

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Innsbruck [Vorstand: Prof. Dr. F. J. Lang] und der Division of Pathology of the Philadelphia General Hospital [Direktor: Dr. R. P. Custer] and the Department of Pathology of the University of Pennsylvania [Direktor: Prof. Dr. E. B. Krumhaar], Philadelphia.)

Über den Ursprung der Knochenmarksriesenzellen bei extramedullärer Knochenmarkbildung.

Von

R. P. Custer, Philadelphia.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 17. Oktober 1932.)

Einleitung.

Die vorliegende Untersuchung wurde ursprünglich durchgeführt, um den Einfluß der sog. Blockade des histiocytären Stoffwechselapparates auf die Entwicklung einer durch Infektion oder langdauernde Blutarmut erzeugten extramedullären Myelopoeze zu bestimmen. Es kann festgestellt werden, daß trotz lang dauernder „Blockade“ des histiocytären Stoffwechselapparates durch verschiedene Substanzen eine reichliche Bildung von kernhaltigen roten Blutkörperchen, Granulozyten und auch Knochenmarksriesenzellen namentlich in der Milz, Leber und in Lymphknoten zu beobachten war. Die „Blockade“ war von einer Vergrößerung und Vermehrung der Zellen dieses Systems begleitet, die zum Teil die eingespritzten Substanzen enthielten, zum Teil pigmentfrei blieben.

Knochenmarksriesenzellen traten in großer Anzahl besonders in der Milz auf, weniger in der Leber und in den Lymphknoten. Die Untersuchungsergebnisse sind deswegen mitteilenswert, da über die Herkunft der Knochenmarksriesenzellen bei extramedullärer Myelopoeze noch verschiedene Anschauungen bestehen. Während einige Forscher eine Entstehung dieser Zellen an Ort und Stelle annehmen, deuten andere das Auftreten als Verschleppung auf dem Blutwege vom Knochenmark aus. Unsere Untersuchungen weisen auf einen örtlichen Ursprung der Knochenmarksriesenzellen in den erwähnten Organen hin.

I. Verfahren der Untersuchung.

5 junge Kaninchen (1,5—2 kg schwer) wurden einer Behandlung unterzogen, die aus der beigegebenen Zusammenstellung ersichtlich ist.

Tier	Einverleibter Farbstoff zur „Blockade“	Zur Erzeugung der Blutarmut einverleibter Stoff
1	Carmin (25 Einspritzungen zu je 5 ccm in Zwischenräumen von 3 bis 4 Tagen)	Sapotoxin (0,05%ige Lösung in die Blutadern) 16 Einspritzungen in steigenden Mengen von 1—6 ccm in Zwischenräumen von 2—4 Tagen
2	Carmin wie bei Tier 1	Phenylhydracin (0,5%ige Lösung unter die Haut) 16 Ein- spritzungen in steigender Menge von 1—10 ccm in Zwischenräumen von 2 bis 4 Tagen
3	Tusche wie bei Tier 1	Sapotoxin wie bei Tier 1
4	Tusche wie bei Tier 1	Phenylhydracin wie bei Tier 2
5	Tusche wie bei Tier 1	Bacterium coli (Aufschwemmung einer 24 Stunden alten Agarkultur in Ringerlösung) 4 Einspritzun- gen in steigender Menge von 0,1 bis 0,5 ccm in Zeiträumen von 4 Tagen

Kaninchen 1—4 wurden 9 Wochen nach Versuchsbeginn getötet, Kaninchen 5 16 Tage nach Beginn der Einverleibung des *Bacterium coli*. Abstriche und Schnitte wurden von Knochenmark, Milz, Leber, Lymphknoten, Lunge und Nebenniere angefertigt. Färbung mit Eosin-Azur nach *Maximow*.

Obwohl myeloide Metaplasie bei allen Tieren beobachtet werden konnte, soll sich die Besprechung nur auf die extramedulläre Entwicklung von Knochenmarksriesenzellen bei Tier 1 und 3 beschränken.

II. Untersuchungsergebnis.

a) Befunde im strömenden Blut.

Blutuntersuchungen wurden in verschiedenen Zeiträumen im Verlaufe der Versuche durchgeführt. Bei allen Tieren fortschreitende Blutarmut mit Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie und Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im strömenden Blut. Weißes Blutbild ohne Abweichung. Knochenmarksriesenzellen in Form von Zellbruchstücken und freien Kernen nur bei Kaninchen 3. Diese Befunde konnten durch die Untersuchung von Schnitten bestätigt werden, in denen innerhalb großer Blutgefäße verschiedener Organe, besonders aber in den Capillaren der Lunge, Knochenmarksriesenzellen angetroffen werden konnten. Blutplättchenballen nicht häufiger als bei Vergleichstieren. Keine Neigung zu Blutungen.

b) Befunde im Knochenmark.

Kaninchen 1. Als Folge der Blutarmut Hyperplasie des Knochenmarks, an der auch das Mark des Oberschenkelschaftes beteiligt ist (Abb. 1). Die Zellen des Markes, im besonderen die Vorstufen der roten Blutkörperchen vermehrt. Das Verhältnis zwischen wohl erhaltenen und untergehenden Knochenmarksriesenzellen wie im gesunden Mark. Im Gegensatz dazu das Knochenmark des Oberschenkelschaftes des Kaninchens 3 weitgehend entartet. Die erhaltenen Knochenmarkzellen in schleimiges Fettmark eingebettet. Knochenmarksriesenzellen mit pyknotischen oder verblassenden Kernen (Abb. 2).

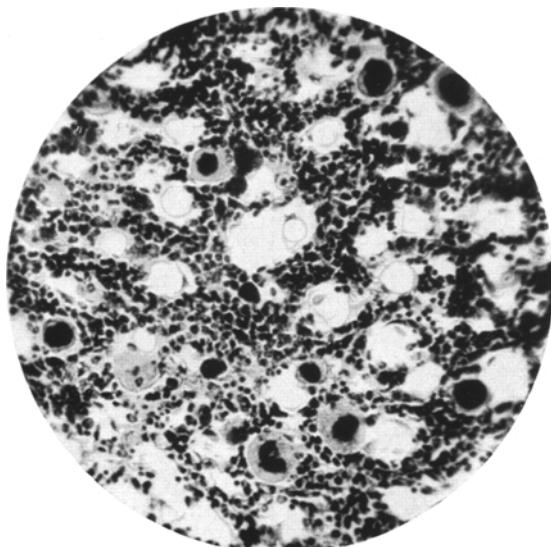


Abb. 1. Hyperplastisches Knochenmark des Oberschenkelschaftes mit zahlreichen Knochenmarksriesenzellen (Kaninchen 1).

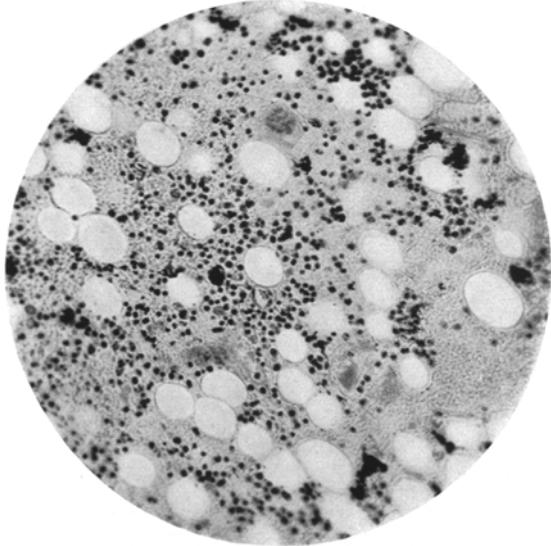


Abb. 2. Untergehende Knochenmarksriesenzellen im entarteten Mark des Oberschenkelschaftes bei Kaninchen 3.

c) *Befunde in der Milz.*

Milz des Kaninchens 1 von gewöhnlicher Bauart, mit zahlreichen Lymphknötchen, die große Keimzentren führen (Abb. 3). Sinusräume auf Kosten der Pulpa erweitert und mit Leukocyten und roten Blutkörperchen gefüllt. In der

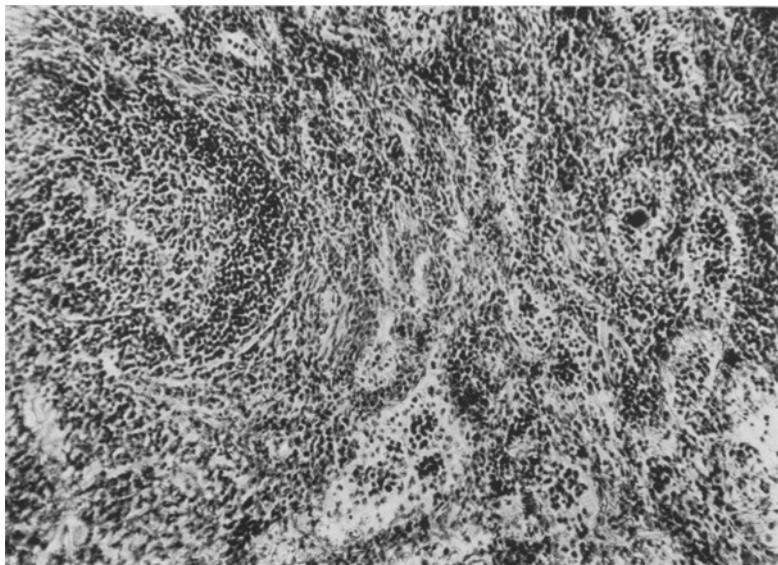


Abb. 3. Milz des Kaninchens 1 mit großen Lymphknötchen und einzelnen Knochenmarksriesenzellen in den Sinusräumen.

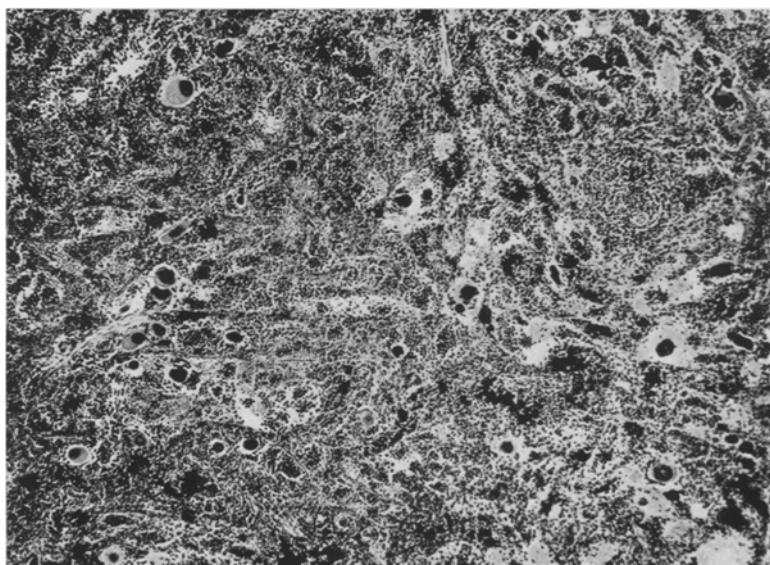


Abb. 4. Milz des Kaninchens 3 mit außerordentlich zahlreichen Knochenmarksriesenzellen.

Pulpa Herde von Myelocyten und kernhaltigen roten Blutkörperchen. Vereinzelte Knochenmarksriesenzellen in den Sinusräumen. Reticulumzellen sowie Uferzellen

der Sinusräume zum Teil in Carminspeicherung begriffen. Carminfreie Uferzellen vergrößert.

Milz des Kaninchens 3 mit weitgehend abgeändertem Gewebsaufbau, wenig Lymphknötchen. In den erweiterten Sinusräumen verschiedene Blutzellen. Außerordentlich zahlreiche Knochenmarksriesenzellen verschiedener Reife (Abb. 4). Neben wohl erhaltenen Knochenmarksriesenzellen untergehende Formen. Lage der Knochenmarksriesenzellen zumeist in den Sinusräumen (Abb. 5), hier und da jedoch auch in der Pulpa (Abb. 6). Gelegentlich Kernteilung der Knochenmarksriesenzellen. Reticulumzellen sowie Uferzellen mit Tuschkörnchen, die vereinzelt

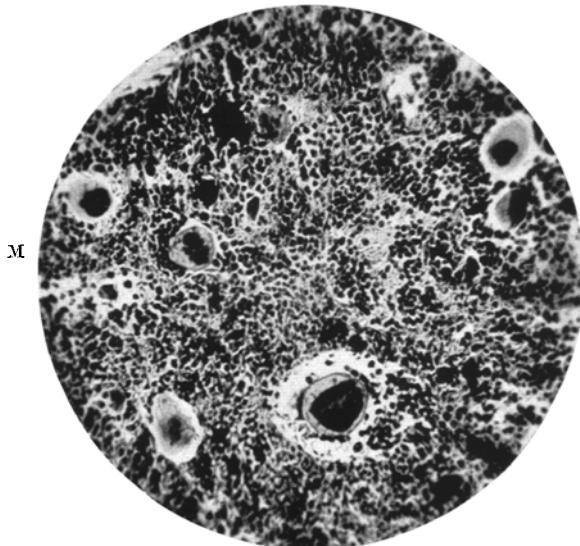


Abb. 5. Teilbild der Abb. 4. Zahlreiche Knochenmarksriesenzellen in Sinusräumen. Mitose einer Knochenmarksriesenzelle (M).

auch in Zwischenformen von Knochenmarksriesenzellen anzutreffen sind. Tusche-freie Reticulumzellen sowie Uferzellen vergrößert. Zuweilen Syncytiumbildung der auch vermehrten Reticulumzellen, die mit Uferzellen bzw. auch Knochenmarks-riesenzellen in Verbindung stehen. Keine Knochenmarksriesenzellen in den spärlichen kleinen Lymphknötchen. Einzelne der zahlreichen pseudoeosinophilen Leukocyten in untergehende Knochenmarksriesenzellen aufgenommen.

d) Befunde in der Leber.

Kaninchen 1. Leberbau erhalten, einzelne Leberzellen körnig entartet. *Kupffersche Sternzellen* vergrößert, vermehrt und zum größten Teil mit Carmin beladen. Kleine Herde kernhaltiger roter Blutkörperchen in den Sinusräumen, Herde von Vorstufen weißer Blutkörperchen außerhalb der Gefäße, namentlich in den breiten Balken des Stützgewebes. Keine Knochenmarksriesenzellen.

Kaninchen 3. Stärkere körnige und fettige Entartung der Leberzellen; Blutzellbildung ausgedehnter als bei Kaninchen 1. Kernhaltige rote Blutkörperchen nur in den Sinusräumen. Knochenmarksriesenzellen nicht so zahlreich wie in der Milz. Knochenmarksriesenzellen überwiegend frei in den Sinusräumen, einzelne mit den Uferzellen in Zusammenhang. Zahlreiche Uferzellen geschwollen, gegen

die Lichtung vorgewölbt, mit geringer Tuschespeicherung. Gelegentlich Bildung synzytialer Zellverbände der Uferzellen, die knospenartig in die Lichtung der Sinusräume vorragen (Abb. 7), nach dem Verhalten der Kerne bzw. des Zelleibes Knochenmarksriesenzellen entsprechen und denen unter anderem untergehende Knochenmarksriesenzellen angelagert sind.

e) Befunde an den Gekrönslymphknoten.

Kaninchen 1. Hyperplasie des lymphatischen und retikulären Gewebes, Abschilferung der Uferzellen, die als runde Gebilde in den Sinusräumen liegen. Örtlich Ansammlung von Vorstufen der weißen Blutkörperchen. Keine Knochenmarksriesenzellen.

Kaninchen 3. Im allgemeinen Befunde, die mit denen bei Kaninchen 1 übereinstimmen. Gelegentlich Knochenmarksriesenzellen innerhalb des lymphatischen Gewebes bzw. auch der Sinusräume.

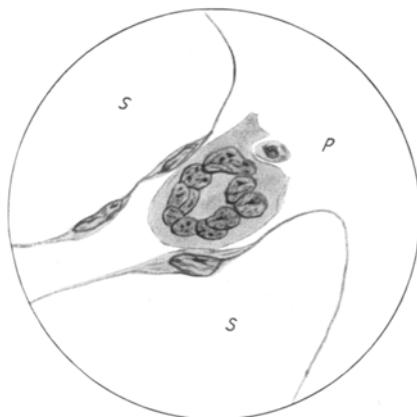


Abb. 6. Milz des Kaninchens 3. Knochenmarksriesenzellen in der Pula (P Pula, S Sinusräume).

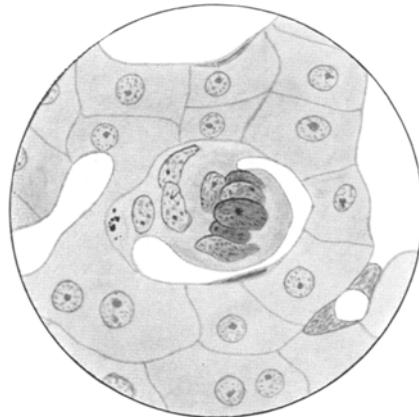


Abb. 7. Aus der Leber des Kaninchens 3. (Beschreibung im Text.)

f) Befunde in der Lunge.

Keine Knochenmarksriesenzellen bei Kaninchen 1, vereinzelte bei Kaninchen 3.

g) Befunde in der Nebenniere.

Keine Blutzellbildung, im besonderen keine Knochenmarksriesenzellen. Vergrößerung des Rindengewebes.

III. Schrifttum.

Mit Rücksicht auf die zusammenfassenden Arbeiten von *Petri* (1928), *Downey, Palmer, Powell* (1930) ist eine ausführliche Darstellung des Schrifttums überflüssig und nur eine kurze Übersicht über die Anschauungen von der Herkunft der Knochenmarksriesenzellen außerhalb des Knochenmarkes notwendig.

Die Beobachtungen von *Aschoff, Lubarsch, Goroncy, Petri* u. a. weisen auf eine Ausschwemmung aus dem Knochenmark und Verschleppung in verschiedene Organe hin. *Lubarsch* bemerkt unter anderem,

daß die Verschleppung der Kerne von Riesenzellen bzw. entarteten Knochenmarksriesenzellen „von allen Gewebszellembolien entschieden die häufigste“ ist. Diese Beobachtung wird bestätigt durch eingehende Untersuchungen von *Gorony* (aus dem Institut *Lubarsch*), der Knochenmarksriesenzellembolien im großen Kreislauf in 14% der geprüften Fälle gefunden hat und wobei sich niemals „irgendwelche Reaktionen seitens der Capillarwände und des umliegenden Gewebes“ gezeigt haben.

Die Tatsache, daß unveränderte Knochenmarksriesenzellen bzw. ihre Kerne in Blutausstrichen nachgewiesen werden konnten, ist ebenfalls als Beweis einer Verschleppung aus dem Knochenmark angesehen worden, wofür auch die entsprechenden Beobachtungen bei leukämischer Myelose verwertet wurden (*Naegeli*, *Kaznelson* u. a.). *Minot* bemerkt, daß Knochenmarksriesenzellen im peripheren Blut auch bei funktionellen Veränderungen des Knochenmarkes z. B. bei Lungenentzündung, Sepsis zu beobachten sind.

In Ergänzung dazu ist jedoch anzuführen, daß histologische Befunde vorliegen, die eine Entstehung der Knochenmarksriesenzellen in verschiedenen Organen aus *ortsständigem Gewebe nahelegen*. So wurde von *Körner* ein Fall von akuter Myeloblastenleukämie mit zahlreichen Riesenzellen in Milz, Leber, Lymphknoten, in geringer Zahl auch in anderen Organen beschrieben und für die Herkunft dieser Riesenzellen eine *ortsangehörige* Bildung angenommen, bzw. eine embolische Einschleppung für unwahrscheinlich erklärt. Auch nach *Barth*, der über Riesenzellbildungen bei „leukämischer Endotheliose“ berichtet, bestehen „zweifellos starke verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Riesenzellen und Endothelien“. Es ist nach *Barth* näherliegend, „daß wir entweder in gewucherten Endothelzellen Stammzellen vor uns haben, aus denen sich myeloisches Gewebe entwickeln kann, oder daß wir in den Riesenzellen besondere, vorwiegend die Kerne betreffende Reizzustände der Endothelien sehen, die durch dasselbe Gift hervorgerufen sind wie die leukämische Erkrankung“.

Eine *ortsständige* Entstehung der Knochenmarksriesenzellen vertraten auch *Downey*, *Palmer* und *Powell*, die Knochenmarksriesenzellen von freien „Myeloblasten“ der Sinusräume, vom Reticulum der Milz, bzw. der *Kupferschen* Sternzellen der Leber ableiten und sich gegen eine Verschleppung aus dem Knochenmark aussprechen. *Kuczynski* schließt aus seinen vergleichenden Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen auf eine *ortsständige* Bildung der zahlreichen Knochenmarksriesenzellen in der Milz von *Kaninchen*, die mit Streptokokken infiziert bzw. auf die Krebsgewebe überpflanzt wurde. *Kuczynski* folgt dabei den Ausführungen *Maximows*, der eine Entstehung der Knochenmarksriesenzellen aus Lymphocyten durch Vergrößerung von Plasma und Kern annimmt, aber auch eine unmittelbare Entstehung aus dem Reticulum vertritt.

IV. Erörterung der Befunde.

Bei der Erklärung der in unseren Untersuchungen erhobenen Befunde ergeben sich mehrere Fragen:

1. Sind die in Milz, Leber und Lymphknoten beobachteten Knochenmarksriesenzellen ortsständiger Herkunft?
2. Wenn ja, von welchen Zellen stammen sie ab.
3. Was veranlaßt ihr Auftreten?

Zwei Kaninchen, in derselben Weise mit Sapotoxin behandelt, jedoch das eine mit Carmin, das andere mit Tusche gespeichert, boten verschiedene Bilder in den blutbildenden Organen. Kaninchen 1 offenbarte ein lebhaft tätiges Knochenmark (Abb. 1), das zahlreiche Knochenmarksriesenzellen enthält sowie in geringem Ausmaß Blutzellbildung in Milz, Leber und Lymphknoten, hauptsächlich beschränkt auf Vorstufen der roten Blutkörperchen. Bei Kaninchen 3 dagegen war das Knochenmark weitgehend entartet und enthielt nur wenige veränderte Knochenmarksriesenzellen. Es ist kaum anzunehmen, daß die namentlich in der *Milz* (Abb. 4 und 5) zahlreich beobachteten Knochenmarksriesenzellen durch Ausschwemmung aus dem Knochenmark entstanden sind. Außerdem sind in den Capillaren der Lunge und der Nebenniere nur wenige Knochenmarksriesenzellen nachweisbar. Als Beweis für die Entstehung an Ort und Stelle ist weiterhin anzusehen, daß die Knochenmarksriesenzellen in Milz und Leber auch außerhalb der Sinusräume angetroffen werden konnten. Die Knochenmarksriesenzellen des strömenden Blutes können ebensogut aus diesen Organen stammen. Auch die Blutzellbildung in Milz, Leber und Lymphknoten ist bei Kaninchen 3 verhältnismäßig umfangreicher als bei Kaninchen 1, so daß angenommen werden kann, daß diese Organe als Ersatz für das schon geschädigte Knochenmark (Abb. 2) eingetreten sind. Diese Tatsachen rechtfertigen wohl die Annahme, daß die Knochenmarksriesenzellen bei Kaninchen 3 in Milz, Leber und Lymphknoten ortsständiger Herkunft sind.

Wenn auch in der Milz die Mehrzahl der Knochenmarksriesenzellen zum Teil entartet frei in den Sinusräumen liegt und keinen Rückschluß auf ihre Abstammung zuläßt, so sind doch Bilder wahrzunehmen, die innige Beziehungen der Knochenmarksriesenzellen zu den Uferzellen bzw. zu den Reticulumzellen aufweisen. Auch der Nachweis von Knochenmarksriesenzellen außerhalb der Sinusräume (Abb. 6) ist für die Auffassung der ortsständigen Herkunft zu verwerten, trotzdem sich eindeutige Übergangsbilder von Uferzellen bzw. Reticulumzellen zu Knochenmarksriesenzellen nicht antreffen ließen.

Verhältnismäßig einfacher als in der Milz erweisen sich die Befunde in der *Leber*, in der der Aufbau des Organs einen klaren Überblick gewährt. So zeigt Abb. 7 eine mehrkernige Riesenzelle, die die Lichtung des Sinusraumes weitgehend ausfüllt und mit den kleinen Tuschkörnchen speichernden Uferzellen in unmittelbarem Zusammenhang steht. Der

in die Lichtung vorragende Teil der in Abb. 7 wiedergegebenen mehrkernigen Zelle weist in der Beschaffenheit von Plasma und Kernen Übereinstimmung mit Knochenmarksriesenzellen auf. Die Teilnahme des Reticulums der Leber an der Bildung von Knochenmarksriesenzellen wird schließlich durch die Abb. 8 nahegelegt, die eine derartige Zelle — in Übereinstimmung mit den Befunden in der Milz — außerhalb der Sinusräume erkennen läßt.

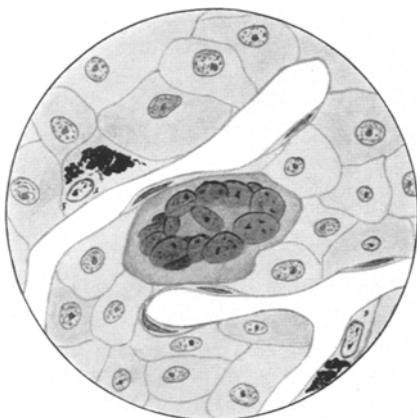
In den *Lymphknoten* liegt die Mehrzahl der Knochenmarksriesenzellen innerhalb der Sinusräume, was eine embolische Einschleppung vermuten ließe, die aber mit Rücksicht auf die schweren Veränderungen des

Knochenmarkes ebensogut aus der Milz erfolgt sein kann. Seltener sind junge Formen von Knochenmarksriesenzellen auch im hyperplastischen Pulpagewebe der Lymphknoten zu beobachten, so daß auch hier eine ortsangehörige Bildung aus den Reticulumzellen bzw. aus den „*Lymphocyten*“ (*Hämocytoblasten*) vermutet werden kann.

Die Befunde berechtigen zur Annahme, daß sich die Herkunft der Knochenmarksriesenzellen in unseren Untersuchungen auch von ortsständigen Zellen (*Uferzellen*, *Reticulumzellen*, *Hämocytoblasten*) ableiten läßt.

Abb. 8. Leber des Kaninchens 3.
Außerhalb der Sinusräume gelegene
Knochenmarksriesenzelle.

Diese Auffassung wird auch durch die nahen Beziehungen der Zellen des strömenden Blutes zum Mesenchym gestützt. So wissen wir aus den Untersuchungen *Maximows*, daß Blut und Bindegewebe nicht scharf voneinander getrennt werden können, bzw. die Ursprungszellen freie Mesenchymzellen sind, die ins Blutplasma abgegeben werden. Auch die Blutgefäße und die blutbildenden Organe sind ja mesenchymaler Herkunft. Das diffuse, lockere, ungeformte Bindegewebe des erwachsenen Organismus, das die Räume zwischen den Organen des Körpers ausfüllt und in engster Verbindung mit den Blutgefäßen in das Innere der Organe eindringt, ist als das unmittelbare Verwandlungsprodukt des embryonalen Mesenchyms zu betrachten (*Maximow*). Wie embryologische und histologische Untersuchungen bewiesen haben, ist es mit dem Blute entstehungsgeschichtlich, anatomisch und funktionell aufs engste verbunden. Während ihm früher hauptsächlich mechanische Leistungen zugeschrieben wurden, gewann es in neuerer Zeit ständig an Bedeutung in Physiologie und Pathologie (*Maximow*). Dem lockeren ungeformten Bindegewebe kommt als Schauplatz der Entzündung und Abwehr-



leistungen allgemeiner Natur größte Bedeutung zu. Bei Steigerung der genannten Funktionen, besonders aber unter krankhaften Bedingungen gerät nach *Maximow* der ganze Bau des Bindegewebes in Fluß und die Zwischensubstanz sowie die Zellen erleiden tiefgreifende Verwandlungen, die nahelegen, daß unter den Zellformen des Bindegewebes oder des Blutes oder beider zugleich sich Zellen befinden müssten, die sich nicht bloß selbstständig durch Mitosen erneuern, sondern sich auch zu neuen Zellformen verwandeln können, also Zellen mit ausgesprochen embryonalen Fähigkeiten sind. Diese Fähigkeiten offenbaren sich im besonderen unter den Bedingungen der extramedullären Myelopoese. Wenn auch *Maximow* im allgemeinen als Stammzelle der verschiedenen Blutzellen die Lymphocyten bzw. Hämocytoblasten ansieht, so scheint damit eine Entstehung der Blutzellen aus dem embryonalen Reticulum möglich, eine Anschauung, die namentlich in letzter Zeit *Robson* und *Custer* in ihren Untersuchungen über Blutzellbildung außerhalb des Knochenmarkes in der vorgelagerten Milz des Hundes vertreten. In übereinstimmender Weise äußert sich auch *Fabris*, der den Ursprung der Knochenmarksriesenzellen bei sapotoxinvergifteten Kaninchen in das Reticulum des Knochenmarkes verlegt. Unsere Untersuchungen mit Knochenmarksriesenzellen außerhalb der Sinusräume machen ebenfalls — wie ausgeführt — unter anderem eine ortständige Bildung dieser Zellen wahrscheinlich. Auch nach den Ergebnissen der Gewebezüchtung (*Maximow*) können sich Vorstufen der Blutzellen bzw. der Knochenmarksriesenzellen aus dem Reticulum ohne besondere Übergangsformen entwickeln und so leitet auch *Lang* in seinen Untersuchungen über die extramedulläre Myelopoese kernhaltige rote Blutkörperchen, Vorstufen der weißen Blutkörperchen, nicht bloß von Hämocytoblasten, sondern auch „durch differenzierende Wucherung“ vom „retikulären Syncytium“ ab.

Die Frage nach der Veranlassung des Auftretens der Knochenmarksriesenzellen in den mitgeteilten Untersuchungen schließlich wird vielleicht durch die Befunde beantwortet, die in der unmittelbaren Nachbarschaft wohl erhaltener Knochenmarksriesenzellen untergehende Formen darbieten. Die durch den Untergang freiwerdenden „Nekrohormone“ könnten den Anreiz auf das Reticulum zur Bildung neuer Knochenmarksriesenzellen geben.

V. Zusammenfassung.

Bei einem mit Sapotoxin vergifteten Kaninchen (3) einer Versuchsreihe wurden bei weitgehender Entartung des Knochenmarkes das Auftreten großer Mengen von Knochenmarksriesenzellen besonders in der Milz, in geringem Ausmaße in der Leber und in den Lymphknoten beobachtet. Bei dem in derselben Weise behandelten Kaninchen 1 mit lebhaft tätigem Knochenmark fehlten diese Veränderungen. Die erhobenen

Befunde machen eine ortsangehörige Bildung der Knochenmarksriesenzellen aus den Ufer- und Reticulumzellen bzw. aus Hämocytoblasten wahrscheinlich. Als Ursache des Auftretens der Knochenmarksriesenzellen wird ein Anreiz von „Nekrohormonen“ vermutet.

Schrifttum.

- Aschoff, L.*: Über capillare Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. *Virchows Arch.* **134**, 11 (1893). — *Barth, H.*: Über Riesenzellbildungen bei Leukämie (leukämische Endotheliose). *Virchows Arch.* **256**, 693 (1925). — *Custer, R. P.*: Influence of the Spleen on Blood Destruction and Regeneration (Ref.). *Fol. haemat.* (Lpz.) (im Druck). — *Downey, H., Palmer, M. u. L. Powell*: The Origin of Megakaryocytes in the Spleen and Liver in a case of Atypical Myelosis. *Fol. haemat.* (Lpz.) **41**, 55 (1930). — *Fabris, A.*: Osservazioni sopre le eterotopie mieloidi negli avvenimenti da saponina. *Haematologica* (Palermo) **7**, 229 (1926). — *Goronecy, C.*: Über Knochenmarksriesenzellembolie im großen Kreislauf. *Virchows Arch.* **249**, 357 (1924). — *Kaznelson, P.*: Vgl. *Downey, Palmer u. Powell*. — *Körner, K.*: Auf-fallende Riesenzellenbefunde bei akuter Myeloblastenleukämie. *Virchows Arch.* **259**, 617 (1926). — *Kuczinsky, M. H.*: Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Abwehrleistungen. *Virchows Arch.* **234**, 300 (1921). — *Lang, F. J.*: Experimentelle Untersuchungen über die Histogenese der extramedullären Myelopoiese. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **4**, 417 (1926); vgl. *Myeloid Metaplasia*, *Fol. haemat.* (Lpz.) **43**, 95 (1930). — *Lubarsch, O.*: Über Knochenmarkgewebsembolie. *Virchows Arch.* **151**, 546 (1898). — Die allgemeine Pathologie. München: J. F. Bergmann 1905. — *Maximow, A.*: Untersuchungen über Blut- und Bindegewebe. *Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan.* **73**, 444 (1909). — Morphology of the Mesenchymal Reactions. *Arch. Path. a. Labor. Med.* **4**, 557 (1927). — Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgeg. von *W. v. Möllendorff*, Bd. 2, 1. Teil, S. 232. 1927. — *Minot, G. R.*: Megakaryocytes in the Peripheral Circulation. *J. of. exper. Med.* **36**, 1 (1922). — *Naegeli, O.*: Knochenmarksriesenzellen im strömenden Blut und deren Beziehungen zu Blutplättchen. *Verh. dtsch. path. Ges.* **17**, 550 (1914). — *Petri*: Über das intravasculäre Vorkommen der Megakaryocyten beim Menschen. *Fol. haemat.* (Lpz.) **37**, 129 (1928). — *Robson, G. R. and R. P. Custer*: Myeloid Metaplasia in the Exteriorized Dog Spleen. (Proc. physiol. Soc. Philad.) Amer. J. med. Sci. **181**, 451 (1931).
-