

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. BARGMANN).

Medulläre und extramedulläre Blutbildung unter Sauerstoffmangel.

(Untersuchungen an Meerschweinchen.)

Von

J. SAATHOFF.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. März 1950.)

Einleitung und Fragestellung.

Die Vermehrung der Erythrocyten ist eine der ersten Veränderungen des Organismus, die als Wirkung des Hochgebirgsklimas auftritt. Man deutet sie als einen Versuch des Körpers, dem in größeren Höhen auftretenden Sauerstoffmangel durch Vermehrung der Sauerstoffüberträger entgegenzuwirken. In Unterdruckkammern gehaltene Tiere zeigen die gleichen Veränderungen. Die Zunahme der roten Blutkörperchen beruht auf einer gesteigerten Neubildung von Erythrocyten in den Blutbildungsstätten. Sie kommt in einem Ansteigen der Reticulocytenzahl jederzeit deutlich zum Ausdruck. Diese kernlosen Jugendformen der Erythrocyten zeigen bei vitaler Färbung eine feine Netzstruktur, die im einzelnen Erythrocyten — je nach Reifegrad — in 1—2 Tagen verlorengeht (HEILMEYER und WESTHAUSER 1932, NIZET 1941, 1947). Gerade wegen dieser raschen Austreifung der Reticulocyten läßt sich die Ausschüttung von Erythrocyten aus dem Knochenmark in das Blut gut erkennen. Es muß jedoch offen bleiben, ob alle Erythrocyten ein Reticulocytenstadium durchmachen (ROHR 1949). SEYFARTH (1927) sowie HEILMEYER, RECKNAGEL und ALBUS (1934) fanden bei Untersuchungen am Menschen, daß der Reticulocytananstieg bei Sauerstoffmangel erst 3—4 bzw. 2—3 Tage nach Einwirkung des Sauerstoffmangels deutlich festzustellen ist. Es ergab sich die Frage, was in den Blutbildungsstätten, insbesondere in dieser Anfangszeit, vorgeht, ob diese plötzliche Vermehrung der Reticulocyten mit Veränderungen im Knochenmark zu erklären ist. Auch soll der Frage nachgegangen werden, ob und in welchem Ausmaße eine extramedulläre Blutbildung auftritt.

Eigene Untersuchungen (siehe die vorhergehende Arbeit dieses Heftes) ergaben, daß die Zeit, nach der die Reticulocyten im Blut ansteigen

— im folgenden als Latenzzeit bezeichnet — für Meerschweinchen und Kaninchen gut bestimmbar ist. Der Reticulocytenanstieg erfolgt beim Meerschweinchen in Höhen um 5000 m, im Mittel nach 47 Std.

Material und Methode.

Die Untersuchungen wurden an Meerschweinchen, 53 Versuchstieren und 11 Kontrolltieren, durchgeführt. Es stand etwa eine gleiche Anzahl Männchen und Weibchen mit 250–400 g Gewicht und einem Alter von meist 3–6 Monaten zur Verfügung. Die Versuchstiere wurden in Unterdruckkammern¹ gehalten und lediglich zur Blutentnahme kurzfristig aus dem Versuch genommen. Für eine Versuchsdauer bis zu 6 Tagen wählten wir einen Unterdruck entsprechend 4500 m Höhe, bei längerer Versuchszeit teilweise auch mehr. Mit einem dieser Höhe entsprechenden Sauerstoffmangel wird ein intensiver Reiz gesetzt, dem die Tiere jedoch sofort ohne die Gefahr merklicher Schädigung unterzogen werden können. Außer laufender Zählung der Reticulocyten unter dem Deckglas nach SCHILLING während des Versuches erfolgten Gewichtskontrollen, die den Gesamtzustand der Versuchstiere gut abschätzen lassen. Die Tötung wurde unter Äthernarkose eingeleitet, um bei noch funktionierendem Kreislauf Organausstriche von Knochenmark und Milz gewinnen zu können. Ausstriche von Leber und Lymphknoten wurden nach der Tötung angefertigt. Reticulocytenzählung im Blut während der Narkose ergab keinen Unterschied gegenüber den nicht narkotisierten Tieren. Färbung der Ausstriche nach PAPPENHEIM. Bei der Auszählung kamen meist 200 Erythroblasten zur Ausdifferenzierung. Sie wurden in Prozent der Gesamtzahl der kernhaltigen Zellen ausgedrückt, wobei zu letzteren auch lädierte und bezüglich ihrer Zugehörigkeit nicht bestimmbar gezeählt wurden, da verletzte Erythroblasten im allgemeinen nicht nachzuweisen waren.

Neben der Gewinnung von Organausstrichen stand die übliche histologische Verarbeitung von Milz, Knochenmark, Leber und Lymphknoten, die in Carnoy, Formol und Alkohol fixiert wurden. Einbettung in Paraffin-Zelloidin nach PÉTERFI, Schnittdicke 4–6 μ . Das formolfixierte Material (Milz und Leber) wurde nach PAP versilbert. Der Nachweis von Eisen erfolgte nach TIRMAN und SCHMELZER. Färbungen: Hämatoxylin-Eosin, Azan (M. HEIDENHAIN).

Als Untersuchungsgut wurde das Femurmark verwandt, das nach JAFFÉ (1931) sowie KLIJNEBERGER und CARL, YAVAMOTO, sowie WITT und WEBB (zit. nach JAFFÉ 1931) gleiche Zellaktivität wie Rippen- und Wirbelmark aufweist. Auch das Femurmark des Meerschweinchens, dessen Fettgehalt nur gering ist, darf wie das des Kaninchens als unter normalen Bedingungen aktives Mark angesehen werden (FLAUM 1931).

Befunde.

1. Knochenmark.

Schon bei mittlerer Vergrößerung zeigt das Knochenmark der Versuchstiere im Vergleich mit dem der Kontrolltiere großen Kernreichtum und geringen Fettgehalt. Dieser Kernreichtum beruht, wie das Studium der Ausstrichpräparate lehrt, auf einer vermehrten Erythropoese.

¹ Herrn Prof. Dr. med. E. OPITZ, Physiologisches Institut der Universität Kiel, sei für die Überlassung von Tiermaterial und Unterdruckkammern und die Durchführung von Gasanalysen gedankt.

Zunächst wurde das Augenmerk auf das Verhalten der Reticulocyten im Knochenmark gerichtet.

a) *Reticulocyten im Knochenmark und in der Peripherie.* Der quantitativen Erfassung der Reticulocyten im Knochenmark seien die Daten

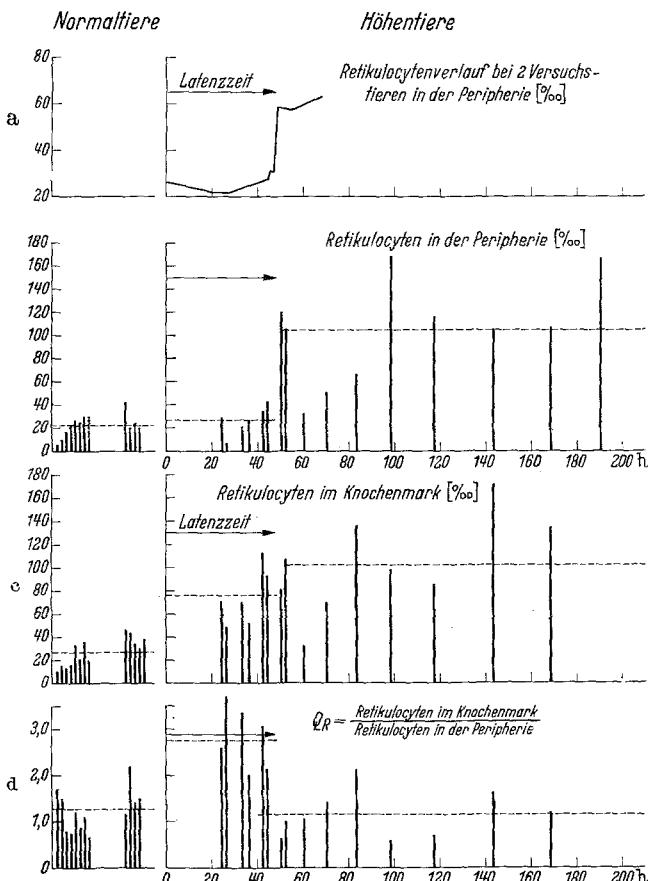


Abb. 1 a—d. Graphische Darstellung der Reticulocyten in Peripherie und Knochenmark von normalen Meerschweinchen (links) und Höhentieren (rechts). a Kurvenmäßiger Verlauf der Reticulocyten bei 2 Versuchstieren; b, c und d Einzelwerte für verschiedene Versuchstiere. Beachte: Übereinandergeordnete Säulen gehören demselben Tier an.

der Reticulocytenwerte im Blut vorausgeschickt. Die Durchschnittswerte der Reticulocyten zweier Versuchstiere gibt die Abb. 1a wieder. Deutlich kommt der plötzliche Anstieg der Reticulocytenzahl nach bestimmter Versuchszeit (Latenzzeit) zum Ausdruck, auf die an anderer Stelle (s. S. 108) eingegangen ist. Die Abszisse sämtlicher graphischer Darstellungen gibt die Versuchszeit in Stunden an. Die Abb. 1b, c und d zeigen nebeneinander Einzeldaten in Säulenform verschiedener Tiere,

wobei die Befunde je eines Tieres genau übereinander eingetragen sind, so daß ein direkter Vergleich möglich ist. Dasselbe gilt auch für den Vergleich der Abb. 1 und 2. Links sind die Werte für Normaltiere,

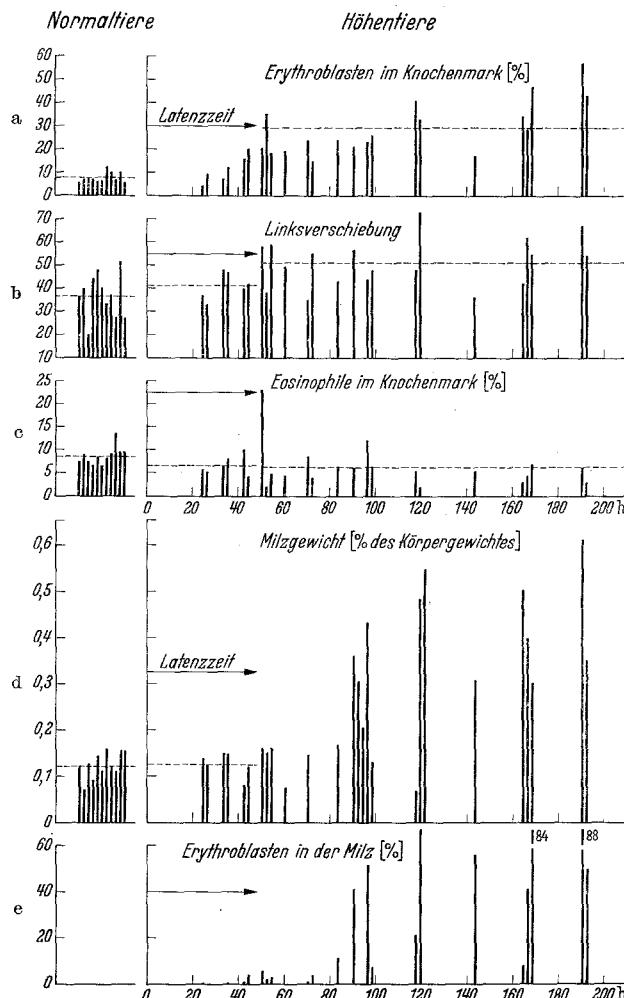


Abb. 2 a—e. Graphische Darstellung verschiedener Einzelwerte bei verschiedenen Meerschweinchen. Links Kontrolltiere, rechts Versuchstiere.

rechts für Versuchstiere wiedergegeben. Horizontal gestrichelte Linien zeigen die Durchschnittswerte. Abb. 1 b, die das Verhalten der Reticulocyten in der Peripherie für verschiedene Versuchstiere wieder gibt, zeigt ein ähnliches Verhalten wie Abb. 1 a. Wieder steigen die Reticulocytenzahlen im Blut plötzlich an, während innerhalb der Latenzzeit gegenüber den Kontrollen keine Veränderung stattfindet.

Demgegenüber zeigt Abb. 1c, die die Reticulocytenwerte im Knochenmark wiedergibt, daß bei diesen 6 Tieren die innerhalb der Latenzzeit zur Untersuchung kamen, die Reticulocytenzahl im Knochenmark über den Maximalwerten der Kontrollen liegt; bei 4 Tieren ist dies sehr deutlich.

Die erwähnten Befunde stehen mit den am Menschen gewonnenen Beobachtungen nicht völlig in Einklang. UNGRICHT (1938), FORSEL u.a. fanden nämlich beim Menschen mit einem Verhältnis von 2 : 1 bis 4 : 1 von Knochenmark zu Peripherie höhere absolute Reticulocytenzahlen im Knochenmark wie in der Peripherie. Im Vergleich dazu zeigt Abb. 1b beim Meerschweinchen (12 Kontrolltiere auf der linken Seite der Abbildung) ein Verhältnis von 0,7—2,2 : 1 und im Mittel 1,2 : 1. Es besteht somit bei diesen Tieren ein geringerer Unterschied der Reticulocytenzahl zwischen Knochenmark und Peripherie als beim Menschen. Gegenüber dem hier zu erhebenden Einwand, es müsse bei den vorliegenden Befunden zunächst an eine periphere Blutbeimischung gedacht werden, sei betont, daß die Reticulocyten in möglichst markreichen Partien ausgezählt wurden. Bei den 6 innerhalb der Latenzzeit getöteten Tieren beträgt das Verhältnis zwischen der Reticulocytenzahl im Knochenmark und der Peripherie 2,0—3,2 : 1 (im Mittel 2,8 : 1). Die Werte von 4 Tieren liegen dabei oberhalb des Maximalwertes der 12 Kontrollen. Bei einigen Tieren fiel bei der Zählung der Reticulocyten im Knochenmark innerhalb der Latenzzeit — gelegentlich aber auch noch später — ihre große Zahl in den einzelnen Markbröckeln auf. Eine Auszählung nur in diesen dichten Gebieten ist schwer möglich; die für diese Zeit mitgeteilten Werte sind also eher noch zu niedrig.

b) *Erythropoese im Knochenmark.* Entsprechend der verstärkten Blutbildung unter dem Höhenreiz erfolgt im Knochenmark eine Zunahme der Erythroblasten. FLAUM (1931) gibt für den Knochenmarkausstrich des normalen Meerschweinchens „schätzungsweise $\frac{1}{4}$ “ Erythroblasten an. Die eigenen Untersuchungen (Abb. 2a) ergeben bei Normaltieren 17,3% im Mittel gegenüber 35,9% bei 16 Versuchstieren, die nach Ablauf der Latenzzeit untersucht wurden. Neben dieser deutlichen Zunahme der Erythroblasten findet meistens nur eine geringe relative Zunahme der jüngeren Reifungsformen statt (Linksverschiebung, Abb. 2b). Innerhalb der Latenzzeit liegen die Verhältnisse so, daß bei 2 Tieren, die nach 45 Versuchsstunden, also kurz vor dem zu erwartenden Reticulocytenanstieg zur Untersuchung kamen, die Erythroblasten möglicherweise schon angestiegen sind, während nach 24 und 36 Std noch keine Veränderung vorliegt. Eine Auszählung der Erythroblastenmitosen zeigt keine auffälligen Unterschiede zwischen Kontroll- und Versuchstieren. Für erstere betragen die Werte bei 10 Tieren 1—5,5%, bezogen auf die Zellen der erythropoetischen Reihe, im Mittel 2,8%;

bei 16 Versuchstieren 1—7%, im Mittel 3,7%. ROHR u. a. geben für die menschliche Erythropoese 4—11% Mitosen an. Er wie FIESCHI betonen die geringe Abhängigkeit der Mitosenzahl vom Grade der Zellhyperplasie, was die eigenen Untersuchungen bestätigen.

c) *Eosinophile Zellen im Knochenmark.* PIECHL (1941) beobachtete als erstes Zeichen einer Umstimmung des Knochenmarkes im Sinne einer gesteigerten Neubildung nach Aderlässem das Auftreten jugendlicher Eosinophiler. In unserer Abb. 2c sind die Werte jeweils für alle Reifestadien der Eosinophilen zusammen wiedergegeben. Unter den hier angewandten Versuchsbedingungen besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen Kontroll- und Versuchstieren. Die Werte betrugen bei ersteren 8,5% (7,4—13,7%), bei den Versuchstieren 6,2% (3,2—23,2%). Zur Zeit des Reticulocytenanstieges fällt ein Wert mit 23% auf, der allein jedoch keine Bedeutung hat.

2. Milz.

Die Milz ist bei den Höhentieren deutlich vergrößert, intensiv rot und von weicher Konsistenz. Die rote Pulpa zeichnet sich durch großen Kernreichtum aus, der durch erythropoetische Blutbildungsherde bedingt ist (SAATHOFF a. a. O., im Druck). Diese Veränderung tritt in relativ kurzer Zeit ein. Aus Abb. 2d ist ersichtlich, daß die Mehrzahl der Milzen nach ungefähr 5 Versuchstagen (120 Std) deutlich vergrößert ist. Dieser Befund geht der Ausdehnung der Blutbildungsherde, wie aus Abb. 2e ersichtlich, parallel.

Die Organausstriche der Milz des Normaltieres zeigen ein sehr einheitliches Bild; es überwiegen Lymphocyten. Bei Höhentieren mit einer starken Erythropoese in der Milz, also im allgemeinen vom 4. bis 5. Versuchstage an, lassen sich alle Reifestadien der Erythropoese von nucleolenthaltigen Proerythroblasten an nachweisen. Diese Ergebnisse zeigt unsere Tabelle. Die Werte sind nach der Versuchsdauer geordnet. Von Tier Nr. 12 an sind alle Reifestadien vertreten; die Gesamtzahl der Erythroblasten steigt bis auf 68% aller kernhaltigen Zellen im Ausstrichpräparat an. Bei den ersten 5 Tieren treten drei mal vereinzelte Normoblasten auf, bei Nr. 6—9 bereits eine größere Zahl, außerdem vereinzelte Makroblasten. Die ersten Tiere zeigen wie bei den Kontrollen bis 1% große basophile Rundzellen. Bei den Tieren Nr. 6—9 (45 bis 50 Std) treten dagegen 1,8—5,6% dieser Zellen auf. Diese jugendlichen, meist nucleolenthaltigen Zellen sind sicher nicht einheitlicher Natur. Es lassen sich unter ihnen Elemente erkennen, die ganz wie Proerythroblasten aussehen. Ihr runder Kern zeichnet sich durch sehr dichtes, zartes Chromatingerüst aus, die Nucleolen sind unscharf begrenzt, das basophile Cytoplasma ist sehr dunkel. Diese Zellform macht aber nicht allein die Vermehrung aus. Daneben sind andere Zellen von ähnlicher

Tabelle 1.

Nr.	Versuchszeit Std.	Ba oph. R. Z. %	Basoph. E. %	Makrobl. %	Normobl. %	Erythrobl. %
1	24	0,3			0,2	0,2
2	24	0,3				0,0
3	36	0,5				0,0
4	36	0,8			0,2	0,2
5	45	0,1			0,3	0,3
6	45	2,7		0,1	4,3	4,4
7	50	4,9		1,2	4,2	5,4
8	50	5,6		0,4	1,4	1,8
9	50 ^{1/2}	1,8		0,1	2,4	2,5
10	60	0,5				—
11	70	0,9				—
12	72	0,5	0,2	1,0	2,6	3,8
13	84	1,7	1,5	3,0	7,0	11,5
14	96	0,4	4,0	22,0	16,8	42,8
15	96	2,5	8,0	19,0	28,0	55,0
16	97	1,1	0,5	1,0	5,1	6,6
17	120	2,0	3,0	5,0	13,4	21,4
18	120	2,0	6,0	21,0	41,0	68,0
19	144	1,2	13,0	18,5	24,0	55,5

Auftreten und Reifeverteilung von Erythroblasten in Organausstrichen der Milz bei 19 Tieren nach verschieden langer Versuchszeit.

Größe mit im ganzen hellem, nicht so homogenem Kern zu erkennen, in dem die Nucleolen deutlich in blauem Ton hervortreten. Das Cytoplasma zeigt im Gegensatz zu den erst beschriebenen Zellen keine so deutlichen Unterschiede. Diese Zellen stimmen am ehesten mit den von MOESCHLIN (1947) als große lymphatische Reticulumzellen (Keimzentrenzellen) beschriebenen Formen überein.

Auffallend für diese Höhentiere ist das Fehlen des nächsten Reifestadiums, der basophilen Erythroblasten, während Makroblasten als wesentlich reifere Form mit dem schon grobscholligen, oft radspeichenartig angeordneten Chromatin vorhanden sind. Es besteht die Möglichkeit, daß zumindest aus einem Teil dieser jugendlichen Zellen später die reiferen Formen der Erythropoese hervorgehen, während das Vorkommen von Normoblasten vor Auftreten dieser Zwischenstufen verschieden gedeutet werden kann. Es muß unter anderem damit gerechnet werden, daß spärliche Zwischenstadien übersehen wurden, obgleich der Differenzierung 1000 kernhaltige Zellen je Ausstrich zugrunde lagen. Andererseits muß an eine periphere Einschwemmung von Erythroblasten gedacht werden, wenn auch diese Zellen in der Peripherie bei den ersten 6 Tieren, die darauf untersucht wurden, zu dieser Zeit nicht zu finden sind. Diese Auffassung würde jedoch mit der üblichen Vorstellung über das Vorkommen kernhaltiger roter Blutzellen im Blute selbst nicht übereinstimmen (ROHR 1949). Bei den Tieren Nr. 10 und 11

nach 60 und 70 Std Höhenaufenthalt scheint die Erythropoese aus unbekannten Gründen noch nicht in Gang gekommen zu sein.

3. Leber und Lymphknoten.

Die Schnittpräparate von Leber und Lymphknoten der Höhentiere lassen keine besonderen Strukturveränderungen erkennen. In Ausstrichpräparaten der *Leber* dagegen sind wie in der Milz Blutbildungsherde nachzuweisen. Es finden sich jedoch nur einige Prozent Normoblasten und ganz vereinzelte Makroblasten, während jüngere Formen nicht festgestellt werden konnten. In den Ausstrichpräparaten der mesenterialen *Lymphknoten* waren gar keine Erythroblasten nachweisbar, selbst nicht bei maximaler Reizung durch allmähliche Zunahme der Höhe über mehrere Tage.

4. Peripheres Blutbild.

Häufig wird die Auffassung vertreten, daß die kleinen Säugetiere schon normalerweise kernhaltige rote Blutzellen in der Peripherie aufweisen (KLIENEBERGER und CARL 1931, ROSENOW 1920). SCHILLING (1931) gibt für Normaltiere 1—2 Normoblasten auf 100 weiße Blutzellen an. Dagegen konnte KNOLL (1932) bei Nagern keine kernhaltigen roten Zellen im Blut nachweisen, betont aber, daß die Tiere beim Befall mit Haut-, Darm- und Blutparasiten häufig mit Auftreten von Erythroblasten in der Peripherie reagieren. Die eigenen Kontrolltiere, Meerschweinchen und Kaninchen, zeigten ebenfalls weder im Blut noch in Milz oder Leber Erythroblasten. Lediglich 4 nicht verwertete Meerschweinchen, wovon 3 aus einem Stall stammten, wiesen zum Teil sogar viele Erythroblasten in der Milz auf, ohne daß deren Auftreten aufgeklärt werden konnte. Blutausstriche existieren von diesen Tieren nicht, doch wird nach der Auffassung von ROHR angenommen, daß bei extramedullärer Blutbildung mit kernhaltigen Zellen der roten Reihe in der Peripherie zu rechnen ist.

Besprechung der Befunde.

Nach UNGRICKT (1938) bestehen beim Menschen, besonders in pathologischen Fällen, zwischen der Reticulocytenzahl im Knochenmark und der Peripherie Beziehungen insofern, als bei peripherem Mangel oder zentralem Überschuß von Reticulocyten diese vermehrt und auch in unreiferer Form ausgeschwemmt werden (Linksverschiebung). Unter den hier angewendeten Versuchsbedingungen zeigen jedoch alle 6 Meerschweinchen zu Beginn der Höhenanpassung ein Ansteigen der Reticulocytenzahl im Knochenmark in den ersten 2 Tagen, bei gleichbleibender Reticulocytenzahl in der Peripherie. Weiter weist UNGRICKT, ähnlich

wie es ROHR für die Leukocyten zeigte, daraufhin, daß bei erhöhtem Bedarf erst eine Linksverschiebung und dann ein Ansteigen der Reticulocytenwerte einsetzt. Bei 14 Tieren mit deutlichem und meist plötzlichem Ansteigen der Reticulocyten im Blut wurden diese nun in der kritischen Zeit in 5 Reifestadien nach HEILMEYER differenziert. Dabei ergab sich, daß bei 8 Tieren nicht, wie eigentlich zu erwarten, zumindest gleichzeitig mit Ansteigen der Reticulocytenzahl eine sog. Linksverschiebung mit Auftreten jüngerer Formen erfolgt, sondern diese erst 2—20 Std später eintritt. Bei 4 Tieren findet der Anstieg gleichzeitig und bei einem vorzeitig statt. Diese Befunde sprechen dagegen, daß das plötzliche Ansteigen der Reticulocyten nach bestimmter Zeit (Latenzzeit) an Reifungsvorgänge der Reticulocyten im Knochenmark gebunden ist. In ähnlichem Sinne sprechen die cytologischen Differenzierungen der Knochenmarkausstriche, die zwar auch eine Zunahme der Erythroblasten bei 2 Versuchstieren gegen Ende der Latenzzeit erkennen lassen. Andererseits betrifft diese Vermehrung alle Reifestadien der Erythropoese und nicht etwa nur eines, das etwa mit Ablauf der Latenzzeit ausschwemmungsfähig ist und den Anstieg der Reticulocytenwerte erklären könnte. Es muß daher auch an andere Momente, vielleicht nervöser Art gedacht werden, wie sie von GRINZBERG und HEILMEYER (1932), BEER (1939) u. a. für die Ausschwemmung von Reticulocyten, aber auch anderen Blutzellen nachgewiesen wurden. Diese Befunde legen die Deutung nahe, daß im Knochenmark zunächst vermehrt Reticulocyten gebildet, aber noch zurückgehalten werden. Sie scheinen zunächst in einer Reifeverteilung in die Peripherie ausgeschwemmt zu werden, wie sie derjenigen im Blut entspricht. Erst später gelangen jüngere Formen ins Blut und verursachen dann eine Linksverschiebung, die sich aber gegenüber der an sich schon hohen Reticulocytenzahl nicht mehr so stark bemerkbar macht. Nach HEILMEYER sind beim Menschen die Reifestadien III und IV, nach UNGRICKT II und III ausschwemmungsfähig. GOLDECK und HEINRICH (1949) finden bei Ratten mehr jüngere Stadien und auch solche der Gruppe I. Dasselbe zeigten die eigenen Untersuchungen am Meerschweinchen. Nach UNGRICKT besteht beim Menschen unter pathologischen Bedingungen keine Beziehung zwischen Reticulocyten und extramedullärer Blutbildung. In den vorliegenden Untersuchungen dagegen war eine deutliche Abhängigkeit festzustellen. Es traten Normoblasten im Blut immer erst bei höheren Reticulocytenwerten in der Peripherie auf; die Werte waren dann einander proportional.

Untersuchungen über extramedulläre Blutbildung bei Säugetieren nach wiederholten Aderlässen und Blutgiften ergeben, daß besonders beim Kaninchen zuerst und am intensivsten in der Leber und erst später

in anderen Organen eine myeloische Metaplasie auftritt (HERTZ 1910, LINDSAY 1913, JAFFÉ 1931 u. a.). Ob das besonders starke Auftreten von Blutbildungsherden in der Milz beim Meerschweinchen für den Modus der extramedullären Blutbildung dieser Tiere allgemein gilt, oder ob es sich dabei um eine spezifische Erscheinung bei Sauerstoffmangel handelt, kann nicht entschieden werden. Im allgemeinen treten die extramedullären Blutbildungsherde nach Aderlaß und Verabfolgung von Blutgiften nicht so rasch und intensiv auf, wie in der Milz des Meerschweinchens nach Sauerstoffmangel.

Zusammenfassung.

1. Bei Sauerstoffmangel entsprechend einer Höhe von 4500 m findet beim Meerschweinchen nach bestimmter Zeit in durchschnittlich 47 Std ein deutlicher Reticulocytenanstieg im Blut statt. Innerhalb der Latenzzeit häufen sich die Reticulocyten im Knochenmark auf fast das Dreifache der Blutwerte an, während das Verhältnis normalerweise, im Gegensatz zum Menschen, ungefähr 1 : 1 beträgt. Die bekannte Steigerung der Erythropoese unter Sauerstoffmangel erfolgt im Knochenmark zu Ende der Latenzzeit (am 2. Tage). Unmittelbar danach setzt eine mäßige Linksverschiebung in der Erythropoese ein. Eine relative Zunahme der Erythroblastenmitosen tritt nicht ein.

2. Die Eosinophilen vermehren sich im Knochenmark bei Sauerstoffmangel offenbar nicht.

3. In der Milz findet eine starke Zunahme basophiler Rundzellen am 2. Versuchstage statt, die zum Teil durch Proerythroblasten bedingt ist. Daneben tauchen Normoblasten als reifste Form der Erythroblasten auf. Später sind alle Reifestadien der Erythropoese vertreten, die bis zum 8. Versuchstage mehr als die Hälfte aller kernhaltigen Zellen im Ausstrichpräparat der Milz einnehmen können.

4. In der Leber ist die extramedulläre Blutbildung unter Sauerstoffmangel nur gering.

5. In den Mesenteriallymphknoten der untersuchten Nager findet bei Sauerstoffmangel keine Erythropoese statt.

Literatur.

BEER, A. G.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1939**, 399. — FIESCHI, A.: Klin. Wschr. **1938**, 1395. — FLAUM, E.: Zit. nach JAFFÉ, Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin: Springer 1931. — GOLDECK, H.: Ärztliche Forschung **22** (1948). — GOLDECK, H., u. W. D. HEINRICH: Fol. haemat. (Lpz.) **167** (1949). — GRINZBERG, R., u. L. HEILMEYER: Klin. Wschr. **1932**, 1991. — HEILMEYER, L.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. II. 1942. — HEILMEYER, L., L. K. RECKNAGEL u. L. ALBUS: Z. exper. Med. **90**,

126 SAATHOFF: Medulläre und extramedulläre Blutbildung unter Sauerstoffmangel.

573 (1934). — HEILMEYER, L., u. R. WESTHÄUSER: Z. klin. Med. **121**, 361 (1932). — HERTZ, R.: Z. klin. Med. **71**, 435 (1910). — JAFFÉ, H.: Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Berlin: Springer 1931. — KLIENECKER u. CARL: Zit. nach JAFFÉ. — KNOLL, W.: Z. mikrosk.-anat. Forschg **30**, 116 (1932). — LINDSAY, S. M.: Dtsch. Arch. klin. Med. **109**, 401 (1913). — LOEWY, A.: Physiologie des Höhenklimas. Berlin: Springer 1932. — MOESCHLIN, S.: Die Milzpunktion. Basel: Benno Schwabe & Co. 1947. — MONACO, B.: Riv. Med. Aeronaut. **1**, 88 (1938). Zit. nach FREY. — NIZET, A.: Acta biol. belg. **1**, 402 (1941). — Acta med. scand. (Stockh.) **127**, 424 (1942). — PIECHL, M.: Dtsch. med. Wschr. **1941**, 950. — ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1949. — ROSENOW, G.: Zit. nach JAFFÉ. — SCHILLING, V.: Zit. nach JAFFÉ. — SEYFAETH, C.: Klin. Wschr. **1927**, 487. — UNGRICHT, M.: Fol. hemat. (Lpz.) **60**, 145 (1938).

Dr. J. SAATHOFF, Kiel, Anatomisches Institut der Universität.