen Betrachtung, auch nicht mit der mikroskopischen Untersuchung der Organe begnügt, sondern Kultur und Tierversuch mit der nötigen Ausdauer anwendet. Aber die Veränderungen, die unmittelbar auf die Tuberkulose in Form typischer tuberkulöser Veränderungen zurückgeführt werden können, sind doch im ganzen geringfügig. Bei 100 Fällen von Tuberkulose, bei denen ich fortlaufend Milz, Leber, lymphatischen Portalring und Knochenmark nebeneinander histologisch untersuchte, fand ich bei der Durchsicht einiger Stichproben aus

den genannten Organen in der Leber in 68, im Portalring in 65, in der Milz in 60, im Knochenmark nur in 17 % Tuberkel, und zwar im Knochenmark viel vereinzelter als in den anderen genannten Organen.

Ich habe bei diesen 17 Fällen nun verglichen, wie sich das Knochenmark dabei im ganzen verhält. Es ist bei dieser Untersuchungsreihe von 100 Fällen, wie ich oben schon angab, die Verteilung der verschiedenen Markarten nicht in Skizzen notiert worden, dafür sind diese Fälle aber sämtlich an mehreren Stellen mikroskopisch untersucht.

Es fand sich beim Gesamtmaterial der 100 Fälle Fettmark 3mal, Gallertmark (makroskopisch erkennbar) 12mal, rotes Mark in wechselnder Ausdehnung 85mal, davon 34mal bei der *mikroskopischen* Untersuchung mit Gallertmarkbildung kombiniert.

Bei den 17 Fällen mit positivem Tuberkelbefund fand sich jedesmal rotes Mark, 3mal in geringer, 8mal in ansehnlicher Ausdehnung und ohne Beimengung von Gallertmark, 6mal mikroskopisch neben der Zellvermehrung auch gallertige Umwandlung. Das Gros der Fälle mit rotem Mark (mit und ohne gallertige Umwandlung) ließ aber Tuberkel (bei Untersuchung an Stichproben) vermissen. Irgendeine gesetzmäßige Beziehung zwischen dem Auftreten von rotem Mark und der Entwicklung von Tuberkeln läßt sich also bei dieser — freilich nicht unbedingt beweisenden — Untersuchung nicht feststellen. Das einzige, was vielleicht der Erwähnung wert wäre, ist, daß die Fälle von Fettmark, aber auch die mit makroskopischen schon erkennbarem Gallertmark, frei von Tuberkeln waren. Auf einen anderen Punkt möchte ich noch hinweisen. Beim Auftreten der Tuberkel sieht man, wie auch sonst, das spezifische Granulomgewebe, den Epitheloidtuberkel in der üblichen Weise umrahmt von einem mehr oder weniger breiten Kranz gewöhnlichen, bald jüngeren, bald etwas älteren Granulationsgewebes. In anderen Fällen liegt aber der Epitheloidtuberkel sozusagen frei im Fettgewebe bzw. im hämatopoetischen Gewebe, ohne irgendeine Reaktionszone erkennen zu lassen.

Alles in allem wird man jedenfalls nach den hier vorliegenden Untersuchungen nicht sagen können, daß das Auftreten von Tuberkeln für die Entwicklung der beobachteten Veränderungen im Knochenmark von maßgebendem Einfluß sei.

Man wird also die Knochenmarksveränderungen, soweit sie regressiver Art sind (gallertige Umwandlung), mit der Toxikose, soweit Neubildungsvorgänge vorliegen, mit dem Neubildungsbedürfnis, in Analogie mit den Vorgängen bei der perniziösen Anämie, in Zusammenhang bringen müssen. Eine direkte Markreizung als Grund für das Auftreten des roten Markes anzunehmen, sehe ich keine Veranlassung (s. u.).

Was die Art der neugebildeten Zellen anlangt, so liegen darüber ja schon Untersuchungen vor, die zeigen, daß es sich dabei in erster Linie um eine *Leukopoëse* handelt. Es sind hier zu nennen die Unter-

suchungen von *Wolownik*, *Frey*, *Lossen*, *Askanazy*, mit denen die meinten im wesentlichen übereinstimmen. *Frey*, der nur 6 einschlägige Fälle untersucht hat, betont die Neigung zur Leuko-, das Zurücktreten der Erythropoëse; auch bei *Wolownik*, dessen Untersuchungen 19 Fälle von Tuberkulose umfassen, steht die Myelopoëse im Vordergrund, daneben betont er aber auch das Anwachsen von Erythroblasten; allerdings hat *Wolownik* an Quetschpräparaten aus der Rippe gearbeitet, also an einer Stelle, bei der beim Erwachsenen in der Regel die Verhältnisse ja etwas anders gelagert sind als am Femur. *Lossen* (zit. bei *Askanazy*) traf bei der Tuberkulose vorwiegend myelocytäres Mark. Meine eigenen Untersuchungen, die sich, wie gesagt, auf 100 Fälle einer geschlossenen Untersuchungsreihe beziehen, die später noch durch gelegentliche Stichproben ergänzt wurden, zeigten, daß beim Auftreten roten Markes im Femur bei der Tuberkulose die Leukopoëse mit Bildung zahlreicher Jugendformen die Hauptrolle spielt. Ich habe mir die Verhältnisse dadurch möglichst anschaulich zu machen gesucht, daß ich zahlreiche Bilder von Tuberkulose, daneben solche von perniziöser Anämie und Kontrollfälle verschiedener Art, bei Ölimmersion zeichnen ließ und die Bilder direkt untereinander verglich. Leider verbietet es die Rücksicht auf die Kosten und den Umfang dieses Bandes, eine Reproduktion dieser Abbildungen zu geben. Es scheint aber auch wohl kaum nötig; Bilder der Art an sich sind ja wohl jedem bekannt, und es genügt, darauf hinzuweisen, daß die Befunde bei der Tuberkulose mit ihrer deutlichen, besonders durch das Vortreten von Myelocyten ausgezeichneten Leukopoëse — Jugendformen der Erythrocyten finden sich auch, treten aber ganz zurück — ein immer wiederkehrendes und wohl charakterisiertes Bild geben, ebenso wohl charakterisiert wie die Perniciosa mit ihren Erythroblasten, Proerythroblasten, Normoblasten und Megaloblasten, oder die verschiedenen Formen der Leukämie, die sich ja makroskopisch — namentlich die lymphatische Form — auch, wie bekannt, in Form roten Markes präsentieren¹.

Die Tatsache, daß wir hier bei der Tuberkulose eine Leukopoese, bei der Perniciosa eine Erythropoëse die Neubildungsvorgänge im Knochenmark beherrschen sehen, spricht meines Erachtens auch gegen die Vorstellung, daß die Neubildungsvorgänge im Knochenmark durch einen direkten Reiz auf dieses Gewebe ausgelöst würden (s. o.). Jedenfalls erklärt sich doch die Neubildung der einen oder anderen Zellart ungezwungen aus der Überlegung, daß das eine Mal bei der Perniciosa

¹ Neben den Neubildungsvorgängen fanden sich bei der Tuberkulose im Knochenmark auffallend häufig regressive Metamorphosen, die sich wohl am ungezwungensten (s. o.) als toxisch bedingt deuten lassen. Wie ich schon erwähnte, fand sich bei der mikroskopischen Untersuchung zwischen dem neugebildeten Zellmark häufiger, als man makroskopisch erwarten sollte, eine gallertige Umwandlung, die sich oft mit auffallend scharfer Linie gegen das Fettmark absetzt.

der Verschleiß an roten, das andere Mal bei der Tuberkulose der Verschleiß an weißen Blutkörperchen ein besonders großer ist.

Die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes lehrt also — dieser Punkt ist freilich nichts weniger als neu —, daß rotes Mark auf der Basis einer Erythropoëse und auf der Basis einer Leukopoëse entstehen kann. Ich habe nun nachzusehen versucht, wie bei einem Prozeß, bei dem wie bei der Tuberkulose die Leukopoëse im Knochenmark das Bild beherrscht, die Erythropoëse aber auch nicht ganz fehlt, die übrigen histologisch verfolgbaren, mit der Blutbildung im Zusammenhang stehenden Vorgänge der Perniciosa gegenüber sich verhielten.

Bei diesen vergleichenden Untersuchungen, die 50 Fälle von perniziöser Anämie (weiterhin mit P. abgekürzt) und 100 Fälle von Tuberkulose umfassen, bin ich in der Weise vorgegangen, daß ich Milz, Leber und lymphatischen Portalring mikroskopisch untersuchte, im Portalring den Gehalt an Erythrophagen besonders beachtete, vor allem aber den Eisengehalt prüfte, dabei in der Leber besonders darauf achtete, wo das Eisen abgelagert sei (Epithelien oder Sternzellen) und dann die gewonnenen Ergebnisse miteinander verglich.

Die nächste Tabelle (3) zeigt zunächst, wie sich P. und Tuberkulose bezüglich ihres Eisengehaltes in Milz, Leber und Portalring zueinander verhalten. Tab. 4 gibt das Verhalten der Erythrophagen im lymphatischen Portalring an.

Tabelle 3.

Eisengehalt bei perniziöser Anämie (50 Fälle) in:			
	Milz	Leber	Portalring
0 oder Spur . . .	27 (54%)	0	15 (30%)
+ . . .	17 (34%)	12 (24%)	25 (50%)
++ . . .	6 (12%)	34 (68%)	10 (20%)
+++ . . .	0	4 (8%)	0
<hr/>			
	Sa. 50 (posit. 46%)	50 (posit. 100%)	50 (posit. 70%)
Eisengehalt bei Tuberkulose (100 Fälle, Zahl und Prozentzahl also gleich) in:			
	Milz	Leber	Portalring
0 oder Spur . . .	16	79 (18mal Spur, 61 völlig frei)	55
+ . . .	34	18	23
++ . . .	17	3	18
+++ . . .	33	0	4
<hr/>			
	100 (posit. 84%)	100 (posit. 21%)	100 (posit. 45%)

Tabelle 4.

Erythrophagen im Portalring:		
	bei perniziöser Anämie (50 F.)	bei Tuberkulose (100 F.)
0 oder Spur	11 (22%)	75
+	26 (52%)	23
++	12 (24%)	2
+++	1 (2%)	0
<hr/>		
	50 (posit. 78%)	100 (posit. 25%)

Bei einer früheren Untersuchungsreihe fand ich die Erythrophagie bei der P. im lymphatischen Portalring in 100% positiv, doch erstreckte sich die Untersuchung damals nur auf 7 Fälle. Ganz so regelmäßig, wie ich damals glaubte, ist also die Erythrophagie im Portalring bei der P. nicht nachzuweisen, doch würde sich die Prozentziffer wohl erhöhen lassen, wenn man nicht, wie ich das hier getan habe, an Stichproben, sondern an Stufen- oder gar Serienschnitten untersuchte.

Auf Tab. 5 habe ich nun die Fälle von Tuberkulose noch einmal in Gruppen, je nach der Beschaffenheit ihres Markes, zerlegt und die einzelnen Gruppen bezüglich ihres Eisengehaltes in Milz, Leber und Portalring und bezüglich des Auftretens von Erythrophagen verglichen.

Tabelle 5.
(100 Fälle von Tuberkulose.)

Eisen + in % in	bei Fettmark (nur 3 Fälle) i. %	Gallertmark (12 Fälle) in %	rot. Mark (51 Fälle) in %	rot. Mark m. gallertiger Metamorph. (84 Fälle) in %	Gesamt- zahl (100 Fälle) in %
Milz	100	91,6	80,4	85,3	84
Leber	33,3	41,6	3,7	14,4	21
Portalring	100	66,6	40	41	45
Positive Erythrophagenbe- funde im Portalring in %	66,6	8,3	25,5	27	25

Die Fälle von rotem Mark und von rotem Mark mit mikroskopisch erkennbaren gallertigen Metamorphosen verhalten sich etwa gleich, die Fälle von Fettmark und ausgesprochenem Gallertmark unterscheiden sich von ihnen merklich, doch sind diese Fälle nicht zahlreich genug, um aus ihnen bindende Schlüsse zu ziehen, immerhin fordern sie zu weiteren Beobachtungen auf.

Übersehen wir kurz die Befunde auf vorstehenden Tabellen. Wir haben bei der P. einen Prozeß, bei dem die Erythropoëse aufs schwerste gestört ist; bei der Tuberkulose beherrscht, wie wir schon gesehen haben, die Störung der Leukopoëse das Bild; die Erythropoëse zeigt aber auch kein normales Verhalten. Es scheint mir nun ganz bemerkenswert, wie beim Fortschreiten von leichten pathologischen Abweichungen in der Erythropoëse bei der Tuberkulose bis zu den schweren Störungen bei der P. die Milz-Leberrelation bezüglich des Eisengehaltes sich immer mehr zugunsten der Leber verschiebt, wie der Eisengehalt im Portalring und der Erythrophagengehalt an dieser Stelle erheblich zunimmt. Ich habe nun weiterhin geprüft, wie sich die Eisenablagerung in der Leber topographisch verhält. Wir finden, wie das ja längst bekannt ist, das Eisen hier zum Teil in den Sternzellen, zum Teil in den Leberepithelien, dabei überwiegt manchmal die eine, manchmal die andere Lokalisation, ohne daß sich seither mit Bestimmtheit ein Grund für die Bevorzugung der einen oder der anderen Stelle angeben ließe.

Beim Vergleich der Eisenablagerung in der Leber bei der Tuberkulose mit ihrer geringen und der P. mit ihrer gewaltigen Störung der Erythropoese glaube ich nun wenigstens ein Moment gefunden zu haben, das uns hier vielleicht etwas weiterbringt.

Die nächste Tab. 6 gibt zunächst die Topographie der Eisenablagerung in der Leber bei P. und Tuberkulose. Bei der Tuberkulose habe ich die 18 Fälle mitverwertet, bei denen ich Eisen nur nach genauester Durchsicht in *Spuren* nachweisen konnte. Bei der mit „Bälkchen“ bezeichneten Rubrik ist die Sache keineswegs so zu verstehen, als ob hier das Eisen ganz *ausschließlich* in den Bälkchen gelegen und die Sternzellen ganz frei wären. Die Beteiligung der Sternzellen tritt hier nur ganz auffällig gegen die Fälle zurück, die in der Rubrik „Sternzellen“ und „Bälkchen und Sternzellen“ untergebracht sind.

Tabelle 6.

Ort der Eisenablagerung in der Leber:

	Bei P. (50 Fälle)	bei Tuberkulose (100 Fälle, Fälle, bei denen nur Spuren vorhanden waren, mitgerechnet)
Sternzellen	3 (6%)	27
Bälkchen	16 (32%)	1
Bälkchen u. Sternzellen . .	31 (62%)	11
Ganz frei	0	61

Auf Tab. 7 habe ich dann noch einmal die Tuberkulosefälle, bei denen Eisen nur in Spuren und bei denen es in größerer Menge vorhanden war, bezüglich der Topographie gesondert.

Tabelle 7.

Eisengehalt in der Leber bei Tuberkulose:

	in Spuren (18 Fälle)	+	++
		(18 Fälle)	(3 Fälle)
Sternzellen	11 (61,1%)	16 (88,8%)	0
Bälkchen	1 (5,5%)	0	0
Bälkchen u. Sternzellen . .	6 (33,3%)	2 (11,1%)	3 (100%)

Alles in allem ergibt sich aus dem Vergleich zwischen der Tuberkulose mit ihren geringen und der P. mit ihren starken Eisenablagerungen in der Leber, daß bei der geringen Siderosis die *Sternzellen* ganz auffällig bevorzugt werden, während bei stärkerer Siderosis die Ablagerungen in den *Bälkchen* stärker in Erscheinung tritt.

Man könnte daran denken, daß zunächst die Sternzellen in der Hauptsache die Speicherung besorgen und erst allmählich das Gespeicherte an die eigentlichen Leberzellen abgeben, wenn auch natürlich damit gerechnet werden kann, daß die Verschiedenheit des pathologischen Geschehens bei den beiden ja so verschiedenen Krankheitsbildern von Einfluß ist.

Die Erörterung der ersterwähnten Möglichkeit scheint mir von Interesse, weil ja bekanntlich *Aschoff* und seine Schule bei der Gallebereitung

aus der Leber — die sich ja doch auch aus dem Hämoglobin vollzieht — damit rechnen, daß die Sternzellen diese Umwandlung vornehmen und die so gebildete Galle an die Epithelien nur abgeben, damit sie auf diese Weise in die Ausführungsgänge der Leber übergeführt werden kann. Wenn diese Frage auch von meinem eigentlichen Thema etwas abliegt, so will ich anhangsweise doch mit einigen Worten darauf eingehen, dabei es allerdings vermeiden, diese ganze, bis in die letzte Zeit hinein diskutierte Streitfrage mit ihrer unendlichen Literatur breit aufzurollen, sondern mich auf das beschränken, was ich selbst dazu zu sagen habe.

Ich selbst habe mir, wie *v. Gierke*, die Meinung gebildet, daß die Galle vielleicht durch das *Zusammenwirken* von Leberepithelien und Sternzellen entstehen könnte. *v. Gierke* rechnet damit, daß die Sternzellen den Leberzellen eine Vorstufe liefern. Wenn man sich auf den Standpunkt stellt, daß die Sternzellen der Leber Galle produzieren oder sich nur an der Gallebildung beteiligen, so wird man weiterhin annehmen müssen, daß die Sternzellen unter den Reticuloendothelien eine Sonderstellung einnehmen, denn daß für *gewöhnlich* die Galle in der Leber gebildet wird, ist doch wohl von niemand bestritten. Da wir nun wissen, daß die Leber das Hauptstoffwechselorgan des Körpers darstellt, da wir heute weiterhin wissen, daß die Reticuloendothelien an den Stoffwechselvorgängen im Körper weitgehend beteiligt sind, so wäre vielleicht der Gedanke nicht ganz abwegig, daß die Sternzellen in der Leber sich als eine Art Hilfsorgan der Leberzellen entwickelt hätten, die im Ausnahmefall auch extrahepatisch selbständig tätig sein könnten. Man müßte dann freilich erwarten, daß der Erfolg ihrer Tätigkeit dort nicht der gleiche sein könnte wie in der Leber, und neuerliche Angaben von *Brugsch*, nach denen der hepatocelluläre und der anhepatocelluläre Ikterus in der Tat gewisse Verschiedenheiten aufweisen sollen, könnten, wenn sie sich bestätigen sollten, dieser Vorstellung eine Stütze bieten. Für die Vorstellung, daß bei der hepatocellulären Entstehung der Galle und des Ikterus die Leber nicht einfach die Galle von den Sternzellen übernimmt und sie nur ausscheidet, sondern daß sie auch selbst an der Gallebereitung beteiligt ist, hat man immer die Beobachtung herangezogen, daß die Metastasen von Leberkrebsen Galle zu bilden imstande sind. Ich habe vor einiger Zeit einen sehr instruktiven Fall der Art beobachtet, den ich kurz folgen lasse:

Sekt.-Nr. 518/26. 64jähriger Mann, wird uns mit der Diagnose Ileocecalcarcinom mit Lebermetastasen, Bronchopneumonie und Decubitus überliefert. Ikterus bestand nicht.

Der vermutete Darmtumor wurde nicht gefunden. Es handelte sich vielmehr um eine Lebercirrhose mit knotigen Hyperplasien, die zum Teil carcinomatös geworden waren und zu einer ausgedehnten Metastasierung am Bauchfell geführt hatten. Die carcinomatös entarteten Partien waren zum Teil grauweiß, zum Teil olivgrün. Die Knoten, die im Mesenterium, zum Teil auch im Douglas saßen,

waren von wechselnder Größe, kirsch- bis pflaumengroß, und waren in ganz auffälliger Weise grün gefärbt (Abb. 5 und 6).

Mikroskopisch tritt zu den Metastasen an den Stellen, an denen die Imitation der Leberzellen am stärksten ausgesprochen ist, auch die Bildung von Galle am



Abb. 6.



Abb. 5.

meisten hervor. Man sieht die Galle meist in Form rundlicher oder länglicher Thromben zwischen den Lebertumorzellen. Auffallend ist aber ein weiterer Befund. Man sieht zwischen den Zellbälkchen, aus denen der Tumor besteht, allenthalben schmale spindelige Gebilde, die durchaus an die Sternzellen der Leber erinnern und die gelegentlich mit Galle imprägniert erscheinen (s. Abb. 7).

Ich möchte in der Deutung der Bilder natürlich nicht allzu weit gehen, aber einige Überlegungen darf man wohl daran knüpfen.

Daß auch hier wieder dort, wo Leberzellen selbst in der Abart des malignen Gewächses auftreten, Galle gebildet wird, weist wohl eindeutig auf die Wichtigkeit der Leberzelle für die Gallebereitung hin, aber es bliebe doch zu untersuchen, ob alle Leberzellcarcinome in ihren Metastasen Galle bilden, oder nur dann, wenn sie, wie hier, die Leberimita-

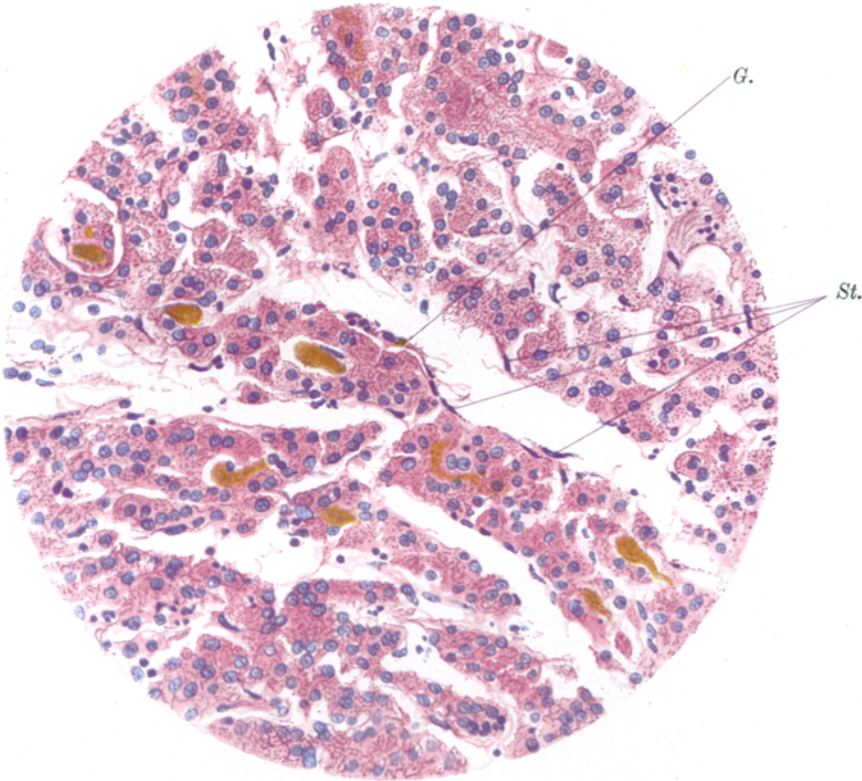


Abb. 7. Metastase eines Lebercarcinoms im Mesenterium. Reichlich Gallenthromben zwischen den Tumorzellen. *St.* = spindelige, an die Kupferschen Sternzellen erinnernde Elemente, bei *G.* ein Galletropfen in einer solchen Zelle.

tion so weit treiben, daß sie sich, wenn ich die oben geäußerte Vermutung beibehalten darf, auch ihre Hilfsorgane, die Sternzellen, ausbilden.

Die Fälle von Lebercarcinom mit Metastasenbildung sind ja nicht allzuhäufig; auch leugnen *Lubarsch* und *Hoffmann* das Vorkommen von Sternzellen in den Metastasen gallebildender Leberkrebsen, andererseits berichten *Wegelin* und *Mirnolow* über das Vorkommen sternzellen-ähnlicher Gebilde, vielleicht regen diese Zeilen dazu an, in künftigen Fällen diesem Punkte erneute Beachtung zu schenken.

Nachtrag bei der Korrektur: Die während der Drucklegung dieser Arbeit erschienene Abhandlung von *Hallermann* (Zieglers Beitr. 82), die z. T. ähnliche Probleme behandelt, wie vorliegender Aufsatz, konnte leider nicht mehr berücksichtigt werden.

Schrifttum.

Aschoff, Klin. Wschr. **1924**, Nr 22. — *Askanazy*, Band I, 2. Abt., des Handbuches von Henke und Lubarsch. — *Brugsch*, Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr 17. — *Fahr*, Virchows Arch. **246** und **247**. — *Frey*, Frankf. Z. Path. **36**. — *v. Gierke*, Aschoffs Lehrbuch der pathol. Anatomie, 7. Aufl. — *Hedinger*, Berl. klin. Wschr. **1913**, Nr 46. — *Hensen*, Blutbildende Organe in Joests Handbuch der spez. pathol. Anatomie der Haustiere. — *Herxheimer*, Lehrbuch der pathol. Anatomie, 19. Auflage. — *Hoffmann*, Frankf. Z. Path. **36**. — *Kaufmann*, Lehrbuch der pathol. Anatomie, 7. und 8. Auflage. — *Koizumi*, Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr 44. — *Löwenstein*, zit. bei Askanazy (l. c.). — *Lossen*, Virchows Arch. **200**. — *Lubarsch*, Berl. klin. Wschr. Nr 28, **1921**. — *Mirnlobow*, Virchows Arch. **179**. — *Neumann, E.*, s. die Lit.-Angaben bei Askanazy (l. c.). — *Pick, L.*, Sitzung der Berl. pathol. Ges. vom 19. XI. 1925. — Klin. Wschr. **1926**, Nr 2. — *Schridde*, in Aschoffs Lehrbuch der pathol. Anatomie, **1928**, 7. Auflage. — *Sternberg*, Neubearbeitung von Ribberts Lehrbuch der pathol. Anatomie, **1928**. — *Wegelin*, Virchows Arch. **179**. — *Wolownik*, Z. klin. Med. **56**.
