

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der kgl. ung. Elisabeth-Universität
in Pécs [Direktor: Prof. Dr. B. v. Entz].)

Über die essentielle Thrombopenie. Ein experimenteller Beitrag zur Wirkung der Entmilzung auf das Knochenmark und die Zahl der Blutplättchen.

Von

Prosektor Dr. Dénes Görög,
gewesener Assistent am Institut.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 25. Januar 1932.)

Seitdem *Frank* im Jahre 1915 die auf Verminderung oder Fehlen der Blutplättchen beruhende Form der konstitutionellen Purpura als selbständiges Krankheitsbild beschrieben hat, ist oft der Versuch gemacht worden, den Entstehungsmechanismus der Thrombopenie auf Grund von klinischen und anatomischen Untersuchungen zu klären. Da aber die Wechselbeziehungen von Milz und Knochenmark ein noch kaum erforschtes Gebiet darstellen und die Funktion der Milz unter physiologischen und pathologischen Bedingungen noch nicht restlos geklärt ist, finden wir im Schrifttum verschiedene Ansichten über die Entstehung der Thrombopenie verzeichnet. Zu den Schwierigkeiten trägt noch bei, daß die einwandfreien Krankheitsfälle von essentieller Thrombopenie verhältnismäßig selten sind, bzw. daß sich sehr selten Gelegenheit bietet, an Sektionsmaterial genaue Untersuchungen anzustellen. Andererseits ist es fraglich, ob die morphologische Untersuchung in dieser Frage ein zufriedenstellendes Ergebnis haben kann, da die bisher noch kaum erforschte Korrelation zwischen den einzelnen Abschnitten des blutbildenden Systems hier eine wichtige, vielleicht entscheidende Rolle spielen kann.

Frank erklärt die Entstehung der Thrombopenie durch primäre Schädigung der Megakaryocyten. Die essentielle Thrombopenie beruht nach seiner Meinung auf einer „primären Megakaryotoxikose, welche durch Fehlen oder Mangelhaftigkeit der Azurgranulierung charakterisiert ist, in weniger schweren Fällen sich vielleicht nur in einer durch Riesenplättchenbildung gekennzeichneten Störung und in einer Hemmung des Plättchenabschnürungsvorganges kund gibt“. Dadurch wäre zwar die formale Entstehung der essentiellen Thrombopenie erklärt, die

Ursache der Megakaryotoxikose, die Ursache des Leidens bliebe aber offen.

Seeliger untersuchte das Knochenmark eines obduzierten Falles und das durch Punktionsgewonnene Sternalmark eines Patienten. Er fand keine Verminderung der Zahl der Megakaryocyten, die Azurgranulation derselben wies aber eine deutliche Schädigung auf. Bei Differentialzählung fand er im Vergleich mit Kontrollfällen viele mäßig gekörnte und ungekörnte Megakaryocyten, und schließt hieraus auf die Funktionsuntüchtigkeit der Megakaryocyten.

Gáspár berichtet über zwei Fälle von essentieller Thrombopenie. Im ersten Falle fand er zwar die Zahl der Megakaryocyten im Knochenmark unverändert, doch zeigten dieselben Veränderungen oder Schwund der Granulation. Im zweiten Fall beobachtete er fast vollständigen Schwund der Megakaryocyten bei gleichzeitigem Erhaltenbleiben der übrigen myeloischen Zellen. Er schließt sich daher hinsichtlich der Entstehung der Thrombopenie der Auffassung von *Frank* und von *Seeliger* an. *Herzog* und *Roscher* fanden in drei Fällen eine Verminderung der Megakaryocyten, *Leschke* neigt auch der Auffassung von *Frank* und von *Seeliger* zu, hält aber die spärlichen histologischen Befunde nicht für genügend um einen endgültigen Schluß über die Ursache der Thrombopenie ziehen zu dürfen. Er zieht auch die Möglichkeit in Betracht, daß entsprechend der beim anaphylaktischen Shock beobachteten ungleichmäßigen Verteilung der Blutzellen vielleicht eine ungleichmäßige Verteilung der Plättchen die Thrombopenie vortäusche. Da aber derartige Verschiebungsthrombopenien kurzfristig sind und mit Veränderungen des weißen Blutbildes einhergehen, glaubt *Frank* diese Erklärung von der Hand weisen zu können.

In der letzten Zeit berichten *Jedlicka*, *Schmincke*, *Stern* und *Hartmann* über histologisch untersuchte essentielle Thrombopeniefälle. Sie fanden im größten Teil der Megakaryocyten ein hyalines feinfaseriges Protoplasma und völliges Fehlen der Azurgranulation. Nur in manchen Zellen war eine geringfügige, vereinzelt auch normale Granulation zu sehen. Bei *Stern* und *Hartmann* betrug die Zahl der ungekörnten Megakaryocyten 52%, der normal granulierten 14%. Es fehlte auch die *Ogatasche* Felderung der Granula. Pseudopodien sind nur in ganz geringer Anzahl nachweisbar gewesen. An manchen Stellen sahen sie Megakaryoblasten mit rundem Kern und ungranuliertem Protoplasma.

Ein Jahr nach der ersten Veröffentlichung von *Frank* berichtet *Kaznelson* über den ersten durch Entmilzung geheilten Fall von Thrombopenie. Da nach der Operation die Zahl der Blutplättchen von 300 000 auf 500 000 im Kubikmillimeter stieg, schloß er, daß die Ursache der Thrombopenie in einer vermehrten thrombocytolytischen Tätigkeit der Milz zu suchen wäre. Er stützte sich hierbei auf die Untersuchungen von *Föd*, *Carbona*, *Aschoff*, die in der Milz schon vor langer Zeit massenhaft Thrombocyten nachgewiesen haben. Es gelang auch *Kaznelson* in Zupfpräparat der Milz blutplättchenartige Gebilde in größerer Menge nachzuweisen. *Eppinger* schließt sich der *Kaznelsonschen* Erklärung der Thrombopenie an, er hält die thrombocytolytische Wirkung der Milz für ausschlaggebend. *Keisman* spricht sich auf Grund der Entmilzung, *Franz Sternberg* auf Grund des negativen Knochenmarkbefundes in zwei Fällen zugunsten der *Kaznelsonschen* Auffassung aus.

Daß bei schweren Schädigungen des Knochenmarks auch die Megakaryocyten schwer leiden können, versteht sich von selbst. So finden wir bei Vergiftungen (z. B. bei Benzolvergiftung) bei Leukämien, bei aplastischer Erschöpfung des Knochenmarkes usw. auch eine Verminderung oder Fehlen der Blutplättchen im Blute. Vor kurzem berichtete *M. B. Schmidt* über einen Fall von osteosklerotischer Anämie in welchem die Osteosklerose die Atrophie sämtlicher myeloischen Zellen bewirkte und auch die Zahl der Megakaryocyten herabgesetzt war. In solchen Fällen

ist die Thrombopenie nur als Teilerscheinung des Krankheitsbildes zu betrachten, ist also als symptomatisch zu bezeichnen.

Wir haben im Jahre 1927 Gelegenheit gehabt, im pathologischen Institute des Krankenhauses Wieden in Wien (Direktor: Prof. Dr. Carl Sternberg) drei essentielle, und zwei symptomatische Thrombopeniefälle histologisch untersuchen zu können und möchten über die Ergebnisse der Untersuchungen im folgenden berichten. Das Knochenmark stand uns leider nur in einem Falle, die herausgenommene Milz in drei Fällen zur Verfügung.

Fall 1. 15jährige Kranke, am 23. 7. 23 wegen außerordentlich starker und langdauernder Menses auf die gynäkologische Abteilung des Krankenhauses Wieden aufgenommen. Die starken Menses seit einem Jahr mit wechselnder Stärke; Dauer 6—30 Tage. Mitunter Abgang bis hühnereigroßen Blutgerinnsel unter heftigen Krämpfen. Aufnahmefund: Blutarmut, auf der Haut überall stecknadelkopf- bis hanfkorngroße Petechien, an einzelnen Stellen pfennigstück bis handtellergroße blutige Suffusionen. Milzdämpfung etwas verbreitert, Milz selbst nicht tastbar. Blutbild am 27. 7. 23: r. Blz. 2 630 000, Sahli 40%, Färbeindex 0,65, Thrombocyten 34 190. Gerinnungsbeginn nach 12 Min., Gerinnung vollendet nach 14 Min. Am 27. 7. 23 Entmilzung samt bohnengroßer Nebenmilz (Prof. Halban), am 28. 7. 23 Tod.

Leichenbefund: Ausschließlich Zeichen schwerer Blutarmut in allen Organen. Leber nicht vergrößert, keine Hämosiderose. Mark des rechten Schenkelknochens graurot, ziemlich reichlich Spongiosabälkchen. Im Brustbein reichlich Spongiosa und in deren Maschen wenig blasses Mark.

In Ausstrichpräparaten aus dem Knochenmark des Oberschenkels überaus reichlich Normoblasten, sowie kernlose rote Blutkörperchen, Myeloblasten, Myelocyten sowie auch Megakaryocyten. Zahl der Blutplättchen nicht mit Sicherheit festzustellen, da zahlreiche Niederschläge, geronnenes Serum, das Bild trüben; immerhin an verschiedenen Stellen einwandfreie Gruppen verschieden großer Plättchen. Schnittpräparate: Femurmark sehr zellreich, Allenthalben zwischen den Fettzellen schmäler und breitere Streifen, sowie auch größere Inseln von Blutzellen. Weit überwiegend Elemente der erythropoetischen Reihe, und zwar recht reichlich kernlose Blutkörperchen, zwischen ihnen auch in größerer Zahl Normoblasten. Daneben Zellen der leukopoetischen Reihe, und zwar fast durchwegs Myeloblasten und vielfach ausgesprochen eosinophil granulierte Myelocyten. In sehr großer Menge Megakaryocyten vorhanden, die in ihrer Form sehr wechselnd und häufig pseudopodienartige Ausläufer besitzen. Ihr Zellkern ist ziemlich grob gelappt, im allgemeinen stark färbar. Zelleib bei Giemsafärbung bald mehr graurot, bald mehr graublau, im allgemeinen mehr dunkelblau bis blaßviolett, enthält in wechselnder Zahl kleine blau oder lila gefärbte Granula. Die Granula zeigen nicht die bekannte Anordnung in Form von Feldern; granulafreie Megakaryocyten mit hyalinem Protoplasma, wie sie Seeliger gefunden hat, nicht nachweisbar. Die beschriebenen Ausläufer der Megakaryocyten von verschiedener Gestalt; oft schlank, dünn ausgezogen. Von solchen Gebilden Übergänge zu kleinsten Protoplasmaklumpchen, die ohne Zusammenhang mit den Zellen in ihrer unmittelbaren Umgebung liegen. Auch in diesen offenbar abgeschnürten Protoplasmateilchen häufig Azurgranula.

Die Milz wurde außer in diesem Falle auch bei einem 21 Jahre alten Manne und einem 17jährigen Mädchen untersucht. Der Mann litt an wiederholten starken Nasen- und Zahnfleischblutungen. Im Blute konnten keine Plättchen nachgewiesen werden. Die Milz wurde entfernt, die Blutungen hörten aber nicht auf; nach einem Monat starb der

Kranke an hochgradiger Blutarmut. Das Mädchen hatte schwere Blutungen aus den Geschlechtsteilen; Entmilzung; voller Erfolg. Blutungen hörten auf, Zahl der Thrombocyten stieg im Blute von 40 000 auf 133 000 im Kubikmillimeter.

Die untersuchten drei Milzen zeigten makro- und mikroskopisch keinerlei pathologische Veränderungen. Blutplättchen sind nur in der Milzpulpa des zweiten Falles (21jähriger Mann) nachweisbar gewesen, wo sie zum Teil vereinzelt, zum Teil in Gruppen von 8—10 zusammengebaut waren.

Auf Grund dieser Befunde können wir uns kein bestimmtes Urteil über die Entstehung der essentiellen Thrombopenie bilden. Im Knochenmark konnten wir zwar an den Megakaryocyten einige Veränderungen nachweisen, diese waren aber nicht sehr ausgesprochen, die wechselnde Anzahl der Azurgranula und das Fehlen der bekannten Anordnung der Körnchen in Feldern können sich noch im Rahmen des Physiologischen bewegen. Auch unsere Milzbefunde bringen uns zur Lösung der Frage nicht näher. Im zweiten Falle sahen wir zwar in der Milz beträchtliche Anzahl von Plättchen, es gilt aber als bewiesen, daß die Thrombocyten auch normalerweise in der Milz zugrunde gehen, so ist ihre Anwesenheit ohne Bedeutung.

In den zwei Fällen von symptomatischer Thrombopenie waren schwere anatomische Veränderungen des Knochenmarkes vorhanden. Bei einer subleukämischen Lymphadenose fand ich im Knochenmark des Femurs keine Megakaryocyten, sie waren offenbar vom wuchernden lymphatischen Gewebe vollkommen verdrängt. In einem Fall von leukämischer Lymphadenose waren zwar Megakaryocyten vorhanden, sie besaßen aber keine Pseudopodien und nur äußerst spärliche Granula. Die Fälle von symptomatischer Thrombopenie kommen also offenbar wie auch im Schrifttum angegeben, dadurch zustande, daß die Megakaryocyten des Knochenmarks vernichtet oder schwer geschädigt werden.

Da uns das untersuchte Material keinen Aufschluß über die Entstehung der essentiellen Thrombopenie brachte, versuchte ich auf Anregung von Herrn Prof. Carl Sternberg ein experimentelles Studium der Frage. Es sollten die Veränderungen der Blutplättchenzahl und die histologischen Vorgänge im Knochenmark nach der Entmilzung festgestellt werden.

Zu den Untersuchungen wurden 14 Kaninchen verwendet. Die Entmilzung wurde an 10 Tieren ausgeführt, die übrigen 4 dienten zum Vergleich. Kaninchen 1 bis 4, 5—8 und 9—14 stammten je aus demselben Wurf. Die Entmilzung wurde unter aseptischen Vorsichtsmaßregeln in Narkose ausgeführt; vor der Operation bekamen die Tiere eine wäßrige Lösung von 1 g Chloralhydrat unter die Haut gespritzt. In den meisten Fällen schliefen die Kaninchen selbst während der Eröffnung des Bauchfells, manchmal war es nur nötig mit Äther nachzuhelfen.

Die Zählung der Blutplättchen versuchte ich auf verschiedene in der Klinik übliche Weisen. Die am häufigsten angewendete *Foniosche*

Methode versagte vollständig, da die äußerst fettige Ohrhaut des Kaninchens selbst mit der größten Mühe kaum zu säubern war. Es werden auf diese Weise beträchtliche Mengen von Blutplättchen zerstört, man erhält also viel niedrigere Werte als es der Wirklichkeit entspricht. Auf diese Tatsache machten zuerst *Achard* und *Aynaud* aufmerksam; mit der von ihnen angegebenen Methode ist dieser Übelstand fast ganz zu beseitigen, man bekommt eine viel höhere, der Tatsache mehr entsprechende Thrombocytenzahl. *Kleneberger*, der in seiner Blutmorphologie der Laboratoriumstiere viel niedrigere Werte gefunden hat als ich (er fand 126 480—251 140 Thrombocyten im Kubikmillimeter Blut des Kaninchens) bediente sich der *Spitzschen* Methode, bei welcher ebenso wie bei der *Fonio-schen* große Mengen von Plättchen zerstört werden.

Bei der ursprünglichen *Achard-Aynaudschen* Methode geschieht die Blutentnahme mit paraffinierter Spritze, erst dann wird das Blut mit Citratlösung gemischt. Ich verfuhr auf folgende Weise:

In einer 1 cmm-Rekordspritze werden 0,05 cem 10% Natriumcitratlösung aufgezogen und hierauf das Anstechen der Blutader ausgeführt; ich entnehme zur Citratlösung noch 0,45 cem Blut. Nach gründlicher Durchschüttelung bleibt das Blut noch lange flüssig und man kann weiter auf die ursprüngliche *Achard-Aynaudsche* Art verfahren. 2 Tropfen dieser Citrat-Blutlösung werden in 2 cem einer Lösung A gebracht (0,8% NaCl-Lösung 80 ccm, 10% Natriumcitratlösung 20 cem) gemischt, dann Zusatz von 2 cem einer Lösung B (0,8% NaCl-Lösung 80 cem, Formol 20 cem). Mit dieser Mischung wird die *Bürker-sche* Zählekammer gefüllt und das Verhältnis der Blutplättchen zu den roten Blutzellen festgestellt. Ich zählte in der Regel 25 längliche Quadrate aus. Nach Feststellung der Zahl der roten Blutzellen kann die absolute Zahl der Blutplättchen pro Kubikmillimeter durch einfache Rechnung ermittelt werden.

Die Ergebnisse der Zählungen sind in Kurven dargestellt (s. Abb. 1 bis 3). In jedem Falle ist die absolute Zahl der Thrombocyten und der roten Blutkörperchen eingezzeichnet, außerdem ist auch das Verhältnis Thrombocyten/Erythrocyten in Prozenten dargestellt. Diese letzte genannte Kurve wird im folgenden als Th/E-Kurve bezeichnet.

Aus der Zergliederung der Kurven stellt sich heraus, daß nach Entfernung der Milz eine vorübergehende Vermehrung der Thrombocyten eintritt. Seitdem man zur Behandlung bei gewissen Thrombopenien

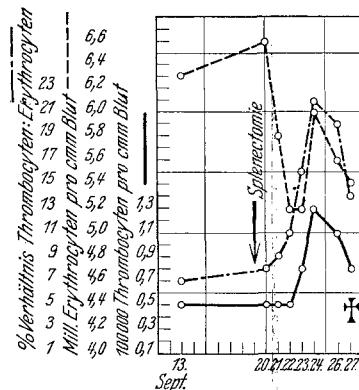


Abb. 1. Kaninchen 4. Die Thrombocytose beginnt 3 Tage nach der Splenektomie und erreicht ihren Höhepunkt am 5. Tage. Die Zahl der Erythrocyten sinkt plötzlich nach der Splenektomie (Blutverlust), geht aber bald wieder in die Höhe. Während die Erythrocytenkurve sinkt, geht die Th/E-Kurve in die Höhe, d. h. die Thrombocytenzahl steht in keiner Weise in Zusammenhang mit der Zahl der Erythrocyten.

die Milz entfernt, ist diese Tatsache ja bekannt, der Grad der Vermehrung und die zeitlichen Verhältnisse sind aber, soweit ich aus dem mir zur Verfügung stehenden Schrifttum beurteilen kann, im Tierversuch noch nicht festgestellt worden. Aus diesem Grunde halte ich es nicht für unwichtig auf diese Verhältnisse näher einzugehen.

Zur Klarstellung der nach der Entmilzung sich abspielenden Vorgänge untersuchte ich histologisch das blutbildende System der Kaninchen, und zwar besonders das Knochenmark. Um uns von den histologischen

Vorgängen in jedem Zeitabschnitt der Blutplättchenansammlung ein Bild zu machen, töteten wir die Tiere in verschiedenen Zeitpunkten nach der Entmilzung. Da makroskopisch keine Veränderung insbesondere in keinem Fall eine Vermehrung oder Vergrößerung der Bauchlymphknöpfchen gefunden wurde, verzichteten wir auf die makroskopisch-anatomische Beschreibung der Versuchstiere. Da ferner auch am weißen und rote Blutzellen bildenden System kein wesentlicher Befund erhoben wurde, beschränken wir uns auf die Beschreibung der Mutterzellen der Blutplättchen, der Megakaryocyten. Es wurde das Oberschenkel- und Rippenmark in Tupfpräparaten mit der May-Grünwald-Giemsa-Färbung, ferner das Oberschenkelmark in Schnittpräparaten nach Sublimat-Pikrinsäurefixierung und Paraffineinbettung untersucht (Giemsafärbung).

Abb. 2. Kaninchen 11. Gipfel der Thrombocytenkurve am 8. Tage. Die Erythrocytenkurve sinkt wegen dem Blutverlust während der Operation, die Th/B-Kurve schnellt in die Höhe.

Folgende Zusammenstellung gibt eine Übersicht über die Versuchs-anordnung:

Kaninchen Nr. 2		Vergleichstiere. Keine Entmilzung.					
„	“ 7						
„	“ 9						
„	“ 12						
„	“ 3,	Tod 1 Tag	nach der Entmilzung				
„	“ 14,	„ 5 Tage	„ „ „				
„	“ 6,	„ 6	„ „ „				
„	“ 10,	„ 6	„ „ „				
„	“ 13,	„ 7	„ „ „				
„	“ 4,	„ 8	„ „ „				
„	“ 5,	„ 8	„ „ „				
„	“ 11,	„ 13	„ „ „				
„	“ 8,	„ 41	„ „ „				
„	“ 1,	„ 42	„ „ „				

Um überflüssige Wiederholungen zu vermeiden, berichte ich nur über die einzelnen Typen ausführlich, die Versuchsniederschriften der übrigen nicht mitgeteilten Tiere stimmen im wesentlichen mit den ungefähr aus demselben Zeitpunkt nach der Entmilzung stammenden mitgeteilten Versuchen vollkommen überein.

Beim gesunden Kaninchen enthält das Oberschenkelmark zahlreiche Megakaryocyten, die mannigfach gestaltet, rund, länglich, eiförmig, oder abgerundet vieleckig sind. Ihr längster Durchmesser entspricht

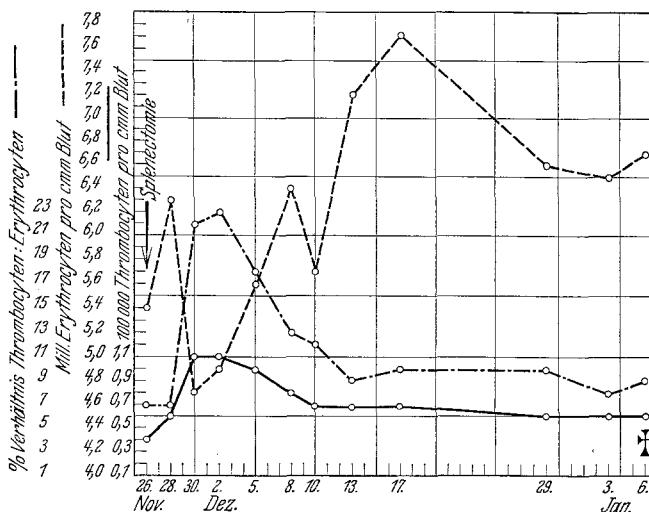


Abb. 3. Kaninchen 8. Typische Kurve. Die Thrombocytose beginnt plötzlich nach der Splenektomie, erreicht ihren Höhepunkt am 4.—6. Tage, sinkt dann wieder allmählich. Die Erythrocytenzahl hebt sich nach vorübergehenden Schwankungen gleichfalls beträchtlich. Die Th/E-Kurve verhält sich wie in Abb. 1.

ungefähr der Größe von 10—12 roten Blutkörperchen. Der Protoplasmasaum ist gleichmäßig breit, ungefähr von der Dicke eines roten Blutkörperchens, an manchen Stellen sogar von zweien. Das Protoplasma erscheint in den meisten Präparaten in blauviolettem Farbton mit feiner Granulation. Die Granula sind feinkörnig, dunkelblau gefärbt und zeigen eine charakteristische Anordnung in Feldern (s. Abb. 5). In einem großen Teil der Zellen besitzt das Plasma einen hyalin durchsichtigen Saum, der frei von Granulis ist. Ganz vereinzelt sind Megakaryocyten ohne Granulation vorhanden, in manchen Zellen besitzen der Kern und Zelleib einige kleine Vakuolen. Die Megakaryocyten haben zahlreiche pseudopodienartige Ausläufer, die zum Teil abgeschnürt um die Zellen herumliegen, und gleichfalls Azurgranula besitzen. Der Zellkern ist chromatinreich, von wabigem Bau, grob gelappt.

Tupfpräparate zeigen die gleichen Verhältnisse wie die Schnittpräparate.

Kaninchen Nr. 3. 10. 9. 27. Blp. 372 000, r. Blz. 4 860 000. *Entmilzung!*

11. 9. 27. Blp. 578 000, r. Blz. 5 660 000. Tod 30 Stunden nach der Operation.

Die Vermehrung der Thrombocyten hat schon begonnen. In den histologischen Präparaten des Oberschenkelmarks lassen sich kaum Veränderungen nachweisen. Megakaryocyten in entsprechender Anzahl vorhanden, besitzen eine ganz feine blaßviolette Granulation, ihre Protoplasmaausläufer zahlreich, schmal, langgezogen, mehrfach frei in der Umgebung der Megakaryocyten. Im allgemeinen keine größere Anzahl von Plättchen im Knochenmark als normalerweise. Im Ausstrich des Marks zahlreiche Plättchen von entsprechender Form und Größe.

Kaninchen Nr. 4. 13. 9. 27, Blp. 521 000, r. Blz. 6 340 000. — 19. 9. 27, *Entmilzung!* 20. 9. 27, Blp. 546 000, r. Blz. 6 600 000. — 21. 9. 27, Blp. 507 000, r. Blz. 5 820 000. — 22. 9. 27, Blp. 546 000, r. Blz. 5 186 000. — 23. 9. 27, Blp. 809 000, r. Blz. 5 160 000. — 24. 9. 27, Blp. 1 330 000, r. Blz. 6 040 000. — 26. 9. 27, Blp. 1 140 000, r. Blz. 5 600 000. — 27. 9. 27, Blp. 751 000, r. Blz. 5 440 000. Tod mittels Chloroformnarkose.

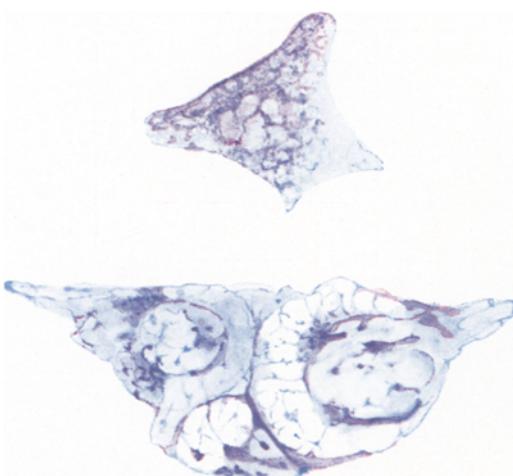


Abb. 4. Megakaryocyten von Kaninchen 4. Hochgradige Vakuolisierung des Zelleibs am Höhepunkt der Thrombozytose. Immersionsvergrößerung. Giemsafärbnug.

den und überhaupt nicht gleichmäßig ist. Die Veränderungen sind dreierlei Art. In erster Linie ist die Größe und Gestalt der Megakaryocyten verändert. Die Mehrzahl besitzt eine unregelmäßig vieleckige Form, sehr oft sieht man den Pyramidenzellen des Gehirns ähnliche, dreieckige Formen. Die pseudopodienartigen Ausläufer sind an Zahlmäßig, plump, kurz. Die zweite Gruppe der Veränderungen betrifft das Protoplasma, diese sind die schwerwiegendsten. Die Körnelung ist zwar in den meisten Megakaryocyten vorhanden, sie beschränkt sich jedoch ausschließlich auf die unmittelbare Umgebung des Zellkernes. Die Felderung der Körnchen ist sehr ausgesprochen, jedoch sind die einzelnen Felder sehr verschieden groß, die charakteristische gleichmäßige Felderzeichnung der unveränderten Megakaryocyten ist zerstört. Der körnchenlose Saum ist verhältnismäßig breiter geworden, er ist aber nicht mehr strukturlos, hyalin, vielmehr besitzt er sehr zahlreiche, sehr ausgesprochene Vakuolen von verschiedener Größe (s. Abb. 4). Es sind

Die Megakaryocyten von Kaninchen Nr. 4 zeigen sehr ausgesprochene und charakteristische Veränderungen. Sie sind in großer Anzahl vorhanden, bei der Verwertung dieses Umstandes möchte ich aber sehr vorsichtig sein, da ja die Verteilung der einzelnen Zellen des Knochenmarks sehr verschie-

Zellen, die überwiegend große Vakuolen enthalten bis zu einer Größe von 2 Mikren, wieder andere Zellen sind von kleinen schätzungsweise unter $\frac{1}{4} \mu$ messenden runden Vakuolen durchsetzt. Die Vakuolisierung der Megakaryocyten ist sehr verschieden. Es sind Zellen vorhanden, deren Leib mit Vakuolen vollgepropft erscheint und wabenförmig umgewandelt ist, andere Zellen enthalten nur vereinzelte Hohlräume. Die dritte Gruppe der Veränderungen bezieht sich auf den Kern der Megakaryocyten. Dieser sieht wie geschwollen aus, seine Chromatinstruktur ist locker, die Zeichnung heller. Mehrfach enthält er auch Vakuolen, die aber nicht so zahlreich sind wie im Zelleib, jedoch sind sie größer. Freie Blutplättchen sind in geringer Zahl vorhanden, auch in den Femurmarkausstrichen sieht man nur vereinzelte Blutplättchen. Die Rippenmarkabstriche zeigen etwas mehr Blutplättchen, aber auch hier sind sie nicht besonders zahlreich.

*Kaninchen Nr. 11.
4. 1. 28, Blp. 581 000, r. Blz. 610 000. — Entmilzung!*

7. 1. 28, Blp. 1096 000, r. Blz. 4 680 000. — 9. 1. 28, Blp. 1 728 000, r. Blz. 4 340 000. — 12. 1. 28, Blp. 1 098 000, r. Blz. 4 620 000. — 14. 1. 28, Blp. 978 000, r. Blz. 5 420 000. — 17. 1. 28, Blp. 846 000, r. Blz. 5 160 000. — Tod mittels Nackenschlag.

Die Zahl und die Lage der Megakaryocyten weist keine Besonderheiten auf. Die Form ist, wie in den kurz nach der Entmilzung untersuchten Fällen, unregelmäßig, die Zellen sind eher klein zu nennen. Der Protoplasmasaum ist außerordentlich schmal, die Pseudopodienmäßig an Zahl, kurz, plump. Die Granulation ist in den meisten Zellen vorhanden, grobkörnig, ungleichmäßig. Der hyaline Saum ist kaum vorhanden und enthält im Gegensatz zu Fall 4 keine oder nur vereinzelte Vakuolen. Der Kern ist blasig gequollen, mit heller Chromatinstruktur, mehrfach mit Vakuolen. Freie Plättchen sind zahlreich vorhanden. Die Tupfpräparate enthalten auch zahlreiche Blutplättchen.

*Kaninchen Nr. 8. 26. 11. 27, Blp. 400 000, r. Blz. 5 420 000. — Entmilzung!
28. 11. 27, Blp. 626 000, r. Blz. 6 260 000. — 30. 11. 27, Blp. 1 772 000, r. Blz. 4 740 000. — 2. 12. 27, Blp. 1 133 000, r. Blz. 4 880 000. — 5. 12. 27, Blp. 1 032 000, r. Blz. 5 600 000. — 8. 12. 27, Blp. 809 000, r. Blz. 6 440 000. — 10. 12. 27, Blp. 690 000, r. Blz. 5 700 000. — 13. 12. 27, Blp. 660 000, r. Blz. 7 180 000. — 17. 12. 27, Blp. 694 000, r. Blz. 7 690 000. — 29. 12. 27, Blp. 624 000, r. Blz.*

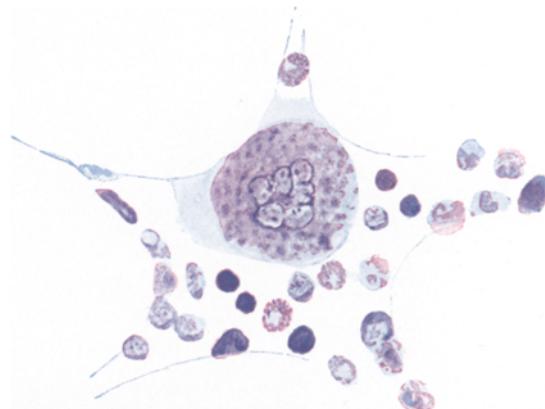


Abb. 5. Megakaryocyt eines Vergleichskaninchens. Deutlicher hyaliner Saum und Felderung der Granulation. Immersionsvergrößerung. Giemsafärbung.

6 580 000. — 3. I. 28, Blp. 550 000, r. Blz. 6 480 000. — 6. I. 28, Blp. 690 000, r. Blz. 6 740 000. Tod durch Nackenschlag.

Die Megakaryocyten sind in mittlerer Anzahl vorhanden, ihre Größe übertrifft kaum die Norm, ihre Form ist aber ziemlich unregelmäßig, vieleckig. Der Zelleib besitzt eine in manchen Zellen spärliche, in anderen reichlichere, sehr blaßviolette Granulation, es sind sogar Zellen ohne Azurgranula vorhanden. Der hyaline Saum entspricht jenem bei

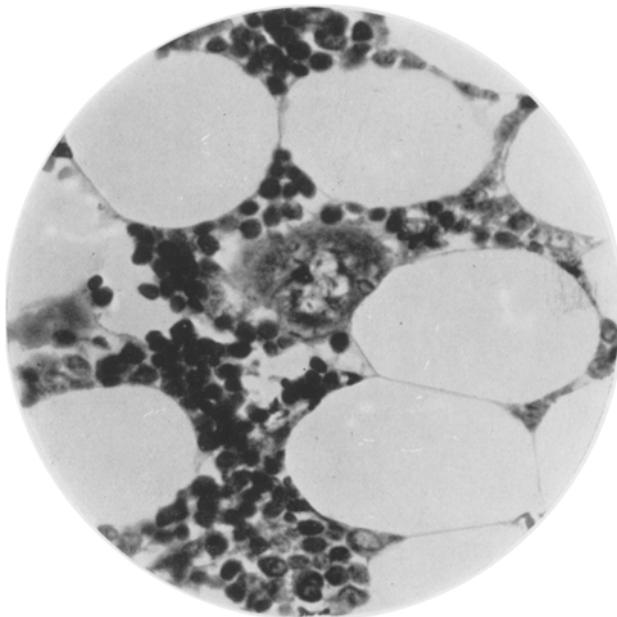


Abb. 6. Megakaryocyt im Knochenmark von Kaninchen 6 (6 Tage nach der Entmilzung).
Der Zelleib enthält mittlere Anzahl von Vakuolen. Mikrophotogramm Zeiß Obj. 40.
Okul. 10. Kammerauszug 55.

den Vergleichstieren. Die Kernstruktur ist sehr hell, das Chromatingerüst locker. Die Kerne enthalten vereinzelte Vakuolen. Freie Plättchen sind zahlreich vorhanden. In den Tupfpräparaten aus Oberschenkel- und Rippenmark sind ebenfalls reichlich Blutplättchen nachweisbar.

Aus den Ergebnissen der Zählungen lassen sich folgende *Schlüsse* ziehen:

1. Beim jungen Kaninchen ist die Zahl der Blutplättchen auch normalerweise beträchtlichen Schwankungen unterworfen. Mit der Achard-Aynaudschen Methode gezählt, enthält das normale Venenblut, welches mit Gewebssäften nicht in Berührung kam, 200 000—600 000 Plättchen im Kubikmillimeter, durchschnittlich 450 000.

2. Auf die Entmilzung reagieren die Tiere mit einer gewaltigen Zunahme der Thrombocytenzahl. Die Vermehrung der Thrombocyten

fängt bald nach der Entmilzung an, meistens schon am folgenden Tage, spätestens aber 2—3 Tage nach der Operation. Die Plättchenvermehrung nimmt ziemlich schnell zu, so daß sie ihren Höhepunkt am 5.—6. Tage erreicht. Von diesem Zeitpunkt ab fällt wieder die Zahl der Blutplättchen, jedoch nicht so plötzlich, wie die Vermehrung stattgefunden hat. Die Abnahme geht ziemlich langsam vor sich. Nach 14—20 Tagen erreicht die Plättchenzahl wieder die Norm. Bei dem höchsten Grad der Plättchenvermehrung sahen wir Werte von 1 100 000—1 700 000 im Kubikmillimeter, durchschnittlich 1 300 000. Die Plättchenzahl erreicht also nach der Entmilzung beim gesunden Kaninchen das Dreifache des Normalen (s. Abb. 1—3).

3. Die Zahl der Blutplättchen ist völlig unabhängig von den Schwankungen der Zahl der roten Blutzellen; selbst bei großen Blutverlusten, bei der Operation, wo die rote Blutkörperchenzahl vorübergehend beträchtlich gesunken ist, konnten wir keine Abnahme der Plättchenzahl feststellen. Entsprechend dieser Tatsache ist das Prozentverhältnis zwischen Plättchen und roten Blutzellen großen Schwankungen unterworfen. Auf Grund unserer Zählungen machen die Blutplättchen beim Kaninchen normalerweise 8—10% der roten Blutzellen aus, am Höhepunkt der Plättchenvermehrung erhöht sich diese Zahl auf 20—30% (s. Abb. 1 bis 3).

Das Zustandekommen der Blutplättchenvermehrung nach der Entmilzung könnte man auf dreierlei Weise erklären:

- A. Durch Ausfall der *plättchenzerstörenden Wirkung* der Milz.
 - B. Durch Wegfall einer *hemmenden Fernwirkung* der Milz.
 - a) Diese Fernwirkung könnte in einer *Hemmung der Ausschwemmung* der Plättchen aus dem Knochenmark,
 - b) oder in einer *Hemmung der Bildung* der Blutplättchen bestehen.
- Unsere Versuche sprechen weder für noch gegen eine *plättchenlösende Wirkung* der Milz. Das Verhalten der Plättchenkurven nach der Entmilzung könnte mit dieser Erklärung in Einklang gebracht werden. Durch Wegfall dieser Plättchenauflösung könnte man das rasche Ansteigen der Plättchenkurve erklären. Das allmähliche Sinken der Plättchenzahl nach ihrer vorübergehenden Steigerung wäre durch die Annahme erklärbar, die von manchen Forschern vertreten wird, daß die Milzfunktion von den übrigen lymphatischen Organen übernommen wird. Für den Menschen ist dies allerdings nicht bewiesen. In diesem Falle würde man nach der Entmilzung im Knochenmark bzw. in den Megakaryocyten keine Veränderungen erwarten.

Andererseits könnte der Ausfall einer hemmenden *Fernwirkung der Milz* auf die Ausschwemmung oder die Bildung der Plättchen ebenfalls ein reißendes Ansteigen der Plättchenkurve bewirken, die nach Übernahme der Milzverrichtung durch andere Organe allmählich wieder absinken müßte. In diesem Falle wären aber *histologische Befunde*

im Knochenmark zu erwarten. Wenn die Fernwirkung der Milz in der Hemmung der Ausschwemmung bestünde, so müßten wir bei den Vergleichstieren große Mengen freier Plättchen im Knochenmark nachweisen können, die nach der Entmilzung aus dem Knochenmark verschwinden müßten. Dafür haben wir bei unseren Untersuchungen keinen Anhaltpunkt gewonnen, die Zahl der freien Plättchen im Knochenmark bleibt vor und nach der Entmilzung gleich.

Bei einer *hemmenden Fernwirkung* der Milz auf die Plättchenabschnürung sollte man nach der Entmilzung eine lebhaft gesteigerte Bildung von Plättchen im Knochenmark erwarten, die wir aber in keinem Falle einwandfrei sehen konnten. Der einzige positive Befund bei unseren histologischen Untersuchungen war das Auftreten der *Vakuolen im Leib der Megakaryocyten*, am Gipfel der Plättchenkurve (s. Abb. 4 u. 6). Diese offenbar regressive Veränderung steht scheinbar im Gegensatz dazu, daß sie eben in dem Zeitpunkt auftritt, in dem die Zahl der Blutplättchen ihren Höhepunkt erreicht. Falls wir die Vakuolisierung als Zeichen der Erschöpfung betrachten, so wäre es vorstellbar, daß die Megakaryocyten, nachdem sie eine zeitlang über ihre Kräfte Plättchen gebildet und so das außerordentliche Ansteigen der Plättchenzahl bewirkt haben, rückschrittliche Veränderungen erleiden. Damit stimmt auch überein, daß diese Erscheinungen später wieder verschwinden und die Megakaryocyten sich nach 2—3 Wochen wieder erholt haben.

Die Frage nach der Ursache der durch Entmilzung erzeugten experimentellen Blutplättchenanhäufung, wie auch nach der Ursache der essentiellen Thrombopenie muß also nach wie vor offen bleiben, die regressiven Veränderungen der Megakaryocyten am Gipelpunkt der Blutplättchenvermehrung nach Entmilzung sind aber jedenfalls zu beachten und können vielleicht anderen Untersuchungen einen Weg weisen.

Schrifttum.

- Aschoff*: Virchows Arch. **130**. — *Eppinger*: Die hepatoliernalen Erkrankungen. — *Foa* Ref. Fol. haemat. (Lpz). — *Frank*: Berl. klin. Wschr. **1915**; **1916**; Handbuch der Krankheiten des Blutes, herausgeg. von *Schittenhelm*. Berlin: Julius Springer 1925. — *Gáspár*: Frankf. Z. Path. **34**. — *Herzog u. Roscher*: Virchows Arch. **233**. — *Jedlička*: Zit. nach *Stern u. Hartmann*. — *Kaznelson*: Wien. klin. Wschr. **1916**; Dtsch. Arch. klin. Med. **87**; Z. klin. Med. **87**. — *Keismann*: Med. Klin. **1921**. — *Leschke*: Dtsch. med. Wschr. **1926**; Erg. Med. **1926**. — *Schmidt, M. B.*: Beitr. path. Anat. **77**. — *Schmincke*: Zit. nach *Stern u. Hartmann*. — *Seeliger*: Klin. Wschr. **1924**. — *Stern u. Hartmann*: Z. klin. Med. **104** (1926); Klin. Wschr. **1928**. — *Sternberg, Franz*: Dtsch. med. Wschr. **1923**.