

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie der kgl. Universität Mailand.
Direktor: Prof. A. Pepere.)

Über die Entstehung der Leukocyten außerhalb des Knochenmarks.

Von

Dr. Filippo Battaglia,
Aiuto und Privat Dozent.

(Eingegangen am 9. September 1929.)

In einer Reihe von neueren Arbeiten, die teilweise in diesem Archiv erschienen sind, wird der örtliche Ursprung der Leukocyten aus histiocytären Elementen in Entzündungsherden besprochen und von mehreren Verfassern abgelehnt, während andererseits die Ansicht von der Evolution verschiedener bindegewebiger Elemente bis zu den polynukleären Leukocyten, die schon seit langer Zeit von manchen Verfassern angenommen war, in den letzten Jahren von *v. Möllendorff* und seinen Schülern kräftig unterstützt wird.

Die Frage ist schon an und für sich interessant und dann noch besonders, weil an sie Probleme der allgemeinen und speziellen Pathologie gebunden sind; deshalb haben die Arbeiten von *v. Möllendorff* ein großes Echo gehabt. Ich halte es für überflüssig, die einzelnen Verfasser näher zu zitieren, die sich neuerdings mit der Frage beschäftigt haben, mit Experimenten und Widerlegungen. Kurzgefaßt steht die Sache so, daß auf *v. Möllendorffs* Seite nur wenige Verfasser stehen (*Malyschew* u. a.), während die meisten auch mit derselben Versuchstechnik dieses Untersuchers die Deutung seiner Befunde oder sogar die Befunde selbst bestreiten (siehe z. B. *Maximow*¹).

In von mir bei Hunden angestellten Versuchen² mit subcutanen Einspritzungen von verschiedenen Substanzen (Eiweiße, Fette, Milchsäure) habe ich, obwohl der Zweck der Versuche nicht gerade der war, mich mit dem örtlichen Ursprung oder der Einwanderung von Leukocyten an der Einspritzungsstelle zu beschäftigen, trotzdem meine Aufmerksamkeit auf diese Frage gelenkt, und ich glaubte, einen örtlichen Ursprung der Leukocyten, welche sich in großer Anzahl in dem von der Einspritzung hervorgerufenen Entzündungsherde befanden, ausschließen zu können.

¹ Beitr. path. Anat. 87, H. 1 (1929).

² Tumori 1927.

Ich kam zu diesem Schluß, da ich keine Zelle fand, die ein Übergangsstadium zwischen mesenchymalen Elementen des subcutanen Zellgewebes und den Leukozyten hätte darstellen können, während andererseits die Gegenwart von Leukozyten, die alle in ihrer Struktur den reifen des Blutes vollständig gleich waren und sich besonders zahlreich um die Blutgefäße herum und ziemlich zahlreich im Lumen der Gefäße selbst befanden, mir den klaren Eindruck von der Leukozytenwanderung gaben. Dies auch in den Versuchen, bei denen viele von den Leukozyten des Entzündungsherdes eosinophile waren (Einspritzungen von Milchsäure). Ich betone diese letzte Tatsache, weil von mehreren Verfassern (*Tarakinow, Barbano, Sabrazès, Weidenreich, Cattaneo u. a.*) das Vorkommen von eosinophilen, mononucleären Zellen in Entzündungsherdern beobachtet worden ist. Da diese nicht im Blute der Säugetiere vorkommen, so hat man daraus den Schluß gezogen, daß ihr Erscheinen in den entzündeten Geweben den Beweis für ihren örtlichen Ursprung darstelle, und einige Verfasser haben in ihnen eine Reifungsstufe von histiocytären Zellen zum polynukleären eosinophilen Leukozyten hin sehen wollen. Diese eosinophilen Zellen mit einem einzigen runden Kerne befinden sich tatsächlich im Bindegewebe einiger Säugetiere (Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen) schon bei normalen Verhältnissen, aber sie sind wahrscheinlich von den eosinophilen Granulocyten zu unterscheiden; *Maximow* unterscheidet diese beiden Zellarten sogar sehr scharf voneinander.

Also die Ergebnisse dieser meiner Untersuchung und ihre Deutung stimmen mit denen der Verfasser überein, die die Auffassung des örtlichen Ursprungs der Leukozyten bei akuter Entzündung bestreiten. Das Problem ist anders, wenn man die myeloischen Heterotopien in Betracht zieht, wie z. B. die im neugebildeten Knochen, auf welche *Lubarsch* schon seit vielen Jahren aufmerksam gemacht hat, oder die myeloischen Veränderungen der Organe bei manchen Krankheiten, wie z. B. bei der Sepsis lenta, und besonders bei den Myelosen. Es ist nicht meine Absicht, alle die Beobachtungen und Urteile zu berühren, die auf die Frage zurückzuführen sind: Ursprung der myeloischen Heterotopien von hämopoietischen Resten im Sinne *Sternbergs* oder von verschiedenen mesenchymalen Zellen, durch ihre Entdifferenzierung und Entwicklung zu Myelocyten.

Außerdem mußte die metastatische Auffassung erwähnt werden, die berühmte Vertreter gehabt hat, der heute aber wenige beistimmen, und die als mögliche neben der Auffassung von der autochthonen Genese nur leise angedeutet wird (*Jaffé*¹, *Fabris*²). Im Handbuch von *Lubarsch* und *Henke* betont *Helly* noch die „Kolonisation“ der myelo-

¹ Beitr. path. Anat. **68** (1921).

² Haematologica (Pavia) **1926** und **1927**.

cytären Zellen, aber *Lubarsch* bemerkt in demselben Bande (S. 165), wo er von der myeloischen Veränderung der Milz spricht, „die Durchgängigkeit der Veränderungen, die außerordentlichen Wachstumsvorgänge der (veränderten) Pulpa, die auch allem Anschein nach rücksichtslos auf Kosten des lymphatischen Gewebes erfolgen, lassen im Gegenteil die Metastasenlehre als außerordentlich unwahrscheinlich erscheinen und drängen zur Annahme ortsständiger pathologischer Vorgänge“.

Ich führe einige diesbezügliche Beobachtungen von mir aus der vergleichenden Pathologie an: Was *Sternbergs* Auffassung anbetrifft, so sind zu ihrer Vertretung bei verschiedenen Säugetieren Reste von myeloischem Gewebe in der Leber beschrieben worden; gelegentlich meiner Untersuchungen mit *Leinati*¹ über die Hämopathien des Huhnes habe ich systematisch den Blutzellen des Huhnes und ihrem Ursprung nachgeforscht. So fand ich in der Leber, um die Gefäße der periportalen Räume herum, einen Zellmantel, der auf den ersten Blick hin, besonders der Beschaffenheit der Zellenkerne wegen, aus Lymphocyten zu bestehen schien, und dies ist gerade das Urteil, was im allgemeinen die Untersucher sich gebildet haben. Bei genauerer Untersuchung unterscheiden sich jedoch diese Zellen von den Lymphocyten, denn sie haben ein leicht basophiles Protoplasma mit undeutlichen Grenzen (ganz frisches Material, in Foàscher oder Zenkscher Flüssigkeit fixiert!), und ihr Kern ist wohl rund, aber nicht so wie der der Lymphocyten und außerdem weniger reich an Chromatin. Deshalb nannte ich sie lymphocytoide Zellen: die Differenzierung dieser Elemente im Anfang der Hämopathien bestätigt, wie ich später sagen werde, dieses Urteil. Ich muß nun bemerken, daß man mit der vitalen Speicherung nach *Kiyono* in der Leber des Huhnes folgenden Befund hat, wie ich später in noch nicht veröffentlichten Untersuchungen sehen konnte: Die lymphocytoiden Zellen der periportalen Räume speichern das Carmin nicht, zwischen ihnen findet man einige größere Zellen mit größerem, hellerem Kern, deren Protoplasma voll von Carminkörnern ist. Außerdem sieht man, daß sich die Sternzellen verschieden verhalten, denn viele von ihnen zeigen Protoplasma und Ausläufer voll von Carmin, andere enthalten nur spärliche Carminkörper, und noch andere, aber wenige, sind ganz frei von Carmin.

Es finden sich also in den periportalen Räumen der Hühnerleber Zellen, die ihrer Eigenschaften wegen keinem Element der myelocytären oder lymphatischen Reihe entsprechen, und die dem Carmin gegenüber keine phagocytäre Eigenschaft zeigen. Unter diesen befinden sich einige speichernde Reticulumzellen. Um den Befund der periportalen Räume in normalen Verhältnissen zu vervollständigen, muß ich noch

¹ Boll. Ist. sieroter. milan. 1929.

sagen, daß man bei jungen Hühnern, selten bei erwachsenen, den lymphocytoiden Zellen beigemengt einige Elemente mit den Kennzeichen der Myelocyten des Knochenmarks findet (für die Abbildungen s. loco eit.). Eine bemerkenswerte Tatsache ist außerdem meiner Ansicht nach das, was man bei der vitalen Speicherung in den Sternzellen sieht, d. h., daß einige von ihnen Carmin nicht speichern. Auch bei Säugetieren ist dies beobachtet worden (s. z. B. bei *Fabris* auch für diese Deutung).

Bei unseren Untersuchungen mit *Leinati* über die übertragbaren Hühnerhämopathien haben wir versucht, die pathologischen Vorgänge in ihren Anfängen zu überraschen, indem wir die Hühner vom Tage an nach der intravenösen Einimpfung von Blut oder Orgensaft von Hühnern mit vollentwickelter Hämopathie untersuchten. Wir haben so sehen können, daß im Knochenmark und in der Leber, wenn auch noch gar keine Veränderung des Blutes da war, sehr gut die myelocytäre Hyperplasie zu sehen war, und zwar sah man in der Leber, in den ganzen jungen Fällen, bei denen sich eine myeloische oder myeloblastische Myelose ausbildete — es gibt außerdem beim Huhn eine Hämopathie, die das erythropoietische Gewebe betrifft, und alle diese 3 Typen von Hämopathien haben, wie wir seit *Ellermann* wissen, eine einzige Ätiologie —, daß die lymphocytoiden Zellen der Leber vollständig in myelocytäre Elemente umgewandelt waren. Außer diesem Befunde haben wir, weniger konstanterweise, bevor im Blute unreife Leukocyten auftraten, in den Leberläppchen, fern von den periportalen Räumen, die Bildung von myelocytären Nestern gesehen. Auf Grund der in normalen und pathologischen Verhältnissen beim Huhn erhobenen Befunde¹ glaube ich den Schluß ziehen zu können, daß in der Leber des Huhnes sich Elemente befinden (diejenigen der periportalen Räume), die ihrer raschen Reaktion wegen den Myeloblasten des Knochenmarks sehr nahe stehen, Hämohistioblasten im Sinne *Ferratas*, die morphologisch in normalen Zuständen sich von den myeloischen Zellen unterscheiden lassen, und mit denen sie nur das gemein haben, daß sie nicht Carmin speichern, und die andererseits auch von den histiocytären Elementen zu unterscheiden sind.

Außer den Zellen der periportalen Räume können noch andere leukocytopoietische Funktion annehmen, und dies scheint mir dadurch bewiesen, daß man ganz im Anfang der Fälle von Hämopathien myelocytäre intralobuläre Zellhaufen findet, deren Mutterelement von der Sternzelle dargestellt wird.

Während jedoch die lymphocytoiden Zellen immer prompt auf den cytohämatogenen Reiz antworten, ist dies der Gesamtheit der Befunde nach nicht so bei den Sternzellen, die weniger rasch reagieren.

¹ Arch. Sci. med. 53, Nr 3 (1929).

Zum Schluß glaube ich, daß die Untersuchungen, die ich teils zusammen mit *Leinati* angestellt habe, einerseits, im Einklang mit der Sternbergschen Auffassung, das Bestehen von mesenchymalen myelopotenten Zellen in der Leber des Huhnes beweisen, aber auch, daß andere Zellen histiocytärer Natur fähig sind, leukopoietische Funktion anzunehmen. Vielleicht ist die Vermutung nicht gewagt, daß diese Funktion von den Sternzellen ausgeübt wird, die, wie ich oben sagte, kein Carmin speichern: also nicht alle Sternzellen wären gleichwertig. Für den Umstand, daß diese Zellen und andere in anderen Organen und Geweben die leukopoietische Funktion annehmen können, ist wohl ein verlängerter und geeigneter Reiz nötig, wie man ihn in den Hämopathien hat, d. h. auf reparative Reize reagieren die schon differenzierten myelocytären und auch die undifferenzierten myelopotenten Elemente, und nur auf besondere Reize hin nehmen mesenchymale mehr oder weniger in anderer Richtung differenzierte Zellen leukopoietische Funktion an.

Beim Menschen sprechen in diesem Sinne außer anderen Tatsachen die interessanten Untersuchungen von Zellkulturen von *Tymofiewski* und *Benevollenskaia*¹, die von *Hirschfeld*² und die von *Veratti*³, aus denen einstimmig folgt, daß die Zellen der myelocytären Reihe des Blutes in Fällen von myeloischer Leukämie sich *in vitro* entdifferenzieren und zu phagocytären und fibroblastenähnlichen Elementen werden: dies sollte auf ihren histiocytären Ursprung zum Unterschied von denen des normalen Blutes hinweisen.

¹ Virchows Arch. **263**.

² Fol. haemat. (Lpz.) **34**.

³ Haematologica (Palermo) **9**.