

DIE
HÄMATOPOETISCHEN
ORGANE

IN IHREN BEZIEHUNGEN ZUR PATHOLOGIE
DES BLUTES.



DR. KONRAD HELLY,

PROSEKTURADJUNKT IM K. K. KAISER FRANZ JOSEPH-SPITALE
IN WIEN.

MIT 1 ABBILDUNG UND 1 TAFEL IN FARBENDRUCK.

WIEN, 1906

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER,
BUCHHÄNDLER DER KAISERLICHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN.

ALLE RECHTE, INSBESONDERE AUCH DAS DER ÜBERSETZUNG, VORBEHALTEN.



Inhalt.

I.

Lymphdrüsen und Milz.

	Seite
Einleitung	3
I. Lymphdrüsen	5
I. Normaler Zustand	5
1. Umschriebenes Lymphgewebe	6
Rote Lymphdrüsen (Hämolympdrüsen)	14
2. Diffuses Lymphgewebe	17
3. Altersveränderungen	19
4. Funktion	20
II. Pathologie	23
1. Atrophie	24
2. Hyperplasie	26
3. Entzündung	26
4. Infektiöse Granulome	29
5. Zysten	32
6. Lymphome	32
7. Lymphosarkom	38
8. Metastatische und sonstige Tumoren	40
II. Milz	41
I. Normaler Zustand	41
II. Pathologie	49

II.

Knochenmark.

Einleitung	59
Untersuchungstechnik	62
Normale Anatomie	65
Makroskopisches Aussehen	66
Histologischer Aufbau	67
Das Zwischengewebe	68
Gefäßversorgung	70
Parenchymzellen	72
Rote Blutkörperchen	74
Granulozyten	74

	Seite
Riesenzellen	77
Lymphozyten	79
Plasmazellen (Türksche Reizungsformen)	81
Blutkörperchen- und pigmenthaltige Zellen	82
Osteoblasten und Osteoklasten (Myeloplaxen)	84
Charcotsche Kristalle	85
Regeneration	86
Vermehrung der roten Blutkörperchen	86
Vermehrung der Granulozyten	91
Vermehrung der Riesenzellen	95
Entwicklung des Knochenmarkes	96
Spezifität (Stellung des Knochenmarkes unter den hämatopoetischen Organen)	98
Normale Physiologie	101
Nomenklatur	108
Allgemeine Pathologie	111
Spezielle Pathologie	120
Anämien	128
Myeloide Leukämie (Leukanämie, Anämia pseudoleukaemica infantum)	134
Lymphatische Leukämie	141
Myelom	146
Myelo- und Lymphosarkom (Sonstige Tumoren)	150
Pathologische Physiologie (Experimentelle Pathologie)	153
Knochenmarksausschwemmung	160
Tafelerklärung	166
Literatur	167



I.

LYMPHDRÜSEN UND MILZ.



Einleitung.

Die Überzeugung, daß die sogenannten Erkrankungen des Blutes in erster Linie auf Veränderungen der blutbereitenden Organe zurückzuführen sind, ist gegenwärtig eine wohl ziemlich allgemeine geworden; dementsprechend betrachtet man das Blutbild und dessen Abweichungen von dem Normalen als Symptom und als Folgeerscheinung der in Knochenmark und Lymphdrüsen vor sich gehenden Zustandsänderungen, also im Sinne von Sekundärererscheinungen, und sucht die Primärveränderungen in den genannten Organen, wobei oft genug erst die Autopsie im stande ist, eine Erklärung der intra vitam bestandenen klinischen Erscheinungen zu bieten. Vereinzelt tauchen allerdings auch trotz der schon so weit fortgeschrittenen Untersuchungstechnik immer noch Fälle auf, welche einer ausreichenden Erklärung schwer zugänglich erscheinen und für die eine solche nur von einer gründlichen pathologisch-anatomischen Durcharbeitung und von der Sammlung einer ausreichenden Kasuistik zu erwarten ist. Aber auch bei jenen Erkrankungen, welche auf eine primäre Schädigung des Blutes zurückzuführen sind, wie z. B. die Malaria u. dgl., treten bald im klinischen und im anatomischen Bilde die nunmehr sekundären Veränderungen an den hämatopoetischen Organen derart in den Vordergrund, daß sie beinahe das Krankheitsbild beherrschen. Es mag daher gerechtfertigt erscheinen, wenn der in Vorbereitung begriffenen Neuauflage des epochalen Werkes von Ehrlich und Lazarus über „Die Anämie“ eine Übersicht des Verhaltens der erwähnten Organe beigefügt wird, wobei sowohl ihren normalen, als auch ihren pathologischen Zuständen Rechnung getragen werden soll.

Der breiteste Raum in den folgenden Ausführungen wird naturgemäß dem Knochenmarke zuzumessen sein, da es nicht nur in jeder Beziehung am formenreichsten ist, sondern da es auch bisher einer zusammenfassenden Darstellung in der Literatur entbehrt. Bezüglich der Lymphdrüsen und der Milz hingegen bieten schon seit langem die verschiedenen Lehrbücher der pathologischen Anatomie und Histologie, namentlich das auch durch seine Literaturangaben wertvolle Lehrbuch von Ziegler sowie die Monographie von Litten über „Die Milz“ gute Übersichten, so weit die Pathologie in Betracht kommt, während das Hand-

buch von Kölliker-Ebner über ihr normales Verhalten eine eingehende Darstellung liefert. Die Angaben der genannten Werke werden den deshalb nur kursorischen folgenden Ausführungen über Milz und Lymphdrüsen um so eher zugrunde gelegt werden können, als sie bloß in wenigen Punkten einer Ergänzung bedürfen. Diese Organe bilden in manchen Punkten eine dem Knochenmarke beigeordnete, in vielen anderen aber eine demselben gegenübergestellte Gruppe. Der Umstand, daß die in ihnen vorkommenden zelligen Elemente sich auch in diesem wiederfinden, während das Umgekehrte gar nicht oder nur in allerbescheidenstem Maße der Fall ist, läßt es angängig erscheinen, sie zuerst abzuhandeln, obgleich sie an der charakteristischen Zusammensetzung des Blutes in der Regel nur in viel geringerem Grade beteiligt sind als das Mark.

Die eingehende Bearbeitung, welche Milz und Lymphdrüsen bereits von den verschiedensten Seiten erfahren haben und wodurch sie unserer Kenntnis näher gerückt sind als das Knochenmark, verdanken sie größtenteils dem Umstande, daß ihrer Untersuchung geringere technische Schwierigkeiten im Wege stehen als beim letzteren. Das Hauptziel ihrer weiteren Erforschung ist daher auch weniger in der Beibringung neuer anatomischer Tatsachen, als vielmehr darin gelegen, in der noch mehrfach widerspruchsvollen Auffassung des schon bekannten Materiales eine möglichste Einigung zu erzielen. Dies wird wohl nur derart durchführbar sein, daß man sich bei den vorzunehmenden Einteilungen tunlichst an allgemeine pathologisch-anatomische Gesichtspunkte hält und dabei ungenauen und nichtssagenden Benennungen, mögen sie auch noch so eingebürgert sein, wie z. B. „Pseudoleukämie“ oder „Hodgkinsche Krankheit“, überall dort zu entgehen trachtet, wo sich ausreichende anatomische Benennungen geben lassen. In einer Beziehung allerdings stellen sich diesen Bestrebungen außerordentliche Schwierigkeiten entgegen, das ist, so weit es sich um die Entscheidung der Frage handelt, was bei multiplen Erkrankungen des lymphatischen Gewebes als Metastase zu bezeichnen sei; denn da dasselbe ja ein im ganzen Körper verbreitetes, „ubiquitäres“, ist, muß in derartigen Fällen immer mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß die scheinbaren Metastasen nur Ausdruck der gleichfalls multiplen Lokalisation eines und desselben Reizes seien. Da nun der Prozeß der Metastasenbildung an sich schon die Auffassung eines Krankheitsbildes in eine ganz bestimmte Richtung zu drängen geeignet ist, versteht es sich von selbst, welcher Wert in derartigen Fällen einer genauen Unterscheidung zukäme.

Durch einige neuere Befunde ist eine mit der Frage der Metastasenbildung in engem Zusammenhange stehende andere Frage wieder zur Diskussion gestellt worden, nämlich ob das Auftauchen von myelozytären Elementen in Milz und Lymphdrüsen, beziehungsweise die sogenannte

myeloide Umwandlung derselben, als Metastase von Knochenmarksgewebe anzusehen sei oder ob es sich hierbei nur um die Hyperplasie von Gewebe handle, welches schon normalerweise an diesen Orten in allerdings nur bescheidenstem Maße vertreten sei. In dieser wie in der vorigen Frage wird die Entscheidung außerordentlich durch den Umstand erschwert, daß es sich um Zellen handelt, welche teils schon unter normalen Verhältnissen im Blute vorkommen, teils in dasselbe in abnormer Menge ausgeschwemmt werden können, wenn es unter pathologischen Bedingungen zu Reizungszuständen in den hämatopoetischen Organen, insbesondere im Knochenmarke, gekommen ist. Es liegt dann zwar auch, wie bei einer echten Metastasenbildung, vielleicht die Verlagerung von Zellmaterial an von seiner Ursprungsstätte entfernte Orte vor; gegen die Anwendung des gedachten Ausdruckes spricht aber doch das Bedenken, daß es sich ja nicht um Verschleppung von blutfremden Elementen an deren Stammorganen ebenfalls fremde Lagerstätten handelt, sondern vielmehr um eine Art innerer Transplantation, für welchen Vorgang man vielleicht zweckentsprechend den Ausdruck „Kolonisation“ in Anwendung bringen könnte. Ein derartiger Vorgang zeigt eine gewisse Abhängigkeit von dem Mutterboden, in welchem er sich abspielt, und findet seine Analogie z. B. in der Verknöcherung verkalkter Exsudate.

Die Lösung dieser und ähnlicher Fragen läßt sich nur auf dem Wege genauer histologischer Untersuchung erwarten, wobei man sich nicht auf einseitig gesammeltes pathologisch-anatomisches Material zu beschränken haben wird, sondern wobei man auch normales, embryologisches und nicht zum wenigsten auch vergleichend-anatomisches Material wird heranziehen müssen, um einen wirklich vollständigen Überblick zu erzielen. Diese Mahnung sei insbesondere jenen „Hämatologen“ entgegengehalten, welche immer wieder mittels der umständlichsten Namensgebung in diesem ohnehin klärungsbedürftigen Gebiete der Wissenschaft neuerliche Verwirrung zu schaffen wissen, während es doch unter Beachtung der soeben aufgestellten Forderung unschwer gelingt, mit der schon bestehenden Nomenklatur das Auslangen zu finden und dabei dennoch den Anforderungen einer genauen Unterscheidung überall dort gerecht zu werden, wo sich dies als nötig erweist.

I. Lymphdrüsen.

I. Normaler Zustand.

Die Untersuchung der Lymphdrüsen erfolgt nach den allgemeinen Regeln histologischen Arbeitens und mit Hilfe der hierbei üblichen Fixierungs- und Färbungsmethoden; will man eine besondere Unter-

scheidung der Leukozytengranula erzielen, dann kommen besondere Methoden in Betracht, welche aber mit Rücksicht darauf, daß sie vornehmlich bei der Untersuchung des Knochenmarkes herangezogen werden müssen, erst in jenem Abschnitte zur Besprechung kommen sollen, welcher der Abhandlung dieses Organes vorbehalten ist. Soll die Basophilie des Lymphozytenprotoplasmas zum Ausdrucke gelangen, dann genügt eine beliebige, auf Anwendung des Methylenblaus mit oder ohne Kombination mit Eosin beruhende Färbung oder eine solche mit Methylgrün-Pyronin.

1. Umschriebenes Lymphgewebe.

Wir haben in der Grundform des Lymphgewebes wesentlich zwei Haupttypen zu unterscheiden, nämlich 1. das umschriebene und 2. das diffuse Lymphgewebe. Wenden wir uns zunächst dem ersteren zu. Dasselbe bildet den weitaus größten Bestand des gesamten Lymphgewebes des Körpers, indem es einerseits in Form von Lymphdrüsen angeordnet ist, deren äußere Begrenzung durch ihre Kapsel beigestellt wird, andererseits sich in Form einzeln stehender oder in Gruppen vereinigter Solitärknötchen hauptsächlich in und unter der Schleimhaut des Intestinaltraktes vorfindet. Die Bezeichnung, diese Form auch noch als umschrieben zu bezeichnen, trotzdem die Begrenzung durch eine Kapsel mangelt, ergibt sich daraus, daß sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch die betreffenden Lymphzellansammlungen den Eindruck eines in sich geschlossenen Ganzen erwecken. Im besonderen besteht aber zwischen den eigentlichen Lymphdrüsen und dem soeben genannten Lymphgewebe noch der wesentliche Unterschied, daß jene mit sogenannten Lymphsinus ausgestattet sind, während diese einer solchen Einrichtung entbehren. Im Aufbaue der morphologischen Einheiten ihres Gewebes, nämlich der Lymphfollikel, lassen aber beide weitgehende Übereinstimmung erkennen.

Dem Umstande entsprechend, daß die Lymphdrüsen vermöge ihrer Sinus und deren Zusammenhang mit den Lymphgefäßstämmen Anhangsgebilde des Systems der letzteren bilden, kann man sagen, daß sie in deren Verlauf eingeschaltet sind. Diese Einschaltung findet meist an typischen Stellen statt und betrifft die Gegenden der Gelenkbeugen, das Mesenterium und die ganze Regio praevertebralis. An gut genährten Individuen sind sie so gut wie gar nicht in normalem Zustande von außen durchzufühlen, wohl aber vielfach bei mageren, ohne daß hiermit ein pathologischer Zustand verbunden wäre. Selbstverständlich hängt ihre Tastbarkeit auch von ihrer Größe ab, welche von der eines einzelnen, mit freiem Auge noch gut sichtbaren Lymphfollikels bis etwa 3 cm Durchmesser schwankt. In ihrer Form unterliegen die Lymphdrüsen beträchtlichen Schwankungen; die kleineren zeigen gewöhnlich eine mehr oder

minder rundliche Gestalt von einfachem Bau, während die größeren oft unregelmäßig, lappig oder gekerbt erscheinen. Allen Formen gemeinsam ist jedoch der Besitz einer besonders gekennzeichneten Stelle, des sogenannten Hilus, welcher in Gestalt einer Vertiefung der Oberfläche die ein- und austretenden Blutgefäße sowie die abführenden Lymphgefäße beherbergt.

Die kleineren und daher einfacher gebauten Lymphdrüsen besitzen an größerem Bindegewebe nur das die Kapsel zusammensetzende; an den größeren ziehen aber auch noch von dieser in die Tiefe stärkere, als Trabekel bezeichnete Züge, welche, die Lymphbahnen durchziehend, mit den Wänden der ein- und austretenden Lymphgefäße zusammenhängen. Zieht man das gröbere Bindegewebe, die Blutgefäße und Nerven, ab, so bleibt das eigentliche Parenchym zurück, welches aus dem die Hauptmasse des ganzen Organes bildenden sogenannten adenoiden Gewebe und aus den Lymphbahnen besteht.

Man unterscheidet seit langem an den Lymphdrüsen eine Rindensubstanz und eine Marksubstanz; doch trifft diese Unterscheidung wieder nur für die größeren, aus mehreren Follikeln (auch Rindenknötchen genannt) aufgebauten Drüsen zu. Im wesentlichen bestehen Rinden- und Marksubstanz aus dem gleichen Gewebe und nur dessen verschiedene Anordnung bedingt die Verschiedenheit im Aussehen beider. Während nämlich in der Rindenzone das adenoiden Gewebe in den schon genannten runde Knötchen bildenden Follikeln angeordnet ist, welche ihrerseits wieder von Lymphsinussen mehr minder allseitig umgeben sind, besteht die Marksubstanz aus den Marksträngen (auch Follikularstränge genannt); diese setzen sich aus den Follikeln durch unmerkliche Übergänge unmittelbar fort und sind gleichfalls von Lymphsinussen begrenzt, welche ebenso wie die um die Follikel gelegenen von einander durch Trabekel getrennt sind. Während aber die Follikel eine innere, hellere, aus verhältnismäßig wenigen und großen Zellen bestehende zentrale Zone erkennen lassen, welche von einer peripheren, dunkleren und aus kleinen Zellen bestehenden umsäumt wird, besitzen die Markstränge ein gleichmäßigeres Gepräge der sie zusammensetzenden Zellen.

Nach den sie zusammensetzenden Elementen betrachtet, bestehen Kapsel und Trabekulargewebe aus Bindegewebsbündeln, welche mit elastischen Fasern und glatten Muskelfasern vermischt sind; letztere stehen insbesondere mit der Muskulatur der Gefäße in Verbindung und sind beim Menschen ebenso, wie das Trabekularsystem überhaupt, nur spärlich ausgebildet. Die elastischen Fasern sind namentlich im Anschlusse an die Gefäße gut entwickelt, finden sich ferner auch in den die Lymphbahnen durchsetzenden feineren Bälkchen und insbesondere an der inneren Kapseloberfläche, wo sie Netze bilden, welche mit der elastischen Innenhaut der

zuführenden Lymphgefäße in Zusammenhang sind. Sie fehlen vollständig im eigentlichen adenoiden Gewebe und in den Lymphbahnen des Markes.

Als adenoides Gewebe bezeichnet man das die Rindenknötchen und die Markstränge zusammensetzende Gewebe. Dasselbe besteht aus einem eigenartigen Grundgewebe, in welches die eigentlichen Lymphzellen eingelagert sind. Dasselbe verdankt seine Zusammensetzung Zellen, welche mehr minder verzweigt sind und durch ihre Ausläufer miteinander in Verbindung stehen. Dadurch kommt ein Maschenwerk zustande, Retikulum genannt, in dessen Knotenpunkten sich meistens dessen Zellkerne befinden. Das spärliche, dieselben etwa noch umgebende Protoplasma differenziert aus seiner Masse eben jene feinsten Fäserchen, welche als Ausläufer der Retikulumzellen das erwähnte Maschenwerk zusammensetzen helfen. Gegen die den Sinus zugewendete Oberfläche ist das Retikulum engmaschiger und indem sich dessen Zellen in geschlossener Lage aneinanderschließen, entsteht die endotheliale Auskleidung, wie von Seite einiger Autoren behauptet wird; nach der Darstellung jener Forscher aber, welche sich mit der Entwicklungsgeschichte der Lymphdrüsen befaßt haben, eilen die Lymphgefäße und -sinus in der Anlage dem lymphozytenhaltigen Gewebe derart voraus, daß sie zuerst ein kavernoöses Netz bilden, in dessen Zwischenräumen es dann sekundär zur Ausbildung des adenoiden Gewebes kommt. Wie dem auch sei, so viel kann trotz der entgegenstehenden Ansicht einzelner als sicher gelten, daß innerhalb der Lymphdrüsen die Lymphbahnen überall durch eine ununterbrochen zusammenhängende endotheliale Zelllage in normalem Zustande gegen die Lücken des Retikulum abgeschlossen sind, eine Tatsache, von der man sich durch Injektion überzeugen kann. Die Frage, ob die verästigten Zellen des Retikulum auch wirklich die dasselbe zusammensetzenden Gewebe darstellen oder ob sie nur dessen Fasern aufgelagert seien, während diese bindegewebiger Natur wären, kann hier füglich übergangen werden, da ihre Entscheidung für die der Abfassung dieser Schrift zugrunde liegenden Gesichtspunkte belanglos ist.

Die unzweifelhaft größte Wichtigkeit unter den Elementen der Lymphdrüsen kommt den Zellen zu, welche in die Maschen des Retikulum eingelagert sind. Man kann unschwer unter denselben mehrere Typen unterscheiden, von denen die einen den weitaus überwiegenden Hauptbestand aller Zellen darin ausmachen, während die anderen gewöhnlich nur in untergeordnetem Grade in den Lymphdrüsen vorhanden sind, da sie ihre wesentliche Ursprungs- und Lagerstätte im Knochenmarke finden. Die ersteren Zellen bezeichnet man seit den grundlegenden Arbeiten Ehrlichs und seiner Schüler als Lymphozyten und trennt sie scharf von den letzteren, den Leukozyten im engeren Sinne. Auf die nähere Charakterisierung dieser soll sinngemäß erst in dem Abschnitte

über das Knochenmark eingegangen werden; hier sei nur erwähnt, daß alle drei benannten Granulationsarten unter diesen Zellen nachweisbar sind, sowie daß es sich bei ihnen hauptsächlich nur um die gelapptkernigen Leukozyten und nur ausnahmsweise auch um die rundkernigen Myelozyten handelt; ja es muß gegenwärtig überhaupt noch als fraglich bezeichnet werden, ob die letzteren noch als normaler Befund angesehen werden dürfen. Auch die Leukozyten sind als akzessorischer Teil des Zellbestandes der Lymphdrüsen schon daran kenntlich, daß sie in weitaus überwiegendem Maße innerhalb der Blutgefäße angetroffen werden, woraus hervorgeht, daß sie von außen eingeschwemmt sind und nicht an Ort und Stelle entstehen. Wir werden übrigens noch Gelegenheit haben, auf diesen Gegenstand zurückzukommen.

Unter den Lymphozyten bestehen gewisse Unterschiede, welche deren Einteilung in mehrere Unterabteilungen erheischen. Man unterscheidet bekanntlich nach Ehrlich kleine und große Lymphozyten. Für beide Formen findet man in den Lymphdrüsen Belege, und zwar sind die großen Elemente wesentlich auf die Markstränge und auf die zentralen Abschnitte der Follikel verteilt, während die kleinen insbesondere die Peripherie der letzteren einnehmen. Der Umstand, daß in den genannten Zentralabschnitten die meisten Mitosen von lymphozytären Zellen nachweisbar sind, wurde seinerzeit zuerst von Flemming bekanntgemacht, welcher deshalb diese Stellen als Keimzentren oder Sekundärknötchen benannte, welche Namen bis heute Geltung behalten haben. Diese Keimzentren sind jedoch keineswegs vollkommen regelmäßige Bildungen, sondern ihr Vorhandensein — und das gilt nicht nur für die Lymphdrüsen, sondern für jegliche Ansiedlung adenoiden Gewebes, in welcher sie sich finden — hängt ebenso wie ihre Größe vom Alter usw. ab. Das Retikulum derselben ist im wesentlichen von derselben Beschaffenheit wie im übrigen adenoiden Gewebe, doch sind die Maschen im ganzen etwas weiter und die Bälkchen oft auffallend breit (Koelliker-Ebner). In den Zellen der Keimzentren kommen häufig eigentümliche, mit Kernfarbstoffen besonders dunkel färbbare kugelige oder schalenförmige Körper vor, welche auch frei liegen können und welche ihr Entdecker Flemming „tingible Körper“ nannte; sie dürfen wohl mit Recht als Degenerationsprodukte angesehen werden, deren Vorkommen gerade in den auch unter normalen physiologischen Verhältnissen immer gewissen Schädigungen ausgesetzten Lymphdrüsen umsoweniger wundernehmen wird, als ja im allgemeinen jedes Organ einen während des ganzen Lebens fortgesetzten Ab- und Umbau erkennen läßt. Abgesehen von diesen tingiblen Körpern findet man auch andere Einschlüsse als Zeichen einer von den Zellen ausgeübten Phagozytose; es handelt sich hierbei in erster Linie um Pigment und um Reste roter Blutkörperchen. Nach v. Ebner (a. a. O.) findet man unter

diesen Phagozyten auch größere Exemplare, ja selbst wirkliche Riesenzellen mit polymorphen oder mehrfachen Kernen.

Die Blutgefäße der Keimzentren bilden ein reiches Netz zartwandiger Kapillaren, welche hauptsächlich noch dem arteriellen Gefäßgebiete zuzurechnen sind. Sie gehen weiter in Venenkapillaren über, welche sich von ihnen durch ihren größeren Durchmesser unterscheiden und welche namentlich in den mesenterialen Lymphdrüsen, wie v. Schumacher zeigen konnte, ein eigentümliches hohes epithelähnliches Endothel tragen, welches deshalb bemerkenswert ist, weil man vielfach Lymphozyten im Durchtritte durch dasselbe antreffen kann, welche Erscheinung offenbar mit deren Bewegungsfähigkeit zusammenhängt, für welche in neuerer Zeit Maximow, Helly, Schwarz und Schridde beweisende Abbildungen beigebracht haben. Mit Rücksicht auf die gegenseitigen Mengenverhältnisse dieser Zellen in den zu- und abführenden Blutgefäßen unterliegt es wohl kaum einem Zweifel, daß die Mehrzahl, wenn nicht alle der im Durchtritte befindlichen Lymphozyten ihren Weg in die Gefäße hinein nehmen, so daß auf diese Weise eine Zufuhr derselben in das Blut mit Umgehung der Lymphgefäße stattfinden kann. Jedenfalls wird aber auch der letztere Weg in erheblichem Maße benützt, was nicht nur aus dem Inhalte der abführenden Lymphstämme ersichtlich ist, sondern auch aus dem Umstande hervorzugehen scheint, daß an der Oberfläche der Rindenknötchen mit voll entwickelten Keimzentren häufig ihre den Lymphsinus zugewendeten Seitenflächen auch an gut fixierten Präparaten eine unscharfe Begrenzung zeigen, indem zahlreiche Lymphozyten, welche die Lymphbahn erfüllen, dicht gehäuft an der Oberfläche der Rindenknötchen liegen und das Endothel verdecken, während im Bereiche der Markstränge fast überall das adenoide Gewebe durch die Endothelschicht von der Lymphbahn scharf abgegrenzt erscheint. Es scheint demnach eine reichliche Durchwanderung von Lymphozyten aus der Rindenzone der Keimzentren zwischen den Endothelzellen der Lymphbahn hindurch in diese hinein stattzufinden. An Rindenknötchen, welche der Keimzentren entbehren, ist die Oberfläche, wie an den Marksträngen, schärfer gegen die Lymphbahn abgegrenzt (Ebner).

Über die Markstränge ist nicht vieles zu sagen, da ihre Unterschiede gegenüber den Keimzentren nur unwesentlicher Natur sind. Diese betreffen vor allem die Gefäße, indem deren größere Stämme hier verlaufen und namentlich das Netz der Venenkapillaren daselbst stärker ausgebildet ist als in den Keimzentren, und ferner die Formen der Lymphozyten, indem nicht nur die kleineren zugunsten der größeren zurücktreten, sondern auch dadurch, daß außer den schon früher genannten zwei Typen derselben noch zwei andere zu sehen sind. Sind nämlich die kleinen und die großen Lymphozyten im allgemeinen dadurch charakte-

riert, daß der im allgemeinen dunkle Kern nicht viel kleiner ist als das Zellprotoplasma, in welchem er eine nahezu oder vollständig zentrale Lage einnimmt, so findet man andererseits auch Zellen, welche wohl die allgemeinen Eigenschaften der Lymphozyten aufweisen, soferne es sich um das granulationslose, basophile Protoplasma handelt, deren im allgemeinen heller Kern aber in demselben mehr minder exzentrisch gelegen ist und gewöhnlich nicht eine einfache, runde oder schwach gekerbte Gestalt zeigt, sondern welcher durch eine verschieden starke Lappung an die Kernformen der polymorphkernigen Leukozyten erinnert. Ehrlich benannte diese Zellen als große mononukleäre Leukozyten und verlegte ihre Hauptursprungsstätte in das Knochenmark, wo sie auch tatsächlich in einer größeren Menge zu finden sind. Sie fehlen in den Lymphdrüsen jedoch auch nicht völlig und wir werden ihnen noch mehr im diffusen lymphoiden Gewebe begegnen, bei welcher Gelegenheit auch die von anderen Seiten in Anwendung gekommenen synonymen Benennungen unter dem gleichzeitigen Vorschlage einer einheitlichen Namengebung zur Sprache gebracht werden sollen.

Außer den soeben erwähnten Zellen findet man in wechselnder, aber unter normalen Verhältnissen immer nur bescheidener Menge unter den Zellen der Markstränge solche, welche alle Kennzeichen der sogenannten Plasmazellen tragen, als da sind das grobschollig granuläre Protoplasma mit der stark basophilen Reaktion und dem hellen Hof in der Nähe des exzentrisch gelegenen Kernes, welcher in seinem Chromatingerüste jene eigentümliche, als Radkernigkeit bezeichnete Anordnung mehrerer stark färbbarer Körner erkennen läßt. Ohne hier die ganze Frage der Abstammung der Plasmazellen und der umfänglichen damit verbundenen Literatur aufrollen zu wollen, sei unser Standpunkt dahin gekennzeichnet, daß wir unter Bestätigung der schon von früheren Autoren gemachten Befunde vom Vorkommen der Plasmazellen in den gesamten hämatopoetischen Organen die Partei jener ergreifen, welche für deren ausschließlich hämatische Abkunft eintreten und ihre angeblich histiogene Natur ablehnen zu müssen glauben. Um allen mißverständlichen Auslegungen der soeben angewendeten Ausdrücke vorzubeugen, sei bemerkt, daß der Ausdruck „histiogen“ für uns nicht die Bedeutung der Abstammung von einem Gewebe überhaupt, sondern nur den der Herkunft vom Bindegewebe besitzt, während wir „hämatisch“ sagen, um damit die Abstammung von allen jenen Zellen zu bezeichnen, welche entweder, selbst in die Zirkulation gelangt, sich dauernd in derselben zu erhalten vermögen oder welche die unmittelbaren Vorstufen von solcherart charakterisierten Zellen sind. *)

*) An anderer Stelle hatte ich in ähnlichem Sinne den Ausdruck „hämato-gen“ angewendet; ich ziehe es aber doch vor, denselben lediglich zur Bezeich-

Dem über die Versorgung der Lymphdrüsen mit Blutgefäßen bereits Gesagten ist nichts Wesentliches mehr hinzuzufügen, es wäre denn die Angabe, daß ihre gröbere Verzweigung insbesondere innerhalb der Trabekel erfolgt. Wichtiger ist die Anordnung der Lymphbahnen. Diese sind außer durch ihre zarte Wand, welche nur aus dem Endothel zu bestehen scheint, von den Blutgefäßen noch vor allem dadurch unterschieden, daß sich in ihrem Lumen allenthalben feine Bälkchen ausspannt finden; diese sind etwas stärker als jene, welche sich im adenoiden Gewebe finden, und lassen bei kräftiger Ausbildung eine fibrilläre Zusammensetzung erkennen, weshalb sie zweifelsohne als Bindegewebsbündelchen angesehen werden dürfen. Sie sind mit Fortsetzungen des Endothels überkleidet; doch scheint gelegentlich, namentlich bei sehr dünnen Bindegewebsbälkchen, ein rein zelliges Balkenwerk vorhanden zu sein und es kommt auch sicher der Fall vor, daß die Lymphbahn nur ein Retikulum aus sternförmigen Zellen enthält (Koelliker-Ebner). Die Endothelien der Lymphbahnen enthalten in vielen Fällen Einschlüsse von Pigmentkörnchen, wodurch die Deutlichkeit gehoben wird, mit welcher sich die Lymphbahn vom Gewebe abhebt. In den mesenterialen und prävertebralen Lymphdrüsen finden sich außer den Pigmentzellen auch noch solche, welche mit roten Blutkörperchen und Resten solcher beladen sind und welche nach Schumacher ebenfalls ausschließlich Abkömmlinge der Endothelien, beziehungsweise der in den Lymphsinus ausgespannten Zellen sind und welche mithin in die Gruppe der endothelialen Phagozyten gehören. Übrigens bestehen zwischen den verschiedenen Tierarten insoferne Unterschiede, als die einen überwiegend rein zellige Retikula in den Lymphbahnen besitzen, wie vor allem auch der Mensch, während andere, wie Rind und Schaf, dies Verhalten nur als Ausnahme zeigen. Jedenfalls ist zu bemerken, daß diese endothelialen Phagozyten, wenn es auch den Anschein hat, als ob sie sich gänzlich aus dem fixen Zellverbände loslösen könnten, doch nicht in die ableitenden Lymphwege oder gar in die Zirkulation gelangen.

In ihrer Anordnung unterscheiden sich die zuführenden Lymphgefäße von den abführenden insoferne, als sie an der Peripherie der Lymphknoten an diese heran- und durch deren Kapsel in mehr oder minder schräger Richtung durchtreten, während die letzteren sich in der Nähe des Hilus im Inneren sammeln und in wenigen, bedeutend breiteren Stämmen die Lymphdrüse verlassen. Wichtig ist, daß ein Vas afferens durch Teilung seines Stammes auch mehrere Drüsen versorgen kann, sowie daß es noch vor seinem Eintritte in eine solche Äste abgeben kann,

nung der unmittelbaren Abstammung von im Blutstrom zirkulierenden Zellen aufzuspüren.

welche direkt in ein Vas afferens einmünden können (Teichmann, Toldt). Der Inhalt der Lymphbahnen ist ein wechselnder, indem er vor allem von dem Grade der jeweilig stattfindenden Ausschwemmung der Lymphozyten abhängig ist. Diese bilden natürlich im allgemeinen den Hauptbestand aller Zellen im Lumen der Lymphgefäße; daneben kommen aber auch Leukozyten, namentlich eosinophile, und ferner auch rote Blutkörperchen darin vor. In den innerhalb der Lymphdrüsen selbst befindlichen Lymphbahnen kommen natürlich auch noch die vorhin erwähnten, von Schumacher beschriebenen endothelialen Phagozyten hinzu. Was das Vorkommen der roten Blutkörperchen in den Lymphbahnen anlangt, werden wir noch Gelegenheit haben, uns an einer späteren Stelle mit dieser Erscheinung zu befassen, und begnügen uns daher jetzt mit der Anführung der Tatsache.

Endlich sei noch erwähnt, daß sich in den Lymphdrüsen einige feine Nerven finden, welche in dieselben in Begleitung der Arterien bis in das Mark eindringen und sich hier sowie in den Trabekeln verteilen.

Die zweite Art des umschriebenen Lymphgewebes, die wir oben unterschieden haben, führt an den verschiedenen Stellen ihres Vorkommens verschiedene Bezeichnungen; was eine Folge des Umstandes ist, daß ihre wahre Natur erst allmählich erkannt wurde. So sprechen wir von Gaumen- und Rachenmandeln einerseits, von Balgdrüsen der Zunge andererseits, während für die betreffenden Gebilde der Magen- und Darmschleimhaut die Bezeichnung Solitär-follikel in Anwendung gebracht wird. In allen diesen Fällen handelt es sich aber lediglich um adenoides Gewebe, welches dem der Lymphdrüsen völlig gleichwertig ist. Wenn auch der Mangel einer Kapsel und regelrechter Lymphsinus einen äußerlichen Unterschied bedingt, besteht gleichwohl eine mehr minder scharfe Abgrenzung dieser Lymphgewebsansammlungen gegen ihre Umgebung, welche zum Teil durch das Schleimhautepithel, zum Teil durch Bindegewebe, Muskulatur oder Drüsen gegeben ist; an Stelle der Lymphsinus finden sich dichte umspinnende Lymphgefäßnetze, welche, wie Injektionen lehren, sich schließlich ebenfalls zu Stämmen sammeln, die ihrerseits wieder mit solchen zusammenhängen, welche aus gewöhnlichen Lymphdrüsen herausführen.

Was den feineren Bau dieser Schleimhautlymphorgane anlangt, ist derselbe mit dem der Lymphdrüsen im großen und ganzen identische Typus des Retikulum hervorzuheben, der sich durch ein zartes Maschenwerk mit eingelagerten lymphoiden Zellen kennzeichnet. Wenn man auch keine Rinden- und Marksubstanz unterscheiden kann, finden sich doch auch hier wieder Knötchen vom Bau der Follikel mit ausgesprochenen Keimzentren, welche entweder, wie in den Tonsillen, in ein dem adenoiden Gewebe der Markstränge gleichendes Zellager eingesprengt sind,

oder welche ganz selbständig und frei im Gewebe der Schleimhaut untergebracht erscheinen, wie dies bei den Solitärfollikeln der Fall ist.

Hier wäre auch noch ein Organ anzuführen, welches gewöhnlich den Lymphdrüsen angereicht wird, trotzdem man über dessen Natur noch durchaus nicht einig ist, das ist die Thymus. Während die allgemeine Ansicht dahin lautet, daß es sich bei derselben um eine Mischung von zweierlei Zellarten handle, von denen die eine der Rest der ehemaligen epithelialen Struktur des Organes sei, welches in Form der Hassalschen Körperchen und einzelner epithelialer Stränge seiner Involution verfällt, um durch Lymphozyten ersetzt zu werden, als welche die kleinen Zellen betrachtet werden, welche späterhin die Hauptmasse der Thymus ausmachen, hat in neuester Zeit Stöhr einen von dieser Ansicht gänzlich verschiedenen Standpunkt eingenommen, indem der Genannte behauptet, daß auch diese kleinen Zellen nur äußerlich den Charakter von Lymphozyten trügen, in Wirklichkeit aber nichts anderes als die besonders verkleinerten epithelialen Thymuszellen seien. Tatsache ist, daß trotz des Vorhandenseins einer Kapsel der Thymus bekanntlich Lymphsinus fehlen und daß ihre sogenannten Follikel auch keine Keimzentren aufweisen; auch sonst bestehen noch manche Unterschiede im feineren histologischen Aufbau gegenüber den Lymphdrüsen. Ferner ist bemerkenswert, daß in Fällen von Erkrankungen des lymphatischen Apparates die Thymus frei bleiben kann; in anderen Fällen findet man in ihr beispielsweise Lymphome, welche vollkommen den allgemeinen Charakter derselben tragen, ohne für die Thymus charakteristische Elemente aufzuweisen. Mit Rücksicht auf diese unklare Stellung dieses Organes und in Ansehung der Tatsache, daß die bisherigen Erfahrungen der Pathologie noch keinerlei sichere Anhaltspunkte geliefert haben, welche eine Einreihung desselben unter die hämatopoetischen Organe überhaupt, insbesondere aber unter die Lymphdrüsen rechtfertigten, begnügen wir uns mit dieser beiläufigen Erwähnung desselben an dieser Stelle, wobei die Möglichkeit immerhin noch offen bleibt, daß weitere Forschungsergebnisse seine Einreihung im gedachten Sinne als geboten erscheinen lassen werden.

Rote Lymphdrüsen (Hämolympindrüsen).

Oben wurde bereits darauf hingewiesen, daß sich in den Lymphbahnen der Lymphdrüsen in wechselnder Menge rote Blutkörperchen finden können. Obzwar diese Tatsache an sich schon lange bekannt war, erregte sie doch in verhältnismäßig später Zeit die besondere Aufmerksamkeit einzelner amerikanischer Autoren, welche glaubten, hier eine neue und besondere Art von Lymphdrüsen gefunden zu haben. Die Haupteigentümlichkeit derselben sollte darin gelegen sein, daß sie in ihren Sinus statt Lymphe Blut enthielten, welches dahin gelange, indem

die in den Trabekeln gelegenen Blutgefäße sich direkt in diese öffnen. Einer historisch-kritischen Darstellung, welche ich an anderer Stelle über diesen Gegenstand gegeben habe, ist zu entnehmen, daß diese Angaben nach und nach dahin erweitert wurden, daß dieser Lymphdrüsenart eine besondere Organnatur in dem Sinne zuerkannt wurde, daß sie, hauptsächlich in der Regio praevertebralis gelegen und schon äußerlich durch ihre rote Farbe kenntlich, wesentlich der Zerstörung roter Blutkörperchen dienen sollten. Als histologischer Ausdruck dieser Funktion fänden sich in ihnen große Mengen von Blutkörperchenresten, eingeschlossen in Zellen und auch frei, sowie eosinophile und Pigmentzellen. Auch Übergänge zu gewöhnlichen Lymphdrüsen wurden beschrieben. Das untersuchte Material betraf sowohl den Menschen als auch verschiedene Tiere. In neuerer Zeit hat Weidenreich sich über diesen Gegenstand in einer die Angaben früherer Autoren bestätigenden Weise geäußert und daran theoretische Betrachtungen über die Stellung dieser Lymphdrüsenform gegenüber den gewöhnlichen und der Milz vom entwicklungsgeschichtlichen Standpunkte aus geknüpft.

Ich machte nun (a. a. O.) die Entscheidung der Frage nach der besondern Organnatur der „Hämolymphtdrüsen“ davon abhängig, ob zwischen ihnen und den gewöhnlichen Lymphdrüsen eine zusammenhängende Reihe von Zwischenformen vorhanden ist oder nicht. Bestehen solche Formen, dann haben die fraglichen Gebilde ihre Daseinsberechtigung als Organe sui generis verloren, da ja die Möglichkeit des Übergehens der einen Form in die andere beständig gegeben ist. Ferner ist es wichtig zu entscheiden, ob Blut- und Lymphbahn vollständig von einander geschieden sind oder nicht. Jene Tiere nun, welche den Typus der in Rede stehenden Gebilde noch am reinsten erkennen lassen, sind Schaf und Ziege und bei diesen gelang es mir, mich durch sorgfältige Untersuchungen davon zu überzeugen, daß das ganze Blutgefäßsystem der „roten Lymphdrüsen“, wie ich dieselben nach ihrem Äußeren in unpräjudizierlicher Weise benannte, von deren Lymphgefäßsystem, die Sinus inbegriffen, vollständig getrennt ist. Die Arterien und die Venen hängen ebenso wie in allen anderen Lymphdrüsen unmittelbar mit einander zusammen. Was aber die Frage nach den Übergangsformen anlangt, so ist zu sagen, daß tatsächlich eine geschlossene Reihe solcher zu den gewöhnlichen Lymphdrüsen hinüberleitet, während Übergänge zur Milz, wie sie von manchen Seiten behauptet wurden, vollständig fehlen. Insbesondere bei Schaf und Ziege, bei welchen Tieren man rote Lymphdrüsen findet, welche der abführenden Lymphgefäße entbehren und auf deren Vorkommen Weidenreich besonderes Gewicht legt, gelingt es unschwer, alle möglichen Zwischenformen zu finden; diese liegen z. B. in nächster Nähe größerer Lymphgefäße und stehen mit einem oder dem anderen derselben nur durch einen sehr schmalen, in ihren Sinus einmündenden Ast in Verbindung, während

das betreffende Lymphgefäß selbst an der Außenfläche der Drüsenkapsel blind endigt; oder man findet eine Drüse, welche mit zwei Lymphgefäßen in enge Beziehung tritt, aber nur eines derselben mündet in ihren Sinus, während das andere wieder an der Kapsel blind endigt. In anderen Fällen dringt zwar ein Lymphgefäß von ansehnlichem Durchmesser in die Kapsel einer Drüse ein, beginnt aber alsbald sich so sehr zu verengern, daß es ein Ende erreicht, bevor es noch die Kapsel durchsetzt hat, bestenfalls aber nur mit einer sehr engen Mündung den Sinusraum erreicht. So ließe sich noch eine Reihe der verschiedensten Formen aufzählen, unter welchen man die roten Lymphdrüsen in Verbindung mit Lymphgefäßen treten sieht, angefangen von solchen mit breit in den Sinus mündenden, bis zu solchen, wo überhaupt kein Lymphgefäß mehr in ihrer Nähe zu sehen ist.

Diese Schilderung trifft aber nur für Schaf und Ziege zu; für den Menschen hat sie schon deswegen keine Gültigkeit, weil bei diesem bisher ähnliche lymphgefäßlose Formen überhaupt noch nicht nachgewiesen sind; hier unterscheiden sich die roten Lymphdrüsen von den anderen wesentlich nur durch den hohen Gehalt ihrer Sinus an roten Blutkörperchen. Daß man aber aus dem Vorhandensein von Bildern, welche eine mehr minder starke Zerstörung derselben erschließen lassen, noch keineswegs die Berechtigung schöpfen darf, eine spezifische Organnatur der betreffenden Organe anzunehmen, bedarf wohl kaum eines besonderen Beweises. Schwieriger ist allerdings die Entscheidung der Frage, wodurch der Übertritt des Blutes aus den Gefäßen in die Sinus veranlaßt wird. Ein Teil der roten Lymphdrüsen verdankt seinen Blutgehalt zweifellos nur der Zufuhr desselben aus zugehörigen Körperregionen auf dem Lymphwege. Diese Erklärung reicht aber durchaus nicht für alle Fälle hin, insbesondere nicht für die schon erwähnten mesenterialen und prävertebralen Drüsen, welche fast immer einen geringen, unter Umständen aber einen recht beträchtlichen Blutgehalt ihrer Sinus aufweisen, ohne daß irgend eine Blutung im Bereiche ihrer zuführenden Lymphgefäße für diese Erscheinung als Grund angeschuldigt werden könnte. Es scheint vielmehr, daß gewisse Eigentümlichkeiten im Baue der betreffenden Drüsen und vielleicht noch mehr die für die Lymphzirkulation in ihnen bestehenden Verhältnisse einen gewissen Einfluß in dieser Beziehung ausüben können. Für die erstere Vermutung spricht der Umstand, daß die peripheren Lymphdrüsen, welche sich von den genannten dadurch unterscheiden, daß sie ein viel dichter gefügtes adenoides Gewebe bei gleichzeitig schwächerer Ausbildung des Sinussystems zeigen, in viel geringerem Maße der fraglichen Erscheinung unterliegen; die zweite Vermutung findet eine gewisse Stütze in dem Umstande, daß gerade die am strotzendsten mit Blut gefüllten Drüsen bei Schaf und Ziege einen bis zum völligen Schwund

der abführenden Lymphgefäße vor sich gehenden Involutionsvorgang derselben aufweisen.

So wertvoll weitere Aufschlüsse in dieser Frage auch wären, ist doch seit dem Aufsätze des Verfassers über diesen Gegenstand nichts bekannt geworden, was diesbezüglich verwertbar wäre, da fast alle seitherigen einschlägigen Arbeiten die „HämolympHDRÜSEN“ als erwiesen betrachten, einige von Weidenreich hierzu gemachte Angaben, welche einen Beweis erbringen sollten, jedoch nicht in diesem Sinne verwertbar sind, da sie bezüglich des beigebrachten Tatsachenmaterials noch hinter dem von mir meinen Ausführungen zugrunde gelegten zurückbleiben. Die von dem Genannten aber als „Blutstraßen“ aufgefaßten angeblichen Verbindungen zwischen Blut- und Lymphwegen tragen alle von der pathologischen Anatomie geforderten Merkmale an sich, um als Extravasate bezeichnet zu werden. Für den Menschen insbesondere müssen wir nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse an dem schon von Saltykow gekennzeichneten Standpunkte festhalten, daß bei an Erkrankungen Verstorbenen in der Regel innerhalb oder außerhalb der bluthältigen Lymphdrüsen stattgehabte Blutungen an ihrem Blutgehalte schuld seien, während wir bei Ausschluß pathologischer Zustände mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß der Blutaustritt unter noch nicht genügend erforschten Umständen eine Art physiologischer Vorgang sein kann, wofür wir ja an anderen Organen (Uterus) schon Beispiele kennen. Daß das weitere Schicksal der ausgetretenen roten Blutkörperchen in dem völligen Untergange derselben besteht, entspricht vollkommen den Erfahrungen, welche man auch sonst an Extravasaten zu machen pflegt. In dieser Erscheinung aber eine besondere Funktion erblicken zu wollen, heißt nur, in die Erscheinungen mehr hineindeuten, als sich bei nüchterner Betrachtung ungedrungen aus denselben ergibt.

2. Diffuses Lymphgewebe.

Außer den in den vorstehenden Kapiteln behandelten Formen der Anordnung des Lymphgewebes in mehr minder scharf umschriebenen Gebilden gibt es noch eine andere Form hierfür, auf welche namentlich Ribbert das Augenmerk gelenkt hat, nachdem schon früher Arnold den Nachweis geliefert hatte, daß in der Lunge im Anschlusse an die Bronchien Ansammlungen von Lymphzellen vorkämen. Ribbert, welcher auf diesen Befund verweist und ihn auch für die Leber bestätigt, erklärt das Vorkommen von solchen Ansammlungen als regelmäßigen Befund auch für die anderen Organe und verweist insbesondere auf die kleinen Hautgefäße, in deren Nähe sich immer adenoides Gewebe fände oder doch wenigstens retikuläres Bindegewebe mit wenigen eingelagerten Lymphozyten.

Die Befunde Arnolds und Ribberts sind nicht vereinzelt geblieben. Von anderen Autoren ist insbesondere Marchand zu nennen, welcher in der Adventitia der kleineren Gefäße im Netze des Meerschweinchens Zellen fand, welche er „leukozytoide Zellen“ benannte und welche offenbar auch in die Gruppe der diffus angeordneten Lymphzellen gehören. Später hat Maximow ersichtlich dieselben Elemente wie Marchand in den Kreis seiner Untersuchungen gezogen und ihnen mit Rücksicht auf ihre Fähigkeit, in verschiedener morphologischer Gestaltung in Erscheinung zu treten, den Namen „Polyblasten“ beigelegt. Helly konnte diese Befunde bestätigen und Sternberg geht in neuester Zeit so weit, die großen mononukleären Leukozyten Ehrlichs im allgemeinen mit diesen Zellen zu identifizieren. In Vereinigung der Ausdrücke Ehrlichs und Marchands schlagen wir die Bezeichnung „leukozytoide Lymphozyten“ vor (siehe auch unter „Knochenmark“). Zu den Keimzentrumzellen stehen sie nicht in genetischer Beziehung.

Nach ihren morphologischen Merkmalen betrachtet ähneln die Lymphozyten des diffusen Lymphgewebes in der Tat am meisten der letztgenannten Zellform, so daß kein wesentlicher Grund gegen ihre Identifizierung mit derselben zu sprechen scheint. Sie finden sich jedoch nicht allein innerhalb dieser Lymphzellenansammlungen vertreten, sondern sind auch mit den anderen Lymphozytenformen daselbst vergesellschaftet, also mit den kleinen und großen Lymphozyten und mit den Plasmazellen. Ferner trifft man unter ihnen auch gewöhnlich vereinzelte eosinophile und Mastzellen an.

Abgesehen von ihren typischen Fundstellen im Anschlusse an Gefäße bilden die diffusen Ansammlungen von Lymphozyten auch überall dort eine regelmäßige Erscheinung, wo es zur Regeneration oder vermehrten Anhäufung, wie z. B. in der Leber bei Infektionen, oder insbesondere zur Neubildung von umschriebenem Lymphgewebe, namentlich von Lymphdrüsen, kommt. So kann man sehen, wie im Fettgewebe, welches regelmäßig diese Drüsen umgibt, vereinzelte Lymphozyten auftreten, wie wenn das Gewebe der schon vorhandenen Lymphdrüse deren Kapsel durchbrechen wollte, und erst sekundär kommt es im Laufe der weiteren Entwicklung zur Ausbildung einer Kapsel um das neu angelegte lymphadenoide Gewebe. Offenbar wiederholt dieser Vorgang in weitgehendem Grade die auch während der embryonalen Lymphdrüsenentwicklung vor sich gehenden Erscheinungen; dieser besteht, wie schon erwähnt, im wesentlichen darin, daß der vorausgängigen Anlage der Lymphsinus die diffuse Einlagerung des lymphadenoiden Gewebes folgt, während die Ausbildung der Kapsel erst zuletzt einsetzt. Man könnte demnach vielleicht das diffuse Lymphgewebe, einerlei, wo es angetroffen wird, als rudimentäre Anlagen von Lymphdrüsen ansehen, wofür auch

der Umstand spricht, daß beim Zustandekommen von lymphomatösen Geschwülsten auch das diffuse Lymphgewebe die Grundlage zur Ausbildung dieser abgeben kann, wie z. B. in der Leber, der Lunge, den Interkostalräumen usw. Über die Regeneration von Lymphdrüsen vergleiche man übrigens auch die eingehenden Untersuchungen von Bayer, welcher namentlich auf die Wirkung von Lymphstauungen sein Augenmerk gerichtet hat.

Vom Mangel einer schärferen Begrenzung abgesehen, unterscheidet sich das diffuse Lymphgewebe von dem umschriebenen auch noch dadurch, daß die gegenseitige Anordnung seiner zelligen Elemente keine wie immer geartete Gesetzmäßigkeit erkennen läßt. Die Zellen liegen anscheinend regellos nebeneinander und selbst wenn es zur Ausbildung knötchenartiger Ansammlungen gekommen ist, fehlen doch die Keimzentren vollständig. Mitosen sind zwar auch nachweisbar; aber dieselben sind, abgesehen von ihrer Spärlichkeit, unter die übrigen Zellen eingestreut. Der ganzen Anlage dieser diffusen Zellansammlungen entspricht es auch, daß von einem zugehörigen Lymphgefäßsystem keine Rede sein kann, wenngleich solche naturgemäß in der Nähe liegen müssen, da sie ja ebenso wie das betreffende Lymphgewebe auch dem Laufe der Blutgefäße folgen.

3. Altersveränderungen.

Das Lymphgewebe unterliegt ebenso wie alles andere Gewebe mit zunehmendem Alter gewissen Veränderungen, welche allmählich auch bei ihnen zu einer Verminderung des funktionstüchtigen Parenchyms führen. Gleich nach der Geburt allerdings befindet sich dasselbe noch in einem in bedeutendem Grade einer weiteren Entwicklung fähigen Zustande, welcher seinen Ausdruck darin findet, daß die Zahl der Lymphdrüsen und auch manche feinere Einzelheiten ihres Baues, wie die Entwicklung des Sinussystems, der Keimzentren usw., noch nicht jene Ausbildung zeigen wie späterhin. Sehr bald ist aber die volle Ausbildung erreicht und hält sich nun in dem in den früheren Kapiteln geschilderten Rahmen. Allmählich beginnt, gewöhnlich erst in vorgerückterem Alter, ein Überhandnehmen des bindegewebigen Retikulum über das zellige, so daß dieses immer mehr in den Hintergrund zu treten genötigt ist. Gleichzeitig verarmen die Maschen des Retikulum an eingelagerten Lymphzellen. Deren Stelle wird zum Teile von Fettgewebe eingenommen, was in bekannter Weise zu einer verschieden hochgradigen Fettgewebismetamorphose selbst ganzer Lymphdrüsen führen kann. In anderen Fällen verkleinern sich die Drüsen in gleichem Maße, als ihre Zellen schwinden, wobei sie gleichzeitig infolge der vermehrten Bindegewebswucherung eine derbere Konsistenz annehmen. Da jedoch das ganze hämatopoetische Gewebe über eine weitaus

größere Regenerationsfähigkeit verfügt als irgend ein anderes Körpergewebe, geben auch die spärlichen übrigbleibenden Reste desselben einem allenfalls wirksam werdenden Reize zu erhöhter Zellneubildung verhältnismäßig leicht nach, was unter gewissen pathologischen Verhältnissen von nicht zu unterschätzender Wichtigkeit ist.

4. Funktion.

Die Funktion des Lymphgewebes läßt sich nach dreierlei Richtungen bestimmen. Weitaus der wichtigste Teil seiner Tätigkeit ist zweifelsohne in der in demselben stattfindenden Neubildung von Lymphozyten zu erblicken. Diese Funktionsäußerung geht ununterbrochen vor sich und wenn sie auch für gewöhnlich gewisse enge Grenzen nicht überschreitet, kann man sich doch durch Auffindung von Lymphozytenmitosen jederzeit davon überzeugen, daß sie nie ganz stille steht. Wesentlich dieser Tätigkeit ist auch der Gehalt des Blutes an Lymphozyten zuzuschreiben. Dementsprechend wird man auch in Fällen eines abnormen Lymphozytenreichtums des Blutes den Grund für diese Erscheinung in erster Linie in einer Veränderung des Lymphgewebes zu suchen haben; ja man könnte vielleicht sagen ausschließlich in einer solchen, weil in jenen Fällen, in welchen bei Vorhandensein einer Lymphozytose umschriebenes und diffuses Lymphgewebe scheinbar frei und nur das Knochenmark erkrankt gefunden wird, diese Erkrankung eben darin besteht, daß in demselben der sonst geringe Bestand an Lymphozyten eine enorme Vermehrung aufweist; ob aber das gesamte Lymphozytenmaterial oder nur ein auf einen bestimmten Bezirk beschränkter Anteil desselben einer pathologischen Wucherung unterliegt: die Erkrankung als solche muß als eine dieses Gewebes betrachtet werden und kann nicht von jenem Grundgewebe abgeleitet werden, in welches in jedem einzelnen Falle das pathologisch veränderte Lymphgewebe eingelagert ist.

Ebenso wie die lymphozytenbildende Tätigkeit des Lymphgewebes ist noch eine andere Funktion desselben schon seit langer Zeit bekannt und allgemein anerkannt; sie besteht darin, daß Fremdkörper, welche auf dem Wege der zuführenden Lymphbahnen in dasselbe gelangen, darin zurückgehalten und sogar dauernd abgelagert werden können. Während aber bezüglich der zuerst berührten Funktion das gesamte Lymphgewebe ziemlich gleichartig zu arbeiten scheint, stellt sich hier nunmehr ein Unterschied zwischen den eigentlichen Lymphdrüsen und dem übrigen Lymphgewebe insofern ein, als sie in erster Linie an diesem Vorgange der Fremdkörperablagerung beteiligt sind. Der Grund hierfür dürfte wesentlich in der anatomischen Anordnung und den dadurch gegebenen mechanischen Bedingungen zu suchen sein. Bartel und Stein

haben darauf hingewiesen, daß der Filtrationsprozeß in den Lymphdrüsen, wie man zweckentsprechend den in Rede stehenden Vorgang bezeichnen kann, einen ähnlichen Gang zu nehmen gezwungen ist wie in technischen Klärungsanlagen, indem nämlich der Flüssigkeitsstrom der zuführenden Lymphgefäße in den Lymphdrüsen zunächst in ein weitmaschiges Sinuswerk gelangt, welches umsomehr durch quer hindurch gespannte Retikulumfasern eingeengt, also in ein engmaschigeres verwandelt wird, je näher die Austrittsstelle der Vasa efferentia rückt. Hierdurch werden zunächst die gröberen und fernerhin immer mehr die feineren Partikelchen aufgefangen. Da nun die Tonsillen wie überhaupt das Lymphgewebe, welches in den Schleimhäuten eingelagert ist, an Stelle eines derartigen zu- und abführenden Lymphgefäßsystems nur ein reich entwickeltes umspinnendes Netz weitmaschigerer Lymphbahnen besitzen, ist es begreiflich, daß viele Fremdkörperchen durch diese hindurch gelangen können und so mit Umgehung des lymphatischen Apparates der betreffenden Schleimhaut erst in den Lymphdrüsen zur Ablagerung kommen. Daß das diffuse Lymphgewebe natürlich jedenfalls noch weniger zu einer derartigen Abfiltrierungstätigkeit geeignet ist als das adenoide Gewebe der Schleimhäute, bedarf nach dem oben über seine anatomische Einrichtung Gesagten wohl kaum einer weiteren Begründung.

Wie wichtig diese filtrierende Tätigkeit der Lymphdrüsen ist, wird ohneweiters klar, wenn man dem in denselben zurückbleibenden Rückstand sein Augenmerk zuwendet. Da zeigt es sich nämlich, daß die verschiedensten pathogenen und nicht pathogenen Körper zurückgehalten werden. Von letzteren sind insbesondere zwei Arten hinlänglich bekannt, das sind erstens die Staub- und Kohlepartikelchen, welche sich insbesondere in den bronchialen Lymphdrüsen abgelagert finden, zweitens die Farbstoffteilchen, welche nach stattgehabten Tätowierungen der Oberhaut in die beziehungsweise regionären Drüsen zum Teile weiterbefördert werden, um daselbst schließlich ebenfalls sehr lange liegen zu bleiben. Eine größere Bedeutung jedoch als dieser Ablagerung toten Materiales kommt der des lebenden zu. Als solches kommen nicht nur tierische und pflanzliche Parasiten in Betracht, sondern auch dem Körper selbst entstammendes Gewebe, soferne es sich um metastatische Verschleppung von Neoplasmen handelt. In beiden Fällen äußert sich die Wirkung der Lymphdrüsenfunktion in einer zeitweiligen Zurückhaltung der betreffenden Schädlichkeit; im ersteren Falle kann es sogar zu einer Vernichtung derselben innerhalb der betroffenen Drüse kommen, womit eine von derselben dem Organismus gegenüber geübte Schutzwirkung zum Ausdruck gelangt. Im anderen Falle ist die Schutzwirkung wohl auch so lange vorhanden, als das betreffende Zellmaterial die befallene Drüse nicht verlassen hat; sie bleibt jedoch naturgemäß immer nur zeitlich beschränkt,

da infolge des unbehinderten Wachstums der eingeschleppten Zellen schließlich doch eine weitere Verschleppung oder ein direkter Einbruch in den Kreislauf erfolgen muß. Diese beiden Möglichkeiten bestehen natürlich auch im ersteren Falle und sind insbesondere dann gegeben, wenn die in den Lymphdrüsen zur Wirkung gelangenden, die Entwicklung der eingedrungenen Keime sonst hindernden Schutzkräfte sich aus irgend einem Grunde als unzulänglich erweisen.

Wie weit die Bildung von Antikörpern in den Lymphdrüsen selbst stattfindet — es wäre dies die dritte Funktionsäußerung derselben —, ist eine gegenwärtig noch in Diskussion stehende Frage. Während beispielsweise Levaditi geradezu die Lymphdrüsen als Bildungsstätten von Antikörpern und Bartel die Lymphozyten als die hauptsächlichlichen Träger einer die Tuberkelbazillen abschwächenden Wirkung ansieht, will Wassermann in den Lymphdrüsen nur Aufspeicherungsstätten der anderwärts gebildeten Antikörper erblicken. Jedenfalls ist daran festzuhalten, daß es trotz der angenommenen Wirkung derartiger Körper doch in den Lymphdrüsen zu einer gewissermaßen latenten Ablagerung von schädlichen Keimen kommen kann, ohne daß dieselben der Vernichtung anheimfallen, so daß sie nach der Annahme mancher Autoren die Veranlassung zu einer sogenannten kryptogenetischen Infektion bieten können. Andererseits findet man aber in den Lymphdrüsen die deutlichen Zeichen ihrer Schutzwirkung in Form daselbst abgelagerter Degenerationsprodukte von Bakterien oder mit solchen beladene Phagozyten; auch über den Befund von Trypanosomen und von Leishmanschen Körperchen daselbst liegen bereits mehrfache Nachrichten in der Literatur vor. Ohne die Frage der Ätiologie der Pellagra berühren zu wollen, sei darauf verwiesen, daß Ceni, welcher dem Aspergillus hierbei eine bedeutende Rolle zuschreiben möchte, dessen Sporen bei dieser Erkrankung namentlich in den Mesenterialdrüsen nachgewiesen haben will.

Natürlich erstreckt sich die Schutzwirkung der Lymphdrüsen immer zunächst auf jenes Körpergebiet, welchem die zuführenden Lymphgefäße entstammen; es ist aber durchaus nicht die Regel, daß diese als regionäre Lymphdrüsen für das betreffende Gebiet bezeichnete Drüsen auch wirklich solcherart in Funktion treten, da wir ja wissen, daß Lymphgefäßanastomosen bestehen, welche die Umgehung einzelner Drüsen ermöglichen, sowie daß Drüsen von Partikeln passiert werden können, ohne daß diese darin abgelagert würden.

Als ein Befund, welcher von anderen Gesichtspunkten aus Interesse verdient, sei erwähnt, daß sich in den regionären Lymphdrüsen der Thyreoidea Kolloid finden kann (Ehrhardt).

II. Pathologie.

Wenn dieses Kapitel vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte da und dort lückenhaft erscheinen mag, erklärt sich dies aus der einleitend gegebenen Begründung für die kursorischere Behandlung von Lymphdrüsen und Milz überhaupt sowie daraus, daß mehr das Interesse der Hämatologie in Betracht gezogen wurde, für welche manche Erkrankungen des Lymphgewebes, welche sonst besonders eingehend behandelt werden müßten (z. B. Tuberkulose), gegenwärtig noch in zweiter Linie zu stehen scheinen.

Die verschiedenen pathologischen Zustände der Lymphdrüsen können sich auf verschiedene Weise bemerkbar machen, je nachdem sie nur lokale Erscheinungen hervorrufen oder auch durch die Art und Menge der aus ihnen zur Ausschwemmung gelangenden Elemente das Blutbild in seiner Zusammensetzung beeinflussen. Weshalb in dem einen Falle eine Ausschwemmung zustande kommt und im anderen nicht, ist eine Frage, welche noch ihrer Lösung harret; für die klinische Diagnosenstellung ist aber auf diesen Umstand bekanntlich Rücksicht zu nehmen. Als Gesichtspunkt für die Einteilung der Erkrankungen der Lymphdrüsen kommt dieser Umstand jedoch nur in untergeordnetem Grade in Betracht, da hierzu besser pathologisch-anatomische Gesichtspunkte verwendet werden sollen. Dementsprechend wäre es auch unbedingt vorzuziehen, wenn an Stelle einiger Bezeichnungen für Erkrankungen des lymphatischen Gewebes, welche, wie z. B. „Hodgkinsche Krankheit“ oder „Pseudo-leukämie“, teils ungenau, teils mit Bezug auf den eigentlichen Krankheitsprozeß überhaupt als nichtssagend bezeichnet werden müssen, wie schon einleitend bemerkt wurde, anatomische Bezeichnungen mit tunlichst deutlicher Charakterisierung desselben Platz griffen. Diesem Gedanken Rechnung tragend, wollen wir zunächst eine derartige Einteilung vorausschicken und im Anschlusse an dieselbe die Besprechung der unter die einzelnen Erkrankungsformen fallenden Veränderungen des Lymphgewebes folgen lassen.

Von allgemeinen Gesichtspunkten ausgehend, haben wir in den Erkrankungen des lymphatischen Gewebes Unterscheidungen zu treffen, je nachdem es sich um progressive oder regressive Ernährungsstörungen handelt, ferner je nachdem entzündliche oder in den Bereich der Neubildungen fallende Veränderungen vorliegen; Entwicklungsstörungen hingegen und Mißbildungen kann man bei dem schon normalerweise vorhandenen großen Formenreichtume und wechselnden Ausbildungsgrade des gesamten Lymphgewebes kaum unterscheiden. Was insbesondere die leukämischen Veränderungen anlangt, werden wir sehen, daß sie ebenfalls in diesem allgemeinen Rahmen ihren Platz finden können. Unter Einsetzung der entsprechenden Namen ergeben sich:

1. Atrophie;
2. Hyperplasie (einfacher Art);
3. Entzündung;
4. Infektiöse Granulome;
5. Zysten;
6. Lymphome;
7. Lymphosarkome;
8. Metastatische und sonstige Tumoren.

Man könnte die unter 4—7 angeführten Geschwülste auch als primäre den unter 8 befindlichen sekundären entgegenstellen; nicht immer läßt sich jedoch innerhalb dieser Gruppen der genannte Unterschied mit Sicherheit durchführen, da bei der ubiquitären Anordnung des Lymphgewebes oft nicht zu entscheiden ist, wie viel von einer multiplen Erkrankung desselben auf eine gleicherweise an allen Stellen wirkende Grundursache zurückzuführen ist und wie viel etwa als Metastase betrachtet werden darf.

1. Atrophie.

Schon bei der Besprechung der Altersveränderungen war Gelegenheit, auf die im höheren Alter eintretende atrophische Veränderung des Lymphgewebes hinzuweisen. So lange sich dieselbe innerhalb physiologischer Grenzen hält, ist es nicht nötig, sie als pathologischen Zustand im Sinne einer Erkrankung zu betrachten; allerdings läßt sich eine genaue Grenze diesbezüglich nicht angeben. Der Ausgang der Atrophie der lymphatischen Elemente in den Follikeln und besonders in der Marksubstanz ist, wie beschrieben, die Fettgewebssubstitution, welche das übrigbleibende Bindegewebe vom Hilus aus ergreift. Am häufigsten kommt dies in den Mesenterialdrüsen zur Beobachtung (Ziegler), aber auch in Inguinaldrüsen usw., sowie als Ausgang pathologischer Veränderungen (Lues).

Andere Formen der Atrophie sind durch gewisse Entartungen gegeben, unter welchen namentlich die Amyloidose zu beachten ist. Sie bildet meist eine Teilerscheinung der gleichen Entartung auch der anderen Organe und kommt selten ohne eine solche vor. Im letzteren Falle ist meist Tuberkulose des zugehörigen regionären Gebietes, insbesondere chronische tuberkulöse Eiterung daselbst, die Veranlassung. Die Degeneration beginnt mit hyaliner Verdickung der Balken und des Retikulum mit Ausgang in scholligen Zerfall und gleichzeitiger Abnahme der Lymphozyten darin bis zu ihrem vollständigen Schwunde. Höhere Grade der Erkrankung lassen sich an der matt-grauweißen Farbe und der festen Beschaffenheit der Lymphdrüsen zuweilen ohne weitere Hilfsmittel erkennen (Ziegler). Zuweilen sind hauptsächlich die Lymphsinus ergriffen, in anderen Fällen dagegen, und zwar häufiger, die Lymphknoten und die

Stränge (ebenda). Die hyaline Entartung innerhalb der Lymphdrüsen befällt nebst anderen Bestandteilen hauptsächlich die Gefäßwandungen.

Als einer normalen Funktion der Lymphdrüsen wurde oben der Ablagerung von Fremdkörpern in denselben gedacht. In geringeren Graden führt diese Erscheinung zu einer Färbung der betreffenden Drüsen (insbesondere schwarz durch Ruß und Kohlenstaub) ohne bedeutendere Texturveränderungen. Bei Zufuhr größerer Massen dagegen kommt es zu einer Schrumpfung und Induration der Lymphdrüsen unter mehr minder vollständigem Schwund der lymphatischen Elemente, Anfüllung der Maschenräume des Retikulum mit pigmentführenden Zellen und freiem Pigment und teilweiser Hypertrophie des Retikulum. Dabei kann es zur Ausbildung von dichtem fibrillärem, ebenfalls pigmentiertem Bindegewebe kommen. Die Folge dieser Erscheinung ist unter anderem nicht selten, daß derart veränderte Lymphdrüsen, z. B. des Lungenhilus, einer tuberkulösen Veränderung nicht in so hohem Grade anheimfallen als die normalen oder weniger pigmentreichen, beziehungsweise weniger indurierten. Andererseits kann eine sehr bedeutende Staubzufuhr auch zu Erweichungsprozessen, periglandulären Entzündungen und Gewebswucherungen führen, welche Verwachsungen mit der Umgebung und nicht selten auch Ulzeration benachbarter Gewebe im Gefolge haben können, wobei allerdings in der Regel Mischinfektionen beteiligt sind.

Eine wichtige Quelle pathologischer Pigmentablagerungen in Lymphdrüsen ist darin gelegen, daß bei Resorption von Blutextravasaten Zerfallsprodukte roter Blutkörperchen in Form von Hämosiderin den Drüsen zugeführt werden, um sich darin in Zellen eingeschlossen anzuhäufen. Ein Teil der roten, als Hämolymphtdrüsen (siehe oben) von Einigen bezeichneten Lymphdrüsen verdankt seine Farbe unter Umständen weniger einem größeren Gehalte an roten Blutkörperchen, als vielmehr, wie Verfasser angegeben hat, nur einem besonders hohen Pigmentgehalte. Ziegler erwähnt den gleichen Befund als Folge reichlicher Blutungsresorption. Blutungen, welche innerhalb der Lymphdrüsen selbst auftreten, führen zu ähnlichen Erscheinungen. Die Pigmentzellen liegen anfänglich innerhalb der Lymphbahnen, später auch in den Lymphknoten und Strängen und stammen teils von abgestoßenen Endothelzellen, teils vom Retikulum ab, zum geringeren Teile wohl auch von lymphozytären Elementen und sind alle eine Folge der gegenüber den Blutkörperchentrümmern ausgeübten Phagozytose.

Es sind also geringere Grade von Fremdkörper- und Pigmentablagerung in den Lymphdrüsen für dieselben noch unschädlich; sie liegen noch innerhalb physiologischer Grenzen. Die höheren führen jedoch zu den geschilderten atrophischen Veränderungen.

2. Hyperplasie.

Als Hyperplasie schlechtweg oder als solche einfacher Art ist jene Form derselben zu bezeichnen, bei welcher es zu einer Vergrößerung der Lymphdrüsen und Vermehrung ihrer Zahl kommt, ohne daß entzündliche Ursachen oder Neubildungen daran Schuld wären, sowie ohne daß die typische Architektur der Drüsen eine bedeutendere Veränderung aufwiese. Dieser Zustand kommt wesentlich als sogenannte „lymphatische Konstitution“ vor, dessen synonyme Bezeichnung „Status lymphaticus“ lautet. Derselbe ist nicht nur auf die Lymphdrüsen allein beschränkt, sondern kann sich auch an allen anderen Ablagerungsstätten lymphoiden Gewebes insoferne ausgeprägt finden, als die Follikel vergrößert und die diffusen Lymphzellansammlungen zellreicher sind. Er ist häufig angeboren oder doch schon in den ersten Lebensjahren deutlich entwickelt; in anderen Fällen kommt er erst während der Pubertät zur stärkeren Ausbildung. Gewöhnlich ist mit diesem Zustande eine geschwächte Widerstandskraft gegen gewisse Infektionen, insbesondere Tuberkulose, vereint, was in einem merkwürdigen Widerspruche mit der dem lymphatischen Gewebe zugeschriebenen Schutzwirkung steht. Man könnte vielleicht mit Recht im unzureichenden Schutzeffekte den Grund zur erhöhten Regeneration einerseits, andererseits aber auch hierin wieder den Ausdruck der vermehrten Disposition zur Erkrankung erblicken. Sehr häufig sind zugleich noch andere Konstitutionsanomalien vorhanden, wie insbesondere eine mehr minder stark vergrößerte Thymus („Status thymicus“). In gewissem Grade scheint der ganze Zustand oder wenigstens die Disposition zu dessen Entwicklung vererblich zu sein. Ein übersichtliches Referat über den Status lymphaticus hat Friedjung gegeben, worin diese Erkrankung im Sinne A. Paltauf's als erwiesen angenommen und auch auf die Beziehung zur Thymus eingegangen wird. Ob diese gelegentlich durch ihre gleichzeitige Hyperplasie eine mechanische Bedeutung erlangen kann, ist noch eine offene Frage.

Sehen wir von der genannten Erkrankung ab, welche durch ihre allgemeine Ausbreitung über das gesamte Lymphgewebe des Körpers ausgezeichnet ist, so bleibt noch das Vorkommen lokaler Schwellungen zu erwähnen, welche auf einzelne Drüsen oder Gruppen von solchen beschränkt sind, da denselben zuweilen gewisse diagnostische Bedeutung zugesprochen wird, denen aber weniger einfache Hyperplasie, als vielmehr meist spezifische Erkrankungen zugrunde liegen.

3. Entzündung.

Die zuletzt erwähnten Hyperplasien leiten bereits zu jenen hinüber, denen ein entzündlicher Reiz zugrunde liegt, sei es, daß derselbe seine

primäre Lokalisation innerhalb der Drüsen selbst gefunden hat, sei es, daß er ihnen sekundär auf dem Wege der zuführenden Lymphbahnen zugeleitet wurde. Eine derartige Wirkung haben chemisch wirksame Fremdkörper — eine allerdings seltenere Ursache — und vor allem lebende Organismen, welche sich in den Lymphdrüsen entwickeln. Auch diese werden gewöhnlich auf dem Lymphwege und nur ausnahmsweise auf dem Blutwege zugetragen. Die häufigste Ursache geben Bakterien durch die von ihnen produzierten Substanzen ab.

Die Symptome der Lymphdrüsenentzündungen sind bei akuten einerseits, chronischen andererseits insoferne verschieden, als die ersteren mehr kongestive, exsudative und desquamative Vorgänge in den Vordergrund treten lassen, während bei letzteren proliferative Erscheinungen mehr das Bild beherrschen. Das Hauptsymptom der ersteren bilden Schwellungen, welche, in gewissen Fällen (Pest, Syphilis) als Bubonen bezeichnet, sich schon äußerlich durch Rötung der Hautdecke und kollaterales Ödem zu erkennen geben können. Sie sind bedingt durch außerordentliche starke Füllung der Blutgefäße sowie der Lymphbahnen, in deren Gefolge es zu Exsudation in das Gewebe der Lymphdrüsen sowie in deren Umgebung kommt. Dem Grade der Blutfülle entspricht die Färbung, welche gewöhnlich rötliche Töne aufweist, in extremen Fällen zwischen weißlich und dunkelrot schwankt. Bei manchen Infektionskrankheiten kommt es zur Entstehung von schon mit freiem Auge sichtbaren Nekroseherden, wie bei Diphtherie und Typhus, welche Herde bei sekundärer Infektion mit Eiterkokken sich in Abszesse umwandeln können, die gelegentlich auch auf die Umgebung übergreifen. Insbesondere die lymphoiden Einlagerungen des Verdauungsrohres zeigen bei gewissen Infektionen Neigung zu geschwürigem Zerfall, so namentlich bei Diphtherie die Gaumensillien, bei Typhus und Tuberkulose die Darmfollikel.

Die histologischen Merkmale der Lymphdrüsenentzündung geben sich, abgesehen von der oft strotzenden Blutfülle und den Zeichen des Ödems, namentlich auch durch den Inhalt der Sinus zu erkennen. Dieser besteht nämlich nebst dem normalen Lymphozytenbestande aus wechselnden Mengen roter Blutkörperchen und insbesondere aus abgestoßenen Lymphsinusendothelien, oft sogar in beträchtlicher Menge, so daß man geradezu von einem desquamativen Katarrh der Lymphbahnen sprechen könnte. Ferner findet man reichlichere Erscheinungen der Phagozytose, als der Norm entspräche, namentlich gegenüber roten Blutkörperchen und deren Resten sowie auch gegenüber etwa vorhandenen Bakterien. Sind letztere in größerer Menge vorhanden oder machen sich andere heftiger wirkende Reize geltend, dann kann es zu Gewebsdegenerationen und zu den schon erwähnten Nekrosen kommen, welche sich mikroskopisch durch die schlechte Kernfärbbarkeit und den Zellzerfall kennzeichnen; dieser

kann nebst den Lymphozyten auch das Stützgewebe betreffen und zur Entstehung scholliger, körniger oder homogener Massen führen. Ob es zu Nekrosen der Follikel oder zu solchen diffuser Art kommt, hängt auch von der Ursache ab. Den exsudativen Vorgängen entspricht eine verschieden starke Fibrinabscheidung, welche namentlich dann höhere Grade erreichen kann, wenn das Exsudat, wie es bei stärkeren Entzündungen geschehen kann, mehr oder weniger stark mit roten Blutkörperchen vermengt ist, so daß ein hämorrhagisches Exsudat mit allen Zwischenformen bis zu einem rein krupösen zur Ausbildung kommen kann. Auch hier bilden wieder Diphtherie und Typhus die Hauptursachen derartiger Veränderungen. Eiterherde unterscheiden sich in ihrer Zellzusammensetzung von den Elementen des Lymphgewebes natürlich durch das Überwiegen polymorphkerniger Leukozyten.

Der Ausgang der Lymphdrüsenentzündung ist nur in den leichteren Fällen eine vollständige Wiederherstellung des früheren Zustandes; gewöhnlich ist die abgelaufene Erkrankung noch späterhin an einer meist geringgradigen, aber dauernden Vergrößerung zu erkennen, welche ihren Grund in den Wucherungserscheinungen findet, die sich als Heilungsvorgänge einzustellen pflegen. Sie betreffen das Stützgewebe sowohl als auch die eingelagerten freien Zellen und können, namentlich nach vorausgegangenem Abszessen, zur Entstehung eines Narbengewebes führen. Im weiteren Verlaufe können in dasselbe Kalksalze abgelagert werden, welche schließlich sogar zur Verkalkung ganzer Lymphknoten führen können. Parallel mit den Wucherungsvorgängen laufen Erscheinungen, welche der Ausdruck der zumeist auf phagozytärem Wege erfolgenden Wegschaffung der entstandenen Zerfallsprodukte sind.

Im Gegensatz zu den meisten übrigen Lymphgewebsentzündungen, welche akuter Natur sind, gibt es auch einige, welche sich durch ihren chronischen Verlauf auszeichnen. Diese werden teils durch fortgesetzte Staubzufuhr hervorgerufen, teils treten sie im Gefolge gewisser Infektionen auf, namentlich (siehe nächstes Kapitel) von Tuberkulose, Syphilis und Lepra. Sie zeichnen sich vorwiegend dadurch aus, daß, abgesehen von den allgemeineren Erscheinungen der Hypertrophie und Hyperplasie und dem Mangel stürmischerer Vorgänge, die eigentlichen Erkrankungsherde innerhalb des Lymphgewebes genauer lokalisiert bleiben, bis durch Konfluenz mehrerer Herde oder durch das langsame Weiterstreiten der Erkrankung diffuse Veränderungen zustande gebracht werden.

Der Ausgang der chronischen Entzündung ist ein je nach der Ätiologie des Falles verschiedener, z. B. allgemeine Verhärtung des reichlich von Bindegewebe durchwachsenen Drüsengewebes oder Ausbildung spezifischer Krankheitsprodukte, wie von Tuberkeln oder Gummen, mit den sich daran anschließenden regressiven Veränderungen in denselben.

4. Infektiöse Granulome.

Unter diesem Titel fassen wir alle jene geschwulstartigen Veränderungen des Lymphgewebes zusammen, welche durch eine Hyperplasie des lymphadenoiden Gewebes gekennzeichnet sind, bei welcher der Charakter der Lymphozytenformen, insbesondere der ins Blut gelangenden, vollständig gewahrt bleibt, wiewohl die Möglichkeit besteht, daß innerhalb der Ansammlungen lymphatischen Gewebes im Wege hypertrophischer Wucherung gewisser (lymphozytärer oder retikulärer) Elemente atypische Zellformen entstehen; sie vermehren also lediglich den normalen Zellbestand, ohne daß dessen Typen selbst abgeändert würden. Der architektonische Grundcharakter des Lymphgewebes kann insofern eine Änderung erfahren, als dasselbe mehr eine gleichmäßig diffuse Anordnung auch innerhalb des geformten Teiles desselben zeigt, ähnlich den entzündlichen, kleinzelligen Infiltraten, unter Verdrängung der Follikel und Keimzentren. Überall aber zeigt die Wucherung des Lymphgewebes insofern eine räumliche Begrenzung, als fremdes Organgewebe, Epithelien u. dgl., Grenzen bilden, welche nicht von demselben nach Art bösartiger Tumoren substituiert werden. Diesem Unterschiede entsprechend fehlen auch alle echten Metastasen, indem sich Granulome des Lymphgewebes nur dort finden, wo solches schon normalerweise vorkommt oder wo es etwa im Verlaufe eines entzündlichen Vorganges als hierdurch bewirktes Infiltrat zur Ausbildung gelangt ist und somit die Grundlage zu weiterer Wucherung abgeben kann.

Wir beginnen mit der Tuberkulose des Lymphgewebes. Sie bewirkt in der Regel Verkäsung mit eventuell folgender Verkalkung oder doch wenigstens bindegewebiger Induration. Sie kann aber auch zu langsamer Vereiterung führen, wie sie insbesondere die sogenannte skrophulöse Lymphadenitis kennzeichnet. Auf die verschiedenen anatomischen und experimentellen Untersuchungen, welche über die reaktiven Vorgänge der Lymphdrüsen nach tuberkulöser Infektion bereits in großer Zahl vorliegen, kann hier nicht weiter eingegangen werden. In welcher Reihenfolge die einzelnen Lymphdrüsen bei Infektion von einer bestimmten Körperstelle befallen werden, das unterliegt schon mit Rücksicht auf das oben über die Lymphgefäßanastomosen Gesagte keinen bestimmten Gesetzen, wenn auch gewöhnlich die regionären Drüsen die zuerst ergriffenen sind. Insbesondere die Gaumentonsillen werden trotz der Häufigkeit der Halslymphdrüsentuberkulose gar nicht so selten gänzlich frei angetroffen, was zum Teile auch darauf zurückzuführen ist, daß sie von den Tuberkelbazillen entweder reaktionslos passiert werden, oder daß die primären Tonsillenherde bald wieder zur Ausheilung gelangt sind. Wahrscheinlich kommt zur Erklärung dieser Erscheinung dem Unterschiede im Aufbau

der Tonsillen gegenüber den Lymphdrüsen Bedeutung zu. Insbesondere über diese Fragen liegen viele Versuche und Beobachtungen von Bartel, Ito, Krückmann, Manfredi und Frisco, Weichselbaum u. a. vor.

Von den sonstigen histologischen Merkmalen der äußerst vielgestaltigen tuberkulösen Lymphadenitis ist hauptsächlich noch das Vorkommen typischer Langhans-Schüppelscher Riesenzellen zu erwähnen, wie sie zur gewöhnlichen Charakteristik dieser Erkrankung gehören. Verläuft der ganze Prozeß unter sehr gelinden entzündlichen Erscheinungen, dann kann es zur Ausbildung von allmählich miteinander konfluierenden epitheloiden Herden kommen, welche zu einer immer mehr und mehr fortschreitenden Verdrängerung des lymphadenoiden Gewebes und zur Reduktion desselben auf einzelne Stränge führen. Das übrige Gewebe verwandelt sich in eine aus großen rundlichen, sternförmigen oder spindeligen Zellen bestehende Masse, welche bisweilen eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Gewebe eines Fibroms aufweisen kann. Innerhalb dieses Gewebes können Verkäsungsprozesse lange ausbleiben.

Mit diesem ganzen Prozeß ist immer eine Vergrößerung der Lymphdrüsen verbunden; im allgemeinen ist aber diese Form mit ihrer beschränkten und langsamen Verkäsung verhältnismäßig gutartig. Sie leitet geradezu zu jenen Formen der Lymphdrüsentuberkulose hinüber, welche wegen ihres besonderen anatomischen Bildes von Sternberg zum Gegenstande einer genaueren Beschreibung gemacht worden sind und welche wegen ihrer durch die allgemeine Verbreitung über das Lymphgewebe bedingten äußerlichen Ähnlichkeit mit gewissen lymphomatösen Prozessen im engeren Sinne bei der Besprechung dieser abgehandelt werden sollen. Zu erwähnen ist noch, daß die tuberkulösen Lymphdrüseninfektionen gelegentlich ebenso wie die auf anderer bakterieller Grundlage zum Übergreifen auf die Umgebung führen können. In weiterer Folge kann es zum Durchbruche durch die Haut oder, was klinisch viel wichtiger ist, zum Einbruch in andere Organe und insbesondere in benachbarte Höhlen und Kanäle kommen.

Ebenfalls den infektiösen Granulomen des Lymphgewebes zuzählen sind noch vor allem syphilitische und lepröse Affektionen; bei ersteren kann es ähnlich wie bei Tuberkulose zu langsamen, großzelligen Wucherungen kommen, in deren Verlauf die Struktur der Lymphdrüsen völlig verwischt werden kann, indem sie mehr einem großzelligen Sarkom mit derbem, bindegewebigem Stroma gleichen (Löwenbach). Der schließliche Ausgang ist entweder Rückbildung unter Verminderung der im Gewebe enthaltenen Rundzellen oder fibröse Induration oder fettige Degeneration und Verkäsung der erkrankten Lymphdrüsen.

Bei Lepra enthalten die affizierten Lymphdrüsen meist reichlich große bazillenhaltige Zellen und freie Bazillen (Ziegler); hierbei kommt es auch zur Bildung eines spezifischen Granulationsgewebes.

Sternberg hat unter seinen Fällen, welche er als unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Lymphdrüsentuberkulose beschrieb, einige, in welchen der Nachweis der bestandenen Tuberkulose als Ätiologie der Erkrankung nicht gelang und welche ebenfalls den Granulomen zugeordnet werden dürften (siehe Grosz). In gewissem Sinne könnte man aber auch jene chronischen Fälle von Tuberkulose oder Syphilis hierher rechnen, bei welchen es ebenfalls zur Verwischung der charakteristischen Lymphdrüsenstruktur kommen kann. Es handelt sich eben immer um ein Gewebe, welches unter entzündlichen Reizen entstanden ist und den Charakter von Granulationsgewebe mehr oder minder deutlich zur Schau trägt, ohne daß es auch immer möglich wäre, den Erreger des Prozesses anzugeben. Diesem Umstande entsprechend bildet die Bezeichnung „Granulom“ auch nur einen vorläufigen Behelf und wird in gleichem Maße verdrängt werden müssen, als es gelingt, in den einzelnen Fällen eine bestimmte ätiologische Ursache anzugeben. Man könnte zwar immerhin von tuberkulösen Granulomen u. dgl. sprechen, wenn man insbesondere auf das Tumorähnliche hinweisen will; doch ist die Beibehaltung dieses Ausdruckes keine unbedingt gebotene, sobald der eigentliche Grundcharakter des Prozesses angegeben werden kann, da es eben zu den Eigentümlichkeiten desselben gehört, solche vorbeschriebene Wucherungen zu erzeugen.

Einen besonders interessanten Fall dieser Art hat in jüngster Zeit Grosz veröffentlicht; es handelte sich um multiple Tumoren der Haut, welche aus lymphadenoidem Gewebe bestanden, in welches eigentümliche große Zellen eingelagert waren. Dieselben besaßen meist polymorphe Kerne mit bis zu acht Kernabschnitten, welche auch ganz gesondert sein konnten, so daß echte Mehrkernigkeit zustande kam, und waren zumeist durch den Besitz eines besonders großen Kernkörperchens ausgezeichnet. Ihr Protoplasma verhielt sich basophil; ihre Vermehrung fand durch atypische Mitosen statt. Der Autor leitet sie von hypertrophisch gewucherten Bindegewebelementen ab. Ähnliche Zellen fanden sich bei der histologischen Untersuchung der post mortem entnommenen Lymphdrüsen in diesen; deren Struktur war in der oben skizzierten Weise verändert. Ferner fanden sich in der Leber und in einer pleuritischen Schwarte ähnliche Gewebsansammlungen, desgleichen in der Milz, deren normales Bild fast völlig verwischt war. Die Ätiologie der Erkrankung blieb unbekannt, doch konnte Tuberkulose ausgeschlossen werden. Grosz kommt unter eingehender Berücksichtigung der einschlägigen Literatur zu dem Schlusse, daß es sich um ein „Lymphogranuloma“ handle. Der

Blutbefund bot mit Ausnahme einer geringgradigen (polymorphkernigen) Leukozytose nichts Bemerkenswertes dar.

Da sich die genaue Diagnose immer erst am histologischen Präparate stellen läßt, ist es klar, daß ein charakteristischer Blutbefund nicht angegeben werden kann; derselbe ist nur insofern zu verwerten, als er unter bestimmten Verhältnissen dieses Krankheitsbild ausschließen läßt, was eben immer dann der Fall ist, wenn er im Vereine mit den übrigen klinischen Erscheinungen die Diagnose in eine ganz bestimmte Richtung drängt.

5. Zysten.

Über das Vorkommen zystischer Lymphdrüsenentartung ist nicht viel zu sagen; wenn sie gleichwohl gesondert angeführt wird, hat dies seinen Grund darin, daß sie unter keine der anderen Erkrankungsformen unterzuordnen sind. Wenngleich sie ihrem Äußeren nach den Geschwülsten beizurechnen wären, bedeuten sie andererseits für das Lymphgewebe eine Art regressive, atrophisierende Umwandlung, wie es auch der Art ihres Zustandekommens entspricht; sie sind nämlich die Folge von Störungen im Lymphabflusse, welche zu Stauungen in den im Innern der Drüsen gelegenen Lymphgefäßen mit folgender Erweiterung derselben führen. Die so entstehenden Zysten vergrößern sich allmählich, wobei das Lymphgewebe in ihrer Wand sklerosiert (Odenius).

6. Lymphome.

Man hat als Lymphome vielfach den Zustand geschwollter Lymphdrüsen überhaupt bezeichnet, ohne darauf Rücksicht zu nehmen, welchen histologischen Befund dieselben darbieten und welcher ätiologischen Ursache sie in jedem einzelnen Falle ihre Entstehung verdanken, beziehungsweise ob sie Primärerkrankungen oder Sekundärererscheinungen bilden. Ebenso wenig es aber angängig wäre, eine bindegewebige Schwarte als Fibrom oder eine entzündlich geschwellte Niere als Nierenadenom zu bezeichnen, ebensowenig darf man von „tuberkulösen Lymphomen“ u. dgl. reden, wenn man an den für die Nomenklatur sonst maßgebenden Grundsätzen festhalten will. Dementsprechend bezeichnen wir als Lymphome lediglich solche primär vom Lymphgewebe ausgehende Geschwülste derzeit noch unbekannter Ätiologie, welche nicht nur mit einer atypischen Veränderung in dem Gesamtbauplane desselben überhaupt verbunden sind, sondern welche auch eine atypische Wucherung der Lymphozyten selbst zur Folge haben, so daß die derart veränderten Formen an Stelle der normalen treten. Dieser Umstand bildet zugleich den wesentlichsten Unterschied gegenüber den Granulomen, bei deren Begriffsumschreibung

wir sahen, daß etwa vorkommende atypische Zellformen lediglich den normalen Zellbestand erhöhen, daß dieser selbst jedoch in seiner Formenzusammensetzung unverändert bleibt.

Hält man an dieser Erklärung des Begriffes „Lymphom“ fest, dann unterliegt es kaum einem Zweifel, daß in erster Linie die Veränderungen, welche bei der lymphatischen Leukämie nachweisbar sind, hierher zu rechnen sind. Anders steht es mit denen der myeloiden Leukämie. Zwar kann es für alle jene, welche an der Einheitlichkeit sämtlicher Arten weißer Blutkörperchen festhalten, also Gegner der Spezifität derselben sind, keine Schwierigkeit bilden, den reichlicheren Gehalt der Lymphdrüsen an Elementen der granulozytären Zellreihe bei dieser Erkrankung als atypische Wucherung der sonst daselbst vorhandenen ungranulierten Lymphozyten anzusehen und mithin die Auffassung der Lymphdrüsen-schwellungen als „Lymphome“ gerechtfertigt zu finden; doch läßt sich auch mit der Aufrechterhaltung der Spezifitätslehre diese Auffassung vereinigen. Wenngleich nämlich bei der myeloiden Leukämie die Lymphozyten des kleinen und großen Typus nicht erkrankt zu sein scheinen, bleiben nicht nur die „leukozytoiden“ übrig, bezüglich deren die Frage der Mitbeteiligung noch studiert werden muß (siehe Kapitel „Myeloide Leukämie“), sondern es treten auch Zellen auf, welche mit lymphozytären Elementen manche Ähnlichkeiten aufweisen, so daß sie geradezu von manchen Seiten als gemeinschaftliche Stammformen für Leukozyten und Lymphozyten angesehen werden. Diese Abweichungen im Bilde der zelligen Zusammensetzung des Lymphgewebes gehen nun überdies mit einer Verminderung des normalen Lymphozytenbestandes einher, da dieser durch die pathologischen Elemente verdrängt wird, wodurch wieder ein Unterschied gegenüber den Granulomen vorhanden ist. Da ferner auch Bau und Anordnung des Retikulum atypische Veränderungen erleiden, kann man wohl auch die Lymphdrüsen-schwellungen bei myeloider Leukämie zu den Lymphomen rechnen.

Je nach dem Blutbefunde unterscheidet man vom klinischen Standpunkte verschiedene Formen der lymphatischen Leukämie. Anatomisch sind die Unterschiede jedoch keineswegs so ausgesprochen, daß auf deren Grund eine ähnliche Trennung möglich wäre. Man muß sich vielmehr begnügen, im allgemeinen das Gesamtbild der vorliegenden Erscheinungen als Lymphomatose zu bezeichnen und die genauere Unterscheidung bezüglich der Form der Leukämie von den klinischen Symptomen abhängig zu machen; in manchen Fällen versagen allerdings auch diese völlig, so daß die bestimmte Einteilung einer rein beschreibenden Kasuistik Platz machen muß.

Die Lymphome der lymphatischen Leukämie sind gewöhnlich in der Halsregion besonders stark ausgebildet; doch trifft man auch in der Axilla

und namentlich vor der Wirbelsäule im Brust- und Bauchraume mächtige Tumoren, wobei zu bemerken ist, daß im allgemeinen bei der akuten lymphatischen Leukämie die Geschwülste kaum je die Größe erreichen, welche man bei der chronischen Form anzutreffen vermag. Gewöhnlich sind die einzelnen Drüsen gut gegen einander abgrenzbar; sie können aber auch zu größeren Paketen vereinigt sein, innerhalb deren ein deutlicher Unterschied zwischen den ehemals gesondert gewesenen Knoten nicht mehr zu machen ist; es mangelt aber im allgemeinen die Tendenz, auf das fremde Gewebe der Umgebung überzugreifen oder dasselbe gar zu ersetzen. Ebenso finden sich die Lymphome immer nur dort, wo schon normalerweise Lymphgewebe vorhanden ist, so daß man nicht imstande ist, sichere Metastasen zu erkennen. Die Konsistenz der Lymphome ist eine wechselnde, und zwar sind die weicheren auch saftreicher als die härteren, was sich an der Abstreifbarkeit des Saftes mit dem Messer wahrnehmen läßt. Die Farbe ist weißlich bis graurötlich, seltener dunkelrot, letzteres namentlich in prävertebralen Lymphdrüsen und bei sonstigen Zeichen der Hämochromatose.

Der Allgemeinheit, mit welcher das Lymphgewebe von der Erkrankung befallen wird, entspricht es, daß auch die Tonsillen sowie die Follikel der Schleimhäute vergrößert sind; ferner findet man an den Stellen des diffusen Lymphgewebes, wie namentlich in der Leber, ebenfalls Lymphome. Die Thymus ist gleichfalls meist vergrößert, wobei der histologische Befund Lymphomgewebe zumeist ohne Thymusreste ergibt.

Der mikroskopische Charakter der Lymphome dient zur Begründung der oben gegebenen Definition derselben. An frischen Fällen, namentlich bei akuter Leukämie, kann man noch innerhalb des atypisch gewordenen Lymphomgewebes Reste der Keimzentren bemerken, welche schließlich immer mehr und mehr verdrängt werden, bis die ganze Drüse eine gleichmäßig dicht gedrängte Masse von lymphozytenähnlichen Zellen enthält, welche auch die Kapsel infiltrieren können; doch hat man in dieser Erscheinung nicht etwa den Ausdruck eines schrankenlosen, alle Grenzen durchbrechenden Wachstums zu erblicken, da sie sich überall dort einstellen kann, wo eine gesteigerte Vermehrung und Neubildung der schon bestehenden Lymphdrüsen stattfindet (siehe S. 18) und an fremdem Organ- gewebe halt macht.

Eine besondere Beachtung verdienen die das Lymphomgewebe erfüllenden Lymphozyten. Dieselben werden zumeist als kleine Lymphozyten bezeichnet; doch ist es bekannt, daß namentlich bei der akuten Leukämie auch die großen, und sogar in ansehnlicher Menge, vorkommen. Davon abgesehen, geht es weiters auch nicht an, die betreffenden Zellen als typische Lymphozyten zu betrachten. In neuerer Zeit hat insbesondere

Banti mit größtem Nachdrucke darauf hingewiesen, daß sie atypische Elemente darstellen, und mit Rücksicht darauf sowie auf das anatomische Verhalten der Lymphome die lymphatische Leukämie als Sarkomatose aufgefaßt. Mit Rücksicht auf die vorhin berührte Unmöglichkeit, sichere Metastasen zu unterscheiden, und das zumeist mangelnde schrankenlose Wachstum gehen wir nicht ganz so weit, indem wir den Tumorcharakter der Erkrankung wohl anerkennen, sie aber nicht in eine Linie mit den pathologisch-anatomisch als bösartig bezeichneten Geschwülsten stellen, sondern sie etwa den Myomen, Adenomen u. dgl. anreihen; ihre klinische Bösartigkeit ist nur eine Folge ihrer allgemeinen Kolonisation im gesamten hämatopoetischen Gewebe und mithin der schweren Schädigung eines lebenswichtigen Organsystems.

Das Blutbild der lymphatischen Leukämie ist in der bekannten Weise durch das Vorherrschen der Lymphozyten gekennzeichnet, welche auch hier deutlich atypische Eigenschaften erkennen lassen, indem das Protoplasma Unregelmäßigkeiten in der Form zeigt und außerordentlich leicht verletzlich zu sein scheint, wie aus den sogenannten Lymphozytenschatten hervorgeht. Nicht immer jedoch ist die Lymphozytenvermehrung eine so ausgesprochene und es ergeben sich so die Fälle, welche gewöhnlich als Pseudoleukämie bezeichnet werden. Allerdings macht sich immer mehr eine Strömung in dem Sinne geltend, daß dieser Name mit Rücksicht auf die anatomische Übereinstimmung des Befundes mit dem der lymphatischen Leukämie fallen zu lassen sei. Außerdem ist noch die Bezeichnung „Hodgkinsche Krankheit“ namentlich in der englischen Literatur für den gleichen Zustand eine sehr gebräuchliche. Ist bei der ersteren Bezeichnung wenigstens kein Zweifel vorhanden, für welchen Zustand sie anzuwenden ist, so daß sie gegenwärtig immer gleichsinnig benützt wird, kann man von der letzteren ein gleiches nicht behaupten. Aus der Originalveröffentlichung Hodgkins scheint hervorzugehen, daß er nicht nur Fälle von „Pseudoleukämie“ seiner Beschreibung zugrunde gelegt hat, sondern auch andere Zustände, insbesondere die von Sternberg viel später erst genauer abgesonderte ähnlich aussehende Lymphdrüsentuberkulose. Diese Vermengung darf angesichts des Publikationsjahres 1832 nicht wundernehmen. In der Folge wurde die genannte Bezeichnung, insbesondere von den Landsleuten Hodgkins, immer nur in der Absicht verwendet, das Krankheitsbild der „Pseudoleukämie“ damit zu benennen, bis in neuerer Zeit von einzelnen Autoren der Versuch gemacht wurde, die eben erwähnte Lymphdrüsentuberkulose hiermit zu versehen*). Sternberg hat demgegenüber auf das Unzweckmäßige dieses

*) Neuestens erklärt Hoffmann das Wesen der Hodgkinschen Krankheit als entzündlich-hyperplastische Vorgänge im lymphadenoiden Gewebe, dessen Struktur dadurch zerstört wird.

Versuches hingewiesen, worin man ihm beipflichten muß. Soll der Name schon zur Anwendung kommen, dann ist dies nur in dem bereits historischen Sinne für „Pseudoleukämie“ zulässig; wir glauben aber, daß man unschwer beide Bezeichnungen entbehren kann, wenn man unter Benützung der Nomenklatur Türks zur Kennzeichnung des Blutbefundes den Ausdruck „sublymphämisch“ verwendet und zugleich an der Wesenseinheit mit der lymphatischen Leukämie festhält, indem man die Krankheit als „sublymphämische Leukämie“ bezeichnet. Es tut dieser Wesenseinheit keinen Eintrag, daß in den Anfängen dieser Erkrankung gleich wie bei anderen neoplastischen Prozessen die einsetzende Atypie gelegentlich kaum oder gar nicht erkennbar sein mag. Eine Verwechslung mit myeloider Leukämie bleibt bei der gewählten Bezeichnung ausgeschlossen, da wir trotz einzelner Versuche, eine „myeloide Pseudoleukämie“ aufzustellen, ein derartiges Krankheitsbild noch nicht als einwandfrei nachgewiesen ansehen können; sollte es aber einmal der Fall werden, dann wird man eben in ähnlicher Weise den Ausdruck „submyelämische Leukämie“ anwenden können.

Der sublymphämischen Leukämie in vielen Beziehungen anatomischer Natur sehr ähnlich und daher oft mit ihr verwechselt, ist die schon mehrfach genannte eigentümliche Form der Lymphdrüsentuberkulose. Deren charakteristische Merkmale bestehen nach Sternberg darin, daß die Lymphdrüsen im allgemeinen durchwegs mehr minder stark vergrößert sind, meist gegen einander abgrenzbar, bisweilen aber zu größeren Geschwülsten konfluierend. Sie sind gewöhnlich mäßig derb, vereinzelt allerdings auch ziemlich weich und können auch Fluktuation vortäuschen. Am Durchschnitte sind sie teils markig, graurötlich oder mehr weiß, feuchtglänzend, fischfleischähnlich und enthalten zahlreiche kleinere und größere, ganz unregelmäßig begrenzte, trockene, gelbliche, wie verkäst aussehende Einschlüsse. Dieser Beschreibung Sternbergs ist im wesentlichen nichts hinzuzufügen; erwähnen wollen wir nur, daß in Fällen, in welchen Lymphome mit Röntgenstrahlen behandelt wurden, ebenfalls nekrotische Herde innerhalb derselben entstehen können, deren Verwechslung mit den vorhin genannten zu vermeiden ist. Nach den Untersuchungen, welche insbesondere Heineke diesbezüglich vorgenommen hat, besitzen die Röntgenstrahlen eine ganz außerordentlich zerstörende Wirkung gegenüber dem gesamten hämatopoetischen Gewebe, welche auch unter anderen Erscheinungen zur Nekrotisierung desselben führen kann.

Histologisch ist nach Sternberg die eigentliche Lymphdrüsenstruktur mehr minder verwischt, indem mit Ausnahme der Peripherie, in welcher sich das lymphatische Gewebe besser erhält, im übrigen sich an dessen Stelle ein zum Teile zellarmes, lockeres oder derbes, fibröses,

zum Teile zellreicheres Gewebe einstellt, in welchem sich Spindelzellen, vereinzelte Lymphozyten und Leukozyten sowie namentlich größere, protoplasmareiche Zellen mit großem, dunkel gefärbtem, rundem, ovalem oder gelapptem Kerne finden, der sich auch in der Mehrzahl (5—6) finden kann. Diese Zellen, welche durch plumpe Ausläufer mit dem bindegewebigen Stroma in Verbindung zu stehen scheinen und stellenweise in Nestern beisammenliegen, lassen auch Zerfallserscheinungen erkennen. In der Nähe der nekrotischen Herde findet man auch typische Langhanssche Riesenzellen; ferner trifft man auch nicht selten in den Lymphdrüsen verstreut typische miliare Tuberkelknötchen mit Riesenzellen und Verkäsung sowie in der größeren Zahl der Fälle Tuberkelbazillen, bisweilen allerdings nur spärlich. Das histologische Bild der Lymphdrüsen kann sehr wechseln und sich insbesondere dem schon früher (siehe Kapitel 4) beschriebenen Zustande nähern. Gelegentlich treten die Endothelzellen in größeren Zügen besonders hervor und können dann auch verkäsen und mit Riesenzellen untermischt sein. Bisweilen finden sich eosinophile Infiltrate.

Diese Veränderungen können sich überall dort ausbilden, wo normalerweise lymphadenoides Gewebe sich vorfindet; daher findet man auch in der Leber, in der Lunge usw. derartige lymphomähnliche Knötchen. Immer bleibt aber den wahren Lymphomen gegenüber der anatomische Unterschied bestehen, daß die Lymphozyten, einerlei ob sie vermindert sind oder nicht, ihren normalen Zelltypus bewahren. Von der sublymphämischen Leukämie insbesondere aber unterscheidet sich diese Erkrankung durch den Mangel der Lymphozytose, an deren Stelle sich sogar eine ausgesprochene Leukozytose finden kann, welcher Schur geradezu eine diagnostische Bedeutung zuzumessen geneigt ist. Von allen bisher besprochenen Bildern der Lymphgewebskrankung entspricht diese Form ersichtlich noch am meisten den Granulomen und es wäre, woferne man nicht kurzweg von Lymphdrüsentuberkulose sprechen will, vielleicht angängig, den besonderen anatomischen Charakter dieser Form durch die Benennung „tuberkulöses Granulom“ zu kennzeichnen (siehe auch Benda). Keinesfalls sollte man aber an der vielfach angewendeten Bezeichnung der „unter dem Bilde der Pseudoleukämie“ verlaufenden Lymphdrüsentuberkulose festhalten, da dieses Bild eben weder dem Blutbefunde noch den anatomischen Veränderungen nach wirklich besteht. Der Unterschied in den letzteren ist ja vor allem schon durch die Riesenzellen zur Genüge gekennzeichnet. Es sei übrigens erwähnt, daß Löwenbach ein ähnlich gebautes gummöses „Lymphom“ beschrieben hat, welches nach den hier für die Nomenklatur niedergelegten Grundsätzen richtiger als gummöses Granulom zu bezeichnen wäre.

7. Lymphosarkom.

Das Lymphosarkom, dessen genauere Kenntnis wir in erster Linie Kundrat und Paltauf verdanken, steht in manchen Beziehungen dem Lymphom so nahe, daß deren beiderseitige Abgrenzung noch bis in die neuere Zeit Gegenstand der Erörterung bildet (Sternberg, Türk). Kundrat hat allerdings schon auf die wichtigsten Merkmale hingewiesen, so vor allem auf das schrankenlose Wachstum und darauf, daß das Gewebe des Lymphosarkoms nie dem normalen lymphoiden Gewebe gleicht, indem die typische Ausbildung durch unregelmäßige Anordnung des Gerüsts, schwächere oder mehr fibröse Ausbildung desselben, Reichtum und Größe der Zellen erheblich vom Typus abweicht. Nach der wechselnden Ausbildung des Zellreichtums sollte es zwei Formen geben, eine mehr medulläre und eine mehr fibröse, die aber durch Übergänge miteinander verbunden sein können.

Ihrem schrankenlosen Wachstum entsprechend brechen die Lymphosarkomatösen Massen in das Gewebe der Nachbarschaft ein, verwachsen mit demselben und bilden echte Metastasen, so daß sie also auch an Stellen erscheinen können, an denen sich normalerweise kein Lymphgewebe vorfindet. So wie die Lymphosarkomatose primär von den Lymphdrüsen oder Follikeln ausgeht, erfolgt auch ihre weitere Verbreitung zunächst innerhalb derselben und auf dem Lymphwege. Metastasen kommen gerade in jenen Organen vor, welche sonst von Karzinom- und Sarkometastasen weniger befallen werden; im ganzen sind aber auf dem Blutwege erfolgende Metastasen selten, was damit zusammenhängt, daß die Blutgefäße selten von Lymphosarkomgewebe durchbrochen werden.

Ähnlich wie beim Lymphom ist der Lieblingssitz und Ausgangspunkt vor allem in den Halslymphdrüsen zu suchen, ferner in den prävertebralen, mediastinalen und mesenterialen, seltener in den axillaren und inguinalen. Die gewöhnlich knolligen, anfangs gut abgegrenzten, dann aber diffus werdenden Tumoren sind in der Regel derb, gelegentlich aber auch mehr oder minder weich; am Durchschnitte grauweiß und wenig Saft gebend, lassen sie oft noch undeutlich ihre Zusammensetzung aus einzelnen Knoten erkennen oder sehen ganz homogen aus. Bemerkenswert ist die Neigung des Lymphosarkoms zu infiltrierendem Wachstum, welches zu einer förmlichen Einmauerung einzelner Organe, wie z. B. des Herzens, führen kann. Verhältnismäßig seltener werden von den lymphoiden Apparaten nur Milz und Knochenmark ergriffen. Auf die einzelnen Möglichkeiten des anatomischen Bildes, welche außerordentlich vielfältig sind, soll hier nicht weiter eingegangen werden; nur darauf sei noch hingewiesen, daß Ulzerationsprozesse dasselbe mannigfach verändern können.

Aus dem vorhergehenden ergibt sich schon zur Genüge, daß das Lymphosarkom vom Lymphom gewöhnlich durch die Art seines Wachstums unterschieden ist. Kundrat hat allerdings gegenüber den anderen primären Lymphdrüsentumoren, wie den leukämischen, als weiteren Unterschied darauf hingewiesen, daß es bei diesen nie zu einer auffallenden Abänderung der typischen Drüsenstruktur käme. Nach unseren gegenwärtigen neueren Kenntnissen müssen wir aber auch bei diesen Wucherungen Abweichungen vom normalen Drüsentypus erkennen, wodurch eben wieder die Abgrenzung beider Erkrankungsformen ein wenig erschwert worden ist. Dazu kommt noch, daß der Blutbefund, wenn auch anscheinend in der Regel negativ, gelegentlich (Türk) geradezu dem der lymphatischen Leukämie gleichen kann. Die einheitliche Betrachtung des klinischen und anatomischen Bildes jedoch sowie der Umstand, daß beim Lymphosarkom die höchsten Grade in der Abweichung vom normalen Lymphgewebstypus vorkommen und auch in den Formen der Lymphozyten diese Abweichungen sowohl am Kern als auch Protoplasma noch viel deutlicher ausgesprochen zu sein pflegen als beim Lymphom, wird die Diagnose im allgemeinen sichern, wenige Ausnahmen vielleicht abgerechnet, in welchen sich die Unterschiede verwischen. Allerdings hat Paltauf darauf hingewiesen, daß diese Zellen, welche sonst größer als Lymphozyten und mit hellerem, aber deutlich strukturiertem Kern und spärlichem ungranuliertem Protoplasma versehen sind, in seltenen Fällen nicht von den gewöhnlichen Lymphozyten zu unterscheiden seien; doch läßt der Genannte die Frage offen, ob es sich in diesen Fällen wirklich um Lymphosarkom und nicht etwa um Tuberkulose gehandelt habe. Die Kombination beider Zustände kommt jedenfalls vor, wobei die Veränderungen beider getrennt nebeneinander zur Beobachtung gelangen.

Sternberg hat darauf verwiesen, daß eine vom Lymphdrüsen- gewebe ausgehende Erkrankung vorkommt, welche mit der Kundrat-Paltauf'schen Lymphosarkomatose makroskopisch gewisse Ähnlichkeiten aufweist und auch ein schrankenloses, auf die Umgebung übergreifendes Wachstum zeigt, sich von diesem aber durch Zellform und Blutbefund unterscheidet. Erstere sei durch Elemente gegeben, welche vollkommen den großen einkernigen Leukozyten des Blutes gleichen, also jenen Zellen, für welche wir den Namen „leukozytoide Lymphozyten“ oben (S. 18) in Vorschlag gebracht haben. Letzterer sei dadurch gekennzeichnet, daß die Tumorzellen im Gegensatze zum Lymphosarkom in das Blut ausgeschwemmt werden. Wenn nun auch nach der vorhin erwähnten Beobachtung Türks dieser Gegensatz vielleicht eine gewisse Einschränkung erfahren muß, besteht doch die anatomische Tatsache des Unterschiedes im Zelltypus, und es fragt sich nur, ob der von Sternberg gewählte Name „Leukosarkom“ die richtige Vorstellung von dem betreffenden Pro-

zesse zu erwecken imstande ist. Da erhebt sich das gewichtige Bedenken, daß es sich bei demselben ja nicht um Leukozyten im engeren Sinne, also um granuliert Elemente handelt, sondern um solche lymphozytären Charakters. Es ist dies also die gleiche Erwägung, welche uns zur Einsetzung der Bezeichnung „leukozytoide Lymphozyten“ an Stelle von „große mononukleäre Leukozyten“ veranlaßt hat. Daher setzen wir folgerichtig auch hier die Bezeichnung „leukozytoides Lymphosarkom“ ein.

Diese Erkrankung ist übrigens, worauf Sternberg schon hingewiesen hat, mit einem Teile der als „Chlorom“ bezeichneten Fälle identisch. Von dieser Erkrankung ist gegenwärtig eine granulozytäre und eine lymphozytäre Form bekannt, so daß man ein myeloides und ein lymphoides Chlorom unterscheiden kann. Mit dem letzteren identifiziert Sternberg das vorerwähnte Krankheitsbild; doch steht der Benennung „lymphoides Chlorom“ schlechtweg der Umstand im Wege, daß die Grünfärbung kein unbedingtes Erfordernis ist, so daß es Chlorome ohne eine solche gäbe, was wieder eine nomenklatorische Ungereimtheit bedeuten müßte. Daher wird man besser an der von Riesel vorgeschlagenen Bezeichnung „Chlorolymphosarkom“ für die grün gefärbten Fälle statt „Chloroleukosarkomatose“ (Sternberg) festhalten, zumal schon Paltauf auf den Zusammenhang zwischen denselben und dem Lymphosarkom verwiesen hat und auch Sternberg diesen Zusammenhang zugesteht. Bezüglich des Sitzes und der Verteilung ist zu bemerken, daß das leukozytoide Lymphosarkom nach Sternberg vielfache Ähnlichkeit mit der lymphatischen Leukämie aufweist, während das Chlorolymphosarkom mit Vorliebe im Periost verschiedener Skeletteile, insbesondere der Gesichtsknochen, angetroffen wird. Die Grünfärbung des letzteren entstammt Einschlüssen in den Zellen in Gestalt feinsten, stark lichtbrechender, bisweilen grünlich gefärbter Kügelchen oder Tröpfchen, welche mikrochemisch Fettreaktion geben.

8. Metastatische und sonstige Tumoren.

Ist bei sämtlichen primären Tumoren des Lymphgewebes die Ätiologie seiner Erkrankung noch gänzlich unbekannt, so ist bei den metastatischen wenigstens sichergestellt, daß sie auf dem Wege der Lymphbahnen erfolgen. Zwar gibt es auch hier Geschwülste, welche in letzter Linie ihren Ausgang von Lymphdrüsen nehmen, wie kleinzellige Rundzellensarkome, Spindelzellensarkome, ferner Fibrosarkome, Alveolärsarkome und Angiosarkome. Im allgemeinen ist der Ausgangspunkt jedoch in der einer Lymphdrüse oder einer Gruppe von solchen zugehörigen Körperregion zu suchen. Insbesondere trifft dies für die verschiedenen Karzine zu, welche zunächst die Lymphbahnen ergreifen, in diesen weiter wuchern und, in den Lymphdrüsen angelangt, allmählich die Lympho-

zyten aus denselben völlig verdrängen können. Schließlich bildet sich aus dem Gewebe der Lymphdrüsen ein Bindegewebsstroma, welches die sich vergrößernden Krebszellennester einschließt (Ziegler). Eine charakteristische Beeinflussung des Blutbefundes ergibt sich natürlich aus solchen dem eigentlichen lymphatischen Gewebe gänzlich fremden Wucherungen nicht.

Im übrigen gelten für die hierhergehörigen Tumoren die gleichen pathologisch-anatomischen Eigenschaften und Beziehungen wie an den anderen Lokalisationsstellen derselben.

II. Milz.

I. Normaler Zustand.

Obzwar die Milz in ihren feineren histologischen Verhältnissen schon seit geraumer Zeit als im allgemeinen gut erkannt gelten konnte, blieben doch manche Einzelheiten bis vor wenigen Jahren gänzlich unbeachtet, und zwar gerade solche, welche am meisten geeignet sind, die Rolle aufzuklären, welche dieses Organ im Haushalte des Körpers zu spielen berufen ist.

Die gröberen anatomischen Verhältnisse der Milz können füglich als bekannt vorausgesetzt werden; erwähnt sei nur, als vom klinischen Standpunkte wichtig, daß sie normalerweise vom Rippenbogen derart gedeckt wird, daß sie der Palpation nicht zugänglich ist; tritt letzteres ein, dann handelt es sich entweder um eine vergrößerte oder um eine abnorm gelegene Milz. Ihr Gewebe besteht aus einem sehr blutreichen Parenchym, als welches man nach Analogie anderer Organe das ganze Gewebe nach Abzug der Kapsel, des gröberen Bindegewebes, also auch der Trabekel und der Gefäße zu bezeichnen hat, wie es dem Sprachgebrauche der Anatomen und Pathologen entspricht. Es ist nötig, dies hervorzuheben, weil immer wieder die irrige Meinung auftaucht, daß nur die sogenannte rote Pulpa das Milzparenchym sei, während die weiße Pulpa in Gestalt der Milzfollikel (Malpighischen Körperchen) und Lymphscheiden nicht einbezogen wird. Nach richtiger Einteilung bilden aber erst rote und weiße Pulpa zusammen das Milzparenchym.

Schon mit freiem Auge erkennt man im Parenchym die bindegewebigen Septen, Trabekel genannt, und die eingelagerten Milzfollikel durch ihre weißlichere Farbe. Unter dem Mikroskope unterscheidet sich die weiße Pulpa von der roten sowohl durch die Anordnung des lymphoiden Gewebes, als auch durch die Gefäßversorgung. Ihrer zelligen Zusammensetzung nach enthält die weiße Pulpa wesentlich jene Elemente, welche sich in der Rindensubstanz der Lymphknoten, beziehungsweise in deren

Follikeln befinden, was auch darin zum Ausdrucke kommt, daß sich in den Milzfollikeln Keimzentren nachweisen lassen. Die rote Pulpa dagegen kann man bis zu einem gewissen Grade der Marksubstanz der Lymphdrüsen gleichsetzen, da in ihr die größeren Zellformen, darunter auch leukozytoide Lymphozyten, im Vordergrunde stehen. Der Mangel der Lymphsinus scheint allerdings einen bedeutenden Unterschied zu bilden; doch sind, wie wir noch sehen werden, die reichlich vorhandenen und durch ihre Blutfüllung die rote Farbe dieses Parenchymteiles bedingenden Kapillaren den Lymphsinus als physiologisch gleichwertig an die Seite zu setzen.

Das eigentliche Verständnis der Milz wird hauptsächlich erst durch die Betrachtung ihres Gefäßsystems ermöglicht. Dieses hat seit jeher den Anatomen, beziehungsweise Histologen und Physiologen, manches Kopfzerbrechen verursacht; denn abgesehen davon, daß sich die Milzgefäße im Baue ihrer Wandungen sehr wesentlich von denen anderer Organe unterscheiden, lernte man sehr merkwürdige Sachen kennen, welche sie in einem eigentümlichen Lichte erscheinen lassen mußten. Fürs erste findet man immer in der Milz außerhalb der Blutgefäße frei in der Pulpa liegende rote Blutkörperchen in wechselnder Menge, die aus den Gefäßen dahin gelangt sein müssen, da eine Bildungsstätte für sie in der Milz nicht vorhanden ist. Weiters ist das Blut der Milzvenen immer bedeutend reicher an weißen Blutkörperchen, insbesondere an Lymphozyten, als das der Milzarterien. Das eine wie das andere spricht dafür, daß die Milzgefäße gegen ihre Umgebung nicht so vollständig abgeschlossen sind wie die übrigen Körpergefäße.

Man verfiel bald auf das Auskunftsmittel, die Milz mit gefärbten Massen künstlich zu injizieren; doch siehe da, diese zum Studium des Gefäßverlaufes sonst völlig ausreichende Methode drohte hier gänzlich im Stiche zu lassen; denn es bildeten sich trotz und infolge ihrer Anwendung zwei einander bekämpfende Ansichten heraus, von denen die eine den Standpunkt vertritt, die Milzgefäße seien nach dem gewöhnlichen Typus gebaut, indem die Arterien allmählich unter Vermittlung von Kapillaren in die Venen übergehen, während die andere zwischen beiden Gefäßabschnitten lakunäre, einer endothelialen Auskleidung entbehrende Räume annahm, welche als sogenannte intermediäre Blutbahnen die Stelle eines regelrechten Kapillarnetzes vertreten sollten. Da es aber immerhin einigen Untersuchern, so vor allem keinem geringeren als Billroth, von dem eine Reihe viel zitierter Arbeiten über die Milz stammt, gelang, an extravasatfrei injizierten Milzen den Nachweis zu erbringen, daß Arterien und Venen miteinander in direkter Verbindung stehen, durfte man diesem positiven Ergebnisse gegenüber die intermediären Blutbahnen als Kunstprodukte infolge mißlungener Injektionen ansehen. Nun blieb aber noch

immer die Frage ungelöst, auf welchem Wege die roten Blutkörperchen in die Pulpa und die weißen in die Venen kommen.

Die lange Reihe der verschiedenen Arbeiten, welche sich mit diesem Gegenstande befaßt haben, anzuführen, ist hier nicht der Platz; ein ausführliches Literaturverzeichnis findet sich in einer vor wenigen Jahren erschienenen Arbeit Weidenreichs, welcher einen Ausgleich zwischen den beiden gegnerischen Ansichten dadurch herbeizuführen versuchte, daß er neben den von mehreren Seiten unzweifelhaft beobachteten, tatsächlich vorhandenen direkten Übergängen von Arterien in Venen noch freie Anfänge und Endigungen derselben annahm. Zur selben Zeit habe auch ich mich mit der genannten Frage befaßt, und zwar ging ich hierbei von der Ansicht aus, daß unter Voraussetzung der geschlossenen Blutbahn sich an den Milzgefäßen Stellen finden lassen müßten, wo rote und weiße Blutkörperchen im Durchtritte durch die Gefäßwand, also Bilder von Diapedese, anzutreffen wären. Dieser Beweis gelang mir auch wirklich für beide Zellarten, während Weidenreich, der sein Augenmerk ebenfalls hierauf gerichtet hatte, nur den Durchtritt weißer Blutkörperchen festzustellen vermochte, den der roten jedoch nur als zwar wahrscheinlich, aber nicht von ihm beobachtet erklärte. Bevor nun auf diese höchst wichtigen Erscheinungen weiter eingegangen wird, soll ein kurzes Schema von der Verteilung der Milzgefäße und deren hervorstechendsten Eigentümlichkeiten entworfen werden.

Die Arterien der Milz sind sogenannte Endarterien, da sich zwischen den einzelnen Ästen derselben keine präkapillaren Anastomosen finden. Sie verlaufen zunächst in den Trabekeln; später verlassen sie dieselben und erhalten im weiteren Verlaufe durch Einlagerung von lymphoiden Zellen in die Adventitia eine sogenannte Lymphscheide, welche stellenweise, namentlich dort, wo die bekannten pinselförmigen Verzweigungen der Arterien stattfinden, zu den schon erwähnten Milzknötchen anschwellen. Innerhalb der Lymphscheiden und Milzknötchen, also der weißen Pulpa, besteht ein feines Netz arterieller Kapillaren, während außerhalb derselben sich weite, wie wir gleich sehen werden, venöse Kapillaren befinden, welche, nach ihrem Entdecker Billrothsche kavernöse Milzvenen genannt, auch als Milzsinus bezeichnet werden und einen ganz eigentümlichen Bau der Wandungen erkennen lassen. Ihre Endothelzellen sind nämlich lang und schmal, stäbchenförmig, mit stark vorspringenden Kernen. Sie wurden schon von dem großen Anatomen Henle in seinem Lehrbuche der Anatomie der Hauptsache nach richtig erkannt und abgebildet. An Zupfpräparaten der Milz bilden sie die bekannten sichelförmigen Elemente, welche die Erkennung dieses Organes sofort ermöglichen; ihr Vorhandensein daselbst ist eine Folge ihrer außerordentlich leicht zu bewerkstelligenden Isolation. An nicht ganz frisch

konservierten Milzen findet man sie im Schnitte ebenfalls sehr leicht innerhalb der Sinuslichtungen als von der Wand abgelöste Elemente. An Schnittpräparaten unterscheiden sie sich von den lymphozytären Zellen auch dadurch, daß ihr Kern ein bis drei in der Längsrichtung verlaufende, ziemlich breite und mehr oder weniger parallele doppelt konturierte Streifen aufweist, welche wie Chromatinfäden aussehen und von denen Weidenreich zeigen konnte, daß sie Einfaltungen der Kernmembran entsprechen.

Wie die Form, so ist auch die Anordnung der Sinusendothelien merkwürdig, indem sie nämlich, parallel zur Längsachse des Gefäßes gestellt, sich gegenseitig mit ihren Rändern, wie es scheint, nicht berühren. Außen werden sie von einem unmeßbar zarten, von v. Ebner zuerst beschriebenen elastischen strukturlosen Häutchen umgeben, über welches klammerartig ziemlich kräftige Fasern der Quere nach gelegt sind, so daß die Endothelzellen von ihnen wie die Dauben eines Faßes von den Reifen zusammengehalten werden. Diese Fasern, gleichfalls schon von Henle beschrieben, stehen nach ihrem mikrochemischen Verhalten in der Mitte zwischen Bindegewebe und elastischem Gewebe und sind in direkter Verbindung mit den bindegewebigen Stützfasern der Milz, dem sogenannten Retikulum. Dieses hat im allgemeinen einen ähnlichen zellig-faserigen Charakter wie das des Lymphgewebes überhaupt; einzelne der offenbar demselben angehörigen Kerne findet man den Sinus von außen anliegen. In der roten Pulpa findet man nun Arterien, welche, nachdem sie die Lymphscheide abgeworfen haben, eine kurze Strecke hindurch eine eigentümliche Verdickung ihrer Wand, die sogenannte Schweigger-Seidelsche Kapillärhülse tragen, deren Bedeutung wahrscheinlich in einer den Blutdruck regulierenden Wirkung zu suchen sein dürfte. Schließlich geht auch diese Hülse verloren und die nunmehr ganz dünnwandig gewordenen, nur mehr aus einer endothelialen Wand bestehenden arteriellen Kapillaren münden unter einem mehr oder minder spitzen Winkel in jene weiten, eigentümlich gebauten Blutsinus der Pulpa, die eigentlichen venösen Kapillaren, welche sich zu immer größer werdenden, schließlich wieder in den Trabekeln verlaufenden Venen sammeln. Die rote Pulpa ist aber nicht der einzige Ort, wo Verbindungen zwischen Arterien und Venen bestehen. Man findet solche auch an den Rändern der weißen Pulpa (ich); in dieser selbst ist aber nie eine venöse Kapillare zu sehen, womit eine neuerliche Übereinstimmung mit vielen Follikeln des sonstigen Lymphgewebes gegeben ist.

Aus dem soeben Mitgeteilten läßt sich schon entnehmen, daß die Wandungen der venösen Kapillaren, in welchen infolge ihrer Weite ein ungemein verlangsamter Blutstrom fließt, die denkbar günstigsten Bedingungen für den Durchtritt roter und weißer Blutkörperchen darbieten.

Gleicht doch ihre Wand einem Gitter, dessen Lücken nur von einem gänzlich widerstandsunfähigen Häutchen verschlossen sind. Diapedesen lassen sich aber auch in geringerer Menge an den arteriellen Kapillaren nachweisen. An genügend rasch nach dem Tode fixierten Milzen von Menschen und Tieren kann man diese Erscheinungen tatsächlich in so großer Zahl nachweisen, daß sowohl die Menge der in der Pulpa befindlichen roten Blutkörperchen als auch der Überschuß an weißen Blutkörperchen im venösen Blute der Milz daraus zur Genüge erklärt werden kann. Die Milz hat demnach ein überall von einer regelmäßigen Endothelschicht ausgekleidetes, daher nach anatomischer Ausdrucksweise geschlossenes Gefäßsystem; in physiologischem Sinne kann natürlich von einer derartigen Abgeschlossenheit nicht die Rede sein, wie ja alle Körpergefäße schon unter normalen Verhältnissen mehr minder durchlässig sind, so daß also die Milzgefäße zufolge ihres eigentümlichen anatomischen Baues nur einen besonders hohen Grad dieser Durchlässigkeit aufweisen, welcher in seinem Grade, wie ich nachweisen konnte, wahrscheinlich physiologischen Einflüssen unterliegt.

Stellen wir nun zusammen, was wir an Funktionsäußerungen der Milz bisher kennen, so ist das vor allem, wie in den Lymphdrüsen, eine Produktion von Lymphozyten, welche in das Kapillarsystem der Milz zufolge ihrer Eigenbewegung einwandern — es sei hier eingefügt, daß Lymphgefäße der Pulpa bisher noch von keinem Untersucher nachgewiesen sind —, weiters zeigt die Milz ähnlich wie die Lymphdrüsen die Fähigkeit, Fremdkörper in ihrem Innern zurückzuhalten. Diese Fremdkörper werden ihr allerdings nicht durch Lymphgefäße zugeführt, sondern durch die Blutgefäße, und bestehen nicht nur aus körperfremdem Material, sondern auch aus Blutkörperchen, welche vielleicht tot oder krank und daher dem Blute gegenüber in physiologischem Sinne gleichfalls als Fremdkörper anzusehen sind. Ich habe dieser Funktion der Milz besondere Aufmerksamkeit zugewendet und konnte nachweisen, daß die in die Pulpa ausgetretenen Elemente daselbst dauernd liegen bleiben, wofern sie nicht durch Leukozyten oder durch ihr eigenes Wachstum in die Gefäße zurückbefördert werden; keinesfalls aber erfolgt diese Zurückbeförderung durch den Blutstrom oder die Gerüstmuskulatur der Milz selbst. Insbesondere beim Menschen ist diese Muskulatur, welche in Kapsel und Trabekeln nachweisbar ist, so schwach entwickelt, daß ihr überhaupt keine hochgradige Wirkung auf den Inhalt des Milzparenchyms zugeschrieben werden kann.

Schon nach diesen Tatsachen hielt ich mich für berechtigt, die Milz für eine Lymphdrüse, und zwar für eine regionäre Lymphdrüse des Blutes, zu erklären. Als solche hat sie ähnlich den regionären Lymphdrüsen anderer Organe die Aufgabe, aus dem ihr zukommenden Wirkungsgebiete

Fremdkörper verschiedenster Art abzufangen und in ihrem Innern aufzuhalten, in welcher Arbeit sie von anderen Organen unterstützt wird und sogar ersetzt werden kann, und erfüllt ihre Aufgabe eben in der vorhin geschilderten Weise. Lymphdrüsen können infolge ihrer Tätigkeit entzündlich erkranken und hypertrophieren; das gleiche ist an der Milz der Fall. Ferner besteht zwischen der Milz und dem übrigen Lymphgewebe noch anscheinend die funktionelle Ähnlichkeit, daß sie ebenfalls gegen Mikroorganismen Schutzkräfte zu entwickeln vermag, wenngleich die von verschiedenen Seiten diesbezüglich unternommenen Untersuchungen noch kein einheitliches Ergebnis zutage gefördert haben. Jedenfalls beteiligt sie sich an der Tätigkeit der Lymphdrüsen nach dieser Richtung insoferne, als man in ihr Rekurrenspirillen, Typhus-, Milzbrandbazillen und andere Mikroben sowie deren Zerfallsprodukte nachweisen konnte, namentlich auch Protozoen, wie Malariaparasiten, Trypanosomen u. dgl. Endlich besteht noch eine Ähnlichkeit zwischen der Milz und den anderen lymphoiden Organen; das sind die gleichzeitigen Erkrankungen beider unter gleichartigen pathologischen Symptomen.

Eine nicht unwichtige Frage ist die, ob und inwiefern die Milz auch Eigenschaften zukommen, deren die Lymphdrüsen entbehren. Untersuchungen über gewisse gleichzeitige Erkrankungen von Milz und Leber haben es nicht unwahrscheinlich gemacht, daß erstere namentlich bei chronischer Hyperplasie imstande wäre, toxische Produkte zu liefern, welche auf die letztere einen schädlichen Einfluß zu üben vermögen. Es stehen aber diesbezüglich noch Untersuchungen aus, welche entscheiden könnten, ob es sich hier um spezifische Milzfunktionen handle oder ob die fraglichen Erscheinungen nicht nur eine unmittelbare Folge des Umstandes seien, daß die im Lymphgewebe der Milz entstehenden Stoffe mangels abführender Lymphgefäße desselben auf dem für diese wirksamen Blutwege eben zunächst in die Leber gelangen müssen. In einer Beziehung besteht allerdings ein gewisser Unterschied gegenüber dem Zellbestande der Lymphdrüsen; man sieht nämlich in der Milz verhältnismäßig mehr Erscheinungen der Phagozytose, welche sich namentlich innerhalb sogenannter Makrophagen abspielt und wesentlich rote Blutkörperchen betrifft. Diese Makrophagen, bekanntlich eine von Metschnikoff eingeführte Bezeichnung, sind zum Teile Elemente lymphozytärer Abkunft, teilweise entstammen sie aber auch dem Retikulum. Durch diese Tätigkeit scheint sich die Milz von der Mehrzahl der Lymphdrüsen ein wenig zu entfernen; wenn man aber die oben von ihr gegebene Definition als regionäre Lymphdrüse des Blutes bedenkt, so ist ohneweiters ersichtlich, daß diese blutzerstörende Tätigkeit eben nur Ausdruck ihres Wirkungsgebietes ist. Damit stimmt überein, daß ja auch in den Lymphdrüsen sich ähnliche Erscheinungen beobachten lassen, sobald denselben rote, dem Zerfalle

geweihte Blutkörperchen zugeführt werden; ja für die an anderer Stelle (siehe oben) besprochenen roten Lymphdrüsen bildet, wie wir sahen, ein derartiger Blutzerfall innerhalb ihres Gewebes und in ihren Sinus sogar die Regel. Man kann daher diese Lymphdrüsen auch als Ergänzungsorgane der Milz betrachten, wofern man daran festhält, daß sie keine spezifischen Organe darstellen, sondern daß eben jede Lymphdrüse die Möglichkeit besitzt, unter entsprechenden Umständen sich an der Blutzerstörung in mehr minder erheblichem Grade zu beteiligen.

Gerade dadurch, daß die Milz mit den Lymphdrüsen sich in der Bewältigung der ihr zugefallenen Rolle teilt, gibt sie eine weitere Übereinstimmung mit dem allgemeinen Charakter derselben zu erkennen, da bei diesen die Arbeitsteilung und der gegenseitige Ersatz ja eine Grundeigentümlichkeit bildet. Auch in ihren anderen Funktionen teilt die Milz ihre Tätigkeit mit dem übrigen hämatopoetischen Gewebe. Was insbesondere die Erzeugung der verschiedenen Blutzellenarten anlangt, findet beim Menschen im postembryonalen Leben wesentlich nur die von Lymphozyten statt; es unterliegt aber keinem Zweifel, daß man bei verschiedenen Tieren normalerweise in der Milz alle jene Elemente finden kann, welche sonst im Knochenmarke ihre eigentliche Heimstätte besitzen, wie z. B. Erythroblasten, Megakariozyten und Myelozyten. Der Befund der letzteren kann, wie verschiedene Untersuchungen namentlich der letzteren Zeit ergeben haben, schon unter geringfügigen entzündlichen Reizen sowohl in der Milz als auch in den Lymphdrüsen erhoben werden; der der Knochenmarksriesenzellen insbesondere aber bedeutet für den Menschen doch schon eine tiefere oder heftigere Störung im hämatopoetischen Apparate, worauf übrigens an späterer Stelle noch des genaueren eingegangen werden wird.

Man hat in früherer Zeit des öfteren versucht, der Milz bei der Verdauung eine besondere Rolle zuzuerkennen; desgleichen wurde auch versucht, zwischen diesem Organe und anderen, wie dem Pankreas, der Thymus usf., Wechselbeziehungen ausfindig zu machen, welche Versuche bei der gänzlichen Unkenntnis früherer Zeiten über die wahre Natur des Milzgewebes kaum wundernehmen dürfen. Gegenwärtig werden aber mit vollem Rechte alle diese unzutreffenden Ansichten über die Milzfunktion immer mehr und mehr fallen gelassen (siehe auch Prym). Wohl aber kann als sicher gelten, daß noch gewisse Funktionsäußerungen der Milz erst einer weiteren Aufklärung bedürfen. So führt z. B. Landau das gewöhnliche Freibleiben derselben von Karzinometastasen auf eine spezifische Funktion der Milzzellen zurück; interessant ist übrigens, daß es dem Genannten bei seinen Versuchen über diesen Gegenstand gelang, eine blutstillende Wirkung des Milzsaftes aufzufinden.

Daß der Milz übrigens keine Eigenschaft oder Funktion zukommt, welche für die Erhaltung des Lebens von ausschlaggebender Bedeutung wäre oder welche nicht von anderen Organen in ausreichender Weise ersetzt werden könnte, geht nicht nur aus jenen Versuchen hervor, welche in größerer Zahl bereits von verschiedenen Forschern unternommen worden sind, sondern noch viel mehr vielleicht aus der Tatsache, daß es Menschen mit angeborenem Mangel der Milz gibt, welche nichtsdestoweniger ein hohes Alter erreichen können. Die Versuche über Milzexstirpation insbesondere sind in diesem Bande des vorliegenden Werkes von Litten in seiner Monographie über die Milz in ausführlicher Weise erörtert, weshalb es genügen kann, wenn an dieser Stelle lediglich bemerkt wird, daß die seit dieser Monographie erschienenen experimentellen und auf Grund klinischer Erfahrungen veröffentlichten Arbeiten über dies Thema keine weitergehenden Aufschlüsse geboten haben. Erwähnenswert ist nur die Ansicht Monniers, daß die vorübergehende Steigerung der Leukozytenzahl im Blute lediglich eine Folge der Laparotomie sei und nicht mit der vollzogenen Milzexstirpation als solcher zusammenhänge. Aus der allmählichen Wiederherstellung des normalen Blutbefundes kann man jedenfalls folgern, daß auch in bezug auf die hämatopoetischen Funktionen die Milz keine nach irgend einer Richtung ausschlaggebende Rolle spielt. Die Bildung der Lymphozyten vollzieht sich in ihr eben in gleicher Weise wie im übrigen Lymphgewebe, welches in hinreichender Menge vorhanden ist, um den etwaigen Ausfall der Milz vollständig decken zu können; das gleiche gilt auch von der Blutzerstörung, wobei allerdings gelegentlich die Milz durch ihre reservoirähnliche Auffangwirkung (z. B. Vergiftungsversuche durch Toluilendiamin, siehe Joanovics) den Ablauf der Hämolyse beschleunigen kann. Für die Blutbildung aber im engeren Sinne, also für die Erzeugung roter Blutkörperchen, glauben wir ihr nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse im postembryonalen Leben beim Menschen überhaupt so gut wie jegliche Bedeutung absprechen zu können.

Dem vollständigen Mangel der Milz (siehe auch den Fall Sternbergs), welcher mangels aller Ausfallserscheinungen weniger als krankhafter Zustand, denn vielmehr als Varietät aufgefaßt werden kann, ist eine andere Varietät gewissermaßen entgegengesetzt, die in der abnormen Vermehrung der Milz, beziehungsweise in ihrer Zerteilung in mehrere Abschnitte besteht. Diese Erscheinung ist hinlänglich bekannt, wenn auch entwicklungsgeschichtlich noch nicht völlig aufgeklärt. Aus der neueren Literatur seien insbesondere angeführt die Fälle von Albrecht, Haberer und mir.

II. Pathologie.

Mit Rücksicht auf die schon mehrfach erwähnte Monographie Littens wird dieser Abschnitt ziemlich kurz gefaßt werden können und soll wesentlich nur von jenem Gesichtspunkte aus behandelt werden, welcher sich aus der Betrachtung der Milz als Lymphdrüse ergibt. Allerdings läßt sich dieser Gesichtspunkt nicht unbedingt für alle Erkrankungen der Milz durchführen, da gewisse unter diesen keine Analogie unter den Erkrankungen des Lymphgewebes finden, wie z. B. die primäre Splenomegalie. Freilich kennen wir die Ätiologie derartiger Zustände noch zu wenig, um mit Sicherheit beurteilen zu können, ob es sich hierbei wirklich um spezifische Erkrankungen des Milzgewebes oder vielleicht nur um besondere einseitige Lokalisationen der Krankheitsursachen in demselben handle. So ist die Malariamilz auch keine spezifische Milzerkrankung, sondern eben nur die Folge der Milzfunktion als regionäre Lymphdrüse des Blutes, wodurch es zur Überschwemmung ihres Gewebes mit den im Blute befindlichen Plasmodien kommt. Besteht also für manche jetzt noch als Primärerkrankungen der Milz betrachtete Zustände die Möglichkeit, daß sie eben aus der Lymphdrüsennatur dieses Organes zu erklären sein werden, so ist andererseits auch in Übereinstimmung mit dem an früherer Stelle Gesagten klar, daß die besonderen Folgen solcher Zustände für andere Organe oder das Blut aus den eigenartigen anatomischen Beziehungen des Milzgewebes zum Gefäßsysteme entstehen können, ohne daß daraus allein schon eine das Wesen betreffende Verschiedenheit zwischen Milz- und Lymphdrüsengewebe zu erschließen wäre.

Im besonderen betrachtet, geben die atrophischen Zustände der Milz gewöhnlich keine für die Pathologie des Organes belangreicheren Erkrankungsformen ab. Der gewöhnlichste Grund, die Altersatrophie, bietet im allgemeinen jene Bilder, welche sich überhaupt hierbei am lymphatischen Gewebe auszubilden pflegen, sobald dieselbe eine bedeutendere Höhe erlangt, also Schwund der Lymphzellen unter Verhärtung des Organes infolge der vermehrten Bindegewebswucherung. Äußerlich kennzeichnet dieser Zustand sich nebst der Verkleinerung der Milz auch durch ihre gerunzelte Oberfläche. Es ist aber auch hier daran festzuhalten, daß auf geeignete Reize die stets vorhandene Regenerationsfähigkeit des lymphatischen Gewebes alsbald in Erscheinung zu treten beginnt, so daß das Ausbleiben derselben, also die dauernd verkleinerte Milz, in differenzialdiagnostischer Richtung gelegentlich verwertet werden kann, wie bei gewissen Lebererkrankungen und Karzinomen. Ein anderer Grund zur Milzatrophy kann sich aus Lageanomalien derselben ergeben, wenn es beispielsweise bei bestehender Wandermilz zur Stieldrehung mit folgender Nekrose des ganzen Organes kommt (Christomanos); die Wandermilz

an und für sich ist allerdings auch mehr eine Varietät als eine Krankheit, muß aber klinisch als eine solche betrachtet werden, da sie heftige Beschwerden zu verursachen vermag. In eigenartiger Weise kann es ferner zur Milzatrophy dadurch kommen, daß eine zirrhatische Wucherung des Bindegewebes zu einem allmählichen Verschluß der Pfortader und starker Blutstauung in allen Milzgefäßen mit schließlicher Atrophie des adenoiden Gewebes führt, wie Heckenlauer beschreibt.

Der Milzinfarkt findet zwar keine Analogie im sonstigen Lymphgewebe, erklärt sich jedoch ungezwungen aus dem Bau der Milzgefäße (Endarterien!); es kommt ihm ebenso wie der Milznekrose durch Stieldrehung erst dann eine ernstere pathologische Bedeutung zu, wenn durch Infektionskeime eine Vereiterung eintritt, die in ungünstigen Fällen selbst zu allgemeiner Sepsis führen kann. Es zeigt sich eben hier wie in manchen anderen Erscheinungen, daß die Schutzwirkung der Milz in gleicher Weise wie die des übrigen lymphatischen Gewebes nur eine beschränkte ist, ja daß sogar gerade aus der Funktion dieses Gewebes sich allgemein schädliche Wirkungen ergeben können.

Eine bekannte regressive Entartungserscheinung der Milz ist die Amyloidose derselben, welche gewöhnlich eine stärker ausgebildete Teilerscheinung der gleichen Veränderung auch anderer Organe bildet. Wie in den Lymphdrüsen werden entweder die Follikel („Sagomilz“) oder auch das Zwischengewebe, die rothe Pulpa inbegriffen, von der Erkrankung befallen („Speckmilz“).

Etwas schwieriger als in den Lymphdrüsen ist in der Milz die Diagnose ihrer Mitbeteiligung an Entzündung und Infektion zu stellen, da das Symptom der Rötung naturgemäß wegfällt und die Schwellung auch bei gewissen Zirkulationsstörungen vorkommen kann, welche zweifellos ohne jede entzündungserregende Ursache verlaufen. Immerhin kann man aber doch in den meisten Fällen schon makroskopisch eine Unterscheidung zwischen diesen beiden Zuständen treffen, da die eigentümliche graurote Farbe und die Auflockerung des Gewebes bei der Milzentzündung sich von der mehr dunkel- bis schwarzroten Farbe und festeren Konsistenz des Stauungstumors deutlich abheben. Mikroskopisch ist der Unterschied gegeben durch den außerordentlichen Zellreichtum, namentlich an Elementen der Granulozytenreihe, bei wechselnder Blutfülle einerseits, durch die überaus starke Blutfüllung und hierdurch bedingte Ausweitung der Sinus ohne wesentliche Vermehrung der weißen Blutkörperchen andererseits. Dazu kommen noch im ersteren Falle, namentlich bei gewissen Entzündungen durch direkte Bakterien- und Giftfernwirkung mehr minder ausgedehnte Ernährungsstörungen bis zu Nekrotisierungen, im letzteren Falle durch die Stauung bedingte Zerreißen des Gewebes mit Blutungen in dasselbe, ja in extremen Fällen sogar Kapselzerreißen. Wie in den

Lymphdrüsen können auch in der Milz die entzündlichen Vorgänge, namentlich bei gleichzeitiger Abszedierung, auf die Umgebung übergreifen und die Folge hiervon ist in den einfacheren Fällen eine adhäsive Perisplenitis, in schwereren selbst tödliche Peritonitis, wenn es etwa zum Durchbruche eines Eiterherdes durch die Milzkapsel in die Bauchhöhle gekommen ist. Es kann aber auch, analog dem Lymphdrüsengewebe, zur Abkapselung und nachträglichen Verkalkung von Milzabszessen kommen.

Da in der Milz beständig ein innerhalb weiter Grenzen schwankender Zerfall roter Blutkörperchen vor sich geht, kann es nicht wundernehmen, daß man auch Pigment innerhalb derselben antreffen kann, ohne daß der Blutzerfall über das physiologische Maß hinaus gesteigert war; höhere Grade geben sich schon durch die mehr rostbraune Farbe des Gewebes zu erkennen (Hämosiderose). Auch Malariapigment kann in erheblichen Mengen in der Milz zur Ablagerung gelangen und findet sich dann in der rauchfarbenen Milz ebenso wie das Hämosiderin teils in den freien Pulpazellen, d. h. in lymphozytären Elementen, teils in den Bindegewebszellen des Retikulum und der Trabekel, beziehungsweise in den Gefäßwänden. Also auch hierin ist kein wesentlicher Unterschied gegenüber der Pigmentablagerung in Lymphdrüsen gegeben.

Die chronische entzündliche Milzschwellung führt schließlich unter allgemeiner Verdickung des Bindegewebes und gleichzeitigem Schwund der Lymphzellen zur Atrophie des Organes und kann von einer schwierigen Verdickung der Kapsel (siehe Ziegler) begleitet sein.

Von den beschriebenen Milztumoren abgesehen, gibt es solche, welche mit einer Lebererkrankung kombiniert vorkommen. Man hat unter diesen zweierlei Formen zu unterscheiden: erstens solche, bei denen die Lebererkrankung das Bild zu beherrschen scheint, und zweitens solche, bei welchen das Umgekehrte der Fall ist. Im ersteren Falle handelt es sich um alle jene Lebererkrankungen, bei welchen die Milz, vielleicht unter der Wirkung der gleichen, bis nun noch unbekanntem Ursache, welche jene hervorruft, eine Vergrößerung erfährt, welche weniger durch Stauung als vielmehr durch Hyperplasie (Östreich) bedingt ist und welche je nach der Zeitdauer der Erkrankung sowie nach der Art der schädigenden Ursache Verschiedenheiten aufweist. Neben Verschlüssen der Pfortader spielen daher Leberzirrhose und -syphilis, jede in ihrer Art, eine Rolle bei der Entstehung von derartigen Milztumoren; es ergeben sich daher weiters in differenzial-diagnostischer Hinsicht aus dem Verhalten der Milz manche Anhaltspunkte für die Beurteilung etwa vorliegender Lebererkrankungen, worauf hier jedoch nicht ausführlicher eingegangen werden soll.

Die zweite obengenannte Form der Vereinigung von Milztumor und Lebererkrankung findet ihre hauptsächlichste Vertretung in der zuerst

von Banti beschriebenen Erkrankung, bei welcher es im Anschlusse an eine primäre Splenomegalie zur Ausbildung einer Leberzirrhose kommt. Daß hier wirklich die Milzerkrankung den primären Zustand darstellt, scheint daraus hervorzugehen, daß in der Exstirpation dieses Organes ein wirksames Heilmittel für die Erkrankung gefunden werden konnte, während natürlich in jenen Fällen, in welchen die Lebererkrankung den primären Zustand bildet, eine derartige Therapie ganz wirkungslos bleiben muß. In histologischer Hinsicht ist ebenfalls insoferne ein Unterschied zwischen beiden in Rede stehenden Formen der Milzschwellung vorhanden, als es sich im ersteren Falle vornehmlich um die Zeichen einer chronischen Stauungsmilz handelt, welche, wie Östreich zeigen konnte, insoferne auch mit einer entzündlichen Reizung des Gewebes einherzugehen scheint, als es dabei zunächst zu einer Hyperplasie der Pulpa mit Übergang in Induration durch Bindegewebsvermehrung kommt, ferner auch zu Atrophie, und daß die Ursache für diese Erscheinungen darin gelegen sei, daß der Milz gewisse schädliche Substanzen durch die Arterien zugeführt würden. Im letzteren Falle hingegen handelt es sich in der Milz um eine namhafte Wucherung des Bindegewebes, welche Banti als Fibroadenie bezeichnete und die sich darin ausdrückt, daß das Retikulum, insbesondere in der Umgebung der Arterien, in eine auffallende Wucherung gerät, welche zu einer vollkommenen bindegewebigen Verödung der Follikel führen kann. Zugleich vergrößern sich die Venenendothelien derart, daß sie fast Drüsenausführungsgangsepithelien ähneln; ähnliche Zellen finden sich auch in dem die Venen umgebenden Retikulum. Der schließliche Ausgang ist eine mehr minder vollständige fibröse Umwandlung der ganzen Milzpulpa. In der Milzvene können Auflagerungen und Intimaverdickungen zustande kommen, welche an arteriosklerotische Prozesse erinnern. Die Vergrößerung des Organes kann die höchsten Maße erreichen, welche überhaupt zur Beobachtung gelangen.

Von einigen Forschern (Weichselbaum, Gaucher, Bovaird, Brill, Mandelbaum und Libman, Picou und Raymond, Collier) wurde eine besondere Form von primärer Splenomegalie beschrieben, bei welcher sich zahlreiche endotheliale Zellen in der Milz, ferner in Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark finden. Die Zahl der bisher beobachteten Fälle ist noch keine große (siehe Zusammenstellung bei Bovaird), die Auffassung im allgemeinen die eines Endothelioms, beziehungsweise einer Wucherung endothelialer Elemente.

Eine ebenfalls noch durchaus dunkle Erkrankung ist die eines mit Hyperglobulie vergesellschafteten Milztumors, wovon namentlich in den letzten Jahren einige Fälle veröffentlicht worden sind. Auch hier wird erst eine auf größeres Material gestützte Untersuchung Aufklärung zu bieten imstande sein.

Ist bei den letzterwähnten Zuständen ebenso wie deren Natur selbst auch ihr Zusammenhang mit der Lymphdrüsennatur der Milz noch vielfach ein durchaus unklarer, so bestehen andererseits wieder die weitestgehenden Übereinstimmungen zwischen diesem Organe und dem Verhalten der übrigen Lymphgewebsansammlungen des Körpers, sobald es sich um Erkrankungen handelt, welche in das Gebiet der Leukämien gehören. Was zunächst die lymphatische Leukämie anlangt, so ist das Bild, welches sie darbietet, ein wechselndes, wobei nach Virchow im allgemeinen zwei Stadien zu unterscheiden sind: ein weiches, zellenreicheres und ein härteres, mehr induratives, von welchen das erstere auch das zeitlich frühere darstellt. In diesem Stadium ist die Milz gewöhnlich blutreich und rot, während später hellere Farbtöne auftreten. Makroskopisch erkennt man bereits eine Hypertrophie der Follikel, welche, wie sich unter dem Mikroskop zeigt, von einer Verbreiterung der Pulpastränge begleitet sein kann; in anderen Fällen sind diese sogar in stärkerem Maße vergrößert als jene. Allmählich verwischen sich die sonst deutlichen Grenzen der Follikel, während gleichzeitig die bindegewebige Grundsubstanz in vermehrte Wucherung gerät, was schließlich zu einer fibrösen Entartung der Pulpa führen kann, so daß die eigentliche Milzstruktur mehr minder vollständig verwischt erscheint. Das wesentlichste am histologischen Befunde ist aber jedenfalls der Umstand, daß sich auch die zellige Zusammensetzung des Milzparenchyms merklich ändert. Vor allem fällt gewöhnlich der Reichtum desselben an eosinophilen Zellen auf; bei genauerer Beobachtung erkennt man weiters, daß diese nicht nur von polymorphkernigen Leukozyten beigestellt werden, sondern daß sich unter ihnen auch zweifellos Myelozyten finden. Diese Erscheinung bleibt aber nicht auf die Eosinophilen beschränkt, sondern betrifft auch die Neutrophilen, so daß man von einer myeloiden Umwandlung der Milz ebenso wie von einer solchen der Lymphdrüsen sprechen kann. Neben diesen Zellformen findet man noch alle anderen für das Blutbild der myeloiden Leukämie charakteristischen Zellformen in der Milz vertreten, so namentlich auch jene schon bei den Lymphdrüsen erwähnten einkernigen Formen mit ungranuliertem, basophilem Protoplasma, welche zweifellos als atypische Elemente anzusehen sind, die mit der normalen Blutzellenbildung nichts zu tun haben.

Bei der lymphatischen Leukämie, desgleichen bei deren sublymphämischer Form (siehe Kapitel Lymphom) sind die Veränderungen der Milz oft noch viel hochgradiger als bei der myeloiden. Abgesehen davon, daß der Milztumor bedeutendere makroskopische Veränderungen zeigen kann, z. B. anämische Infarkte, welche selbst die ganze Milz umfassen können, ist die atypische Veränderung der Lymphozyten ebenso wie in den Lymphdrüsen deshalb eine tiefergreifende Veränderung des Organes,

weil sie die eigentlichen Parenchymzellen desselben betrifft. Während demnach bei der myeloiden Leukämie der normale Zellbestand der Milz lediglich hyperplastisch und durch die myeloiden Elemente vermehrt ist, treten an Stelle desselben bei der lymphatischen Leukämie die atypischen Zellen, welche trotz ihrer großen Zahl ihn selbstverständlich doch nicht gleichwertig zu ersetzen vermögen. Zwar findet man immer wieder die Angabe, daß die Zellen des lymphatisch-leukämischen Milztumors typische Lymphozyten wären; dem muß aber ausdrücklich widersprochen werden, da es sich hier ebenso wie in dem übrigen lymphatischen Gewebe um atypische Elemente handelt, ein Umstand, auf welchen eigentlich als Erster Banti, dieser allerdings mit allem Nachdruck, hingewiesen hat. Dieses atypische Verhalten der betreffenden Lymphozyten ist ja eben mit ein Grund, welcher es als gerechtfertigt erscheinen läßt, die Tumoren von Lymphdrüsen und Milz als Lymphome anzusprechen. Etwa noch in der Milz vorkommende Myelozyten hängen offenbar damit zusammen, daß sich diese Zellen auch bei der lymphatischen Leukämie, wenn auch in bescheidener Menge, im Blute finden können und sohin in dieses Organ eingeschwemmt werden.

Natürlich kann es sich auch bei der Milz um die Notwendigkeit handeln, zwischen Lymphom in dem von uns umschriebenen Sinne (siehe S. 32) und Tuberkulose, beziehungsweise tuberkulösem Granulom, unterscheiden zu müssen. Makroskopisch ist das eigentümlich bunte Aussehen in letzterem Falle charakteristisch, welches durch verhältnismäßig große, weißliche, knotige Einlagerungen innerhalb des sonst roten Milzgewebes bedingt wird. Diese Knoten enthalten nach Sternberg in ihrem Zentrum einen unregelmäßig begrenzten, gelblichen, trockenen, wie käsigen Herd und sind oft in ihrer ganzen Ausdehnung so beschaffen. Infarkte kommen gleichfalls vor. Unter dem Mikroskop fallen zahlreiche nekrobiotische Herde auf, welche auch vollständig verkäst sein können und die entweder in das umliegende Gewebe übergehen oder von demselben durch eine Zone kernarmen, fibrösen Gewebes getrennt sind (Sternberg). Ferner finden sich in deren Umgebung häufig typische Langhanssche Riesenzellen. Außerdem trifft man in der Milz verstreut ziemlich zahlreiche Knötchen vom Bau der Epitheloidzellentuberkel sowie ferner jene schon bei den Lymphdrüsen beschriebenen, gleichfalls von Sternberg zuerst schärfer hervorgehobenen riesenzellenähnlichen Elemente, zwischen denen und den Langhansschen Riesenzellen keine Übergänge nachweisbar sind; der Genannte leitet sie von den endothelialen Elementen ab. Tuberkelbazillen lassen sich ebenfalls in derartigen Milzen nachweisen, zum Teile in Nestern, welche von den soeben erwähnten Zellen gebildet werden (Sternberg). Gelegentlich findet sich auch Amyloidose. Natürlich sind von diesen Fällen tuberkulöser Granulome jene Granulome

abzutrennen, für welche wir oben (siehe S. 31) den Fall von Grosz als Beispiel angeführt haben. In diesem Falle fanden sich in der Milz ähnliche Veränderungen wie in den Lymphdrüsen, welche zu einer fast vollständigen Verwischung der für das Milzgewebe charakteristischen Merkmale geführt hatten. Was jedoch bei allen den genannten Granulomformen der charakteristische Unterschied gegen die leukämische Lymphomatose bleibt, ist der schon bei den Lymphdrüsen erwähnte Umstand, daß die Formen der Lymphozyten keinerlei atypische Umwandlung erleiden.

Was die übrigen Geschwulstbildungen anlangt, welche in der Milz vorkommen, ein bekanntermaßen verhältnismäßig seltener Befund, walten bezüglich des anatomischen Baues ähnliche Merkmale vor wie im sonstigen Lymphgewebe. Der von Litten diesbezüglich gegebenen Darstellung finden wir nichts von Belang hinzuzufügen. Betreff des unklaren Krankheitsbildes der Anaemia splenica lassen sich derzeit noch keine besonderen Angaben machen (vgl. später Kapitel „Anämien“).





II.

KNOCHENMARK.





Einleitung.

Das Knochenmark ist zwar schon seit nahezu zwei Menschenaltern der Gegenstand vielfacher Bearbeitung von seiten der Anatomen und Pathologen und infolgedessen in seiner Lebenswichtigkeit allgemein erkannt; nichtsdestoweniger birgt es noch der Unklarheiten und der Streitfragen genug, welche einer befriedigenden Lösung harren. Der erste Schritt zu seiner genaueren Erkenntnis war vollzogen, als Neumann darauf hingewiesen hatte, daß wir in diesem Organe die Hauptbildungsstätte für die Blutbildung zu erblicken haben. Schon diese Grundkenntnis stieß bei manchen (Robin u. a.) auf Widerspruch, der allerdings in gleichem Maße schwinden mußte, als sich die gleichlautenden Befunde mehrten, die von den verschiedensten Autoren, allen voran von Bizzozero und seinen Schülern, gemeldet wurden. Die weitere Erforschung des Knochenmarkes machte aber erst dann wieder weitere Fortschritte, als durch die Einführung der farbenanalytischen Methoden in die histologische Untersuchungstechnik durch Ehrlich eine durchgreifende Sondernung aller zelligen Elemente des Markes ebenso wie der seines Erzeugnisses, der Blutkörperchen, ermöglicht worden war. Zwar wußte man bereits um die Markveränderungen bei Leukämie und perniziöser Anämie; die genaue Identifizierung der Blutzellen mit den entsprechenden Elementen der hämatopoetischen Organe wurde aber erst auf färberischem Wege durchführbar.

Hier sind wir jedoch schon an einem Punkte angelangt, der noch keineswegs in allen Beziehungen völlig gleichlautende Ansichten gezeitigt hat. Mit der Frage nach der Spezifität der verschiedenen Arten der weißen Blutkörperchen nicht minder, wie mit der nach der Abstammung roter und weißer von einer gemeinschaftlichen Mutterzelle ist eine nicht geringe Literatur verknüpft, ohne daß eine Einigung erzielt worden wäre. Von der Lösung derartiger Fragen hängt natürlich auch die Auffassung des Knochenmarkes und seiner Beziehungen zu gewissen pathologischen Zuständen in hervorragendem Grade ab. Es genügt, in dieser Hinsicht an den gegenwärtig noch in vollem Gange befindlichen Streit zu erinnern, der sich um die Frage dreht, ob sämtliche Leukämien myelogenen Ursprunges sind oder ob eine grundsätzliche Scheidung zwischen diesen und denen

lymphatischen Ursprunges vorzunehmen wäre. Gerade hierin macht sich immer wieder in einer der Klärung keineswegs förderlichen Weise da und dort das Bestreben geltend, vermittels dialektischer Behandlung des Stoffes und unter kritischer Verwertung der in der Literatur vorhandenen Befunde eine Lösung dort zu versuchen, wo nur auf dem Wege gründlicher anatomischer Arbeit im engsten Sinne des Wortes positive Leistungen von dauerndem Werte möglich sind. So schießen denn die verschiedensten „Systeme“ der Blutzellenabstammung, der lymphatischen Erkrankungen usw. fröhlich in die Höhe und es bleibt lediglich der Phantasie des jeweiligen Verfassers überlassen, ob sie in gedrängter Kürze oder in möglichster Weitschweifigkeit angelegt und ausgebaut werden. Rühmliche Ausnahmen sind allerdings zu verzeichnen, wie die, wenn auch einander zum Teile widersprechenden Systeme von Türk und von Sternberg, von denen dem des Ersteren reiches klinisches Material zugrunde gelegt ist, während das des Letzteren, von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten ausgehend, zum ersten Male dem Umstande Rechnung trägt, daß im Blute unter bestimmten Verhältnissen abnorme Zellformen auftreten können, die nicht zu Schlüssen über die normale Zellregeneration der hämatopoetischen Organe verwendet werden dürfen.

Die Regeneration der Knochenmarkselemente ist von allen Fragen der Hämatologie vielleicht die am dringendsten einer Lösung bedürftige. Mit dieser hängt innig jene Frage zusammen, welche die myeloide Umwandlung der anderen lymphatischen Organe, in erster Linie der Milz, zum Gegenstande hat. An dem Widerstreite der Meinungen, von denen die eine in dieser Erscheinung den alleinigen Ausdruck einer Ausschwemmung, wenn man will (Banti), eine Metastasenbildung erblicken will, während die andere eine Art Rückschlag in den Embryonalzustand zur Erklärung heranziehen zu müssen glaubt, ist nicht zum geringsten der Umstand schuld, daß die Methoden der histologischen Untersuchung des Knochenmarkes eigentlich bis in die jüngste Zeit unzulänglich genannt werden mußten, da mit Ausnahme der Deckglaspräparate auf keine Weise ein sicherer Aufschluß über die Granulationsverhältnisse der Zellen, insbesondere nicht an Schnitten zu gewinnen war. Der topographische Zusammenhang der einzelnen Zellen darf jedoch nicht gestört werden, wenn man über die Zusammengehörigkeit bestimmter Formen ins klare kommen will. Damit soll jedoch nicht gesagt sein, daß ein Nebeneinander in jedem einzelnen Falle auch schon Ausdruck eines ursächlichen Zusammenhanges sei, ebensowenig wie ein solcher aus rein äußerlichen Ähnlichkeiten gewisser Farbenreaktionen erschlossen werden darf. So selbstverständlich diese Bemerkungen auch erscheinen mögen, lehrt doch das Studium der einschlägigen Literatur, daß gegen ihre Richtigkeit viel zu oft gesündigt wurde.

Was insbesondere noch die soeben berührte Frage der Metastasenbildung betrifft, so sei gleich hier festgelegt, daß eine solche in hämatologischem Sinne eine proliferierende Ansiedelung pathologischer Elemente ist. Sind letztere Blutelemente und überdies durch die Fähigkeit der Emigration gekennzeichnet, so kann eine „Metastase“ zu einer diffusen Infiltration des befallenen Organes führen, während die das Gefäßlumen verstopfenden sonstigen verschleppten Tumorzellen zu knotiger Metastase führen. Es empfiehlt sich aber, wie dies schon S. 5 bemerkt wurde, die erstgenannten Metastasen, namentlich sofern sie in hämatopoetischen Organen zur Ausbildung gelangen, um jede Konfusion zu vermeiden, als „myeloide Kolonisation“ zu bezeichnen.

Mancher Meinungsunterschied mag auch darauf zurückzuführen sein, daß bisher in der ganzen medizinischen Literatur noch keine einzige zusammenfassende Darstellung unserer gegenwärtigen Kenntnisse über das Knochenmark vorhanden ist, welche es ermöglichte, sich in kurzer Zeit und ohne eingehendes Quellenstudium einen ausreichenden Überblick über Bau und Funktion dieses Organes unter normalen und pathologischen Verhältnissen zu verschaffen. So kommt es auch, daß schon längst beschriebene Tatsachen immer wieder neu entdeckt werden und es ist in dieser Hinsicht erfreulich, daß vor nicht allzulanger Zeit Mosse darauf hingewiesen hat, daß die Verdienste Ranviers um die Hämatologie viel zu wenig gewürdigt werden. Die Erkenntnis, daß das Knochenmark im System der hämatopoetischen Organe eine besondere Stellung einnimmt und durch keines derselben ersetzt werden kann (wie man annehmen müßte, wofern deren myeloide Umwandlung eine Folge hyperplastischer Wucherung daselbst erhalten gebliebener Reste embryonalen Zellmaterials wäre), vermag durch keinerlei Beweisführung so nachdrücklich gefördert zu werden als durch die Tatsache, daß unter der großen Zahl der einschlägigen Arbeiten keine einzige zu finden ist, in welcher ein dergartiger Ersatz erwiesen worden wäre. Es mag auf den gleichen Mangel einer Übersicht über die bisherigen Leistungen in der Knochenmarksforschung zurückzuführen sein, daß diese Erkenntnis noch nicht von allen Hämatologen in ihrer vollen Bedeutung gewürdigt wird.

Eine Angelegenheit, die einer Regelung dringend bedarf, ist die Festlegung einer einheitlichen Namensgebung für das makro- und mikroskopische Verhalten des Knochenmarksgewebes. Es geht nicht an, daß man für das erstere Bezeichnungen verwendet, welche mit letzterem in Widerspruch stehen, und so z. B. ein rotes Knochenmark ohne weiteres als „lymphoid“ umgewandelt bezeichnet, während die histologische Untersuchung ergibt, daß die Hauptmasse des Parenchyms von roten Blutkörperchen und deren Vorstufen gebildet wird. Ebenso unrichtig ist, worauf Ziegler hinweist, die Benennung „lymphoid“ im Sinne eines

Vergleiches mit den Lymphdrüsen, da diese normalerweise doch ein ganz anderes Aussehen zeigen; man solle vielmehr das rote Mark wegen seiner Ähnlichkeit mit der Milzpulpa als „splenoid“ bezeichnen. Aber auch gegen diesen Vergleich lassen sich Einwände erheben, weshalb es am geratensten ist, von allen vergleichenden Benennungen Abstand zu nehmen, wofern nicht eine tatsächliche Übereinstimmung des Knochenmarkzustandes mit den wesentlichsten Merkmalen des jeweiligen Vergleichsobjektes ausgedrückt werden soll. Man vergleiche im übrigen das Kapitel: „Nomenklatur“.

Sind wir über die anatomischen Veränderungen des Knochenmarkes bei dessen Erkrankungen wohl im großen und ganzen zur Zeit bereits hinlänglich unterrichtet, müssen wir doch die Frage nach deren Ätiologie leider noch für sehr wichtige unter ihnen unbeantwortet lassen. Ja, in gewissen Fällen war es noch bis vor kurzem strittig, ob nicht die als Folgeerscheinung aufzufassende Erkrankung des Blutes das Primäre wäre. Namentlich vonseiten Löwits wurde der Versuch gemacht, einen Parasiten, die Hämamöbe, hierfür anzuschuldigen; doch wurde dieser Befund bisher von keiner Seite einer zustimmenden Bestätigung teilhaftig. Der weiteren Zukunft muß es vorbehalten bleiben, auf diesem Forschungsgebiete bleibende Fortschritte zu zeitigen.

Ein noch wenig bearbeitetes Gebiet ist ferner die Physiologie des Knochenmarkes. Wohl kennt man die der Blutregeneration förderliche Wirkung größerer Blutentziehungen sowie manche Leukozytose erregende Versuche; desgleichen liegen bereits Angaben über die Wirkung von Röntgenstrahlen auf das Markgewebe vor sowie auch einige Versuche über dessen biologische Reaktionen. Eine in Ansehung der therapeutischen Verwertbarkeit durchgeführte systematische Arbeit jedoch, welche ihre Stütze in Beobachtungen am Krankenbette fände, ist noch von keiner Seite durchgeführt worden, obzwar gerade die Tatsache, daß das Knochenmark bei einer großen Anzahl pathologischer Körperzustände Veränderungen zeigt, zu derartigen Untersuchungen ermuntern sollte.

[Literatur: Banti²⁾, Bizzozero¹⁻⁷⁾, Ehrlich^{1, 2, 6)}, Mosse¹⁾, Robin¹⁻⁴⁾, Sternberg^{5, 10)}, Türk⁴⁾, Ziegler.]

Untersuchungstechnik.

Die Untersuchung des Knochenmarkes wird gegenwärtig noch viel zu sehr vernachlässigt und, wenn vorgenommen, meist in unzulänglicher Weise durchgeführt. Es genügt nicht, sich auf das Mark der spongiösen Knochen zu beschränken, da dieses in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle rot und dem normalen ähnlich befunden wird, während die eigentlichen Veränderungen sich äußerlich am deutlichsten im Marke der

langen Röhrenknochen ausprägen. Gerade dessen Untersuchung wird aber leider in vielen Fällen, in denen sie dringendst geboten wäre, aus „äußeren Gründen“ unterlassen. Es liegt eine gewisse Lückenhaftigkeit darin, daß der Zustand von in keiner Weise lebenswichtigem Gewebe, wie der Milz, genauestens untersucht und oft auch beschrieben wird, während eines der in jeder Beziehung wichtigsten Organe gänzlich vernachlässigt wird.

Es ist keineswegs nötig, die Untersuchung des Knochenmarkes in jedem Falle derart vorzunehmen, daß ein oder mehrere Röhrenknochen der Länge nach aufgesägt werden; es genügt vielmehr für die meisten Anlässe, an einem Querschnitt durch den oberen Teil des Femur sich davon zu überzeugen, ob eine tiefer greifende Veränderung vorliegt. Ist dies der Fall oder darf nach dem sonstigen allgemeinen pathologischen Befunde oder nach etwa *intra vitam* vorhanden gewesenen Anomalien des Blutbildes eine Veränderung des Knochenmarkes erwartet werden, dann sollte unbedingt wenigstens ein Femur oder eine Tibia zur Gänze untersucht werden.

Für die Zwecke der histologischen Untersuchung, deren Grundbegriffe als bekannt vorausgesetzt werden, ist eine auf die Erhaltung der Granulationen Bedacht nehmende Fixierung geboten. Von den zur Verfügung stehenden Mitteln ist wegen seiner einfachen Handhabung an erster Stelle das Orthsche Gemisch (10 Teile Müllersche Flüssigkeit + 1 Teil Formol) zu nennen. Man legt die Gewebstückchen am besten auf die Dauer einiger Tage in die mehrmals gewechselte oder auch im weiteren Verlaufe nur durch reine Müllersche Flüssigkeit ersetzte Mischung, die man an besonders lebensfrischem Materiale auch mit Vorteil zunächst bis 24 Stunden bei Bruttemperatur einwirken lassen kann. Es folgt dann gründliches Auswaschen in fließendem Wasser (mindestens 24 Stunden) und Härtung in rasch ansteigendem Alkohol. Die Stücke werden schließlich in Paraffin eingebettet.

Die Fixierung in Orths Gemisch hat den Vorteil, daß sie die Darstellung aller, auch der Mastzellengranulationen ermöglicht. Kann man auf deren Vollständigkeit verzichten oder ist eine besonders scharfe Darstellung des Bindegewebes erwünscht, kann man auch sublimathältige Flüssigkeiten anwenden, wie Pikrinsublimat oder namentlich die Zenkersche Flüssigkeit als solche oder besser in der von Helly angegebenen Modifikation, bei der die Essigsäure wegen ihrer die Deutlichkeit der Basophilie des Protoplasmas und die Granulationen schädigenden Wirkung durch Formol in gleichem Prozentverhältnis (5 : 100) ersetzt ist. Man läßt die Flüssigkeit (für lebensfrisches Material bei Bruttemperatur) höchstens 6 Stunden lang einwirken und ersetzt sie für größere Stücke durch das essigsäure- und formolfreie Gemisch für die weitere Dauer bis insgesamt 24 Stunden; Nachbehandlung wie nach der Zenkerschen Flüssigkeit. Auswässern der Schnitte

vor der Färbung 2 Stunden in fließendem und $\frac{1}{2}$ Stunde in destilliertem Wasser! Die Granula färben sich außerordentlich scharf.

Die Einbettung der Stücke erfolgt auch nach diesen Methoden zur Erzielung einer guten Schnittfähigkeit in Paraffin. Die Schnittdicke soll sich im allgemeinen zwischen 2 und $4\ \mu$ bewegen, da an dickeren Schnitten die Granulationen zu dicht gedrängt erscheinen. Eine Ausnahme von dieser Regel kann man bei entkalkten Objekten machen, die sich infolge ihrer Härte nicht dünn genug schneiden lassen und die sich wegen der Schädigung der Granulationen durch die Entkalkung ohnehin zu deren Studium weniger eignen. Selbstverständlich nimmt man die Entkalkung erst nach vorangegangener Fixierung vor.

Weit schwieriger als die Erzielung einer geeigneten Fixierung ist die Färbung der Granula, für welche sich wohl allgemeine Regeln geben lassen, die aber nur durch Übung und mehrfaches Probieren erlernt werden kann. Es kommen wesentlich in Betracht: Ehrlichs Triazid, polychromes Methylenblau, Methylgrün-Pyronin und Eosin-Methylenblaumischungen. Mit dem erstgenannten Farbstoff färbt man nach der Angabe Arnolds 1 Minute, spült kurz in Essigsäure 1:3000 ab, worauf Auswaschen, rasche Entwässerung in Alkohol, Aufhellung in Xylol oder Toluol und Einschluß in Damarlack folgt. Polychromes Methylenblau zur Darstellung der Mastzellengranulationen wird in der üblichen Weise mit folgender Differenzierung durch Unnas Glycerinäther oder Alkohol verwendet. Von Eosin-Methylenblaugemischen wendet man entweder die Giemsa'sche Lösung oder die nach Jenner, beziehungsweise May-Grünwald an (von Grübler in Leipzig oder Leitz in Berlin fertig zu beziehen). Für erstere hat Schridde eine geeignete Vorschrift gegeben, wonach man in einer frisch herzustellenden Lösung von je 2 Tropfen der Farblösung auf je $1\ \text{cm}^3$ destillierten Wassers 20 Minuten färbt und hierauf sehr sorgfältig in Wasser wäscht, mit Fließpapier abtrocknet und nun die Schnitte in wasserfreies Azeton (säurefrei!) überführt, worin sie sich nicht entfärben dürfen; es folgt nun Aufhellen und Einschluß. Die Färbung gelinge bei jeder Fixierung und läßt die roten Blutkörperchen grün, die neutrophilen Granulationen violettrot, die eosinophilen rot und die basophilen blau erscheinen. Die Jennersche, beziehungsweise May-Grünwald'sche Lösung verdünnt man zweckmäßig im Verhältnis von 1:2 mit warmem Wasser und färbt 24 Stunden; man kann aber auch in der unverdünnten Lösung 10 Minuten bis mehrere Stunden färben. Die weitere Behandlung verläuft entweder wie nach Triazid, in welchem Falle die roten Blutkörperchen rot werden, oder wie nach Giemsa's Lösung, in welchem Falle sie ebenfalls einen grünen Farbenton annehmen. Behandelt man nach der ersteren Variante, welche farbenkräftigere Bilder gibt, ist der richtige Grad der Differenzierung in absolutem Alkohol erreicht, wenn die Schnitte deutlich rotviolett geworden sind. Mosse färbt nach

Fixierung in Carnoyscher Flüssigkeit in der unverdünnten Lösung mit nachfolgender Differenzierung in absolutem Alkohol.

Die Färbung mit Triazid gibt die bekannten Nuancen der neutrophilen und eosinophilen Granulationen, stellt aber die basophilen nicht dar, weshalb sie ihre Ergänzung in der Anwendung der Eosin-Methylenblaugemische finden muß. Die übrigen Färbemethoden sind für das Knochenmark die gleichen wie für alle anderen Gewebe und richten sich nach dem jeweiligen Bedürfnisse. Selbstverständlich ist die Untersuchung an Deckglastrockenpräparaten nicht außer acht zu lassen und erfolgt in der üblichen Weise. Zur Herstellung von Ausstrichpräparaten empfiehlt sich ein von Ehrlich herrührendes, bisher nicht veröffentlichtes Verfahren, wonach man sich aus steifem Papier (Visitkarten u. dgl.) kleine vierseitige, $\frac{1}{2}$ — 1 cm breite Stückchen schneidet, die man in eine Pinzette faßt und mit der gegenüberliegenden Kante in das zu untersuchende Knochenmark taucht, worauf man mit dieser Kante leicht über ein in der anderen Hand gehaltenes Deckglas streicht. Präparate von Fettmark spült man vor der Färbung mit Toluol ab, um das sonst störende Fett zu entfernen, worauf sie abgetrocknet werden.

Will man lebende Knochenmarkszellen am vitalen Präparat beobachten, kann man nach Wolffs Angabe an einem Kaninchen einen Röhrenknochen unter Esmarchscher Blutleere anbohren und das Bohrloch nach der Gewebentnahme durch Paraffin verschließen.

[Literatur: Arnold⁶⁾, Helly¹⁾, Mosse⁴⁾, Schridde³⁾, Wolf³⁾.]

Normale Anatomie.

Die Beschaffung lebensfrischen Materiales zum Studium des Knochenmarkes ist zwar von nicht zu unterschätzendem Vorteile, sie bildet jedoch keine unbedingte Notwendigkeit, da dasselbe die Eigenschaft des gesamten lymphoiden Gewebes teilt, nur sehr langsam den postmortalen Veränderungen zu unterliegen. Als ein ausgezeichnetes Vergleichsobjekt ist das Kaninchen heranzuziehen, da die zellige Zusammensetzung seines Knochenmarkes eine weitgehende Ähnlichkeit mit der des Menschen besitzt. Hingegen ist die Verwertung von Befunden, welche an Material von Leukämien, perniziösen Anämien und dergleichen schwer geschädigten Knochenmarkes gewonnen wurden, zur Beurteilung der Verhältnisse im normalen Knochenmark ganz unzulässig. So selbstverständlich diese Bemerkung auch erscheinen mag, zeigt doch die Literatur, daß ihrer Richtigkeit viel zu wenig Rechnung getragen wird.

Makroskopisches Aussehen.

Das Aussehen des Knochenmarkes ist in den verschiedenen Anteilen des Skelettes ein verschiedenes, worauf schon Virchow ebenso wie auf das Andauernde dieses Umstandes hingewiesen hat. Von ihm stammt auch die Einteilung in rotes, gelbes und gelatinöses Mark. Diese Bezeichnungen sind von allen vorhandenen die geläufigsten, da sie weder der Einreihung auf Grund des histologischen Verhaltens etwas vorwegnehmen, noch die Möglichkeit enthalten, durch letzteres eine nachträgliche Berichtigung erfahren zu müssen. Im besonderen sei bemerkt, daß herdweise Einsprengungen einer Art in die andere vorkommen, sowie ferner, daß sie nur den allgemeinen Charakter wiedergeben, daß aber innerhalb ihrer Gültigkeit Spielarten vorhanden sind. Das Rot bewegt sich von dem Dunkelrot etwa einer Stauungsmilz einerseits bis zum hellen Rosarot, andererseits durch Graurot bis zu einem fast reinen Grau. Je reiner das Rot erscheint, desto weniger Fett und desto mehr Erythrozyten sind vorhanden; je mehr das Grau zum Vorschein kommt, desto mehr entspricht es im allgemeinen einem starken Zell- und Fettgehalt bei mäßigem Blutgehalt. Seine Konsistenz läßt sich am ehesten mit der von Gehirn und Rückenmark vergleichen, unterliegt aber gleichfalls Schwankungen. Es ist ein leicht zerreibliches Gewebe.

Nach dem zuerst von Neumann gegebenen „Verteilungsgesetz“ des Knochenmarkes ist dasselbe in den Schädelknochen, Wirbeln, Rippen und Brustbein, kurz in den spongiösen Knochen fast ausnahmslos rot. Von den Extremitäten haben sämtliche kleineren und größeren Röhrenknochen ausschließlich gelbes Fettmark, oder die Anwesenheit eines roten Markes beschränkt sich auf den obersten Teil (Epiphyse und anschließender Teil der Diaphyse) von Oberarm und Oberschenkel, während die untere Hälfte und die weiter peripher gelegenen Teile der Extremitäten gelbes Mark enthalten. Der Übergang von rotem in gelbes Mark ist ein allmählicher und ersteres reicht oft an der Oberfläche weiter nach abwärts als im Zentrum. Wir können dieser Angabe hinzufügen, daß sich bei genauer Betrachtung sowohl im gelben Mark kleine rote, als auch im roten kleine gelbe Inselchen eingesprengt finden. Diesem Verteilungsgesetze, nach welchem die Verfettung des Markes, das im frühesten Kindesalter immer rot ist, von der Peripherie zentralwärts fortschreitet, entspricht auch Ranviers Befund von Fettmark in den Schwanzwirbeln der Tiere.

Die Fetteinlagerung beginnt schon im Kindesalter; einzelne Fettzellen findet man auch bereits bei Neugeborenen, bei denen aber ein größerer Fettgehalt als pathologisch aufzufassen ist (Ziegler). Bei Kindern von 6 und 7 Jahren findet man schon in der oberen Diaphyse des Femurmarkes Fettzellen (Neumann).

Das gelatinöse Mark kommt normal unter zweierlei Bedingungen vor: entweder als Alters-, beziehungsweise Involutionerscheinung, oder als Entwicklungs-, beziehungsweise Regenerationserscheinung. Bei vielen Tieren bildet es einen regelmäßigen Befund (Kaninchen: Neumann, Vögel: Bizzozero und Torre, Denys). Das Extrem bildet derb fibröses Fasermark, z. B. Endphalangen des Menschen, Fische (Jackson).

Abgesehen vom Alter ist auch der Kräfte- und Ernährungszustand für das Aussehen und die Zusammensetzung des Markes von Belang.

Im allgemeinen ist das Vorkommen von Knochenmark an das von Knochensubstanz gebunden und bildet sich postembryonal überall da, wo sich solche findet, daher auch überall, wo Ossifikationen auftreten (Neumann), wie in den Kehlkopfknorpeln (dieselbst nach Chievitz zunächst zellreich, dann in Fettmark übergehend) usw. Eine Ausnahme machen die durch Gierke kürzlich bekanntgewordenen zwei Fälle, in denen sich vollständig ausgebildetes Markgewebe in der Nebenniere fand. Diese Fälle sind gegenwärtig einer Deutung noch schwer zugänglich und regen jedenfalls zur Suche nach ähnlichen Befunden an.

Auf dem Durchschnitt bietet das Mark je nach seiner Konsistenz eine mehr oder minder glatte Fläche dar, welche feucht oder auch fettig glänzt und etwa durchschnittenen stärkeren Gefäßen als rote Punkte erkennen läßt. Auch auf dem Durchschnitt ist die gegenseitige Durchdringung von rotem und gelbem Mark wahrnehmbar und drückt sich in einer entsprechend fleckigen Beschaffenheit aus.

Entnimmt man das Knochenmark aus dem Knochen, bewahrt es seine Form unter normalen Verhältnissen gut, was auf seinen Gehalt an Stützgewebe zurückzuführen ist. Dasselbe besteht nicht nur aus Bindegewebe, sondern enthält fast immer noch kleinste, oft nur mikroskopisch wahrnehmbare Knochenbälkchen, die jedoch für die histologische Untersuchung keine vorherige Entkalkung erfordern, da sie sich mit Hilfe eines Messerchens leicht aus dem eingebetteten und angeschnittenen Block entfernen lassen, ohne eine weitere Störung für die Schnittfähigkeit abzugeben.

[Literatur: Besançon und Labbé, Bizzozero und Torre³), Chievitz, Denys²), Geelmuyden, Gierke, Jackson, Jolly¹), Lengemann⁴), Neumann^{3, 15, 16}), Ranvier¹), Roger und Josué¹¹), Virchow^{1, 2}), Ziegler.]

Histologischer Aufbau.

Man hat im Knochenmark ebenso wie in anderen Organen eine Unterscheidung des Zwischengewebes und des eigentlichen Parenchyms vorzunehmen. Als letzteres ist alles das zu bezeichnen, was nach Abzug des Stütz- und Fettgewebes sowie der gröberen Gefäße und Nerven übrig bleibt.

Das Zwischengewebe.

Dieses ist sehr zart, im roten Mark weniger reichlich als im gelben und hier wieder weniger reichlich als im gelatinösen ausgebildet. Es besteht aus Spindel- und Sternzellen, die miteinander durch feine Ausläufer anastomosieren und unter die Bindegewebszellen einzureihen sind (Jackson). Sie haben aber nichts mit den eigentlichen Parenchymzellen des Markes in bezug auf ihre Entstehung zu tun, wenngleich v. d. Stricht und Marwedel eine Ableitung derselben von weißen Blutkörperchen und Riesenzellen versuchten, die aber nach Jackson nichts mit dem Grundgewebe zu tun haben. Im allgemeinen steht das Stützgewebe dem embryonalen Bindegewebe am nächsten. Es bildet auch eine Hülle um das Knochenmark, welche gleichzeitig als inneres Periost, „Endosteum“ nach Brinckerhoff und Tyzzer, fungiert und somit eine zarte trennende Lage zwischen dem Knochen und dem Marke bildet. Diese Lage, beim Kaninchen stärker ausgebildet, ist beim Menschen so zart und kernarm, daß Roger und Josué sie als zarte Fibrinschicht bezeichnen. Gröberes Bindegewebe findet sich nur in Begleitung der stärkeren Gefäße, namentlich als Adventitia der Arterien. Das Knochenmarksbindegewebe ist durch seine chemische Reaktion gekennzeichnet, indem es auf Muzinprüfung positiv reagiert (Hoyer und Strovinsky, Rustizky, Feigel, Dobrowolsky, Kolatschewsky).

Von sonstigen Fasern im Knochenmark sind noch durch Versilberung nach Oppels Methode darstellbare zu erwähnen, welche nach Enderlen von zweierlei Art sind, indem von ziemlich groben, geschlängelten, etwas unregelmäßig eingestreuten feinere ausstrahlen. Diese sind manchmal zu feinen Sternbildern angeordnet, welche unter einander durch zarte Netze in Zusammenhang stehen. Bei Erwachsenen sind die groben Faserzüge etwas reichlicher und laufen oft parallel. Die feinen Fasern werden durch Fettzellen auseinander gedrängt. Diese Fasern sollen nicht mit dem Retikulum identisch sein. Nach Jackson besteht zwischen dem Knochenmark und den sonstigen lymphoiden Organen im Bau des Retikulums und den aus dessen Zellen sich entwickelnden Fasern viel Übereinstimmung. Elastische Fasern kommen nur in geringer Menge im Anschlusse an die Arterienwandungen vor (Brinckerhoff und Tyzzer).

Nach seiner Architektur betrachtet, stellt sich das Stützgewebe im Knochenmark als retikuläres Gewebe dar, das, den Raum zwischen den Fettzellen ausfüllend, in seinen Maschen in wechselnder Zahl die Parenchymzellen beherbergt. Mit den Fettzellen steht es insofern in einem innigen Zusammenhang, als seine Elemente sich nicht nur jenen dicht anschmiegen (Arnold, Geelmuyden), sondern indem das Fett geradezu in die sternförmigen Bindegewebszellen eingelagert ist (Hoyer und Stro-

vinsky, Geelmuyden, Bizzozero). Hingegen kann die von Geelmuyden als Möglichkeit ins Auge gefaßte Einlagerung des Fettes in die Markzellen als ausgeschlossen betrachtet werden (Jackson). Der Reichtum des Knochenmarkes an Fett ist übrigens von Roger und Josué durch chemische Analyse genauer festgestellt worden.

Sobald das Fett aus den Zellen zu schwinden beginnt, kommt ihre Bindegewebs- und Sternzellennatur wieder deutlich zum Vorschein. Ist der Fettschwund ein hochgradiger, ohne daß andere Elemente ersetzend an seine Stelle treten, so kommt es zur Ausbildung des gelatinösen Markes. Dieses zeigt eine homogen-streifige Masse zwischen den Zellen der Interzellularsubstanz (Denys), welche von Bizzozero als schleimig umgewandelt bezeichnet wurde. In diesem Gewebe treten die Gefäß- und Kapillarwände gut kenntlich hervor und man sieht die Ausläufer der bindegewebigen Fettzellen mit einander amastomosieren und sich an die Gefäßwände ansetzen. Die zarte Beschaffenheit der Zellfortsätze mit dem Mangel eingelagerter zelliger Elemente und der serös-schleimigen Durchtränkung bedingen das makroskopisch durchscheinende Aussehen des Gallertmarkes. Bindegewebiges Mark mit wenig oder gar keinen Zellen findet man auch gewöhnlich in den kleinen Markkanälchen des spongiösen Knochens und in der Nähe des äußeren Periostes (Ziegler). Bei Fischen kommt derartiges mit Fett durchsetztes Fasermark vor (Jackson).

Das menschliche Knochenmark läßt in der Gesamtheit seines histologischen Aufbaues keine irgendwie geartete Regelmäßigkeit erkennen, wodurch es sich von dem sonst so ähnlichen des Kaninchens merklich unterscheidet, da dieses drei Zonen aufweist (Roger und Josué): eine innere um die Arterie, eine äußere Rindenzone aus engem Fasernetz mit eingelagerten Zellen und wenig Fett und einer mittleren, normalerweise fettreichen und zellarmen Zone. Dieselben Autoren erkennen dem menschlichen Marke einen gewissermaßen läppchenartigen Bau mit größeren Gefäßen als Zentrum dieser Läppchen zu; doch ist zu bemerken, daß dieser Bau durchaus nichts Regelmäßiges bietet, da man im Fettmarke ebenfalls Gefäße von gleicher Größe wie derer im zellreichen Marke findet. Bemerkenswert ist eine Angabe von Luschka, daß um das Fettmark eine periphere zellige Schicht vorhanden sei, da sie in der oben erwähnten Angabe Neumanns über das weitere Herabreichen des roten Markes an der Peripherie gegenüber dem Zentrum ihren makroskopischen Ausdruck findet. Doch herrscht auch hierin keine Regelmäßigkeit.

Von sonstigen Gewebsbestandteilen findet man im Knochenmark noch markhaltige und marklose Nervenfasern (Gros, Variot und Remy, Brinckerhoff und Tyzzer, Roger und Josué), deren Darstellung im Verlaufe der Gefäße den Erstgenannten durch Goldchlorid gelungen ist, die man aber auch an jedem anders gefärbten Präparate leicht erkennen

kann. Sie liegen gewöhnlich als einzelne Stämmchen oder Bündel von solchen neben größeren Arterien. Müller erwähnt vasomotorische Nerven und läßt den Bestand sekretorischer ungewiß.

[Literatur: Arnold ⁶⁾, Bizzozero ^{2, 6)}, Brinckerhoff und Tyzzer, Denys ²⁾, Dobrowolsky, Enderlen ¹⁾, Feigel, Gros, Hoyer ¹⁾, Hoyer und Strovinsky, Jackson, Kolatschewsky, Luschka, Marwedel, Müller F. ⁴⁾, Neumann ³⁾, Retzius, Roger und Josué ¹¹⁾, Rustizky ³⁾, v. d. Stricht ⁵⁾, Variot und Remy, Ziegler.]

Gefäßversorgung.

Das Knochenmark erhält seine Gefäße durch die die Foramina nutritia auf ihrem Verlaufe durchsetzenden Knochenarterien; an gleicher Stelle treten die Venen aus. In den langen Röhrenknochen sieht man den Eintritt eines größeren und mehrerer kleinerer Gefäße mit freiem Auge; unter dem Mikroskop bemerkt man im entkalkten spongiösen Knochen allenthalben kleine Gefäßchen, welche, durch das Endost hindurchtretend, mit den Gefäßen der Knochenkanäle in Verbindung stehen (Brinckerhoff und Tyzzer).

Die in das Knochenmark eingetretene Arterie teilt sich sogleich in parallel zur Längsachse verlaufende Äste, die sich sekundär in feine, gegen die Peripherie hinziehende Zweige teilen. Schon nach kurzem Verlaufe ist die ursprünglich sehr starke Wand dünn geworden und geht schließlich unter Verlust sämtlicher Schichten mit Ausnahme des Endotels in kurze Endästchen über, welche ihrerseits wieder sich ziemlich plötzlich (Neumann) trichterförmig in die viel weiteren venösen Kapillaren öffnen. Diese bilden ein sinuöses Netz, aus welchem sich die Venen sammeln. Die Hauptsinus verlaufen bereits in der Nähe der Arterien, beim Kaninchen dieselben größtenteils umgebend (Brinckerhoff und Tyzzer, Roger und Josué) und sind von ovaler oder rundlicher Form. Ihr Anschluß an die Arterien erstreckt sich nur auf deren Anfangsstück.

Die Frage, ob das Blut im Knochenmark innerhalb allseitig von Endothel ausgekleideter Gefäße fließt oder seinen Weg auch teilweise zwischen den Parenchymzellen hindurch nimmt, also durch endothellose, sogenannte wandungslose Räume, bildete für das Knochenmark schon öfters ähnlich wie für die Milz und gewisse Lymphdrüsen (s. Kap. Rote Lymphdrüsen) den Gegenstand der Erörterung. Die letztere Ansicht vertraten in erster Linie Hoyer und Rindfleisch, denen sich in der Folgezeit Hoyer und Strovinsky, Flemming, Kollmann, Müller, Lengemann, Lubarsch, Brinckerhoff und Tyzzer, Roger und Josué u. a. m. angeschlossen, während die gegenteilige Ansicht von Neumann, Freiberg, Rustizky, Bizzozero, Fenger, Denys und Robin vertreten wurde. Das stärkste Beweismittel, das von dieser Seite gegen die offene Blutbahn vorgebracht wurde, ist der Hinweis auf die Injizierbarkeit der Knochen-

marksgefäße. Tatsächlich gelingt es sehr leicht, sich an einem Kaninchen von der Richtigkeit dieser Angabe zu überzeugen. Man sucht zu diesem Zwecke die Schenkelarterie unterhalb des Lig. inguinale auf, isoliert sie von der Vene und injiziert Berlinerblau-Gelatine unter kräftigem Drucke zunächst bei ungehindertem Venenabflusse, bis die Masse in derselben zu erscheinen beginnt. Man klemmt nun die Vene ab und injiziert so lange weiter, bis die Extremität vollständig blau geworden ist. Nun folgt die Entnahme des Knochenmarkes aus der Tibia unter tunlichster Vorsicht, wobei die Masse nur aus den größeren Venen abfließt, während die Kapillaren gefüllt bleiben. Schon bei schwacher Vergrößerung überzeugt man sich durch den Anblick der Regelmäßigkeit der injizierten Gefäße von der alleinigen Möglichkeit, daß man es mit dauernd vorgebildeten Blutbahnen zu tun hat. Die Anwendung einer starken Vergrößerung läßt denn auch ausnahmslos an allen injizierten Räumen eine deutliche Endotelauskleidung erkennen, welche in den sinusartigen venösen Kapillaren aus platten Zellen besteht; an geeigneten Tangentialschnitten erkennt man eine polygonale Gestalt dieser Endothelien, deren Darstellung Rustizky durch Versilberung gelungen ist (siehe hiezu auch Kapitel „Knochenmarkausschwemmung“).

Weniger gut sind die Beweisgründe der Anhänger der endothellosen Blutbahnen gegründet. So sagen Roger und Josué selbst, es sei nicht sicher, ob die Sinus mit den Räumen zwischen den Fibrillen kommunizieren. Allerdings will Löwit feinste Endothelgänge in Milz und Knochenmark in ähnlicher Weise in Beziehung zu den Blutgefäßen setzen, wie dies in den Lymphdrüsen bezüglich der Lymphgefäße der Fall sei. Das setzt voraus, daß das Blutgefäßendothel ein Abkömmling des Retikulum sei oder wenigstens unmittelbar in dasselbe übergehe. Für beides mangelt aber bisher noch jeglicher Beweis. Man findet wohl immer im Knochenmark auch unter normalen Verhältnissen im Gewebe vereinzelte freie rote Blutkörperchen; deren Anwesenheit läßt sich aber vollkommen ungezwungen daraus erklären, daß die Endothelauskleidung wohl die zarteste ist, die sich unter allen Organen findet, und daher den Durchtritt einzelner Blutkörperchen gestattet. Man findet jedoch normalerweise nirgends Ansammlungen mehrerer derartiger Blutkörperchen ohne Umgebung eines Endothels. Ferner hat man darauf Rücksicht zu nehmen, daß es selbst bei größter Vorsicht kaum gelingt, das Knochenmark ganz unversehrt dem Knochen zu entnehmen, und wenn Lengemann diese Tatsache hervorhebt, gibt er selbst einen wesentlichen Einwand gegen die auch von ihm behauptete Endothellosigkeit der feineren Knochenmarksblutbahnen frei. Noch wichtiger ist die später zu berührende Tatsache, daß die Blutbildung nur innerhalb des Kapillarsystems vor sich geht.

Das normale Verhalten der Markgefäße muß sich natürlich nicht mit dem unter abnormen Verhältnissen decken, wovon später mehr. Das

geschilderte Verhalten ist übrigens ein allgemeines und gleichmäßiges, was mit Rücksicht darauf bemerkt sei, daß Brinckerhoff und Tyzzer die offene Blutbahn als neben der geschlossenen vorhanden anzunehmen scheinen, während Muir und v. d. Stricht letztere wohl für die Vögel, aber nicht für den Menschen zugeben wollen.

Für die richtige Beurteilung der Zirkulationsverhältnisse im Knochenmark ist die verschiedene Weite des Arterien- und Venensystems von Wichtigkeit (Bizzozero, Müller u. a.), da hiedurch in letzterem eine wesentliche Verlangsamung des Blutstromes stattfinden muß. Gleicherweise muß auch der Druck bedeutend absinken, was die Verschiedenheit der Wandungsstärke beider Gefäßgebiete erklärt. Die Weite der Venensinus ist ebenso wie die Reichlichkeit ihres Netzes für das Zustandekommen von Resorptionen aus dem Knochenmarksgewebe (z. B. Fettembolie) von Belang (Robin, Busch). Es ist auch der Hauptzweck der Markgefäße, gewissermaßen als Ausführungsgänge desselben zu fungieren. In Verfolgung dieses Gedankens nannte Bizzozero das Knochenmark ein endovaskuläres Organ, während Brinckerhoff und Tyzzer es als Anhang des Gefäßsystems bezeichneten. Auch Benda erblickt in den kleinen Venen „Sekretionsbahnen“ (vergleiche auch Löwit).

Die innigen Beziehungen des Markes zum Gefäßsystem lassen ebenso wie in der Milz die Anlage eigener Lymphgefäße überflüssig erscheinen, womit ihr anscheinend vollständiges Fehlen in Einklang steht (Robin, Roger und Josué, Brinckerhoff und Tyzzer).

[Literatur: Benda¹⁾, Bizzozero²⁾, Bizzozero und Torre³⁾, Brinckerhoff und Tyzzer, Busch¹⁾, Denys²⁾, Fenger, Flemming¹⁾, Freiberg, Guiteras, Hoyer¹⁾, Hoyer und Strovinsky, Lengemann²⁻⁴⁾, Löwit⁵⁾, Kollmann, Lubarsch³⁾, Müller F.⁴⁾, Muir²⁾, Neumann^{3,4,6)}, Rindfleisch¹⁾, Robin^{3,4)}, Roger und Josué¹¹⁾, Rustizky³⁾, v. d. Stricht^{4,5)}, Walz²⁾.]

Parenchymzellen.

Die das eigentliche Parenchym bildenden Zellen finden sich in zweierlei Anordnung im Knochenmark untergebracht, indem ein Teil sich als Zellanhäufungen in den Knotenpunkten der Retikulumlücken ansiedelt (Roger und Josué), soweit es sich um Fettmark handelt, beziehungsweise im fettlosen Mark mehr oder minder gleichmäßig über das ganze Retikulum verteilt ist, während ein anderer Teil seinen Platz innerhalb der Blutkapillaren findet. Noch nach einem anderen Gesichtspunkt läßt sich eine Einteilung der genannten Zellen vornehmen, nämlich darnach, ob sie spezifische Markelemente sind oder nur in dasselbe eingestreute, aber auch anderwärts und dort in bedeutend größerer Menge vorkommende. Die Entscheidung, in welche Gruppe eine Zellart einzureihen ist, wird davon abhängig sein, an welchem Orte eben ihre Hauptmasse am regel-

mäßigsten und zahlreichsten gebildet wird. Nach diesem zweifellos wichtigeren Gesichtspunkt unterscheiden wir folgende:

Spezifische Knochenmarkselemente:

1. Rote Blutkörperchen und deren Vorstufen.
2. Leukozyten und deren Vorstufen, und zwar:
 - a) α -, beziehungsweise eosinophil s. azidophil, grobgranulierte Zellen;
 - b) ϵ -, beziehungsweise neutrophil s. feingranulierte Zellen beim Menschen, oder β -, beziehungsweise amphophil granulierte Zellen an ihrer Stelle bei Tieren;
 - c) γ -, beziehungsweise basophil granulierte s. Mastzellen.
3. Riesenzellen s. Megakariozyten.

Hiezu gesellen sich nun noch folgende:

Nicht spezifische Knochenmarkselemente:

1. Kleine Lymphozyten;
2. Große Lymphozyten;
3. Leukozytoide Lymphozyten s. große mononukleäre Leukozyten;
4. Plasmazellen (Türksche Reizungsformen);
5. Blutkörperchen- und pigmenthaltige Zellen, zum Teil identisch mit 3., zum Teil endotheliale und retikuläre Elemente;
6. Osteoblasten und Osteoklasten s. Myeloplaxen, bloß äußerlich mit dem Knochenmark topographisch vergesellschaftet.

Diese Einteilung bedarf nun einiger Erklärung. Was zunächst die granulierten Zellen („Granulozyten“ nach Pappenheim) betrifft, stammt ihre Einteilung bekanntlich von Ehrlich, welcher insbesondere der zweiten, feingranulierten Form derselben den Namen „Spezialgranula“-führende Zellen verlieh, da sie im gegensätzlichen Verhalten zu beiden anderen Formen ein für die verschiedenen Tierarten wechselndes und charakteristisches Aussehen darbieten (Ehrlich und Lazarus). Die namentlich in englischen Arbeiten vielfach wiederkehrende Einteilung in granuliert Zellen, Lymphozyten und hyaline Zellen (siehe Muir u. a.) erweist sich mit Rücksicht darauf, daß die letztgenannte Art zu wenig scharf abgegrenzt ist, als minder zweckmäßig. Daß ferner die unter verschiedenen Namen gehenden hypothetischen Stammformen der weißen Blutkörperchen oder dieser und der roten zusammen in obiger Einteilung keinen Platz gefunden haben, entspricht dem Umstande, daß sie, wie weiter unten ausgeführt werden wird, einer strengen Kritik nicht standhalten können. Die endliche Nennung der Osteoblasten und -klasten an der ihnen zugewiesenen Stelle ist erfolgt, weil sie, ohne dem Stützgewebe zugerechnet werden zu können, doch wegen ihres topographischen Zusammenhanges mit dem Knochen-

marksparenchym von demselben nicht gut getrennt werden können, wenngleich sie mit dessen eigentlicher Funktion als der eines hämatopoetischen Organes nichts zu tun haben. Die „Übergangsformen“ fehlen, da sie (Helly) keine selbständige Type sind, sondern jeweilig unter eine der anderen einzureihen sind.

Betrachten wir nun die einzelnen Zellformen im besonderen.

[Literatur: Ehrlich²⁾, Ehrlich und Lazarus¹⁾, Helly^{2,3)}, Muir⁴⁾, Pappenheim³⁾, Roger und Josué¹¹⁾.]

Rote Blutkörperchen.

Man findet im Knochenmark der Säugetiere zweierlei Formen roter Blutkörperchen: kernlose und kernhaltige, erstere auch als Erythrozyten letztere als Erythroblasten bezeichnet. Ihrer Größe nach beurteilt sind erstere durchwegs denen des kreisenden Blutes gleich (Normozyten); unter den letzteren findet man, von den Normoblasten abgesehen, wenn auch nur sehr vereinzelt, die Mittelgröße überragende, sogenannte Megaloblasten (Pappenheims betreffende Angabe konnten Schur und Löwy als Norm nicht anerkennen) und ebenfalls sehr vereinzelt besonders kleine, sogenannte Mikroblasten (Besançon und Labbé), womit noch nicht gesagt sein soll, daß diese Formen, weil sie im normalen Marke vorkommen, auch als in jeder Hinsicht als normal anzusehen sind (siehe unten). Ähnliches gilt bezüglich des Hämoglobingehaltes der Erythroblasten, welche fast ausnahmslose Regel ist und von der man sich durch Anwendung verschiedener Fixierungsmittel je nach deren Wirkungsweise in verschiedenem Grade überzeugen kann, worauf schon Bizzozero gegenüber Denys und Löwit mit Recht hingewiesen hat. Von sonstigen Eigentümlichkeiten in der äußeren Erscheinung der Erythroblasten ist noch das gelegentliche Vorkommen polychromatischer Exemplare zu nennen (Engel).

Nach ihrer Verteilung auf das Gefäßgebiet ergibt sich insoferne ein Unterschied zwischen Erythroblasten und Erythrozyten, als erstere sich überall vorfinden, während letztere auf das Gebiet der venösen Kapillaren und Anfänge der abführenden Venen beschränkt sind (Neumann u. a.). Die Erscheinungen an den Kernen usw. sollen gelegentlich der Besprechung der Regeneration näher behandelt werden.

[Literatur: Arnold⁸⁾, Besançon und Labbé¹⁾, Bizzozero⁷⁾, Denys²⁾, Engel⁷⁾, Löwit⁵⁾, Neumann¹⁻³⁾, Pappenheim^{1,2)}, Schur und Löwy.]

Granulozyten.

Im Rahmen der oben nach Ehrlichs Schema gegebenen Einteilung der Granulozyten findet eine weitere Unterteilung statt, welche sich auf

das Verhalten der Kernform gründet. Man unterscheidet nämlich in bekannter Weise die gelapptkernigen Formen als Leukozyten im engeren Sinne von den einkernigen, richtiger rundkernigen Myelozyten. Die gelapptkernigen s. polymorphkernigen Leukozyten, fälschlich oft als polynukleär bezeichnet, zerfallen ebenso wie die zugehörigen Myelozyten nach ihrer Granulationsform in die drei Unterklassen der azidophilen, neutro-, beziehungsweise amphophilen und der basophilen Zellen. Diese Einteilung drückt die farbchemische Reaktion der Granula aus, die sich auch noch durch ihre Größe und Gestalt von einander unterscheiden, indem die ersteren die größten und am stärksten lichtbrechenden, daher lebhaft glänzenden sind, während die zweiten die kleinsten und die dritten als von mittlerer Größe und geringem Glanze zu bezeichnen sind. Ihrer Form nach beurteilt, haben die der beiden letzteren Kugelgestalt, die der ersteren eine verschieden lang gebauter Ovoide, in den extremsten Fällen, wie bei den Vögeln (Schwarze, Bizzozero), die von deutlichen Stäbchen. Während über die Bezeichnung der azidophilen Leukozyten als eosinophil mit Rücksicht auf ihre starke Färbbarkeit durch Eosin keinerlei Meinungsverschiedenheit besteht, wurde bereits der Versuch gemacht (Marino), die Bezeichnung neutrophil mit amphophil auch für den Menschen zu vertauschen, da es durch geeignete Methoden gelingt, sie auch getrennt mit basischen oder sauren Farbstoffen zur Darstellung zu bringen. Wir wollen jedoch an der Bezeichnung neutrophil festhalten, da sie dem Umstande Rechnung trägt, daß die feingranulierten Leukozyten des Menschen aus Farbgemischen viel leichter die Neutralfarbe als eine der Komponenten aufnehmen und sich dadurch von den amphophilen unterscheiden. Im Wesen sind jedoch beide Granulationsarten einander homolog, weshalb es angebracht ist, kurzweg von feingranulierten Zellen zu reden, wenn man neutrophile und amphophile gemeinschaftlich bezeichnen will.

In ihrer Größe stehen sich die drei Zellarten ziemlich nahe, wenngleich die eosinophilen im allgemeinen die größte Form darstellen. Innerhalb jeder Zellgruppe können natürlich sowohl größere wie auch kleinere Exemplare anzutreffen sein. Es ist aber nicht nötig, deswegen eine Unterteilung in diesen beiden Formen vorzunehmen, wie es von Pappenheim versucht wurde, da sich in diesem Größenunterschiede keineswegs eine Artverschiedenheit, sondern nur eine innerhalb der Grenzen des Normalen gelegene Variabilität ausdrückt. Das Gleiche gilt von Unterschieden in der Färbbarkeit der Kerne, innerhalb welcher es nicht schwer fällt, helle und dunkle Formen zu unterscheiden, die aber ebenso wie die Größenunterschiede mit einander durch fließende Übergänge verbunden sind. Ein durchgreifender Unterschied ist nur insoferne gegeben, als innerhalb jeder Gruppe die Myelozyten im allgemeinen größer sind als die betreffenden Leukozyten und auch hellere Kerne haben als diese. Mit den

roten Blutkörperchen verglichen, besitzen die Leukozyten die $1\frac{1}{2}$ bis 3fache Größe derselben.

Ihrer Zahl nach sind im normalen Knochenmark des Erwachsenen die Neutrophilen am reichlichsten vertreten; ihnen am nächsten stehen die Eosinophilen und an dritter Stelle befinden sich die basophilen Mastzellen. Was die Verteilung betrifft, finden sich die polymorphkernigen Formen in den Gefäßen und verhältnismäßig wenig im Zwischengewebe, wo die Myelozyten überwiegen, die ihrerseits wieder vollständig in den Arterien fehlen und in den Venensinus den Leukozyten gegenüber die Minderzahl bilden. Die Mastzellen, von denen Ehrlich nachgewiesen hat, daß sie sich vom Frosch an bei allen Wirbeltieren finden, haben ihren vornehmlichsten Ansiedlungsort in der Nähe der Gefäße, namentlich in deren Adventitia, wo man sie ähnlich wie in anderen Geweben häufig in pseudopodienartiger Verzweigungsform antrifft. Auch unter ihnen gibt es polymorphkernige und rundkernige Formen, welche letztere man als Myelozyten analog denen der anderen Granulozyten ansprechen muß. Die Existenz dieser Mastmyelozyten wurde von Türk auf Grund pathologischer Blutbefunde als wahrscheinlich vorausgesetzt und bildet einen weiteren Beweis für die hämatische Natur der Mastzellen, für die mit Rücksicht auf die vielfach behauptete Bindegewebsnatur derselben auch Wolff eingetreten ist. Die Frage, ob die Eosinophilen und Mastzellen in den Geweben insgesamt mit denen des Knochenmarkes identisch sind, würde in ihrer Erörterung über den Rahmen dieses Buches hinausführen; es mag daher genügen, wenn darauf hingewiesen wird, daß bisher kein stichhaltiger Grund vorliegt, eine Trennung der ersteren von den letzteren vorzunehmen. Noch viel weniger läßt sich eine Trennung der Eosinophilen des Blutes von denen des Knochenmarkes durchführen, wofür Müller und Rieder eingetreten sind, da die bedeutendere Größe und plumperen Kernformen der letzteren keineswegs einen so regelmäßigen und durchgreifenden Unterschied bedingen, daß sich dadurch die beabsichtigte Trennung rechtfertigen ließe.

Im besonderen sei zu den Eosinophilen noch bemerkt, daß ihre Granulationen nicht immer gleicher Größe sind und daß man gelegentlich unter ihnen welche findet, die durch den Besitz wahrer Riesengranula ausgezeichnet sind; Ehrlich hat solche Formen im Froschblut beschrieben („Morulaformen“) und Marwedel erwähnt sie im Knochenmark als pathologische Formen. Sie haben bereits hier Erwähnung gefunden, trotzdem letztere Ansicht richtig sein dürfte, weil sie ebenso wie andere Degenerationsprodukte durch ihre Anwesenheit allein dem Knochenmark noch nicht den Charakter eines pathologischen zu erteilen vermögen. Ihre weitere Besprechung soll später erfolgen. Mit Rücksicht auf die vielfach behaupteten, aber noch ganz unbewiesenen Beziehungen der eosinophilen Granula zu den

Zerfallsprodukten roter Blutkörperchen mag erwähnt werden, daß Freiberg einen Eisengehalt der Granula durch mikrochemische Reaktion festgestellt haben will. Von anderer Seite wurde übrigens Schwärzung der eosinophilen Granula erzielt und mit Rücksicht darauf deren Fettnatur(?) behauptet (Bogdanoff).

Von weiteren chemischen Reaktionen des leukozytenhaltigen Knochenmarkes kommen noch in Betracht: die Glykogenreaktion (Hirschberg, Loeper, Kaminer, Wolff) und die Bläuung von Guajak tinktur, welche nach Brandenburg eine charakteristische Eigentümlichkeit des myelozytenhaltigen Knochenmarkes abgibt und den Lymphozyten fehlt. Ferner liegen noch mikrochemische Untersuchungen von Scarpatetti vor.

[Literatur: Bizzozero, Bogdanoff, Brandenburg, Ehrlich und Lazarus¹⁾, Freiberg, Hirschberg, Kaminer, Loeper, Marino, Marwedel, Müller und Rieder, Pappenheim^{3, 6, 11)}, Scarpatetti, Schwarze, Türk⁵⁾, Wolff^{4, 5)}.]

Riesenzellen.

Die Riesenzellen des Knochenmarkes, von Howell als Megakariozyten benannt, stellen eine ganz eigenartige Zellform dar, die in gar keiner Beziehung zu den sonstigen als Riesenzellen bezeichneten Gebilden normaler und pathologischer Gewebe stehen. Von Bizzozero stammt wohl die erste Beschreibung derselben. In der Folgezeit haben verschiedene Forscher ihnen ihre Aufmerksamkeit geschenkt (Arnold, Demarbaix, Denys, Heß, Werner u. a.); die eingehendste Beschreibung aber hat Heidenhain gegeben, welcher diese Gebilde beim Kaninchen studiert hat. Bei diesem Tiere zeichnen sich die Riesenzellen durch einen außerordentlich entwickelten Bau von Kern und Protoplasma aus, indem dieses teils jenen als dreischichtiges Ektoplasma umgibt, teils als Endoplasma von ihm umgeben wird. Beide Teile stehen mit einander durch „perforierende Kanäle“ des annähernd kugelförmigen Kernes, dessen Binnenraum von dem Genannten den Namen „Pyrenocoel“ erhielt, in Verbindung. Hier befinden sich auch die Zentrosomengruppen eingelagert. Die Außenschichte des Ektoplasma ist ziemlich hinfällig und hat oft ein faseriges oder netzartiges Aussehen. Beim Absterben der Riesenzellen oder bei ihrer Degeneration geht dieser Randsaum verloren, wobei sich als Ausdruck seines Schwundes um die Zelle herum gerinnselartige oder vakuolisierte Massen, oft in Form von Detritus finden. Beim Menschen ist der Bau der Riesenzellen ein einfacherer, indem vor allem die Kugelgestalt, welche Heidenhain ihrem Kern beim Kaninchen zuerkennt, nicht nachweisbar ist, sondern derselbe mehr der von den Franzosen als „noyau bourgeonnant“ bezeichneten Form entspricht und ein mehr oder weniger reich mit sprossenartigen Ansätzen versehenes Gebilde darstellt.

Auch die Protoplasmaschichtung kommt nicht so scharf zum Ausdruck, wengleich die Erscheinungen am Randsaume ähnliche sind. Ferner findet man, worauf Retzius zuerst hingewiesen hat, im Protoplasma der Megakariozyten kanälchenartige Bildungen, welche der Genannte mit den von Holmgren in gewissen Ganglienzellen beschriebenen Kanälchen identifiziert, deren Natur und Bedeutung jedoch noch ganz unklar sind.

Die Lagerstätte der Megakariozyten ist durch die Zellbrücken gegeben, welche sich zwischen den Fettareolen finden (Schwarz). Sie sind beim Menschen unter normalen Verhältnissen auf dieses Gebiet beschränkt, finden sich aber bei Tieren auch in der Milz. Sie sind eine Eigentümlichkeit der Säugetiere. Ihre Zahl ist für gewöhnlich bei Menschen keine große; es ist jedoch zu weit gegangen, wenn man sie hier nach Roger und Josué als normalerweise überhaupt nicht vorkommend erklären wollte. Auf jeden Fall hat man sich vor der schon öfter vorgekommenen Verwechslung derselben mit den sogenannten Fremdkörperriesenzellen zu hüten, die sich schon durch die Form und die vielfache Zahl der Kerne von innen unterscheiden. Ebenso sind sie von den Robinschen „Myeloplaxen“ zu scheidern, welche mit der Knochenresorption in Zusammenhang stehen (Wegner, Dominici u. a.). Die Verwechslung mit denselben scheint Rustizky und allen jenen Autoren unterlaufen zu sein, welche den Knochenmarksriesenzellen schlechweg Beziehungen zur Knochenresorption zuschreiben, weshalb Heidenhains nachdrücklicher Hinweis darauf, daß sie mit dieser nichts zu tun haben, besonders hervorgehoben sei. Der wesentlichste Unterschied der Myeloplaxen gegenüber den Megakariozyten besteht darin, daß erstere einen viel größer konturierten, dunkler färbbaren Kern besitzen, welcher eine geringere Polymorphie als der der letzteren zeigt, dagegen aber öfters aus mehreren völlig gesonderten Abschnitten besteht, sodaß man es mit mehrkernigen und nicht mit polymorphkernigen Zellen zu tun hat. Bei Färbung mit Eosin-Methylenblau erscheint das Protoplasma der Myeloplaxen rein dunkelblau, während das der Megakariozyten hellblau oder violett gefärbt ist (Askanazy).

Eine charakteristische Erscheinung an den Knochenmarksriesenzellen ist der Einschluß von roten und weißen Blutkörperchen in ihr Protoplasma (Freiberg, Löwit, Müller, Stockmann und Greig u. a.), welche Erscheinung des öfteren zu der ganz unhaltbaren Annahme eines genetischen Zusammenhanges jener mit diesen geführt hat, während es sich nur um den Ausdruck einer phagozytären Tätigkeit der Riesenzellen handelt, was man schon daraus erkennen kann, daß die Einschlüsse immer mehr oder weniger weit vorgeschrittene deletäre Erscheinungen aufweisen.

Wie an anderen Knochenmarkselementen, lassen sich auch an den Riesenzellen schon unter normalen Umständen vereinzelt Degenerationserscheinungen nachweisen, welche im wesentlichen aus zwei Phasen be-

stehen, indem zunächst der Verlust des Protoplasmas einsetzt, welchem dann der Untergang des Kernes und damit der ganzen Zelle folgt (Lengemann, Schwarz). Ist der Protoplasmaschwund ein vollständiger bei noch erhaltenem Kern oder Kernrest, so entwickelt sich das Bild der sogenannten „Riesenkerne“. Diese fallen schon bei schwächerer Vergrößerung durch die dunkle Farbe auf, welche sie infolge ihrer durch die Degeneration bedingten pyknotischen Verdichtung angenommen haben. Der Befund der Riesenkerne wurde auch von Demarbaix, Foà, Heidenhain, Aschoff u. a. erhoben, welche im wesentlichen an tierischem Knochenmarksmateriale gearbeitet haben, und trifft auch für den Menschen zu. Gelegentlich der Besprechung der Knochenmarksausschwemmung wird noch einmal Gelegenheit sein, auf einschlägige Arbeiten zurückzukommen.

[Literatur: Arnold^{2-4,6}), Askanazy⁷), Aschoff, Bizzozero¹), Demarbaix, Denys¹), Dominici, Foà³⁻⁵), Freiberg, Heidenhain, Heß, Howell²), Lengemann²), Levaditi¹), Löwit¹), Meyer, Müller H. F.²), Muir^{2,4}), Retzius, Robin²), Rustizky²), Schwarz²), Stockmann und Greig, Wegner, Werner.]

Lymphozyten.

Im Knochenmarksparenchym bilden Elemente der Lymphozytenreihe einen regelmäßigen Befund. Sie finden sich gleichmäßig unter die übrigen Elemente verteilt; eine Anordnung in Keimzentren wird vermißt (Löwit). Die Einteilung dieser Zellen ist insofern ein wenig erschwert, als nicht nur die in den Lymphdrüsen überwiegend vorhandenen Formen der großen und kleinen Lymphozyten, sondern auch die von Marchand zuerst als leukozytoide Adventitialzellen beschriebenen Elemente vorkommen, mit welchen Sternberg die großen mononukleären Leukozyten Ehrlichs identifiziert, deren Hauptbildungsstätte bereits der letztgenannte Forscher in das Knochenmark verlegt hat. Die Ansicht Sternbergs läßt sich mit den anatomischen Tatsachen gut vereinigen und da diese Zellen von den Lymphozyten als mit ihnen artgleiche Elemente (Helly) nicht zu trennen sind, sich morphologisch aber doch von den genannten kleinen und großen der Lymphdrüsen unterscheiden, erwächst die Schwierigkeit, auf die auch Sternberg hingewiesen hat, sie mit einem geeigneten Namen zu versehen. Die von Ehrlich seinerzeit gewählte Benennung soll vor allem dem polymorphen Verhalten der Kerne Rechnung tragen und ist in ihrer Bedeutung gut gekannt und eingebürgert. Will man zum Ausdruck bringen, daß diese Zellen mit den Leukozyten nur manche äußerliche Ähnlichkeit aufweisen, ihrer Natur nach aber zu den Lymphozyten zu rechnen sind, ist es vielleicht angebracht, die vorstehenden Bezeichnungen in der schon auf S. 18 vorgeschlagenen Weise derart zu vereinigen, daß man den Ausdruck „leukozytoide Lymphozyten“ wählt, womit sowohl der von

Ehrlich betonten Leukozytenähnlichkeit, als auch ihrer Lymphozyten-natur Rechnung getragen ist, während gleichzeitig Marchands historischem Verdienste um den Hinweis ihrer hauptsächlich extralymphoglandulären Abkunft eine dauernde Berücksichtigung gesichert ist.

Das Vorkommen lymphozytärer Elemente im Knochenmark hat verschiedentlich Erwähnung gefunden und ist seit längerem bekannt (Robin, Palladino, Arnold, Schur und Löwy, Askanazy, Pappenheim u. a.). Während aber im allgemeinen ihre wahre Lymphozytennatur nicht in Frage gestellt wurde, fehlt es nicht an Stimmen, welche eine Trennung der Knochenmarkslymphozyten von denen der anderen lymphatischen Organe vornehmen wollen, wobei ihnen eine besondere Stellung im hämatopoetischen Zellsystem angewiesen wird (Naegeli, Horwitz u. a.), wogegen der ausdrücklichen Behauptung Pappenheims von der Artgleichheit der mononukleären Leukozyten in Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen Beachtung zu schenken ist. Derselbe Autor verlegt ins Knochenmark aber auch autochthone große Lymphozyten, welche im Blute nicht vorkommen. Das trifft anscheinend, insoferne zu, als es sich um anscheinend noch jüngere Zellen handelt, die gleicherweise wie die Myelozyten oder die Keimzentrumszellen, von denen Sternberg mit Recht behauptet, daß ihr Übertritt ins Blut nicht erwiesen ist, protoplasmareicher sind als ihre auf dem Wege der weiteren Differenzierung zu zirkulationsreifen Elementen gewordenen Abkömmlinge.

Die morphologischen Charaktere der Lymphozyten drücken sich bekanntlich in der ausgesprochenen Basophilie ihres Protoplasmas am stärksten aus. Der Kern, entweder rund oder gekerbt, bei den leukozytoiden Lymphozyten wohl auch ähnlich dem der Leukozyten gelappt, färbt sich wie in den entsprechenden Zellen des zirkulierenden Blutes am dunkelsten in den kleinen Lymphozyten. Es ist aber daran festzuhalten, daß es ebenso wie in der Leukozytenreihe auch in der der Lymphozyten individuelle Unterschiede gibt, zufolge welcher größere Zellen mit helleren Kernen und kleinere mit dunkleren (Pappenheim) und umgekehrt nachweisbar sind, ohne daß hier wie dort eine prinzipielle Scheidung dieser Spielarten in dem Wesen nach verschiedene Typen im Sinne des Letztgenannten nötig wäre. In keinem Organe gleicht eine Zelle genau der anderen, sondern zeigt je nach dem Ausbildungs- und Funktionsgrade individuelle Verschiedenheiten. Wir haben keinen Grund, gerade im Knochenmarke mit dogmatischer Schärfe bei allen Zellen einer Art immer genau das bis in die feinsten Einzelheiten gleiche Aussehen zu verlangen, sondern müssen auch hier mit einem gewissen Spielraum rechnen, innerhalb dessen kleine Unterschiede vorkommen können. Die vorstehend gegebene Einteilung der im Knochenmarke anzutreffenden Lymphozyten umfaßt alle Formen derselben, ohne in diese etwas hinein zu deuten,

was mit den Tatsachen schwer zu vereinigen ist, oder nur dazu beiträgt, eine überflüssige und oft geradezu schädliche Unübersichtlichkeit herbeizuführen. Daß eine Teilung in kleine und große Lymphozyten beibehalten ist, entspricht nicht nur dem praktischen Bedürfnis und den gleichen Erscheinungen im zirkulierenden Blute, sondern auch dem Umstande, daß die kleinen Lymphozyten, also diejenigen, deren Größe ungefähr etwa der der roten Blutkörperchen entspricht, gewöhnlich mit denen der Randzonen der Lymphdrüsenkeimzentren identifiziert werden, während es noch nicht ganz feststeht, ob die größeren Formen im Blute eine weitere Differenzierung zu den kleinen durchmachen oder sich als solche in der Zirkulation dauernd erhalten. Beiden ist gemeinschaftlich (siehe S. 11), daß das Protoplasma nur einen schmalen Saum um den Kern bildet, während die leukozytoiden Lymphozyten s. großen mononukleären Leukozyten ein bedeutend reichlicheres Protoplasma haben, in welches der Kern gewöhnlich exzentrisch eingelagert ist. Auf den Unterschied, daß das Lymphozytenprotoplasma mit Methylenblau stärker färbbar ist als der Kern, darf man jedoch mit Rücksicht auf vorkommende Variationen (siehe Sternberg) kein allzugroßes Gewicht legen.

[Literatur: Arnold ⁶⁾, Askanazy ⁸⁾, Biedl und Decastello, Ehrlich und Lazarus ¹⁾, Helly ³⁾, Horwitz ¹⁾, Löwit ⁵⁾, Marchand ²⁻⁴⁾, Naegeli ²⁾, Palladino, Pappenheim ^{2, 3, 5)}, Robin ⁴⁾, Schür und Löwy, Sternberg ⁵⁾, Walz ¹⁾.]

Plasmazellen. (Türkische Reizungsformen.)

Der erste Hinweis auf das Vorkommen von Plasmazellen im Knochenmarke findet sich bei Jadassohn und dann bei Unna. Später wurden sie von Pappenheim mit den Türkischen Reizungsformen insofern in eine Gruppe zusammengefaßt, als diese „große Plasmazellen des granulierenden Knochenmarkes“ sein sollten. Ferner hat Hoffmann eine gleichfalls auf eine nahe Verwandtschaft oder Identität mit den Plasmazellen abzielende Zusammenfassung beider Zellformen vorgenommen. Türk selbst betrachtete früher die „Reizungsformen“ als modifizierte lymphoide Markzellen jener schon einmal genannten hypothetischen Stammzelle der Granulozyten und allenfalls auch der Erythrozyten, womit sie den Leukozyten nähergerückt gewesen wären als den Lymphozyten, erklärt sich aber in neuester Zeit mit ihrer Identifizierung mit den Plasmazellen einverstanden.

Es soll hier nicht die ganze Frage nach der Genese der Plasmazellen aufgerollt werden, da sich dieselbe aus der Betrachtung des Knochenmarkes allein nicht lösen läßt. Da die Mehrzahl der Autoren gegenwärtig die Abstammung der betreffenden Zellen von lymphatischen Elementen vertritt und ihr Vorkommen in der Zirkulation beim Menschen sichergestellt zu sein scheint (Pappenheim), sich auch experimentell bei

Kaninchen, z. B. durch Erzeugung septischer Pleuraexsudate, erzeugen läßt, möge an ihrer hämatischen Abkunft nicht weiter gezweifelt werden, die angeblich histiogene jedoch dahingestellt bleiben. Für das Knochenmark kommen die Plasmazellen als ein ganz regelmäßiger, oft sogar erheblicher Zellbestand in Betracht. Sie sind daselbst ziemlich gleichmäßig verteilt, ohne jene ausgesprochene Nachbarschaft zu Gefäßen zu zeigen, welche ihnen sonst an anderen Körperstellen zu eigen ist. Sie zeichnen sich insgesamt durch ihre charakteristische Kernform (sogenannter Radkern wegen der Anordnung der Gerüstsubstanz) und durch den hellen Hof im grobscholligen oder vakuolären Protoplasma aus, der sich immer in der Nähe des exzentrisch gelegenen Kernes findet. Die Mehrzahl der Plasmazellen im Knochenmarke ist einkernig; doch findet man auch zwei-, selten mehrkernige Formen. Ihre Zusammengehörigkeit mit den Lymphozyten bezieht sich, wie schon aus dem Massenverhältnis zwischen Kern und Protoplasma ersichtlich ist, natürlich nur auf die leukozytoiden Typen derselben, was auch in den Untersuchungen von Maximow zum Ausdrucke kommt.

Die Türkschen Reizungsformen lassen nun zweifellos viele Übereinstimmung mit den Plasmazellen erkennen, so daß gegen ihre Identifizierung mit diesen zunächst kein gewichtiger Einwand zu erheben ist. Da man aber auch andererseits im Knochenmarke neben Plasmazellen auch noch (im Schnittpräparate) einzelne besonders dunkle Lymphozyten sehen kann, ist ihre teilweise Identität mit solchen immerhin gleichfalls im Auge zu behalten. Ihre Ausfuhr aus dem Knochenmarke und ihr eventuelles Erscheinen in Exsudaten schon im Verlaufe der ersten 24 Stunden (Helly) lassen natürlich von ihnen keine andere Deutung als die hämatischer Elemente zu.

[Literatur: Helly^{2,3}), Hoffmann¹), Jadassohn, Joannovics, Maximow, Pappenheim^{5,11}), Parodi¹), Türk^{5,6}), Unna.]

Blutkörperchen- und pigmenthaltige Zellen.

Das Vorkommen von blutkörperchen- und pigmenthaltigen Zellen gehört im Knochenmarke ebenso wie in der Milz und vielen Lymphdrüsen zu einer mehr oder minder regelmäßigen Eigentümlichkeit des Gewebes. Ein weiterer Parallelismus drückt sich darin aus, daß diese Zellen in ein und demselben Organe von verschiedener Abkunft sein können, indem sowohl fixe als auch bewegliche Elemente sich an ihrer Beistellung beteiligen. Namentlich gilt dies von den Pigmentzellen des Knochenmarkes, während man die roten Blutkörperchen hauptsächlich in freiliegenden Zellen eingeschlossen sieht, die also den hämatischen Phagozyten zuzurechnen sein dürften, wofern es sich nicht auch da und dort um aus dem Zellverbände losgelöste Endothelien handelt. Beide Arten, blutkörperchenhaltige und Pigmentzellen stehen miteinander insoferne

in einem genetischen Zusammenhange, als letztere im allgemeinen ihre Entstehung auf dem Wege über erstere nehmen, sei es, daß die aufgenommenen Blutkörperchen sich innerhalb jener zu Pigment umwandeln, sei es, daß die Ablagerung desselben ähnlich wie in den Milztrabekeln eine sekundäre ist.

Neumann faßte das Zustandekommen der blutkörperchenhaltigen Zellen auf als herbeigeführt durch „Hineinschlüpfen“ der roten Blutkörperchen in Lymphkörperchen und betrachtete (an anderer Stelle) ihr Vorkommen als pathologischen Befund. Daß das Hineinschlüpfen jedenfalls nicht aktiv erfolgt, bedarf wohl keiner besonderen Erwähnung; es ist wahrscheinlich ein Umfließenwerden der Blutkörperchen durch das fremde Zellprotoplasma. Der Befund an sich ist aber zu häufig, um ihn nur als pathologisch aufzufassen, und in diesem Sinne äußerten sich auch Litten und Obrastzow. Ein nicht unerheblicher Teil der blutkörperchenhaltigen Zellen fällt auf die Riesenzellen. Man findet nach Aschheim übrigens auch „Kernbröckel“ von Erythroblasten teils frei, teils in Freßzellen eingeschlossen als Reste der Kerne jener; doch ist es bei dieser Beobachtung nicht ausgeschlossen, daß auch Leukozytenkerne daran beteiligt sind, da deren phagozytäre Aufnahme vonseiten der Riesenzellen feststeht.

Die Pigmentzellen, deren bereits Virchow Erwähnung tut, sind für gewöhnlich in der normalen Knochenmarke nur spärlich vertreten, kommen aber gelegentlich in bedeutenderer Menge vor, ohne daß ein sonstiger Befund zu erheben wäre, welcher das betreffende Knochenmark als pathologisch erscheinen ließe. Man kann also innerhalb ziemlich weiter Grenzen ihre Anwesenheit noch als normal bezeichnen. Gelegentlich macht es den Eindruck, als ob das Pigment frei zwischen den Zellen läge — Schur und Löwy berichten, allerdings an Strichpräparaten, ebenfalls von freiem Pigment —; doch läßt sich in diesen Fällen häufig nachweisen, daß es sich um derart mit Pigment vollgepfropfte Zellen handelt, daß deren Protoplasma durch dasselbe verdeckt wird. Der größte Teil der Pigmentzellen ist durch ein sehr blasses Protoplasma und einen eben solchen Kern gekennzeichnet. Da ersteres sehr zart ist und deutlich durch Ausläufer mit den Zellen des umgebenden Retikulum zusammenhängt, der Kern in der Regel eine sich dem Oval mehr oder weniger stark nähernde Gestalt besitzt und durch ein verhältnismäßig schwaches Chromatingerüste ausgezeichnet ist, besteht wohl kein Zweifel, daß es sich um Zellen des retikulären Stützgewebes handelt. Es kommen aber auch Pigmentzellen vor, welche der Ausläufer entbehren und deutlich in den Verlauf der Kapillarwandungen eingeschaltet sind, ja sogar in das Lumen der Venensinus vorragen. Nur ein kleinerer Bruchteil der Pigmentzellen gehört nicht den fixen Elementen an, sondern den hämatischen, die sich

wie die blutkörperchenhaltigen Zellen in den Maschen des Retikulum ablagern. Ein Hinweis auf die doppelte Abkunft der Pigmentzellen, einerseits von sternförmigen Bindegewebszellen, andererseits von „Markzellen“, findet sich schon in der Abhandlung von Geelmuyden; der Befund der Pigmentzellen als solche ist von den meisten Autoren, welche sich mit dem Knochenmarke beschäftigt haben, erhoben worden, weshalb von der namentlichen Anführung aller im besonderen Abstand genommen wird.

[Literatur: Arnold ⁶⁾, Aschheim, Bizzozero ²⁾, Geelmuyden, Jackson, Litten ³⁾, Marwedel, Neumann ^{4,5)}, Obrastzow, Schur und Löwy, Virchow ²⁾.]

Osteoblasten und Osteoklasten (Myeloplaxen).

Man hat oft versucht, eine genetische Beziehung zwischen Knochenmark und Knochen aufzustellen. Man muß zwischen bindegewebigem und funktionierendem, also Parenchymzellen führendem Marke unterscheiden. Daß dieses und Knochen durchaus unabhängig von einander vorkommen können, ist für den letzteren durch abnorme Verknöcherungen bewiesen, welche zwar häufig, aber nicht immer im Zusammenhange mit Bildung des ersteren stattfinden, beziehungsweise ihren Ausgang nur von den als Endost bezeichneten Elementen desselben nehmen (Ziegler), die ja nicht dem eigentlichen Parenchym zuzurechnen sind; für ersteres folgt diese gegenseitige Unabhängigkeit aus den auf S. 67 erwähnten Befunden Gierkes. Am schärfsten kommt sie aber für beide Gewebe darin zum Ausdruck, daß die Hyperplasie des einen die Atrophie des anderen zur Folge hat, wofür den der Pathologie des Knochenmarkes vorbehandelten Kapiteln dieser Schrift die Beispiele vorbehalten sind. Man hat wohl auf experimentellem Wege Beweise für und wider die Knochenbildung aus dem Knochenmarksgewebe beizubringen versucht (Bajardi u. a.); doch kommen diesen mit Rücksicht auf ihre Ergebnisse deshalb keine bindenden Schlußfolgerungen zu, weil aus diesen Untersuchungen nicht ersichtlich ist, wieviel der Erscheinungen auf Rechnung der durch die Versuchsanordnung bedingten Verletzung und Reizung des Markes zu setzen ist, noch auch, in welcher Anordnung sich die Osteoblasten gegenüber den sonstigen Elementen im Knochenmarke in den verschiedenen Versuchsphasen befanden.

Wenn man nach Unterscheidungsmerkmalen der Zellen für Knochenneubildung und -resorption von denen des blutbildenden Knochenmarksparenchyms fahndet, so ergeben sich dieselben sowohl aus dem morphologischen, wie auch aus dem topographischen Verhalten der ersteren gegenüber den letzteren. Askanazy hat, wie bereits erwähnt, auf die starke Färbbarkeit jener durch Methylenblau bei Kombinationsfärbung mit diesem und Eosin hingewiesen. Die epithelgleiche Anordnung der Osteoblasten längs

des Knochens darf als bekannt vorausgesetzt werden und es sei diesbezüglich auf die guten Abbildungen Zieglers hingewiesen. Die Osteoklasten, identisch mit Robins „Myeloplaxen“, finden sich wesentlich in Lakunen der Knochensubstanz; ihre Beziehung zur Knochenresorption geht aus Wegners Arbeit hervor und wird auch von Dominici und anderen in strengen Gegensatz zur Bedeutung der Megakariozyten gebracht. Wenn es auch nicht ausgeschlossen werden kann, daß die mit der Knochenneu- und -umbildung betrauten Zellen sich vereinzelt, sei es selbst als Reservematerial hiefür, zwischen die übrigen Knochenmarkselemente eingestreut finden, wird man doch mit Ziegler Knorpel- und Knochenbildungszellen als „im splenoiden“ sc. roten „Mark meist nicht zu sehen“ bezeichnen.

[Literatur: Askanazy⁷), Bajardi, Bidder, Bruns, Busch²), Dominici, Gierke, Goujon, Haab, Kölliker, Ollier, Robin²), Ziegler.]

Charcotsche Kristalle.

Ein Gebilde, das weder dem Zwischengewebe zugezählt noch überhaupt als Gewebe oder Zelle betrachtet werden kann, sind die nach Charcot, ihrem Entdecker, benannten Kristallbildungen, deren Vorkommen im Knochenmarke zuerst von Neumann nachgewiesen wurde. Eine historische Zusammenstellung über die ersten Mitteilungen betreff dieser Gebilde hat seinerzeit Zenker gegeben, woraus ersichtlich ist, daß es genügt, sie als Charcotsche, beziehungsweise unter Berücksichtigung ihres Fundortes im Knochenmarke als Charcot-Neumannsche Kristalle zu benennen. Von manchen Seiten werden sie in letzterem Zusammenhange auch in Verbindung mit dem Namen Leydens erwähnt.

Sie treten in ihrer bekannten Spieß- und Wetzsteinform namentlich im zellreichen Marke auf (Huber) und ihr Nachweis wird nach den übereinstimmenden Angaben verschiedener Autoren dadurch gefördert, daß das Knochenmark post mortem einige Zeit der Möglichkeit des Luftzutrittes ausgesetzt bleibt, wie überhaupt vieles dafür spricht, daß sie erst eine postmortale Erscheinung darstellen. Als Befund im normalen Knochenmarke werden sie von Neumann, Robin (ohne Namensnennung) bei Neugeborenen und Aborten, Heymann, Huber und Lewy erwähnt. Der Letztere bringt ihr Auftreten in Übereinstimmung mit Gollasch in Zusammenhang mit dem Vorhandensein der eosinophilen Zellen, von denen wir ja wissen, daß sie bei gewissen Zuständen (Asthma bronchiale, Darmkrankheiten) geradezu in Reinkultur auftreten können, in welchen Fällen sich dann auch die genannten Kristalle an den betreffenden Stellen reichlich finden.

Es gelingt, die Charcotschen Kristalle auch in Schnittpräparaten zur Ansicht zu bringen, und zwar erscheinen sie bei Anwendung von polychromem Methylenblau in blauer Farbe.

[Literatur: Gollasch, Heymann, Huber, Lewy, Neumann⁴⁻⁶), Robin⁴), Zenker.]

Regeneration.

Unter der Regeneration des Knochenmarkes wird an dieser Stelle der physiologischerweise stattfindende Nachschub der spezifischen Parenchymzellen desselben verstanden. Das Zwischengewebe bleibt unberücksichtigt, da es im Knochenmark ebenso wie in allen anderen Organen nur einem geringen Ab- und Umbau unterworfen ist; die nicht spezifischen Parenchymzellen, in erster Linie die drei Lymphozytenarten, verhalten sich im Markgewebe so wie an ihren anderen Ansiedelungsstellen im Körper, d. h., sie vermehren sich durch Mitose der größeren Elemente, aus welchen im Wege weiterer Differenzierung die kleineren entstehen. Es bietet sich daher nur insofern ein Anlaß, auf sie näher einzugehen, als sie für die Frage der spezifischen Verschiedenheit der einzelnen Arten der dem Knochenmark entstammenden Granulozyten und Lymphozyten überhaupt in Betracht kommen; dieser Frage aber ist ein besonderes Kapitel gewidmet.

Vermehrung der roten Blutkörperchen.

Das Knochenmark als die Stätte erkannt zu haben, an welcher im extrauterinen Leben die Vermehrung der roten Blutkörperchen stattfindet, ist bekanntlich das Verdienst Neumanns und wenn auch von wenigen (Robin u. a.) anfänglich Zweifel erhoben wurden, erfuhren Neumanns Angaben durch die fast gleichzeitig gemachten Beobachtungen Bizzozeros und seiner Schule eine vollwertige Bestätigung, die in der Folgezeit immer neu bekräftigt wurde (Denys, Freiberg, Feuerstack, Howell, Löwit, Muir, v. d. Stricht u. v. a.), wobei namentlich die Untersuchungen an Vögeln als einem besonders geeigneten Objekte im Vordergrund stehen, da bei diesen Tieren das Kapillarsystem eine besondere Übersichtlichkeit besitzt, so daß die ausschließlich innerhalb desselben sich abspielenden fraglichen Vorgänge einem genauen Studium leicht zugänglich sind. Bei den Säugetieren, den Menschen inbegriffen, spielt sich die Neubildung der roten Blutkörperchen zwar auch im Gefäßsystem ab; da die Beziehungen zu diesem aber wegen dessen außerordentlicher Zartwandigkeit in den betreffenden (venösen) Gefäßabschnitten weniger klar sind, haben die Anhänger der intermediären (extravaskulären) Blutbahn hier diesen Vorgang in das Zwischengewebe verlegt. Es trifft aber auch hier die Angabe Neumanns zu, wonach die Blutbildung innerhalb der

Knochenmarkskapillaren unter dem begünstigenden Einflusse der Verlangsamung des Blutstromes stattfindet.

Von den beiden im Knochenmark vorfindlichen Typen roter Blutkörperchen, der kernhaltigen und der kernlosen, werden zur Vermehrung nur die ersteren herangezogen. Ehrlich erblickt in den Mikrozyten, die unter plötzlich gesteigerten Ansprüchen an den Blutersatz in der Zirkulation auftreten, zwar ein Augenblicksmittel zur Vergrößerung der Oberfläche der Gesamtzahl der Roten; doch kann dieser Vorgang nicht als Vermehrung im üblichen Sinne angesprochen werden, da ihm naturgemäß nur eine begrenzte Möglichkeit des Eintrittes zukommt, die neugeschaffenen Formen aber der physiologischen Vollwertigkeit entbehren; sie sollen nach dem Genannten eben nur bis zum Einsetzen des normalen Regenerationsvorganges aushelfen. Dieser spielt sich aber an den Kernhaltigen ab, welchen mit Rücksicht auf diese Funktion von Löwit der bezeichnende Name „Erythroblasten“ gegeben wurde. Es gilt zwar für diesen Namen der gleiche Einwand, welchen Neumann gegen das Wort „Hämatoblasten“ erhoben hat, daß nämlich bei Tieren, welche zeitlebens kernhaltige rote Blutkörperchen in der Zirkulation führen, eine Unterscheidung dieser gegenüber den kernlosen Erythrozyten von vorne herein wegfällt; andererseits aber besteht bei allen Tieren mit beiderlei Form der Roten die Notwendigkeit der nomenklatorischen Unterscheidung, weshalb an der fraglichen Bezeichnung festzuhalten ist.

Wie die schon angedeuteten begünstigenden Wirkungen der verlangsamten Strömung in den Venenkapillaren (Neumann) erwarten lassen, findet man in den größeren Gefäßen und arteriellen Kapillaren (Freiberg) wenig oder gar keine Erythroblasten. Der verhältnismäßig größeren Enge und geringeren Ausbreitung der Kapillaren im Fettmarke entspricht auch die geringere Zahl der Erythroblasten (Neumann) daselbst gegenüber dem roten Mark. Auch aus dieser Beziehung ist wieder ersichtlich, daß das Studium des Knochenmarkes nicht lediglich an Trockenpräparaten zu betreiben ist. Das gegensätzliche Verhalten, welches die Erythroblasten in ihrer Beziehung gegenüber den sich entwickelnden Parenchymzellen des Knochenmarkes zeigen, indem diese hauptsächlich extravaskulär liegen, findet noch später Berücksichtigung.

Der Typus für die Zellvermehrung der Erythroblasten ist der mitotische, wobei immer wieder gleichartige Zellen entstehen. Dies hervorzuheben ist insofern nötig, als, abgesehen von dem nur mehr historischen Interesse beanspruchenden Versuche älterer Autoren, die Riesenzellen mit der Blutbildung in genetischen Zusammenhang zu bringen, Angaben bestehen (Foà, Engel), welche unter verschiedenen Namen, wie Karyoblasten, Metrozyten u. dgl. Elemente beschreiben, welche nicht nur sichtlich den Stempel von Kunstprodukten oder mißverständlich gedeuteter

Degenerationsprodukte tragen, sondern auch allen sonstigen über Zellvermehrung schlechthin bekannten Tatsachen der gesamten Histologie zuwiderlaufen. Wenn nun auch eine dogmatische Betrachtung der Zellvorgänge vermieden werden soll, bleibt doch andererseits zu wünschen, daß nicht dort, wo die sonst gültigen Regeln am anatomischen Tatsachenmaterial eine genügende Stütze finden, Ausnahmen aufgestellt werden, deren Anerkennung von einer oft recht willkürlichen Deutung von Erscheinungen abhängt, welche sich viel ungezwungener auf eine wieder den allgemeinen Vorstellungen entsprechende Weise erklären lassen.

Die Zahl der im normalen Knochenmarke auffindbaren Mitosen hält sich innerhalb geringer Grenzen (Aschheim, Pappenheim), weshalb zu ihrem Studium die Anregung der erythrozytenbildenden Tätigkeit des Knochenmarkes, hauptsächlich durch Aderlässe, geeignet ist. Ein großer Teil der von Bizzozero, Neumann, Foà, Denis u. v. a. gemachten Angaben bezieht sich auf derart gewonnenes Material. Wenn aber Müller unter solchen Bedingungen auch amitotische Vermehrung der Roten erzielt haben will, bleibt dagegen der Einwand Flemmings gegen Amitose überhaupt, deren Auffassung nämlich als Degenerations- und nicht als Regenerationserscheinungen, bestehen.

Von den kurz vorhin genannten, nicht weiter zu berücksichtigenden Versuchen der Aufstellung noch anderer Regenerationstypen als der Mitose allein abgesehen, verdient nur noch jener immer wiederkehrende Beachtung, welcher die Ableitung der Erythroblasten auch im extrauterinen Leben ganz oder teilweise von Lymphozytenähnlichen Zellen vornehmen will. Diese Ansicht geht in ihren ersten Anfängen bis auf Neumann zurück, welcher die „Umwandlung lymphkörperchenartiger Zellen in farbige Blutzellen“ als auf dem Wege von „Übergangsformen“ stattfindend beschrieben hatte. Nun gibt es ja zweifellos hämoglobinarmer und hämoglobinlose Erythroblasten, welche aber schon durch das hyaline Aussehen gegen die Verwechslung mit Lymphozyten zumeist genügend gesichert sind. Ohne den Verhältnissen Zwang anzutun, kann man ihr Vorkommen hinlänglich daraus erklären, daß Zellteilung und Protoplasmadifferenzierung, im vorliegenden Falle Hämoglobinreifung, zwar gleichzeitig verlaufen können, es aber nicht unbedingt müssen. Tritt aus irgend einem Grunde die erstere früher ein als die letztere, so können anscheinend hämoglobinlose Erythroblasten erscheinen, ohne daß zu ihrer Erklärung das so gerne herangezogene Stehenbleiben auf embryonaler Stufe oder gar das Zurückfallen in eine solche nötig wäre. Gegen die Annahme der lymphozytären Vorstufe läßt sich nicht nur geltend machen, daß es im Gegensatze zu den namentlich in sich lebhaft regenerierendem Marke leicht auffindbaren Mitosen unzweifelhafter Erythroblasten an zweckentsprechend fixierten und gefärbten Präparaten nicht gelingt, derartige Vor-

stufen mit einer jede andere Deutung ausschließenden Sicherheit nachzuweisen, sondern daß auch die Ergebnisse der embryologischen Forschung gerade gegen eine derartige Annahme sprechen, trotzdem sie nicht selten als Beweise hierfür ins Treffen geführt werden. So hat v. d. Stricht für die Vögel und Säugetiere eine sehr frühzeitig einsetzende Vermehrung der embryonalen Erythroblasten aus lediglich ebensolchen Elementen als auf dem Wege der Mitose stattfindend nachgewiesen. Wenn aber schon während des embryonalen Lebens die Erythroblasten allein dem Vermehrungsbedürfnisse der roten Blutkörperchen Genüge leisten können, so werden sie es auch unter den bedeutend geringeren Ansprüchen an ihre Leistungsfähigkeit für gewöhnlich im postembryonalen Leben tun können. Überdies ist noch anzuführen, daß die gerade aus spezialistisch hämatologischen Kreisen stammenden Angaben über die genannten Vorstufen nur mit Hilfe der gerade von dieser Seite leider fast ausschließlich geübten Methode der Trockenpräparate gemacht wurden, deren Unzulänglichkeit für diesen Zweck bereits hervorgehoben wurde.

Es wurde schon erwähnt, daß nicht alle Knochenmarkszellen ein und dieselbe Größe aufweisen. Das gilt auch für die Erythroblasten, von denen einzelne Exemplare geradezu in den von Ehrlich als Megaloblasten benannten Typus einzureihen sind, während andere durch ihre Kleinheit auffallende Mikroblasten heißen. Es ist viel darüber geschrieben worden, ob die Megaloblasten eine Degenerationserscheinung sind oder nicht. Pappenheim will den megaloblastischen Regenerationstypus nur als ein Stehenbleiben auf embryonaler Stufe infolge gestörter Reifung betrachten. Es verhält sich mit ihnen wohl ebenso wie mit den polychromatischen Erythroblasten, also jenen, welche bei Eosin-Methylenblaufärbung einen mehr dem Blau sich nähernden Farbenton annehmen, die normalerweise nur spärlich anzutreffen sind und die Engel als degeneriert betrachtet, während Aschheim, welcher sie nach Aderlässen besonders beobachtete, sie als Jugendformen ansieht: da beide Erscheinungen unter abnormen Verhältnissen in vermehrtem Grade zu Ungunsten der normalen Verhältnisse in Erscheinung treten, bedeuten sie jedenfalls den Ausdruck einer Schädigung; daß sie aber auch unter anscheinend normalen ver einzelt vorkommen, darf nicht verwundern, da ja in den meisten Organen zeitlebens ein fortwährendes Nebeneinander von wenigen unzweifelhaft degenerierenden Zellen neben der überwiegenden Menge der anderen noch völlig normalen und funktionstüchtigen nachweisbar ist. Für den Befund der hämoglobinlosen Erythroblasten neben hämoglobinhaltigen ist der von Bizzozero gegen Löwit und Denys schon oben erwähnte Einwand der mangelhaften Hämoglobinfixierung nicht außer acht zu lassen.

Der Übergang der Erythroblasten in die kernlose Form der Erythrozyten vollzieht sich zum größten Teile noch innerhalb des Knochenmarks-

bereiches in den großen Venensinus. Ascoli hat zwar noch außerhalb des Markes in den Venenstämmen Erythroblasten gefunden; doch hat Müller dagegen den Einwand erhoben, daß die Versuchsanordnung zu diesem Befunde Veranlassung gegeben habe und will in der *V. nutritia* nur mehr Erythrozyten gelten lassen. Die von allen Methoden vielleicht sicherste der raschen Entnahme des Markes eines Röhrenknochens aus dem lebenden, nicht betäubten Tiere mit folgender Untersuchung am Schnittpräparat läßt jedenfalls in der Vene an ihrer Austrittsstelle noch Erythroblasten erkennen; doch kann man auch hier den Einwand der mechanischen Auspressung des Knochenmarkes bei der Entnahme nicht völlig ausschließen. Die Tatsache, daß auch in sekundär im postembryonalen Leben zur Entwicklung gekommenem Knochenmarke Erythroblasten gefunden werden (Neumann), läßt das Hineingelangen derselben in die Zirkulation auch ohne vorangegangene Schädigung der Knochenmarksfunktion als möglich, ja sogar als nötig erscheinen, wenn man nicht auf die größten Schwierigkeiten bei der Erklärung jener Tatsache stoßen will. Heinz erwähnt übrigens auf Grund von Untersuchungen an einem großen vergleichenden Materiale als normalen, wenn auch seltenen Befund Erythroblasten im Blute. Was den Mechanismus der Entkernung anlangt, stehen drei Ansichten im Vordergrund der Diskussion. Nach der einen (es sind nur auf das Knochenmark Bezug habende Arbeiten berücksichtigt) vollzieht sich der Kernverlust durch Ausstoßung (Rindfleisch, Bizzozero, Albrecht), nach der anderen durch intrazellulären Zerfall des Kernes im Wege der Pyknose mit anschließender Auflösung (Aschheim, Freiberg, Heinz, Israel und Pappenheim, Zenoni), während eine dritte Gruppe beide Vorgänge gelten lassen will (Howell, Bloch, Arnold: beides möglich, aber letzteres die Regel); Ehrlich insbesondere macht insoferne eine Unterscheidung, als er die Kernausstößung für die normale Form der Entkernung, die Kerndegeneration hingegen für eine pathologische ansieht. Man wird unbedingt Albrecht Recht geben müssen, wenn er darauf verweist, daß man zwar die Übergänge vom unversehrten Kerne bis zum pyknotisch verdichteten sehr leicht verfolgen kann, daß ferner alle diese letzteren so ziemlich einer Größe sind und die sich zweifellos findenden freien Kerne ihnen an Größe vollkommen gleichen, so daß für die Ausstoßung die besten Beweise vorhanden sind. Kernerscheinungen, welche sich im Sinne einer an die Pyknose anschließenden Chromatolyse deuten ließen, hat Albrecht durchwegs vermißt; hingegen will Arnold deren zur Genüge gesehen haben. Sicher ist, daß dieselben nicht reichlich auftreten; doch lassen sie sich nicht völlig ausschließen und sind namentlich im Embryonalzustande im Knochenmarke (Horwitz), aber auch in Körpergefäßen zu sehen; im postembryonalen Leben finden sie sich insbesondere in pathologischen Erythroblastenformen (siehe oben

Ehrlich). Man wird also nicht fehlgehen, wenn man beiden Vorgängen ihren Anteil am Kernzerfall zumißt.

[Literatur: Albrecht, Arnold^{8, 9}), Aschheim, Ascoli, Bizzozero^{3-5, 7}), Bizzozero und Torre^{2, 3}), Denys²), Ehrlich und Lazarus¹), Engel^{1, 4, 6, 7}), Feuerstack, Foà²), Freiberg, Heinz, Horwitz¹), Howell²), Israel und Pappenheim, Löwit^{1, 2, 5}), Müller F.¹), Muir²), Neumann^{1-3, 8, 11, 16, 17}), Obrastzow, Pappenheim^{2, 4}), Rindfleisch^{1, 2}), Robin, v. d. Stricht⁴), Zenoni^{2, 3}).]

Vermehrung der Granulozyten.

Ebenso wie für die roten Blutkörperchen stammt auch für die Leukozyten der erste Hinweis auf das Knochenmark als ihre Bildungsstätte von Neumann. Auch für diese Zellen müssen wir die ausschließliche Regenerationsform in der Mitose suchen. Der Nachweis der mitotischen Vermehrung der granulierten Knochenmarkszellen ist schon von den verschiedensten Seiten geführt worden. Am schärfsten haben sich für diese Regenerationsform als einzig in Betracht kommende v. d. Stricht, Schwarz, Zenoni und Helly ausgesprochen, wobei mit Nachdruck insbesondere auf das Beibehalten der Granulationen während der Teilung hingewiesen wurde, und zwar nicht nur auf das Beibehalten überhaupt, sondern auch auf das Verschiedenartige der Granulationen. Löwit nahm zwar die Vermehrung der Leukozyten mittels der „Leukoblasten“ auf amitotischem Wege an; doch lassen die beigegebenen Abbildungen erkennen, daß es sich bei diesen als Amitosen aufgefaßten Erscheinungen wesentlich um Bewegungserscheinungen an polymorphkernigen Leukozyten handelt. Das gleiche gilt von den Abbildungen, welche Marwedel beibringt, um die amitotische Vermehrung als neben der mitotischen vorkommend zu beweisen. Über die angebliche Entstehung aus Riesenzellen siehe das nächste Kapitel.

In ihrem morphologischen Verhalten unterscheiden sich die Leukozytenmitosen nicht von den allgemeinen Grundzügen, nach welchen dieser Vorgang auch sonst stattzufinden pflegt. Marwedel hat wohl für die eosinophilen Zellen auch pluripolare Mitosen in Anspruch genommen und sie aus der Anordnung der Granula während des Teilungsvorganges zu beweisen versucht; hält man sich aber an die zur Beurteilung wichtigere Gestaltung der Kernspindel und Chromatinschleifenanordnung, dann gewinnt man nur für die bipolare Mitose zureichende Anhaltspunkte. Sämtliche Mitosen laufen normalerweise außerhalb der Gefäße ab; ein Auftreten innerhalb derselben kann bereits als ein über die Norm gesteigerter Regenerationsvorgang aufgefaßt werden. Es besteht also ein gewisser Gegensatz zwischen der räumlichen Anordnung der Mitosen der roten Blutkörperchen einerseits und der weißen andererseits, der im Einklange steht mit dem verschiedenen Aufenthaltsorte der Erythroblasten und der

Myelozyten (erstere intra-, letztere extravaskulär, siehe oben). Der Zahl nach verteilen sich gewöhnlich die meisten Mitosen auf die feingranulierten Zellen und nur wenige auf die eosinophilen Zellen, während für die Mastzellen der entsprechende Nachweis überhaupt noch nicht geführt zu sein scheint, obwohl an der mitotischen Vermehrung auch dieser mit Rücksicht auf das ihnen ebenso wie den anderen Leukozyten zukommende Myelozytenstadium kaum gezweifelt werden kann. Die Seltenheit ihrer Mitosen erklärt sich zur Genüge aus der geringen Zahl der Mastzellen überhaupt. Das gegenseitige Zahlenverhältnis in den Mitosen fein- und grobgranulierter Zellen ist übrigens bei verschiedenen Tieren ein wechselndes und dies im Verein mit der schwereren Darstellbarkeit der ersteren mag dazu beigetragen haben, daß manche ihre betreffenden Angaben nur auf die letzteren bezogen haben.

Einige Forscher, z. B. Jolly, nehmen für die Eosinophilen neben der Mitose auch noch Granulareifung aus indifferenten oder basophilen Elementen an, so daß die Vermehrung nicht nur aus von vornherein gleichartigen Zellen erfolgte, sondern auch zum Teil durch Differenzierung aus ungleichartigen. Diese Angaben leiten zu jenen hinüber, welche die Reifung als mehr oder minder ausschließlichen Vermehrungsvorgang annehmen, welcher auch für die Neutrophilen gelte. Es sollen hiebei aus Zellen mit basophilem Protoplasma durch das Auftauchen von Granulationen in demselben die granulierten Zellen entstehen. Diese basophilen Vorstufen haben verschiedene Namen erhalten, wie „Lymphoidzelle“, „Leukoblast“, „lymphoide Markzelle“, „lymphoide Stammzelle“, „Myelozyten mit basophilem Protoplasma“ u. dgl. m. (Rubinstein, Brinckerhoff und Tyzzer, Jolly, Wolff, Dominici, Türk u. a.). Am gebräuchlichsten vielleicht ist gegenwärtig der Name „Myeloblasten“, der von Naegeli angewendet wurde, welchem sich auch Mosse und neuerdings bis zu einem gewissen Grade Schridde angeschlossen hat, der Letztere, indem er die Myeloblasten neben den spezifisch granulierten Myelozytenmitosen als dieselben ergänzend vorkommen läßt. Nach Naegeli sind diese Elemente als „granulafreie Knochenmarkszellen mit netzförmig gebautem Kern, der keine Nucleoli besitzt, sich stärker basophil verhält als das Protoplasma“ charakterisiert, deren Größe zwischen der von Lymphozyten und Myelozyten schwankt. Auf das Fehlen des Nucleolus wird der größte Nachdruck gelegt. Die Zellen finden sich namentlich im embryonalen und im pathologischen Knochenmark.

Es wurde auch versucht, die Leukozyten von „Protoleukozyten“ (Obrastzow) abzuleiten, welche nach der Beschreibung aber im wesentlichen den kleinen Lymphozyten entsprechen. Nach Pappenheim sollte die Entwicklung derart vor sich gehen, daß aus lymphozytären Zellen mononukleäre Leukozyten würden, welche identisch mit den von Troje

in Bestätigung Cornilscher Angaben beschriebenen granulationslosen Markzellen wären. Nun wissen wir aber durch Ehrlich und Lazarus, daß diese Zellen nichts anderes sind als große Lymphozyten, wie sie sich namentlich bei Kindern im Blute finden. Pappenheim verlegt sie selbst nicht nur ins Knochenmark, sondern auch in Milz und Lymphdrüsen. Natürlich ist die weitere Entwicklung an die gleichzeitige Granularentwicklung im Protoplasma gebunden.

Pappenheim macht aber auch gelegentlich die richtige Bemerkung, daß Zellen entweder basophil und ungranuliert und dann eben Lymphozyten, oder granuliert und dann Leukozyten sind. An anderer Stelle läßt er die Leukozyten immer nur aus Myelozyten hervorgehen; leider führt er aber diese Gedanken nicht konsequent durch, indem er für die Myelozyten wieder die Reifung aus lymphozytären Zellen heranzieht (siehe oben). Ähnliches vertritt Dominici.

Eine besondere Stütze sollten die embryonalen Verhältnisse für diese metamorphotische Granularentwicklung abgeben (Horwitz). Wie aber Browning gezeigt hat, kann das nur für sehr frühe Stadien Geltung haben und v. d. Stricht verweist ausdrücklich auf die (schon zeitig einsetzende) mitotische Entwicklung aus gleichartig granulierten Zellen, die er auch mit dem Namen „Leukoblasten“ belegt. Allerdings läßt er in einer sehr groß angelegten und systematisch durchgeführten Arbeit die weitere Möglichkeit zu, daß die Eosinophilen, abgesehen von der mitotischen Vermehrung, auch durch Fortentwicklung aus den ebenfalls mitotisch sich vermehrenden Feingranulierten hervorgingen. Da nun letztere im Embryonalleben früher erscheinen als letztere (Browning, eigene Beobachtung), ist eine derartige Fortentwicklung nicht gut denkbar. Es kommt wohl eine Reifung basophiler Granula zu eosinophilen vor, worauf schon Ehrlich verwiesen hat und was auch andere Autoren vermerkt haben. Dieser Vorgang aber ist unabhängig von den Eosinophilen auch an den Neutrophilen, beziehungsweise Amphophilen nachweisbar und führt immer nur wieder zur Entstehung von, nach ihrer Körnelung betrachtet, in derselben Type verbleibenden Zellen. Zum Verständnis des Teilungsmodus ist zu beachten, daß Kern- und Granulavermehrung zwei von einander unabhängige Phasen darstellen, wovon später mehr.

Gegen die metaplastische Regeneration durch Reifung hat Schwarz den berechtigten Einwand erhoben, daß hier ein Gegensatz zu sonstigen postembryonalen Regenerationsformen vorläge, und Beispiele hierfür beigebracht. Ebenso hat Sternberg gegen die Myeloblasten Front gemacht, indem er darauf hinwies, daß kein Anhaltspunkt für ihre angebliche weitere Umbildung zu Myelozyten zu finden sei und daß überdies durch ihre Annahme die Lymphozyten des Knochenmarkes in Wegfall kämen. Dieser Einwand seinerseits ist umso berechtigter, als nicht nur aus dem anatomi-

schen Bilde zweifellos hervorgeht, daß es solche Zellen im Knochenmark gibt, sondern auch die von Sternberg herangezogenen Versuche von Biedl und Decastello das gleiche wahrscheinlich gemacht haben, da nach Unterbindung des Ductus thoracicus und gleichzeitiger Milzexstirpation die Zahl der Lymphozyten im Blute nur eine vorübergehende Abnahme zeigte. Hierher gehören auch die Angaben von Walz über Lymphozytenentstehung im Knochenmarke, welche sich auch auf Löwit und Arnold stützen. Gegen die Myeloblasten hat sich ferner auch Reed ausgesprochen. Was insbesondere das Merkmal des fehlenden Nucleolus betrifft, ist dieses insoferne nicht unbedingt verläßlich, als man es auch an Zellen sehen kann, an deren wahrer Lymphozytennatur sonst nicht zu zweifeln ist, und es sich überdies auf Ausstrichpräparate bezieht, welche zur sicheren Darstellung dieses Gebildes nicht unbedingt verläßlich sind. An Schnittpräparaten besitzen fast alle Kerne der Knochenmarkszellen mit Ausnahme der in Teilung begriffenen und einiger ersichtlich ungünstig durchschnittener deutliche Nukleolen, was hervorgehoben sei, da Naegeli bei Knochenmarkszellen nie welche angetroffen zu haben angibt.

Einige Autoren sind noch weiter gegangen und wollten eine gemeinsame Stammzelle für rote und weiße Blutkörperchen aufstellen, so Neumann, Benda, Saxer, Reed, Türk, Pappenheim und Sternberg, welcher sie als wenigstens für das Embryonalleben möglich ansieht. Pappenheim und Walz berufen sich hierfür geradezu auf die Ergebnisse der Entwicklungsgeschichte; gerade diese haben aber gelehrt (siehe oben v. d. Stricht und Browning), daß die Trennung beider Zellarten schon eine sehr frühzeitige ist. Auch das große experimentelle Material von Heinz hat zu Ergebnissen geführt, welche denselben zur Schlußfolgerung der gänzlichen Trennung der von Anfang an sich gesondert durch Mitose entwickelnden „Leukoblasten“ und „Erythroblasten“ veranlaßt haben. In gleichem Sinne sind die Versuche von Milchner und Mosse zu deuten, bei welchen durch Röntgenstrahlen wohl die zur myeloiden und lymphoiden Reihe gehörigen Zellen zum Schwunde gebracht wurden, nicht aber die roten Blutkörperchen. Am wertvollsten sind aber in dieser Beziehung die neuerlichen Ergebnisse, welche Schridde auf Grund gelungener Granulafärbungen an Schnitten erzielt hat und die ihn zu dem Schlusse berechtigt haben, daß es keine gemeinschaftliche Stammzelle gibt, sondern nur für Leukozyten, Lymphozyten und rote Blutkörperchen spezifisch scharf charakterisierte Mutterzellen. Auf einige einschlägige, insbesondere die Frage der Spezifität berücksichtigende Arbeiten von Arnold und anderen soll an späterer Stelle eingegangen werden.

Wenn man nun die Frage aufwirft, welche Tatsache den Behauptungen von der Stammzelle zugrunde liegt, in welchem Umfange sie Geltung haben soll, so kommt man zur Einsicht, daß es sich um lympho-

zytäre Zellen handelt, welche zumeist deren dritter Form, den leukozytoiden Lymphozyten, angehören. Untersuchungen an Schnittpräparaten lehren aber, daß diese sich immer nur zu Zellen gleicher Art durch Mitose vermehren. Sie verhalten sich diesbezüglich im Knochenmark genau so, wie sie es auch an ihren anderen Ablagerungsstätten im Körper zu tun pflegen und es kann nicht nachdrücklich genug hervorgehoben werden, daß sich im normalen oder höchstens zu mäßiger Regeneration angeregten Knochenmark kein einziger sicherer Beleg für die behaupteten Stammformen erbringen läßt. Die Erklärung für das teilweise verschiedene Aussehen der Knochenmarkslymphozyten im Vergleiche mit denen des zirkulierenden Blutes liegt darin, daß man es daselbst eben auch mit normalerweise nicht in dasselbe gelangenden Jugendformen niederer Differenzierung zu tun hat, welche ihre Analogie einerseits in den Myelozyten, andererseits in den Keimzentrumszellen finden. Auf die gänzliche Unbrauchbarkeit schwer veränderter Knochenmarke zum Studium dieser Frage wurde bereits des mehrfachen hingewiesen und es wird dieselbe noch später durch Beispiele erhärtet werden.

[Literatur: Arnold⁸⁾, Askanazy¹⁾, Benda, Bloch und Hirschfeld²⁾, Biedl und Decastello, Bizzozero⁷⁾, Brinckerhoff und Tyzzer, Browning, Cornil, Denys²⁾, Dominici^{2, 4, 9)}, Ehrlich^{1, 2, 4, 6)}, Ehrlich und Lazarus¹⁾, Heinz, Helly^{2, 3)}, Hirschfeld¹⁾, Horwitz, Jolly^{1, 2)}, Levaditi, Löwit^{1, 5)}, Märwedel, Michaelis⁴⁾, Milchner und Mosse, Mosse⁴⁾, Müller H. F.¹⁾, Müller und Rieder, Muir^{1, 3)}, Naegeli³⁾, Neumann^{5, 10)}, Obrastzow, Opie, Pappenheim^{2, 3, 5, 8, 10, 11, 13)}, Reed, Rubinstein, Sabrazès¹⁾, Saxer, Schidde^{2, 4)}, Schwarz¹⁾, Sternberg⁵⁾, v. d. Stricht^{4, 5)}, Troje, Walz^{1, 3)}, Wernicky, Türk^{1, 5)}, Wolff^{1, 2)}, Zenoni³⁾]

Vermehrung der Riesenzellen.

Die Riesenzellen waren ein längere Zeit in ihrer Bedeutung für die Regeneration arg mißverständenes Objekt, indem nicht nur die Abkunft roter Blutkörperchen aus ihnen (siehe oben), sondern auch die der weißen behauptet wurde (Arnold, Denys, Pugliese.) Man weiß jetzt, daß sie sich ebenso wie die anderen spezifischen Knochenmarksparenchymzellen durch ihre eigenen Mitosen vermehren, und zwar, wie es scheint, so gut wie ausschließlich durch pluripolare (Flemming, Denys u. a.) Mitosen und wenn überhaupt durch bipolare (Cornil), so nur sehr selten. Dagegen ist die von Arnold beschriebene direkte und indirekte Fragmentierung schon von Demarbaix und Denys angezweifelt worden. Woferne sie sich als vitaler Vorgang im Körper abspielen sollte, wie sie am sogenannten überlebenden Objekte zur Ansicht zu bringen sei, muß sie wegen der Unkontrollierbarkeit mitspielender nekrobiotischer Vorgänge mit größter Vorsicht betrachtet werden. Flemmings schon zitiertem Einwande, daß in solchen Vorgängen mehr eine Degeneration, denn eine Regeneration

zu erblicken sei, ist jedenfalls Rechnung zu tragen. Auch die Unterscheidung, welche Denys getroffen hat, in Teilung durch „cinèse“ und solche durch „sténose“, hält einer genauen Kritik nicht stand, sondern die letztere ergibt sich zum Teil (nach den Abbildungen) als Ausdruck der Kernpolymorphie, zum Teil auch als solcher einer den Leukozyten gegenüber geübten Phagozytose. Das gleiche gilt von den Abbildungen der obengenannten Autoren, welche die Ableitung von Leukozyten aus den Megakariozyten versucht haben. Daß es sich wirklich nur um Phagozytose handelt, erkennt man daran, daß die eingeschlossenen Zellen die verschiedensten Stadien der Degeneration aufweisen. In manchen Fällen handelt es sich aber einfach nur um in dichten Häufchen beisammen liegende Leukozyten.

Da im normalen Knochenmarke des Menschen die Zahl der vorhandenen Riesenzellen eine bescheidene ist (siehe oben), trifft man auch nur wenige in Mitose befindliche darin an. Leichter gelingt dies im Knochenmark des Kaninchens, und zwar namentlich im künstlich zu gesteigerter Regeneration angeregten. Dem mächtig entwickelten Kernprotoplasma entsprechend zeichnen sich die Mitosen durch besondere Dicke der Chromatinschleifen aus. Während der Mitose geht die fernere Differenzierung des Protoplasmas der Zellen verloren (Heidenhain).

[Literatur: Arnold^{2,3}), Cornil, Demarbaix, Denys^{1,3,4}), Flemming^{2,3}), Freiberg, Graag, Heidenhain, Pugliese, Rustizky²), v. d. Stricht^{1,5}), Ströbe, Werner.]

Entwicklung des Knochenmarkes.

Die Entstehung des Knochenmarkes findet nach den übereinstimmenden Angaben von Hammar, Engel und Muratet gegen Anfang des vierten Embryonalmonates statt. Nach Geelmuyden geht die Entwicklung von dem in den Knorpel hineinwuchernden Perichondrium aus. Damit steht die Bemerkung Hammars im Einklange, daß das Bindegewebsgerüst in der Entwicklung dem Erscheinen der eigentlichen Markzellen vorausseilt. Auch Muratet findet zur Zeit der Entstehung des Knochenmarkes keine Myelozyten darin.

Äußerlich kennzeichnet sich die beginnende Einlagerung der Markzellen in das bis dahin, seinem embryonalen Bindegewebscharakter entsprechend (Bichat, Virchow, Waldeyer), gallertartig aussehende (Hammar) Knochenmark in der Diaphyse daran, daß eine rote Linie in dem sonst wässerigen Knocheninhalt (Engel) in der Mitte auftritt. Diese Linie verbreitert sich allmählich und die Entwicklung des Knochenmarkes schreitet auf diese Weise gegen die Epiphyse fort, nachdem zuvor (Robin) die Kompakta des Knochens eine Aushöhlung erfahren hat. Der weitere Entwicklungsgang besteht in der über das ganze Skelett vor sich⁶ gehenden

Ausbreitung des roten Knochenmarkes und in der um die Geburt beginnenden, bald darauf deutlicher werdenden Einlagerung des Fettes in das Mark. Hammar (in späterer Bestätigung auch Jackson) unterscheidet das Knochenmark vor der beginnenden Zelleinlagerung als „primäres Knochenmark“ von der zweiten Form als dem roten und der dritten Form als dem gelben Mark, womit die einzelnen in der Entwicklung aufeinander folgenden Stufen gekennzeichnet sind. Man könnte das gelatinöse Alters- und das ebensolche atrophische Mark als vierte Stufe anreihen und es als sekundäres Gallertmark von dem primären unterscheiden, welches sowohl embryonal, als auch (siehe später) bei Knochenmarksneubildung und -ersatz im postembryonalen Leben der Vorläufer des roten ist.

Das Erscheinen der Knochenmarksparenchymzellen findet nach den Untersuchungen Hammars, welche durch die v. d. Strichts und Jacksons nach dieser Richtung bekräftigt werden, im Anschlusse an die Gefäße statt, indem die Leukozyten zunächst um diese herum erscheinen. Es liegt wohl eine ältere Angabe Robins vor, wonach die Zellen vor den Kapillaren erscheinen sollten; doch entsprechen der erstgenannten Angabe auch unsere sonstigen Kenntnisse vom Erscheinen lymphoider Zellen überhaupt als im Anschlusse an die Gefäße stattfindend und sind auch durch eine besser ausgebildete histologische Untersuchungstechnik gestützt, sodaß sie als die richtigere angesehen werden darf. Das Auftreten der Myelozyten erfolgt nach Engel bei einer Embryonallänge um 16 cm. Bemerkenswerterweise meldet v. d. Stricht das Auftreten der „Leukoblasten“ als erst viel später gefolgt von dem der Erythroblasten: es geht hieraus neuerlich hervor, daß der hypothetischen Stammform roter und weißer Blutkörperchen auch im Embryonalleben, wenn überhaupt, so nur eine kurze Dauer beschieden sein kann und daß die Trennung beider Zellarten jedenfalls sehr früh eintritt und rasch zu einer dauernden wird.

Anfänglich nehmen die Myelozyten in der Reihe der lymphoiden Knochenmarkszellen den zweiten Platz hinter den ungranulierten Zellen ein (Muratet, Engel); allmählich kehrt sich das Verhältnis zugunsten der ersteren um. Horwitz rechnet allerdings auch die ungranulierten Zellen im wesentlichen zu den als „Myeloblasten“ bezeichneten „Vorstufen“ der Myelozyten; der Beweis, daß es sich auch wirklich um solche und nicht um in ihrer embryonalen Differenzierung noch hinter der späteren Form zurückstehende lymphozytäre Zellen handle, muß aber besser gestützt werden, als es geschieht, wenn die Autorin sagt: „Auch die neuesten, zum Teil als spezifische Lymphozytenfärbungen angegebenen Methoden vermögen nicht eine tinktorielle Trennung der Lymphozyten und Myeloblasten durchzuführen.“ In ihren gegenseitigen Zahlenverhält-

nissen stehen beim Embryo die Neutrophilen hinter den Eosinophilen (Horwitz) zurück, was mit dem schon früher angeführten Befunde des Vorseilens dieser gegenüber jenen (v. d. Stricht, eigene Beobachtung) in Einklang steht. Auch zur Zeit der Geburt sieht man noch im Knochenmark auffallend viele Eosinophile. Die basophilen Myelozyten stehen nach der Genannten unter den übrigen an letzter Stelle (sie bleiben es ja auch zeitlebens) und Riesenzellen finden sich auch nur spärlich. Kernhaltige Rote fänden sich als Normoblasten, aber auch als Megaloblasten, beide Arten mit deutlichen Zeichen des Kernzerfalles. Über die basophilen Lymphozyten, welche Pappenheim im embryonalen Knochenmarke als Vorstufen der roten Blutkörperchen und der eosinophilen Leukozyten angesehen wissen will, gilt dasselbe, was oben von den Myeloblasten gesagt wurde. Gegen den fünften Monat finden sich (Engel) im Knochenmark alle Zellen wie nach der Geburt.

Was schließlich das Verhältnis des embryonalen Knochenmarkes zur Knochenbildung anlangt, fand Hammar, daß erst mit dem Beginne derselben die den Knochenbalken zunächst liegenden Zellen Osteoblastencharakter annehmen, sowie auch Geelmuyden bemerkt, daß das neugebildete Knochenmark zunächst nur mit der Blutbildung zu tun habe. Für eine Abstammung der Osteoblasten von den lymphoiden Knochenmarkszellen ist in diesen Angaben natürlich kein Anhaltspunkt gelegen und man kann also auch weiter an der prinzipiellen Scheidung beider Zelltypen festhalten.

Im ganzen genommen bieten unsere gegenwärtigen Kenntnisse über die Entwicklung des Knochenmarkes uns nur die allgemeinen Grundzüge derselben und harren bezüglich vieler Einzelheiten, insbesondere der Histogenese, noch der weiteren Durcharbeitung.

[Literatur: Bichat, Engel^{1, 6-8}), Geelmuyden, Hammar, Jackson, Muratet, Pappenheim²), Robin^{1, 4}), v. d. Stricht³), Virchow¹), Waldeyer¹].

Spezifität.

(Stellung des Knochenmarkes unter den hämatopoetischen Organen.)

Wohl eine der wichtigsten Fragen ist es, ob die von Ehrlich seinerzeit in schärfster Fassung aufgestellte Lehre von der Spezifität der verschiedenen Arten der weißen Blutkörperchen berechtigt ist, oder ob man im Sinne von Arnold, Neumann u. a. mit der ständigen Möglichkeit der Umbildung einer Form in die andere zu rechnen habe. Hier soll nur jener Teil der Frage zur Besprechung kommen, welcher für die Auffassung des Knochenmarkes und seiner Stellung im System der hämatopoetischen Organe von Belang ist. Darauf, daß die Lymphozyten von den Granulozyten und diese wieder innerhalb ihrer verschiedenen Granu-

lationsform voneinander sich durch ihre mannigfaltigen biologischen und physiologischen Reaktionen in unzweideutiger Weise unterscheiden, habe ich unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur anderenorts ausführlich hingewiesen. Es ergab sich dabei im allgemeinen, daß die betreffenden Zellen in ihrem Verhalten gegenüber verschiedenen Bakterien oder deren Toxinen verschiedene Reaktionen zeigen, sowie daß sie sich voneinander auch in der Art ihrer De- und Regeneration zum Teil sehr wesentlich unterscheiden.

Was insbesondere die Regeneration betrifft, hat Schwarz den Nachweis erbracht (siehe oben), daß die in Mitose befindlichen Granulozyten bereits ihre charakteristische Granulaart aufweisen. Dieser Nachweis stützt nicht nur die ähnlichen entwicklungsgeschichtlichen Beobachtungen v. d. Strichts (siehe S. 93), sondern er wurde durch die Beobachtung verstärkt, welche ich bei meinen Versuchen an myeloid umgewandelter Milz machen konnte, indem sich auch in dieser die gleiche Wahrnehmung machen ließ, woraus ich damals schloß, daß die Mitose der Leukozyten, wo immer sie vor sich ginge, nur in bereits spezifisch granulierten Zellen stattfände. An der durchgreifenden Artverschiedenheit der Lymphozyten und der Granulozyten des Blutbestandes des Erwachsenen wird gegenwärtig auch wohl kaum mehr gezweifelt; nebst mir hat in neuerer Zeit auch Blumenthal hierfür auf experimentellem Wege Beweise erbracht.

Anders steht es mit der Frage nach der Spezifität der Granulozytenarten. Insbesondere mit Rücksicht auf die Befunde verschieden gefärbter Granulaarten in ein und derselben Knochenmarkszelle (Arnold, Hesse, Bettmann nach Arsenvergiftung, Müller nach Rizinvergiftung) wurde diese Spezifität immer wieder in Abrede gestellt. Zwar haben Roger und Josué mit Bezug auf das Knochenmark ausdrücklich bemerkt, daß keine Übergänge von eosinophilen Zellen zu neutrophilen vorkämen. Aber diese Erscheinung wurde auch weniger behauptet als die in umgekehrter Richtung verlaufende. Die Frage hängt zum Teil mit der nach der Natur der Granula (siehe S. 106) selber zusammen; doch gilt diesbezüglich zwar wahrscheinlich der Satz, daß ein und dieselbe Zelle (unter Zugrundelegung von Ehrlichs Auffassung) schwerlich zweierlei verschiedenartig aussehende Sekrete wird liefern können; andererseits darf man aber doch nicht ohne weiteres (unter Zugrundelegung von Arnolds Auffassung) annehmen, daß es ganz gleichgültig sei, ob der äußere Ausdruck der morphologischen Protoplasmaanordnung diese oder jene Granulationsform zeitige, wenn sich doch herausstellt, daß vom Ursprung an, der im Knochenmark stattfindenden Mitose, eine durchgreifende Verschiedenheit in wesentlichen Eigenschaften der betreffenden Zellen besteht. Es ist daher für beide Auffassungen, die übrigens im folgenden Kapitel noch eine genauere Wiedergabe finden sollen, ganz gleichgültig, welche färber-

schen Reaktionen sich an den Granulationen erzielen lassen, da deren Ausfall nicht nur vom Reifungszustand der Zelle, sondern von verschiedenen, oft ganz unkontrollierbaren Eigentümlichkeiten der Fixation, Färbungsmethode usw. abhängt. Schridde betrachtet Abweichungen von der normalen Färbung überhaupt als pathologisch. Für die ganze vorliegende Frage aber geben die in den der Regeneration gewidmeten Kapiteln niedergelegten Erfahrungen über die spezifische Regenerationsform der Knochenmarkszellen eine folgerichtige Ergänzung zu meinen Versuchen (siehe oben) ab, welchen Gesamtergebnissen gegenüber die in neuester Zeit auch wieder von Weidenreich mehr auf Grund spekulativer Erwägungen denn anatomischen und physiologischen Tatsachenmaterials gegen die Spezifitätslehre erhobenen Einwände nicht als beweiskräftig angesehen werden können.

Müssen wir sonach an der spezifischen Artverschiedenheit der einzelnen Granulozytenarten des Knochenmarkes festhalten, bleibt noch die Möglichkeit zu erörtern, welche von einzelnen für eine angebliche direkte Umwandlung des granulozytären Knochenmarkes in ein lymphozytäres Organ und umgekehrt die eines solchen in ein granulozytäres mittels sogenannter indifferenten Stammformen angenommen wird. Walz will z. B. das Knochenmark als vom lymphatischen Gewebe nicht prinzipiell verschieden, sondern nur als modifiziertes, retikuläres Gewebe ansehen. Ohne darauf eingehen zu wollen, daß diese Ausdrucksweise nichts für die Frage nach der Spezifität besagt, da diese davon abhängt, ob eine solche „Modifikation“ einen Dauerzustand darstellt — auch Muskel und Niere sind nur Modifikationen desselben Keimgewebes und doch wird niemand an die Möglichkeit des postembryonalen Überganges beider ineinander trotz der in der Niere zur Entwicklung kommenden Rhabdomyome behaupten wollen — müssen wir für das Knochenmark ebenso wie für die Milz und die Lymphdrüsen das Vorkommen derartiger obenerwähnter Stammformen als noch in keiner einwandfreien Weise bisher für das postembryonale Leben nachgewiesen ablehnen. Insbesondere im Knochenmark konnten wir diese betreffenden Zellen teils unter die leukozytoiden Lymphozyten, teils unter die normalerweise nicht zur Ausschwemmung gelangenden Jugendformen solcher und anderer Lymphozyten einreihen. Zur Erklärung der lymphadenoiden Knochenmarksumwandlung genügt aber in Ansehung seines normalen Lymphozytenbestandes vollständig eine einseitige lymphozytäre Hyperplasie, während andererseits zur Erklärung der myeloiden Umwandlung von Milz und Lymphdrüsen, wie wir später sehen werden, die Erscheinungen der Knochenmarksausschwemmung einen genügenden Anhaltspunkt bieten, wobei noch gar nicht darauf Rücksicht genommen ist, daß daselbst vielleicht auch normalerweise vereinzelte Myelozyten eingestreut vorkommen (Sternberg, Schridde u. a.).

Es bleibt nun noch die Frage zu erörtern, in welchem Grade das Knochenmark als Ganzes betrachtet von den anderen blutbereitenden Organen getrennt werden darf. Daß ein inniger Zusammenhang zwischen allen besteht, wird wohl niemand leugnen wollen und bedarf keines weiteren Beweises. Was aber feststeht, ist, daß gewisse Elemente des Knochenmarkes in diesem ihren Hauptstandort haben. Das Verhältnis zwischen ihrer Zahl und der der anderen Parenchymzellen ändert sich je nach der Tierart und innerhalb derselben je nach dem Alters-, Ernährungs- und Kräftezustand. Es kommen aber auch außerhalb des Knochenmarkes (z. B. eosinophile Myelozyten im Netz des Kaninchens) Myelozyten und Riesenzellen vor (siehe auch später S. 102, ferner die Angaben von Fränkel, Meyer und Heineke, Schridde, Sternberg u. a. m.); wir betrachten jedoch diesen Befund nicht anders, als etwa den von Nebennierengewebe im Hoden, d. h. als eine dem ontogenetischen Werdegange entsprechende Erscheinung, welche lediglich eine rein äußerliche topographische Vergesellschaftung zweier artverschiedener Gewebe bedeutet. Da das Knochenmark als Ganzes genommen eine Mischung verschiedener, im einzelnen von einander spezifisch zu trennender Zellgattungen enthält, können wir es auch nicht ohne weiteres als Ganzes für ein spezifisches Gewebe erklären, sondern müssen diese Erklärung für jene den Hauptbestand des normalen Knochenmarkes ausmachenden Elemente in Anspruch nehmen, welche sich von den ihrerseits wieder den Hauptbestand der anderen lymphoiden Organe ausmachenden, in ihren Eigenschaften spezifisch verschiedenen Zellen dauernd und ohne Übergang unterscheiden: das sind die Erythrozyten, die Granulozyten und die Megakariozyten als spezifische Knochenmarksparenchymzellen.

[Literatur: Arnold⁶⁾, Bettmann, Blumenthal, Ehrlich^{2, 4, 6)}, Ehrlich und Lazarus¹⁾, Fränkel³⁾, Helly²⁻⁴⁾, Hesse, Meyer und Heineke, Müller F.²⁾, Neumann¹⁹⁾, Roger und Josué¹¹⁾, Schridde^{2, 4)}, Schwarz⁷⁾, Sternberg^{8, 9)}, v. d. Stricht^{4, 5)}, Walz, Weidenreich.]

Normale Physiologie.

Wie in vielen anderen auf das Knochenmark Bezug habenden Dingen, verdanken wir auch betreff dessen Funktion die ersten Bestand habenden Angaben Neumann. Derselbe hat das Knochenmark als Bildungsstätte roter und weißer Blutkörperchen erklärt; beim Frosche käme im besonderen noch die Bildung der Spindelzellen als eines für die Bildung roter Blutkörperchen belangreichen Elementes in Betracht.

Diese Fassung der Knochenmarksfunktion schließt nicht aus, daß demselben im Laufe der Zeit noch andere Funktionen zuerkannt werden; sie selbst wird aber in ihrer Gültigkeit nicht beeinträchtigt werden, so

wie sie es auch durch die bisher hinzugekommenen nicht wurde. Im Vergleiche mit den anderen hämatopoetischen Organen nimmt das Knochenmark insoferne die erste Stelle ein, als es befähigt ist, für den gesamten Zellbestand des Blutes auch schon unter physiologischen Verhältnissen Elemente beizustellen, was von den anderen nicht in gleichem Grade gilt. Es teilt aber mit diesen seine blutbildende Tätigkeit in einem sowohl in der Tierreihe als auch im Einzelorganismus nach dessen verschiedenen Entwicklungsstadien verschiedenen Maße. So ist es eine bekannte Tatsache, daß z. B. beim Meerschweinchen, dessen Knochenmark übrigens zeitlebens einen mehr dem embryonalen ähnlichen Charakter bewahrt (Roger und Josué, Besançon und Labbé), immer in der Milz kernhaltige rote Blutkörperchen anzutreffen sind, desgleichen Megakariozyten, die sich daselbst bei anderen Tieren in noch viel reichlicherem Maße vorfinden. In der Entwicklung aber übernimmt das Knochenmark seine Funktion von allen hämatopoetischen Organen zuletzt, nachdem es kurz zuvor von der Leber vertreten wurde, so daß bei Nattan-Larrier sich geradezu der Ausdruck von myeloidem Gewebe in der embryonalen Leber zur Charakterisierung dieses Entwicklungszustandes angewendet findet.

Die beiden Teilfunktionen des Markes nach der Richtung der Bildung der roten Blutkörperchen einerseits, nach der der weißen andererseits stehen in keiner sichtlichen Abhängigkeit von einander, beziehungsweise sie können sich jede selbständig und in ganz verschiedener Richtung ändern. Immer aber lassen sich ganz bestimmte Erscheinungen im zirkulierenden Blute ausschließlich auf Funktionsäußerungen oder Zustandsänderungen des Knochenmarkes allein zurückführen. Für die roten Blutkörperchen insbesondere gilt diese Behauptung ganz unbeschränkt, wenngleich ihr unter normalen Verhältnissen eine geringere Wichtigkeit zukommt, da die Schwankungen in der Zahl der roten Blutkörperchen verhältnismäßig unbedeutend sind. Die stärkste Veränderung tritt hierin physiologischerweise bekanntlich unter der Wirkung von Höhenluft im Sinne einer oft beträchtlichen Vermehrung ein und diese Erscheinung läßt sich auf eine Reizung des Knochenmarkes durch verminderte Sauerstoffzufuhr zurückführen, wofür Versuche von Schaumann und Rosenquist u. a. als Belege dienen können. Sobald in der Zirkulation jedoch auch kernhaltige rote Blutkörperchen in nachweisbarer Menge auftreten, ist, wenigstens für den Menschen, die Grenze des Physiologischen überschritten.

Der physiologische Ausdruck der leukozytenbildenden Tätigkeit des Knochenmarkes ist in der Leukozytose gegeben, welche bei Ehrlich und Lazarus als „reine Funktion des Knochenmarkes“ bezeichnet ist: daher ihr plötzliches Einsetzen auf chemotaktische Reize hin. Es sei hier eingefügt, daß man bezüglich der auf die weißen Blutkörperchen wirksamen

chemotaktischen Reize eine Unterscheidung treffen muß, je nachdem es sich um lediglich lokal auf die in den Gefäßen kreisenden stattfindende Wirkungen handelt oder um solche allgemeinerer Art, welche in den hämatopoetischen Organen selbst zum Ausdrucke gelangen.

Zahlreiche Erfahrungen am Krankenbette sprechen für die Richtigkeit der Ehrlich-Lazarusschen Behauptung, daß die verschiedenen Knochenmarkszellen nicht den gleichen chemotaktischen Einflüssen unterworfen sein müssen, was ja auch aus den einseitig vermehrten Leukozytosen hervorgeht. Man wird auch ohneweiters der Bemerkung beipflichten, daß die physiologische Untersuchung des Knochenmarkes eine sehr schwere ist. Sie ist es vor allem schon deshalb, weil es nicht möglich ist, über den anatomischen Zustand des Knochenmarkes vor Einleitung eines Versuches sicheren Aufschluß zu erlangen. Das Blutbild allein genügt nicht, da es nur das Resultat zwischen anatomischer Beschaffenheit des Knochenmarkes samt den anderen hämatopoetischen Organen und der daraus stattfindenden Zellausfuhr ist. Jeder Eingriff aber, welcher eine genauere Auskunft über den Markzustand vermitteln soll, ist nicht nur mit Änderungen der physiologischen Tätigkeit desselben verknüpft, sondern auch mit solchen seiner anatomischen Zusammensetzung; die Kontrolle dieser Änderungen ist aber erst recht wieder erschwert. So konnte Ehrlich gegen Versuche von Rojetzky, bei welchen vergleichende Zählungen aus der Arteria und Vena nutritia der Tibia vom Hunde vorgenommen wurden, den Einwand erheben, daß dieser Versuchsanordnung keine Beweiskraft zukäme, weil die Voraussetzung einer kontinuierlichen Funktion des Knochenmarkes nicht erwiesen sei und überdies der Hund in der Tibia normalerweise nur Fettmark habe.

Wenn Neumann aus Versuchen am Frosche erschließen will, daß mit Rücksicht auf den überwiegenden Gehalt des dem Knochenmark entströmenden Blutes an Lymphozyten die Ausfuhr dieser gegenüber der der Leukozyten im Vordergrunde stehe, so ist zunächst einzuwenden, daß sich die Verhältnisse, wie sie beim Frosche mit dem gänzlich anderen Blutbilde vorkommen, nicht ohneweiters auf das Säugetier oder gar den Menschen übertragen lassen, daß man andererseits in den Knochenmarksvenenquerschnitten z. B. des Kaninchens oder des Menschen eine auffallend größere Zahl von Granulozyten sieht als in denen der Arterien, woselbst sich nur sehr wenige zeigen. Es muß also die Leukozytenausfuhr im Vordergrunde stehen. Man kann demnach die kleinen Venen nach Benda als die „Sekretionsbahnen“ des Knochenmarkes bezeichnen (siehe oben S. 72).

Abgesehen von seinen produktiven Eigenschaften ist das Knochenmark aber auch ein Organ für regressive Veränderungen (Grohé). Solche laufen schon normalerweise darin ab und wir hatten bereits mehrfach

Gelegenheit, darauf hinzuweisen, daß man im Markgewebe Zerfallsprodukte von Zellen findet, und zwar teils als in Riesenzellen eingeschlossene Reste von zerfallenden roten und weißen Blutkörperchen, teils als blutkörperchen- oder pigmenthaltige Zellen. Ferner gehören hierher Degenerationserscheinungen an den Riesenzellen (Riesenkern u. dgl.). Unter bestimmten Verhältnissen kann bei Tieren sogar das ganze Knochenmark einer temporären Involution anheimfallen und sich in Fettmark umwandeln, wie es bei den Winterschlaf haltenden Tieren während desselben der Fall ist, um sich zur Sommerszeit wieder in zellreiches Mark zu verwandeln (Bizzozero, Marquis, Neumann, Pappenheim).

Die Tätigkeit des Knochenmarkes ist nach Roger und Josué, welche Versuche mit Durchschneidung von dessen Nerven vorgenommen haben, von diesen abhängig. Mit Rücksicht auf die Blutgefäßversorgung müssen die Nerven eine zur Durchblutung in Beziehung stehende Rolle haben; genaueres ist aber über ihre etwaigen sonstigen Funktionen nicht bekannt. Einen ziemlich regelmäßigen Einfluß auf die Marktätigkeit übt ferner das Alter aus, indem im jugendlichen Zustande dieselbe eine lebhaftere ist als im höheren Alter (Besançon und Labbé); auf diese Tatsache führt Neumann die Erscheinung zurück, daß jugendliche Individuen Blutverluste leichter ertragen als ältere. Es vermögen übrigens noch verhältnismäßig geringe Reste von Knochenmarksgewebe, wenn das übrige krankhaft zerstört ist, normale Funktion auszuüben, wie Pinkus für jene Fälle lymphatischer Leukämie hervorhebt, in welchen gleichzeitige Eiterungen stets neutrophile Zellen führen, ja wo es sogar zu einer Myelozytose kommen kann. Es geht aus solchen Angaben hervor, daß die Angaben von Schur und Löwy und von Neußer, daß die Beschaffenheit des Blutes in keiner Parallele zu der des Knochenmarkes stehen muß, in sehr weitgehendem Grade zutreffen, wobei allerdings daran festzuhalten ist, daß einseitige Zellvermehrungen des Knochenmarkes im allgemeinen im Blutbilde ihren Ausdruck finden; in diesem Sinne ist beispielsweise die Eosinophilie im Gefolge der myeloiden Leukämie zu deuten.

Eine besondere Art von Tätigkeit entwickelt das Knochenmark nach der Richtung der Phagozytose, welche seine Zellen gegenüber demselben zugeführten Fremdkörpern ausüben. Es äußert auf diese Weise eine Tätigkeit, welche es in eine Reihe mit den Lymphdrüsen stellt, und kann naturgemäß bei dem Mangel von Lymphgefäßen seine phagozytären Eigenschaften nur gegenüber dem Blute zur Geltung bringen. Beweis dafür sind die Versuche von Neumann, Recklinghausen, Ponfick und Siebel, welche in die Zirkulation eingebrachte Farbstoffkörner schließlich unter anderen Organen auch im Knochenmarke abgelagert fanden. Auch bei direkter Impfung desselben, welche Arnold durch Einführung von Zinnober, Tusche oder eines Eisendrahtes bewerkstelligte, ergab sich eine

Ablagerung der zugeführten Partikel in die Zellen der nächsten Umgebung im Wege der Phagozytose, eine Ursache für die Auslösung dieser Erscheinung, welche allerdings nur selten in Betracht kommt. Wenn v. d. Stricht außer der Phagozytose den Riesenzellen noch eine auf die Bildung des adenoiden Gewebes Bezug habende Funktion zuerkennen will, ebenso wie den granulierten Zellen, so können wir das nur für die diesem Gewebe eingelagerten freien Elemente, nicht aber für das retikuläre Zwischengewebe zugestehen, dessen Bildung wohl ausschließlich eine Funktion der fixen Zellen bleibt. In der Art der Phagozytose gehorchen die Knochenmarkszellen den allgemeinen schon von Metschnikoff aufgestellten Regeln, welche in den Untersuchungen Hellys eine Bestätigung erfahren haben, daß die neutrophylen Leukozyten insbesondere Bakterien und kleine Fremdkörper aufnehmen, während die Riesenzellen und Phagozyten sich an größere Fremdkörper und namentlich an zellige Elemente heranmachen. Für die Phagozytose von seiten der Riesenzellen kommen in Betracht die Arbeiten von Demarbaix, Freiberg, Graag, Löwit, Müller, Trambusti und Foà, welcher sie sogar als deren einzige Funktion betrachtet.

Eine für die Physiologie der spezifischen Knochenmarkszellen belangreiche Eigenschaft derselben gibt sich in der aktiven Beweglichkeit der Myelozyten und Riesenzellen kund. Nach Jolly, welcher diese Erscheinungen beim Meerschweinchen und Hunde studiert hat, ist die Beweglichkeit der Eosinophilen stärker als die der Neutrophilen; am schwächsten ist nach Arnold die der Riesenzellen ausgeprägt. Die Beweglichkeit aller dieser Zellen war schon Neumann bekannt, welcher selbst wieder ältere Beobachtungen Anderer hierfür anzuführen vermochte. Er schrieb dieser Beweglichkeit auch bereits eine Bedeutung für die Einwanderung der betreffenden Zellen in die Gefäße zu. Da ja die roten Blutkörperchen der Wanderfähigkeit entbehren, wird uns aus diesem unterschiedlichen Verhalten beider Zellgruppen auch ihre verschiedene topographische Beziehung zu den Knochenmarksgefäßen verständlich, indem die einen aktiv hineinwandern können, während die anderen schon von vorneherein darin untergebracht sein müssen, um in die Zirkulation gelangen zu können. Auch Obrastzow, Wolff und Milchner haben gleiche Beobachtungen gemacht, von welchen die des letzteren den entsprechenden Nachweis für die Mastzellen erbracht haben.

Schließlich wurden den Elementen des Knochenmarkes noch sekretorische und sonst mit einer besonders gearteten Stoffwechsellätigkeit der Zellen zusammenhängende Funktionsäußerungen zugeschrieben. Was vor allem das Retikulum betrifft, entspricht der von v. d. Stricht dessen Zellen zugeschriebenen Fähigkeit, morphologische Elemente in sich aufzunehmen und chemisch zu verändern, die anatomische Erscheinung der retikulären

Pigmentzellen. Diese verdanken ihren Inhalt den aufgenommenen und intrazellulär weiter veränderten Resten roter Blutkörperchen. Ob aber auch die in das Retikulum eingelagerten Zellen durch dasselbe, wie der genannte Autor meint, ernährt werden, bedarf umsomehr weiterer Bestätigung, als darin keine für das Knochenmark allein gültige Erscheinung zu suchen wäre, sondern eine für das gesamte retikuläre Gewebe des Körpers anzutreffende, da das Retikulum des Knochenmarkes sich von dem etwa der Lymphdrüsen nur in der morphologischen Ausbildung teilweise unterscheidet, nicht aber in der Natur der dasselbe beistellenden Zellen.

Die sekretorischen Eigenschaften des Knochenmarkes werden im wesentlichen auf dessen spezifische Parenchymzellen zurückgeführt und demnach teils den Leukozyten, teils den Riesenzellen zugeschrieben. Für die ersteren hat Ehrlich die Granula als Ausdruck ihrer sekretorischen Tätigkeit in Anspruch genommen. Dieser Auffassung der Leukozytengranulationen kommt nicht nur in Ansehung ihrer physiologischen Bedeutung Wichtigkeit zu, sondern auch bezüglich der Frage nach ihrer Spezifität, auf welche im vorigen Kapitel des genaueren eingegangen wurde. Auch Arnold, ein Gegner der Spezifität, glaubt, daß die Granula „als Ausdruck von Stoffwechselfvorgängen anzusehen sind und mit der Aufnahme, dem Umsatz und der Abgabe gewisser Stoffe in Zusammenhang stehen“, also ein Ausdruck nutritiver, beziehungsweise sekretorischer Vorgänge wären. Der Unterschied in beiden Auffassungen ist der, daß nach Ehrlich die Granula selbst das Sekret darstellen, wie etwa die Zymogengranula, während sie nach Arnold der äußere Ausdruck der morphologischen Anordnung des funktionierenden Protoplasmas sind, welche sich natürlich ändern kann, ohne daß die Funktion geändert wird, und umgekehrt trotz dieser Änderung die gleiche bleiben kann. Dieser Auffassung entspricht es auch, wenn Arnold im Bau der Knochenmarkleukozyten ebenso wie in anderen Zellen seine „Plasmosomen“ mit den denselben eingelagerten „Somatien“ wieder erkennen will.

Das Wesen der sekretorischen Knochenmarkstätigkeit soll sich in der Erzeugung antitoxischer Stoffe ausdrücken (Metschnikoff, Roger und Josué, Pawlowsky, Levaditi, Wassermann u. a. m.), welche Noeßke insbesondere als Produkt der eosinophilen Zellen betrachtet. Bemerkenswert ist hierzu, weil einen gewissen Gegensatz bildend, die Angabe von Soudakewitsch, daß dem Knochenmark gegen Rekurrenspirillen keinerlei Schutzwirkung zukomme. Diese Angaben gehören jedoch, genau genommen, bereits in das Gebiet der experimentellen Knochenmarkspathologie, bei deren Besprechung noch andere einschlägige Arbeiten verzeichnet werden sollen.

Die sekretorischen Funktionen der Riesenzellen wurden von mehreren Seiten behauptet (v. Bambeke und v. d. Stricht, Howell, Trambusti,

Heidenhain). Sie sollte nach dem Letztgenannten ihren anatomischen Beweis in dem Randsaum finden, welcher (siehe oben) vom Protoplasma produziert und an die Umgebung gewissermaßen abgegeben wird. Heidenhain nennt „die Aufnahme und Umarbeitung eiweißartiger Körper, welche aus dem Lymph- und Blutstromen entnommen werden und wieder dahin zurückkehren, die einzige Funktion der Megakariozyten“. Daß sie jedoch nicht die einzige ist, haben wir bereits an den oben erwähnten Erscheinungen der Phagozytose ersehen, welche kaum als derartige Umarbeitung betrachtet werden kann, wenngleich eine solche damit verbunden sein mag; wir werden aber das Wesen der Phagozytose viel wahrscheinlicher in einer Ausschaltung unbrauchbar gewordener Zellen zu erblicken haben.

Es war im vorstehenden bereits mehrfach Gelegenheit gegeben, darzutun, daß die Knochenneubildung in keinem direkten Zusammenhange mit dem eigentlichen Markparenchym stände. Eine Funktion desselben nach dieser Richtung hin wird noch am wahrscheinlichsten aus den Versuchen von Bruns und Kölliker, welche durch Transplantation von Knochenmark unter die Rückenhaut, in die vordere Augenkammer, in die Bauchhöhle an diesen Stellen Knochenneubildung erzielen konnten. Um aber diese Versuche richtig würdigen zu können, muß man der Tatsache eingedenk sein, daß man im Knochenmark, von vereinzelt Osteoblasten abgesehen, auch mikroskopisch kleine Knocheneinschlüsse finden kann, welche Umstände vollauf genügen, die Knochenneubildung in derartigen Versuchen zu erklären, ohne eine darauf gerichtete Funktion des nur den gleichzeitigen Träger jener Elemente darstellenden Knochenmarkes annehmen zu müssen.

Brown und Guthrie schreiben dem Knochenmarkextrakte blutdrucksenkende und respirationsanregende Wirkungen zu. Während der Schwangerschaft soll das Knochenmark nach Varoldo (Tiermaterial) eine gesteigerte Tätigkeit entwickeln, welche Beobachtung ich an menschlichem Material bestätigen kann.

[Literatur: Arnold^{6,7}), v. Bambeke und v. d. Stricht, Benda¹), Besançon und Labbé, Bizzozero, Brown und Guthrie, Bruns, Demarbaix, Ehrlich^{1,2,4,6}), Ehrlich und Lazarus¹), Foà³⁻⁵), Freiberg, Graag, Grohé, Heidenhain, Helly³), Howell²), Jolly^{1,4}), Kölliker, Levaditi, Löwit^{2,4}), Marquis, Metschnikoff, Milchner, Müller, H. F.²), Nattan-Larrier, Neumann^{3,5,10,12,18,19}), Neußer, Noeske, Obrastzow, Pappenheim⁷), Pawlowsky, Pinkus²), Ponfick, Recklinghausen¹), Schaumann und Rosenquist, Schur und Löwy, Siebel, Soudakewitsch, Stockmann und Greig, v. d. Stricht^{1,4,5}), Tarassewitsch, Trambusti, Wassermann, Werigo und Jegunow, Wolff³).]

Nomenklatur.

Es wurde einleitend bereits darauf hingewiesen, daß die Nomenklatur des Knochenmarkes einer endlichen Festlegung in hohem Grade bedürftig ist. Namentlich müssen einige Bezeichnungen ausgemerzt werden, welche nur zu Unklarheiten Veranlassung geben, wie „lymphoides“ oder „metaplastisches“ Knochenmark. Die erstere Bezeichnung ist deshalb unpraktisch, weil sie zur Verwechslung mit der „lymphatischen s. lymphadenoiden“ Umwandlung Veranlassung bietet, während sie gewöhnlich nur ausdrücken soll, daß an Stelle des Fettmarkes ein zellreiches getreten ist (daher Schur und Löwy den Ausdruck „Zellmark“ verwenden); die Bezeichnung „metaplastisch“ wird schon deshalb besser vermieden, weil die Ansichten über Metaplasie gegenwärtig noch durchaus nicht geeint genug sind, um die Anwendung dieses Ausdruckes zu rechtfertigen, namentlich wenn es sich, wie es für das Knochenmark hierbei gewöhnlich der Fall ist, nur um die einseitige Vermehrung eines normalen oder abnormen Zellbestandes desselben handelt. Eine richtige Namengebung wird sich dem bei der Untersuchung des Knochenmarkes innegehaltenen Vorgänge anzupassen suchen, welcher darin besteht, daß zuerst rein beschreibend die makroskopische Diagnose gestellt wird, welche Farbe, Konsistenz und Verbreitung betrifft. Auf dessen gewebliche Zusammensetzung wird hierbei nur so weit Rücksicht genommen, als es mit freiem Auge möglich ist, seinen Fett-, Pigmentgehalt etc. zu erkennen; es ist jedoch ganz ausgeschlossen, über die zellige Beschaffenheit anders als auf dem Wege histologischer Untersuchung einen sicheren Aufschluß zu erhalten; daher haben die diesbezüglichen Bezeichnungen erst an zweiter Stelle verwendet und denen des makroskopischen Verhaltens untergeordnet zu werden. Die einzige Unterscheidung, welche makroskopisch mit annähernder Sicherheit, aber nicht mit absoluter, getroffen werden kann, bezieht sich darauf, ob ein deutlich Fett enthaltendes und doch zugleich gerötetes Mark nur ein hyperämisches Fettmark ist, oder ob es noch einen besonderen Zellbefund erwarten läßt. Im ersteren Falle zeigt es gewöhnlich in den roten Stellen einen reineren, blutähnlichen Farbenton des Rot, während im letzteren Falle sich die Farbe mehr dem Schmutzigrötlichen, dem Bräunlichen oder dem Grau nähert, welche Töne von den gegenseitigen quantitativen Verhältnissen zwischen Blut- und Zellreichtum abhängig sind.

Als normales rotes Knochenmark oder „Vollmark“ ist das der spongiösen Knochen und das in jugendlichem Zustande noch nicht in Fettmark umgewandelte Mark der Röhrenknochen zu betrachten. Findet sich späterhin an Stellen, wo unter normalen Verhältnissen Fettmark besteht, rotes Mark, dann verdankt es diese Farbe entweder lediglich einem hyperämischen Zustande, oder es liegt eine Verdrängung des Fettes durch Zellen,

also eine Zellvermehrung, vor. Diese kann nach den bisher bekannten pathologisch-anatomischen Befunden entweder die Granulozyten oder die Lymphozyten oder die roten Blutkörperchen betreffen; sie kann aber auch auf Einlagerung markfremder Elemente zurückzuführen sein. Demnach wird man zu unterscheiden haben zwischen einer Zellvermehrung bei erhaltenem Zelltypus: Hyperplasie, oder geändertem: Proliferation, einerseits, einer Substitution andererseits. Die nähere Bezeichnung der letzteren wird sich nach der Natur der das Markgewebe ersetzenden Elemente zu richten haben, z. B. karzinomatöse oder sarkomatöse Substitution. Der Ausdruck „gemischtes Mark“ wurde von Ziegler für ein in der Mitte zwischen Fett- und splenoidem, i. e. rotem stehendes Mark angewendet, von Schur und Löwy für ein Mark mit gleich viel Lympho- und Myelozyten; um eine Unterscheidung zu treffen, nennen wir das erstere „herdweise verändertes“, das letztere „gemischtzelliges“ Mark. Eine Unterscheidung der Arten des roten Markes hat Pappenheim versucht; eine bemerkenswerte Anregung zu der des in seiner zelligen Zusammensetzung veränderten Markes stammt von Wolf.

Das gelatinöse Mark ist, wie gezeigt werden konnte, entweder das Anfangs- oder das Endglied in dem histogenetischen Entwicklungsgange des Knochenmarkes; es ist also entweder embryonales, beziehungsweise regeneratives, oder atrophisches Mark. Die histologische Unterscheidung wird sich darnach zu richten haben, ob Reste von Fettzellen oder sonstige Degenerationsprodukte zu finden sind, welche die Einreihung unter das atrophische Mark verlangen; auch sind in diesem die retikulären Fasern im Durchschnitte gröber als im regenerativen Mark.

Als besondere Formen des Markes, welche zum Teil in keine der bisher genannten hineinpassen, sind zu erwähnen: das eitrig zerfließliche, pyoide, einen besonders starken Grad der Proliferation bildende und in seiner Farbe oft gelbliche, ferner das grünliche, chloromatöse, bei gewissen malignen Knochenmarkserkrankungen und das rotbraune oder schwärzliche, pigmentierte Mark.

Innerhalb der einzelnen Formen der Hyperplasie sind in zweifacher Hinsicht Unterscheidungen zu treffen. Je nachdem die vorhandenen Zellen die morphologischen Charaktere einer bestimmten Zellart tragen, hat man eine erythrozytäre, eine granulozytäre und eine lymphozytäre Hyperplasie zu unterscheiden; je nachdem innerhalb einer speziellen Form der Hyperplasie eine Zellart besonders überwiegt, beispielsweise die Neutrophilen oder die Megaloblasten, hat man durch einen Zusatz, welcher dieses Verhältnis ausdrückt, eine nähere Bestimmung zu treffen, z. B. lymphozytäre, vorwiegend kleinzellige Hyperplasie. Es empfiehlt sich aber nicht, diese Zusätze als typische Unterscheidungsformen in die Nomenklatur aufzunehmen, da diese nur unnötig verwickelt würde, während man

doch nur sehr selten ganz reine einseitige Hyperplasien antrifft und es überdies gar nicht durchführbar ist, sämtliche Möglichkeiten zu berücksichtigen. Namentlich gilt dies von den atypischen Proliferationen, bei welchen man die Ähnlichkeit mit gewissen typischen Zellformen durch die Anhängesilben -oid bezeichnen kann: also myelozytoid usw.

Vermehrung der Riesenzellen wird zwar des öfteren beobachtet, doch ist bisher kein Fall bekannt, in welchem sie in vorwiegendem Maße die Markhyperplasie bedingt hätten, so daß man von der Aufstellung einer megakariozytären Form derselben noch Umgang nehmen kann.

Wir werden also nach der makroskopischen Beschaffenheit folgende Hauptformen des Knochenmarkes zu unterscheiden haben, welche nach ihrer mikroskopischen Beschaffenheit weiter unterteilt sind:

I. Rote Markarten:

1. normal = Vollmark;

2. mit Zellvermehrung

A. typisch hyperplastisch (rot bis graurötlich, ausnahmsweise weißlich):

a) erythrozytär

(„himbeergeleeartig“) d. h. mit vorwiegender Beteiligung

b) granulozytär der betreffenden Zellart;

c) lymphozytär

d) gemischtzellig (als die gewöhnliche Form);

B. atypisch proliferativ (rot — graurot — gelb — gelbweiß):

a) erythrozytoid;

b) granulozytoid } (in extremen Fällen sogenannte „pyoide“

c) lymphozytoid } Form).

II. Herdweise verändertes Mark:

1. normal;

2. hyperämisches Fettmark;

3. hämorrhagisch;

4. beginnende Zellvermehrung (analog I, 2. A und B; homoplastische Substitution);

5. entzündetes Mark (eitrig, tuberkulös, gummös etc.).

III. Gelbes s. Fettmark:

1. normal;

2. prä matur;

3. aplastisch.

IV. Gelatinöses Mark:

1. normal (Altersinvolution, extrem: fibrös), bräunlich bei Hämophthise;

2. embryonal, beziehungsweise regenerativ (Kallusneubildung);
3. atrophisch (extrem: fibrös), auch bei Knochenatrophie (Tabes, Syringomyelie).

V. **Pigmentiertes Mark** (rotbraun: Blutpigment, schwärzlich: Melanin, grünlich: Chlorom).

VI. **Heteroplastische Substitution:**

primäre und metastatische, nicht von hämatischen Elementen ausgehende Tumoren.

[Literatur: Bizzozero²⁾, Geelmuyden, Pappenheim, Robin⁴⁾, Schur und Löwy, Virchow²⁾, Wolff⁶⁾, Ziegler.]

Allgemeine Pathologie.

Wie schon aus der Einteilung der Knochenmarksformen im vorigen Kapitel ersichtlich geworden ist, sind die Veränderungen, welche das Markgewebe unter pathologischen Verhältnissen eingehen kann, sehr mannigfaltige. Ziegler unterscheidet die Vermehrung normaler Bestandteile und umgekehrt den Schwund solcher, die Entstehung von „splenoidem“, i. e. rotem Mark aus gemischtem oder Fettmark, fettige Degenerationsherde und umschriebene Nekrosen, Hämorrhagien und Vereiterungen. Ein Teil der letzteren Erscheinungen wurde in unserer Einteilung unter der Bezeichnung „entzündetes Mark“ zusammengefaßt, da sie als Teilerscheinungen der Knochenmarksentzündungen für dieselben durch die Art ihrer Vereinigung das charakteristische Bild hervorrufen.

Die auffälligste äußere Erscheinung einer Erkrankung des Markgewebes ist in der Regel die Veränderung der Farbe, welche sich besonders deutlich im oberen Diaphysenteile, bei höheren Graden in der ganzen Diaphyse der langen Röhrenknochen ausprägt, indem das normale Fettmark sich zu röten beginnt. Der Grad der Rötung läßt natürlich keinen Rückschluß auf die Schwere der Veränderung zu und es kommen gelegentlich Knochenmarke vor, deren Farbe eher als weißlich denn als rötlich zu bezeichnen ist und die bei mikroskopischer Untersuchung eine hochgradige Erkrankung zeigen. Auch die Änderungen in der Konsistenz verlaufen nicht regelmäßig; doch ist im allgemeinen ein weiches Mark zellreicher und ärmer an Zwischengewebe als ein derberes. Wie aus den zum Teil auf ein sehr umfangreiches Material gestützten Untersuchungen von Blechmann, Geelmuyden, Grohé, Litten und Orth, Ponfick, Oriani Zen, Schur und Löwy hervorgeht, lassen sich für die Veränderungen des Knochenmarkes bei den verschiedenen Erkrankungen nur wenige im allgemeinen zutreffende Erscheinungen zusammenstellen. Auf die Unbeständigkeit der Befunde verweist auch Ziegler.

In Bestätigung der Angaben der Vorgenannten findet man, daß die ausgesprochensten Erscheinungen bei chronischen Leiden mit Siechtum auftreten. Es kommt dann namentlich zur Ausbildung atrophischen Gallertmarkes, dessen Erscheinen Salvioli nicht mit Unrecht der gleichen Zustandsänderung hochgradig atrophischen Körperfettes als analog an die Seite stellt. Den Ausgangspunkt für die Umwandlung des gelben in rotes Mark geben in den Röhrenknochen immer die proxymalen Diaphysenenden ab, von denen aus die Umwandlung (Neumann) allmählich über die ganze Diaphyse fortschreiten kann. Gewöhnlich erfolgt diese Änderung im Alter weniger leicht als in der Jugend (Schur und Löwy, Haushalter und Spillmann), was sich daraus erklären läßt, daß das Markgewebe mit zunehmendem Alter zwischen den Fettareolen immer weniger Reste von Parenchymzellen übrig behält, welche den Ausgangspunkt für die in der roten Farbe sich zeigende hyperplastische Umwandlung abgeben könnten. Ponfick hat zuerst darauf hingewiesen, daß zwischen den Veränderungen in Milz und Knochenmark ein gewisser Parallelismus gelegentlich nachweisbar ist, und gleiche Beobachtungen stammen von Bizzozero und Schur und Löwy, welche Letztere im allgemeinen bei jenen Krankheiten das zellreichste Mark finden, bei welchen zugleich ein nicht auf lokale Ursachen zurückzuführender Milztumor vorhanden ist, und Sternberg begründet geradezu mit dem Hinweis auf diese Erscheinungen die Zusammengehörigkeit des ganzen lymphatisch-hämatopoetischen Apparates. Wichtig ist, daß die Erkrankung des Knochenmarkes gelegentlich nur auf Teilregionen desselben (Runeberg), wie auf das spongiöse Knochen allein, beschränkt sein kann, während das übrige, namentlich das der Röhrenknochen, unverändert angetroffen wird.

Der Beginn der roten, beziehungsweise hyperplastischen Umwandlung setzt innerhalb der zunächst betroffenen Knochenmarksregion an mehreren nebeneinander gelegenen Punkten zugleich ein. Roger und Josué vermeinen zwar, einen Anschluß an den Verlauf der Sinus hierin erblicken zu können; doch sieht man, wie schon in einem früheren Kapitel erwähnt wurde, neben solchen umgewandelten Stellen andere mit gleich großen Gefäßen ohne jede Spur einer solchen, so daß es fraglich bleibt, ob ein derartiger Anschluß in der Tat vorhanden ist. Andererseits wird man ihn immer dort annehmen müssen, wo mangels eines vorhanden gewesenen restlichen Parenchymzellbestandes die Erklärung des Auftretens zellreichen Markes nur unter Annahme der vorausgegangenen Hinzuwanderung von Markzellen auf dem Blutwege möglich ist. Dem Parallelismus zwischen Knochenmark und Milz entsprechend findet man die hyperplastische Wucherung des ersteren hauptsächlich bei Infektionskrankheiten. Versuche mit intravenöser Einspritzung von Bakterientoxinen (in einem späteren Kapitel wird hiervon noch die Rede sein) weisen darauf

hin, daß möglicherweise die Bildung von solchen Körpern an der Hyperplasie schuld ist. Nach ihrer besonderen Art betrachtet ist die bei Infektionen auftretende Hyperplasie wesentlich eine granulocytaire unter Verdrängung der Fettzellen durch die des Parenchyms. Sie hat nicht so sehr einen durch chemitaktische Auswanderung entstehenden Verlust zu decken, als einem gesteigerten Bedarfe zu entsprechen, welcher seinen Ausdruck in der Leukozytose findet. Sie ist also eine Reizerscheinung. Anders bei der erythrozytären Hyperplasie, welche nach Blutverlusten auftritt; diese ist eine Regenerations-, beziehungsweise eine Kompensationserscheinung, welche den Ersatz des verloren Gegangenen zu besorgen hat. Sie ist es auch bei der schon früher erwähnten Steigerung der Zahl der roten Blutkörperchen unter der Wirkung von Höhenluft, da es sich für das Wesen der Erscheinung gleichbleiben dürfte, ob die Blutkörperchenzahl zur Beschaffung des nötigen Sauerstoffes nicht genügt, weil sie herabgesetzt wurde, oder deswegen, weil angesichts des verminderten Sauerstoffpartialdruckes eine größere Zahl derselben erforderlich ist, um das nötige Quantum aufnehmen zu können. Auch Roger und Josué fassen die Knochenmarksveränderungen bei Infektionskrankheiten nicht so sehr als Läsionen, wie vielmehr als Funktionsänderungen auf. Unter dem Gesichtspunkte dieser Auffassung erklärt sich zum Teile die Angabe von Besançon und Labbé, daß die Knochenmarksfunktion unter pathologischen Verhältnissen nach der Art des wirksamen Mikroben bedeutend variiert.

Ausdruck dieser Reizerscheinung des Knochenmarkes ist zunächst die Leukozytose mit Beibehaltung der gewöhnlichen Zelltypen der Zirkulation und dann bei höheren Graden das gelegentliche Erscheinen von Myelozyten im Blute. Bezüglich dieser macht Schindler eine Unterscheidung, je nachdem sie bei hoher Leukozytose erscheinen, in welchem Falle sie eine Reizerscheinung bedeuten, oder bei absinkender, in welchem Falle sie das Zeichen eintretender Erschöpfung sein sollen. Man wird nicht fehlgehen, wenn man das Auftreten von Myelozyten bei sonst niedriger Leukozytenzahl in eine Reihe mit dem der kernhaltigen Roten, namentlich der Megaloblasten, bei schweren Anämien mit ständig niedriger oder sogar absinkender Erythrozytenzahl stellt. Es drückt sich in beiden Erscheinungen der Umstand aus, daß das Knochenmark nicht mehr in der Lage ist, dem Bedarf nach seinen Zellen nachzukommen, so daß auch unreife und geschädigte Formen in die Zirkulation gelangen.

Es wird namentlich mit Rücksicht auf die pathologische Regeneration sowohl der weißen wie der roten Blutkörperchen sehr gerne von einem embryonalen Rückschlag geredet. Dem gegenüber sei bemerkt, daß keine einzige der dafür in Betracht kommenden Erscheinungen, noch auch ihre Gesamtheit, soweit es sich um das Knochenmark handelt, je

zu einem anatomischen Bilde desselben führt, welches einem nur halbwegs Erfahrenen die Vermutung aufkommen ließe, es mit einem embryonalen und nicht mit einem pathologisch veränderten Knochenmark zu tun zu haben. Es verhält sich mit diesem „Rückschlag“ vielmehr derart, daß wohl Zellen auftreten, welche in gewissen Beziehungen Ähnlichkeiten mit solchen der embryonalen Blutbildung erkennen lassen, welche sich aber doch in wesentlichen Dingen von letzteren unterscheiden. Während z. B. die embryonalen Megaloblasten regelmäßige Zell- und Kernformen darbieten und immer zur Ausbildung funktionstüchtiger roter Blutkörperchen führen, verhalten die des pathologischen Knochenmarkes sich in allen diesen Beziehungen gerade entgegengesetzt. Wenn Sabrazès das Knochenmark bei Leukozytose embryonal umgewandelt nennt, ist darauf zu verweisen, daß im embryonalen Marke die eosinophilen Zellen in ganz erheblichem Maße im Vordergrund stehen (siehe oben), ebenso wie noch im jugendlichen, während das infektiös gereizte eine besondere Vermehrung der Neutrophilen zeigt (Roger und Josué). Es entspricht in dem einen Falle der embryonalen Knochenmarksform eine nur teilweise äußerliche Ähnlichkeit einzelner Zellen, im anderen lediglich der hohe Zellgehalt des Markparenchyms überhaupt. Solche Einzelheiten rechtfertigen aber noch nicht die Bezeichnung eines embryonalen Rückschlages, sondern es genügt, im allgemeinen von einer erhöhten Tätigkeit (Einhorn) des Knochenmarkes in allen jenen Fällen zu sprechen, in welchen die hierdurch erzeugten Zellen ihre normale äußere Erscheinung bewahren. Ist diese aber in einer Weise verändert, wie sie durch das herangezogene Beispiel der Megaloblasten gekennzeichnet wurde, empfiehlt es sich vielleicht, einfach von einer atypischen Marktätigkeit zu reden und allen Vergleichen aus dem Wege zu gehen, welche, ohne in allen Punkten zuzutreffen, auch einer unrichtigen Auffassung der Erscheinungen Eingang verschaffen könnten. Es soll aber, was nochmals betont wird, nicht in Abrede gestellt werden, daß in gewissen Grundzügen eine Analogie mit embryonalen Verhältnissen insoferne gegeben ist, als Zellen eines geringeren Differenzierungsgrades, wie sie ähnlich im Embryonalleben vorkommen, auftreten können; um die Art des Zustandekommens derselben sich vorstellen zu können, ist es nötig, die normale Zellteilung in ihre einzelnen Phasen zu zerlegen.

Sowohl für die Erythroblasten als auch für die Myelozyten ist daran festzuhalten (siehe oben S. 88), daß der Kern- und Protoplasmavermehrung auch eine solche jener morphologischen Charaktere entsprechen muß, welche dem letzteren das für die betreffende Zellart bezeichnende Gepräge verleihen. Es sind somit zunächst drei Hauptphasen gegeben: Kernvermehrung, Protoplasmavermehrung und, sagen wir in Ermangelung eines besseren Ausdruckes, Merkmalsvermehrung, welchen sich als vierte Phase

die zur Zellverdoppelung führende eigentliche Zellerteilung anschließen muß. Diese Phaseneinteilung läßt sich jederzeit leicht verfolgen und enthält ja auch eigentlich nichts Neues. Insbesondere die Merkmalsvermehrung erkennt man bei den Granulozyten daran, daß die während der Bildung des Muttersternes noch über den ganzen Zelleib gleichmäßig verteilt gewesenen Granula bei Ausbildung der Tochtersterne in die Mitte zwischen beide rücken und in die neugebildeten, getrennten Zellen zunächst an den beiden einander zugewendeten Polen derselben liegen. Derartige Myelozyten mit noch nicht den ganzen Zelleib erfüllenden Granulahaufen wurden z. B. von Dominici beschrieben und als Beweis für die Reifung der Granula in vorerst ungranuliert gewesenen Zellen betrachtet. Die eigentliche Granulavermehrung setzt eben erst ein, wenn die Teilung des Zelleibes schon durchgeführt ist. Trifft der Schnitt eine derartige nur teilweise granuliert Zelle in bestimmter Richtung, kann es vorkommen, daß sie ganz ungranuliert erscheint, während eigentlich nur der granulähaltige Teil abgeschnitten worden ist. Unter pathologischen Verhältnissen ergeben sich nun verschiedene Möglichkeiten für das



Schema der Granulozytenmitose.

Zustandekommen atypischer Zellformen (vgl. auch beistehendes Schema der Granulozytenmitose).

Zunächst ist die Schädigung der Granula selbst zu berücksichtigen. Es ist merkwürdig, daß auf diese Möglichkeit bisher nur von sehr wenigen Autoren Rücksicht genommen wurde. Zwar hat schon Ehrlich ausgesprochen: „Ebenso wie unter bestimmten Umständen die Fettzelle ihren Inhalt vollständig einbüßen kann, ohne abzusterben, ebenso wird die Knochenmarkszelle gelegentlich, wenn etwa das Blut ihr die nötigen Vorstufen nicht liefert, neutrophile Granula nicht mehr bilden können und sich in eine körnchenfreie Zelle umwandeln müssen.“ Ferner hat Leube anläßlich eines besonderen Falles bestimmte Zellen im Knochenmarke und im Blute als in ihrer Granulation geschädigte neutrophile Leukozyten, beziehungsweise Myelozyten bezeichnet und Arneht hat in der Beschreibung des zu diesem Falle gehörigen Blutbildes eine „einseitig überstürzte Reifung des Kernes“ zur Erklärung des Zustandekommens dieser Schädigung herangezogen. Auch Weber spricht von einer überstürzten Neubildung. Außer diesen zwei Möglichkeiten besteht noch die dritte, daß das Protoplasma in seiner granulationsbildenden Kraft geschädigt ist und daher der fortschreitenden Zellvermehrung nur ungenügend mit einer gleichen der Granula folgen kann. Für das Endergebnis bleibt es sich

gleich, ob die Granula, der Kern oder das Protoplasma die primäre Schädigung erfahren haben: in jedem Falle muß es zu einer Verarmung der Zellen an Granulationen kommen, welche im höchsten Grade zum vollständigen Schwunde derselben führen wird.

Was für die Granulozyten soeben ausgeführt wurde, kann *mutatis mutandis* auch auf die Erythrozyten angewendet werden. Wir haben aber ferner außer den im Wege der gestörten Reifung zustande kommenden atypischen Zellformen im Knochenmarke noch einen zweiten Entwicklungsmechanismus für diese zu berücksichtigen, das ist jenen, bei welchem es zur Ausbildung atypischer Differenzierungsprodukte kommt; die Folge hiervon ist das Erscheinen gänzlich fremdartiger Zellformen. Die Analogie hierfür findet man in den Zellen der Tumoren, beziehungsweise, wenn es sich um den Reiz eines hochgradig gesteigerten Regenerationsbedürfnisses handelt, in den Vorgängen, welche sich an die künstliche Verletzung eines Organes anschließen. In beiden Fällen erscheinen namentlich vergrößerte Zellformen, welche manche Ähnlichkeit mit embryonalen Elementen der gleichen Art darbieten, welche aber nur in letzterem Falle zur Ausbildung normaler Markelemente führen können, nicht jedoch in ersterem. Man wird also eine dem Knochenmark entstammende Zelle, wenn sie hypertrophisch ist und gegebenenfalls etwa noch bestimmter ihr sonst zukommender morphologischer Charaktere entbehrt, in Hinkunft hoffentlich nicht mehr als ein Element der normalen Regeneration angesprochen finden, sondern als eine atypische Zelle, bezüglich welcher die genauere Untersuchung zu ergeben hat, ob sie in die Reihe der tumorähnlichen Elemente gehört oder nur in die unter besonderen Reizen erscheinenden hypertrophischen oder sonst atypischen Regenerationsformen.

Der Besprechung der unter pathologischen Verhältnissen zur Beobachtung kommenden atypischen Knochenmarkselemente wurde deshalb ein breiterer Raum zugewiesen, weil mit Ausnahme der Hinweise vonseiten Bantis, Schur und Löwys und Sternbergs auf derartige Vorgänge bisher nicht nur so gut wie gar keine Rücksicht genommen wurde, sondern sogar manche Verwirrung in der Hämatologie auf die Außerachtlassung dieser wichtigen Gesichtspunkte zurückgeführt werden muß.

Ist der Bedarf nach den Elementen des Knochenmarkes nur ein mäßig gesteigerter, dann findet man in demselben bei wechselnder Durchblutung und erhöhtem Zellenreichtum namentlich viele Mitosen, und zwar, wie nicht anders zu erwarten, in typisch granulierten Zellen; gewöhnlich haben die Neutrophilen den größten Anteil daran; aber auch die Eosinophilen beteiligen sich (Benda). Die Zunahme der Riesenzellen ist nach Marwedel bei Knochenmarksentzündungen eine ausgesprochene im Gegensatz zu ihrem Verhalten bei degenerativen Prozessen. Diese Angabe er-

klärt sich aus den ihnen zugeschriebenen Funktionen (siehe oben) zur Genüge, da für ihre phagozytäre und etwaige sekretorische Tätigkeit ein größerer Bedarf vorhanden ist, wenn das Mark in Wucherung gerät, besonders unter entzündlichen Einflüssen, als wenn es atrophisch degeneriert.

Von sonstigen gegen die Norm abweichenden Zellformen sind nur zwei zu erwähnen, deren beider Bedeutung noch nicht geklärt ist. Das eine Element stellen die „punktierten Erythrozyten“ dar, welche im Knochenmarke einen sehr vereinzelt Befund bilden (Schur und Löwy, Bloch) und deren Erscheinen Naegeli auf eine pathologische Knochenmarksfunktion zurückführt; es sei jedoch hervorgehoben, daß Reitter gleich Anderen bei eigens hierauf gerichteten Untersuchungen diese Zellen in zahlreichen Präparaten vom Blute Gesunder finden konnte, so daß mit Rücksicht auf diese wichtige Angabe Zweifel an der pathologischen Natur dieser „Punktierungen“ schlechtweg gerechtfertigt sind; man wird vielmehr mit dem genannten Autor erst in dem reichlichen und gesteigerten Auftreten derselben ein Überschreiten des Physiologischen zu erblicken haben. Die zweite Zellform, deren Verhältnis zum Normalen noch nicht feststeht, wird von jenen auf S. 76 erwähnten eosinophilen Zellen mit den besonders großen Granulis gebildet, welche sich gewöhnlich etwas matter färben als die der normalen und durch Quellung oder Konfluenz aus diesen hervorzugehen scheinen (vgl. Marwedel). Ähnlich wie letzterer beim Kaninchen fand, treten sie auch beim Menschen besonders in zellarmem, sich dem gelatinösen nähernden Marke auf.

Die Knochenmarksatrophie setzt zunächst mit einem Deutlicherwerden des Stützgewebes und einem Zellschwunde (Ziegler) ein. In ihrer weiteren Ausbildung führt sie zur gelatinösen Umbildung des Markes, wobei das Fett vollständig schwinden kann (Bizzozero), so namentlich bei marantischen und kachektischen Zuständen (Beispiele siehe nächstes Kapitel). Ein äußerer Ausdruck dieser Markdegeneration ist in dem Eintreten verschiedengradiger Anämie gegeben. Diese löst ihrerseits wieder eine Regeneration der roten Blutkörperchen im Knochenmarke aus, und so erklärt es sich, daß Neumann und Foà bei erschöpfenden Krankheiten im Knochenmarke Teilungsformen roter Blutkörperchen anmerkten. Die roten Blutkörperchen stellen überhaupt das labilste Element des Knochenmarkes dar und zeigen insofern ein gewissermaßen gegensätzliches Verhalten zu dem der weißen, als sie eine krankhafte Knochenmarksaffektion sehr häufig mit einem Schwunde ihrer Zahl beantworten, während jene daran zunehmen. Dies können aber trotz der Zeichen ihrer Verminderung in der Zirkulation doch die Zeichen einer Hyperplasie in Form von vermehrten Mitosen der Markzellen anzutreffen sein. Eine Folge ihres leicht eintretenden Schwundes sind auch die bei Mark- und

Knochengeschwülsten sowie Eiterungen daselbst zustande kommenden Anämien (Besançon und Labbé, Leube).

Die gelatinöse Atrophie des Knochenmarkes tritt auch infolge infektiöser Prozesse auf, welche zunächst eine Entzündung des Markgewebes hervorrufen (Ziegler); diese kann im weiteren Verlaufe einer Atrophie Platz machen. Es ist hierin eine Analogie mit Entzündungen anderer Organe gegeben, welche schließlich auch zu deren Parenchymatrophie führen; ob aber diese im Knochenmarke in einem so hohen Prozentverhältnisse eintritt, wie Roger und Josué angeben (77% Gallertmark gegen 23% Fettmark), bedarf doch noch einer weiteren statistischen Untersuchung, da diese Angabe vereinzelt steht. In extremen Fällen kommt es zur Ausbildung fibrösen Gewebes (z. B. Fälle von Recklinghausen). Jedenfalls treten im Anschlusse an Infektionen und Intoxikationen (Ziegler) fettige Degenerationsherde und umschriebene Nekrosen auf. Von ersteren hat Ponfick einen besonders charakteristischen Fall beobachtet, in welchem das Knochenmark infolge einer Unsumme submiliarer weißlichgelber Herde wie bestäubt aussah.

Hämorrhagien treten im Knochenmarke bei verschiedenen Zuständen auf; Ziegler führt neben Traumen im allgemeinen toxische und infektiöse Erkrankungen und Anämien an; besondere Fälle werden in folgenden Kapiteln Erwähnung finden. Das Auftreten von Knochenmarksblutungen ist auch deswegen nicht uninteressant, weil es zeigt, daß die Kontinuität der endothelialen Auskleidung der Markgefäße normalerweise erhalten ist; denn sobald hierin eine Störung eintritt, kommt es eben zu ausgesprochenen Blutungen, aber nicht zu einer derartigen Durchströmung des Markes, wie sie von den Verteidigern der intermediären Blutbahn angenommen wird. In der Folge solcher Hämorrhagien kommt es zu einer vermehrten Bildung der blutkörperchen- und pigmenthaltigen Zellen, welche wir als normalen Bestandteil des Knochenmarkes bereits kennen gelernt haben. Ihre Vermehrung bildet zwar keinen regelmäßigen Befund (Litten und Orth), ist gelegentlich aber außerordentlich stark. Nach Ziegler macht sich die Knochenmarkpigmentierung besonders bemerkbar nach örtlichen Blutungen, ausgiebigem Blutzerfall, Resorption von Blutungen aus anderen Organen und im Anschlusse an Gallenstauungen. Durch kadaveröse Veränderung kann das Pigment eine nachträgliche Schwärzung erfahren (Ponfick). Das Pigment nach gesteigerter Blutzerstörung gibt Eisenreaktion und man kann daher von einer Siderosis des Knochenmarkes (Ziegler) wie von der anderer Organe sprechen. Äußerlich gibt sie sich in der bekannten rötlichen Farbe der Hämosiderose zu erkennen.

Interessant sind die Wechselbeziehungen, welche zwischen Knochenmark und Knochen bestehen, da durch dieselben ersichtlich ist, daß beide gegenseitig auf Kosten des anderen Teiles an Masse zunehmen können.

Wenn man noch zweifeln könnte, daß die bei Anämien zur Beobachtung gelangende Knochenabsorption (Muir, Rindfleisch) Ausdruck einer solchen Gegenseitigkeit ist, bleibt schlechterdings kaum eine andere Erklärung für Leukämien, bei denen es zu osteoporotischen Veränderungen (Pappenheim) kommt. Auch bei einfachen Hyperplasien des Knochenmarkes sieht man nicht so selten in demselben bröcklige, wie in Resorption begriffene Reste von Knochenbälkchen. Umgekehrt gibt es Fälle von Osteosklerose mit Schwund des Markgewebes (z. B. Askanazy); ferner tritt diese Erscheinung auch wieder öfters bei Leukämien auf, worauf schon Neumann verwiesen hat und wofür bereits Beispiele von den verschiedensten Seiten beigebracht wurden. Eine Erklärung dafür zu geben, warum einmal Osteosklerose, das anderemal Osteoporose eintritt, ist gegenwärtig noch nicht in befriedigender Weise möglich (Senator); doch ist es bemerkenswert (ebenda), daß, einerlei welche von den beiden Knochenerkrankungen vorliegt, der endliche Ausgang bezüglich des Markgewebes doch immer wieder die Atrophie zu sein scheint, sowie daß jede stärkere und länger andauernde Markhyperplasie oder -proliferation schließlich Knochen und Periost mitergreift.

Die Charcotschen Kristalle wurden von Cohnheim als Ausdruck von Knochenmarkserkrankungen betrachtet. Daß dem nicht immer so ist, haben wir schon daran gesehen, daß sie sich auch im normalen Marke finden, und es scheint mehr die Erhöhung ihrer Menge als ihr Vorhandensein überhaupt als pathologischer Befund zu deuten sein. Grohé fand sie am häufigsten bei Kachexien infolge von Lungenphthise und Knocheneiterungen sowie bei Leberaffektionen.

Schließlich sei noch einer Erscheinung Erwähnung getan, der eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommt, das ist das Auftreten der Bence-Jonesschen Albumosurie, von der man zwar längere Zeit geglaubt hat, daß sie einen sicheren diagnostischen Behelf bei Knochentumoren, beziehungsweise Knochenmarkstumoren, abgebe; es hat sich aber gezeigt (Magnus-Levy und anschließende Diskussion), daß sie in solchen Fällen auch fehlen kann, wie andererseits Askanazy nachweisen konnte, daß auch aus ihrem Auftreten kein bestimmter Rückschluß auf die Art der Knochenmarkserkrankungen möglich sei. Im allgemeinen ist das gegenwärtig vorliegende Material noch zu klein, um einen in größerem Umfange gültigen Schluß auf das Vorkommen und die diagnostische Verwertbarkeit der genannten Albumose in Hinsicht auf die Erkrankungen des Knochenmarkes zu gestatten. Auch die Knochenschmerzhaftigkeit ist kein zuverlässiger diagnostischer Behelf.

Es läge noch ob, auf die Ausschwemmung, namentlich solche abnormer Art, von Knochenmarkselementen in das Blut und in andere Organe hier einzugehen. Da diese Erscheinung aber bisher vornehmlich

in der experimentellen Pathologie des Knochenmarkes Berücksichtigung gefunden hat und auch für die Frage nach der Spezifität der Zellen desselben in Betracht gezogen werden muß, soll sie zur Gänze in einem besonderen Kapitel zur Sprache kommen. Hier sei lediglich erwähnt, daß sämtliche mit Zellvermehrung einhergehenden Veränderungen des Markgewebes zur Ausschwemmung in das Blut mit darauf folgendem Erscheinen atypischer Elemente in demselben führen können, wenn auch nicht müssen, und zwar handelt es sich bei letzteren im Falle der typischen Hyperplasien um kernhaltige Vorstufen roter Blutkörperchen, Myelozyten und Plasmazellen, im Falle der atypischen Proliferationen, abgesehen von den vorigen Formen, namentlich um granulationsfreie Zellen verschiedener Herkunft und gelegentlich auch um Riesenzellen und, was besonders bemerkenswert ist, auch solcher vom Typus der Myeloplaxen (Schwarz u. a.). Im allgemeinen gilt aber der Satz, welchen Schur und Löwy ausgesprochen haben: „Der Zustand des Knochenmarkes steht nicht in direkter Beziehung zur Beschaffenheit des Blutes.“

Auf die Beobachtungen von Knochenmarkserkrankungen bei Tieren einzugehen, überschritte den Rahmen dieser Ausführungen; es genüge, diesbezüglich auf die Zusammenstellung von Casper hinzuweisen. Besonders hervorgehoben sei nur der von Mosse an einem Affen erhobene Befund einer der menschlichen perniziösen Anämie ähnlichen Erkrankung; mit Rücksicht auf die menschliche Pathologie ist es vielleicht möglich, an derartigem Material belangreiche Ergebnisse zu erzielen.

[Literatur: Arneth¹⁾, Askanazy⁴⁾, Banti, Benda¹⁾, Besançon und Labbé, Bizzozero²⁾, Blechmann, Bloch¹⁾, Casper, Cohnheim, Cousture, Dominici, Ehrlich⁴⁾, Ehrlich und Lazarus¹⁾, Einhorn, Ellinger, Foà¹⁾, Geelmuyden, Graag, Grohé, Haushalter und Spillmann, Leube¹⁾, Litten³⁾, Litten und Orth, Magnus-Levy, Marwedel, Mosse²⁾, Muir²⁾, Naegeli⁴⁾, Neumann^{4, 19)}, Oriani Zen, Pappenheim⁴⁾, Pinkus²⁾, Ponfick^{1, 2)}, Reitter, Rindfleisch²⁾, Roger und Josué¹¹⁾, Runeberg¹⁾, Sabrazès, Salvioli, Schindler, Schur und Löwy, Schwarz²⁾, Senator¹⁾, Sternberg⁵⁾, Virchow²⁾, Weber²⁾, Ziegler.]

Spezielle Pathologie.

Die Zusammengehörigkeit des Knochenmarkes zum ganzen übrigen lymphatischen Apparat, wie nicht minder seine Abhängigkeit von Primärerkrankungen des Blutes machen es derzeit noch nicht möglich, in allen Fällen seiner pathologischen Affektion zu entscheiden, ob dieselben und in welchem Maße sie als primäre oder sekundäre Erscheinungen aufzufassen sind. Es werden daher nur jene Knochenmarkserkrankungen, von welchen man gegenwärtig mit der größten Wahrscheinlichkeit annehmen darf, daß sie die primäre Ursache für die übrigen pathologischen Veränderungen abgeben, namentlich so weit das Blut in Betracht kommt,

in gesonderten Kapiteln zur Besprechung kommen, während die sonst bemerkenswerten, wesentlich sekundären Markveränderungen, welche im Gefolge einzelner pathologischer Zustände auftreten können, im vorliegenden Kapitel erörtert werden sollen.

Eine der bekanntesten Knochenmarkserkrankungen ist die als Osteomyelitis acuta bezeichnete entzündliche Erkrankung desselben, welche in einer mehr oder weniger allgemein über das Mark ausgebreiteten Erkrankung auftritt. Ihr anatomisches Bild kann hier nur in den größten Umrissen gezeichnet werden. Sie wird namentlich durch Staphylokokken bedingt und kann im Anschlusse an oft unscheinbare Verletzungen der Körperoberfläche und vor allem des lymphatischen Halsringes als sozusagen primäre, jedenfalls aber alleinige Erkrankung auftreten. Nach Ziegler ist das infizierte Knochenmark zuerst hämorrhagisch infiltriert; es folgt dann die Bildung grauer oder mißfarbiger Eiterherde in der Diaphyse, zuweilen auch Epiphyse, in schweren Fällen sogar Vereiterung des ganzen Diaphysenmarkes. Gelegentlich tritt Knochenmarkentzündung im Anschlusse an eine Periostitis, beispielsweise des Unterkiefers (Stühlen) auf. Die Vorgänge am Knochen, dessen Nekrotisierung usw., werden hier als nicht das Knochenmark selbst betreffend übergangen. Des endlichen Ausganges in atrophisches, gelatinöses, eventuell fibröses Mark, also Parenchymschwund, wurde bereits S. 118 Erwähnung getan. Joseph will von den Knochenmarksveränderungen abhängige Eigentümlichkeiten des Blutbildes festgestellt haben.

Besonderes Interesse beanspruchen die im Gefolge von Typhus abdominalis und Variola auftretenden Knochenmarksentzündungen, als Osteomyelitis typhosa, beziehungsweise Osteomyelitis variolosa bezeichnet. Eine genaue Beschreibung der ersteren hat Fraenkel gegeben; zuvor hatten schon Busch, Ebermayer und Quincke über ähnliche Befunde berichtet, nachdem schon noch früher einmal Ponfick und darnach Grohé auf den großen Reichtum des Knochenmarkes an blutkörperchenhaltigen und pigmentführenden Zellen bei Typhus aufmerksam gemacht hatten. Fraenkel fand in jedem einzelnen Typhusfalle das Mark, namentlich der Wirbel und auch Rippen, herdartig und in charakteristischer Weise erkrankt. Schon in der ersten Woche kommt es zur Bazillenablagerung in das Mark hinein, dessen Keimzahl die des Blutes ausnahmslos ganz wesentlich übertrifft. Die Krankheitsherde des Knochenmarkes treten schon früh auf und dauern bis in die Rekonvaleszenz, um sich in der Regel spontan zurückzubilden, gelegentlich aber auch unter klinischen Symptomen progredient zu werden. Bei Mischinfektionen gehen außer den Typhusbazillen auch die anderen Krankheitserreger ins Knochenmark über. Man findet im Marke außer konstanten nicht charakteristischen Herden solche, welche inkonstant sind und denen nach der Ansicht des

Autors ein gewisser Grad von Spezifität zukommt. Zu den ersteren gehören kleine Blutextravasate (kleiner als etwa bei Allgemeininfektionen durch *Diplococcus lanceolatus* oder *Staphylococcus pyogenes aureus*) und kleine Nekroseherde mit reaktionsloser Umgebung, welche sich gelegentlich aber auch über einen größeren Teil des Markes erstrecken und im Fettmark Fettsäurenadeln enthalten können; dazu kommt noch Vermehrung der Riesenzellen und gehäufte Ansammlungen kleiner Lymphozyten. Zur zweiten Affektionsform rechnet Fraenkel dicht fibrinöse, mit Zellnekrose einhergehende Herde, wie sie bei der Osteomyelitis variolosa von Chiari als ausnahmsweiser Befund beschrieben wurden. Es sei hinzugefügt, daß die Nekroseherde zuweilen von solcher Kleinheit sind, daß sie erst bei der mikroskopischen Untersuchung zur Beobachtung kommen. Übrigens finden sich Zellnekrosen, umschriebene kleine „Lymphome“ und Extravasate nach Fraenkel auch bei anderen Infektionskrankheiten infolge von Bakterieneinlagerungen ins Knochenmark, selten aber bei Tuberkulose und Diphtherie (hierzu auch Löwenstein).

Manche Ähnlichkeiten mit der typhösen Knochenmarksentzündung bietet die bei Variola auftretende dar, deren erste Beschreibung von Golgi gegeben wurde, welcher sich bestätigende und ergänzende Beschreibungen von Chiari, Courmont und Montagard, Reger, Josué und Weil anschlossen. Das Mark ist rot, zuweilen gelblich, breiig weich und enthält neben vielen Riesenzellen eine große Menge weißer, vielfach in Teilung (Golgi) begriffener Blutkörperchen. Ferner finden sich Hämorrhagien, entzündliche Gefäßveränderungen, Bindegewebsverdickung, verminderte Polynukleäre gegen vermehrte Mononukleäre und Bakterienanhäufungen (Roger, Josué und Weil). Nach Chiari findet sich die Affektion in 86% der Fälle in verschiedenen Knochen, und zwar am spärlichsten im Stadium eruptionis; die Herde im Mark vereitern nicht und zeigen relativ ausgedehnte zentrale Nekrosen mit einem schmalen Saum entzündlichen und noch nicht der Nekrose anheimgefallenen Markgewebes ringsherum (siehe oben auch den Fibrinbefund).

Den Befund der vermehrten Mononukleären gegenüber den verminderten Polynukleären (richtiger gesagt Polymorphkernigen) melden bei Infektionen, zum Teile auch künstlich erzeugten, Roger und Josué (Staphylokokken, Diphtherie, Milzbrand) unter gleichzeitigen Degenerationen und Riesenzellen. Ähnliche Befunde stammen von Graag, Trambusti und Josué. Es ist eben die Vermehrung der Mononukleären, unter welchen die Myelozyten den größten Bruchteil ausmachen, die unmittelbare Folge der zelligen Hyperplasie des Markparenchyms, an welcher oft in erheblichem Maße die Plasmazellen beteiligt sind. Da ferner infolge der in der Leukozytose ihren Ausdruck findenden Zellausfuhr verhältnismäßig jüngere Elemente in die Zirkulation gelangen und überdies auch,

offenbar durch die Toxine, eine Schädigung der Granulationsbildung erfolgen kann, erklärt es sich, daß z. B. Reckzeh bei Scharlach und Masern eine Abnahme der „Polynukleären“ und eine Zunahme der „Übergangsformen“ bemerkte. Letztere Zellart wurde in die Einteilung der Knochenmarkszellen überhaupt nicht aufgenommen, da man gerade an pathologischem und nicht minder an experimentellem Material (Helly) sich davon überzeugen kann, daß es derartige Zellen als Zwischenformen zwischen den Lymphozyten und den Leukozyten nicht gibt, sondern daß es sich immer nur um teils in ihrer Granulation geschädigte Leukozyten (besonders schön an mit intrapleuraler Koliaufschwemmung infizierten Kaninchen zu sehen) oder um Phagozyten handelt, welche sich mit Resten von Granulozyten beladen haben (Helly). Natürlich sieht man auch im entzündeten Knochenmark, abgesehen von den Nekroseherden, in welchen die Zellen ihre Färbbarkeit überhaupt verloren haben, sowohl im Zwischengewebe, als auch vereinzelt in den Gefäßen, geschädigte Leukozyten, welche insbesondere durch ihre karyorhektischen und pyknotischen Kerne auffallen.

Eine eigenartige Stellung nimmt die Leukopenie ein, welche bei Typhus in der Regel beobachtet wird und ebenso wie die auch bei Malaria vorkommende von Schindler für eine toxische Hemmungswirkung erklärt wurde. Eine im Wesen gleiche Erklärung gibt Naegeli, welcher es als ein schlechtes Zeichen betrachtet, wenn bei eintretenden Komplikationen keine Leukozytose erscheint, da sich im Ausbleiben derselben eine Insuffizienz des Knochenmarkes zu erkennen gibt. Daß die Beeinflussung der Leukozyten im Knochenmark bei Typhus anders verläuft als bei sonstigen Infektionen, erkennt man auch an dem oben erwähnten Umstande der reaktionslosen Umgebung der Nekroseherde. Longcope findet bei Typhus im Marke Vermehrung der lymphoiden Zellen (Makrophagen) gegenüber Myelozytenvermehrung bei anderen akuten Infektionskrankheiten.

Bei Sepsis und Pyämie wird häufig zellreiches Knochenmark oder wenigstens hyperämisches Fettmark beobachtet, wie aus den Zusammenstellungen von Blechmann, Litten und Orth und Schur und Löwy hervorgeht, von welchen die letzteren in chronischen Fällen eine Umwandlung vermissen. Es handelt sich gewöhnlich nur um eine gemischtzellige Hyperplasie, an welcher neben dem gelegentlich stärkeren Hervortreten der Plasmazellen bisweilen Megaloblasten beteiligt sind.

Ihrer Sonderstellung unter den Infektionskrankheiten entsprechend ruft die Tuberkulose auch im Knochenmark manche besondere Veränderungen bei Allgemeininfektionen hervor. Im allgemeinen bemerkt man Vermehrung des Bindegewebes und Abnahme der Markzellen (Josué); es kommen aber auch Fälle mit deutlicher Hyperplasie zur Beobachtung sowie, namentlich bei längerer Dauer mit allgemeiner Abmagerung,

gelatinöses Mark. Einlagerung von Tuberkelknötchen findet sich ebenfalls (Roger und Josué) und wurde zuerst von Ponfick bei Miliartuberkulose beschrieben. Auf eine besondere Art von Einlagerungen macht Sternberg aufmerksam, welche sich bei der „unter dem Bilde der Pseudoleukämie“ verlaufenden Tuberkulose des lymphatischen Apparates finden und aus ähnlichen Herden wie in Leber und Niere bestehen; sie sind grauweiß oder graugelblich, mit fibrösen, zellreichen oder zellarmen Anteilen, mit eingelagerten großen, groß- und vielkernigen Elementen. Marktuberkulose läßt sich auch experimentell erzeugen (Kertész). Ein seltener Befund ist amyloide Degeneration (Ponfick, Roger und Josué).

Bei Leberzirrhose findet man nicht selten zellreiches Mark (Blechmann, Grohé, Schur und Löwy); letztere machen sogar die Angabe, daß das Mark tief rot und nur dem bei perniziöser Anämie vergleichbar sein kann. Die Zahl der Beobachtungen hierüber ist bisher noch gering; jedenfalls kann die Angabe der Hyperplasie auf Grund eigenen Materiales als gar nicht selten zutreffend bestätigt werden. Für das Zustandekommen derselben bleibt wohl kaum eine andere Erklärung als die Annahme einer infolge der durch die gemeinsame Blutschädigung geschädigten Leberfunktion zum Ausdruck gelangenden toxischen Wirkung; doch ist es schwer zu sagen, welcher Natur dieselbe sein könne.

Was Erkrankungen mit primären oder sekundären Erscheinungen am Zirkulationsapparate anlangt, sind bisher wenig charakteristische Befunde bekannt. In Fällen von Purpura geben Roger und Josué rotes, flüssiges Knochenmark an mit vorwiegend normoblastischer Reaktion desselben. Ähnliches meldet Grohé bei Morbus maculosus Werlhofii, wozu Mosse himbeergeléeartiges Knochenmark angibt mit relativer Hyperplasie der Lymphozyten in demselben sowie im Blute, so daß er mit der Möglichkeit rechnet, daß derartige Fälle öfters zur „Pseudoleukämie“ (nach unserer Nomenklatur „sublymphämische Leukämie“, siehe S. 36) zu zählen wären. Bei Herzfehlern finden Grohé, Geelmuyden, Schur und Löwy häufig hyperämisches Fettmark; doch können die letztgenannten auf Grund ihres Materiales dem ersteren nicht darin beipflichten, daß dieser Erkrankung eine hemmende Wirkung auf die Ausbildung der zelligen Hyperplasie des Knochenmarkes zukommen solle; immer aber finde sich wenig Pigment. Bei Endokarditis findet Ponfick Hämorrhagien, ebenso bei Morbus maculosus Werlhofii. Auch bei Barlowscher Krankheit sind sie zu finden (Ziegler, Heubner, Senator); nach Naegeli, Schmorl, Schoedel und Nauwerck ist zugleich eine Degeneration des Knochenmarkes nachweisbar und dessen Aplasie soll sogar die Ursache für die Erkrankung abgeben. Was die Zirkulationsstörungen im Bereiche der zu- und abführenden Knochenmarksgefäße anlangt, rufen dieselben nach Ponfick keine hoch-

gradigen Markveränderungen hervor, da der Kollateralkreislauf sehr leicht hergestellt wird; bei Schenkelvenenthrombosen zeigt das Mark nur eine dunkelrote Färbung, bei Embolie gelegentlich aber auch Nekrosen. Aus diesen Befunden folgt für uns, daß die im entzündeten Knochenmarke zur Ausbildung kommenden Nekrosen der Hauptsache nach nicht auf Zirkulationsstörungen, sondern auf toxische Wirkungen zurückzuführen sein dürften.

Von Knochenmarksveränderungen bei Magenkrankheiten sei erwähnt: der Befund Löwits von *Ulcus ventriculi* mit starken Blutungen und megaloblastischer Regeneration (sekundäre Anämie), ferner die Angabe von Haushalter und Spillmann, welche bei Gastroenteritis im Marke Endarteritis und Periarteritis gefunden haben; doch ist nicht ersichtlich, ob hier nicht bloß ein zufälliges Nebeneinander dieser Erscheinungen vorlag.

Bisher hatten wir Krankheiten betrachtet, bei welchen wesentlich progressive Erscheinungen vonseiten des Knochenmarkes im Vordergrund standen; es gibt aber auch solche, bei welchen die regressiver Natur das Bild beherrschen. Der einfachste Fall ist die abnorme Vermehrung des Fettgewebes im Marke bei seniler oder prämaturer Knochenatrophie und analog die vorzeitige stärkere Entwicklung desselben z. B. bei Kindern von 1—2 Jahren (Ziegler). Ferner haben wir schon als Teilerscheinung der Knochenmarksentzündungen fettige Degeneration und umschriebene Nekrosen erwähnen können. Sie kommen aber auch bei Intoxikationen vor, wofür Ziegler als Beispiele Arsen- und Phosphorvergiftung nennt; Schur und Löwy fanden allerdings bei der letzteren blutreiches Mark mit einmal viel, das andere Mal wenig weißen Blutkörperchen. Ferner wird bei dieser Vergiftung über den Befund Charcotscher Kristalle berichtet und ebenso bei Rachitis (Huber). Bei dieser Krankheit kann es nach Ziegler zu einer Verdrängung des Markgewebes durch übermäßig wucherndes Osteoid- und Blindgewebe (inneres Periost) kommen.

Der höhere Grad der Atrophie macht sich durch den Schwund des Fettmarkes zu Gallertmark bemerkbar (Virchow, Neumann, Ponfick, Salvioli) und findet sich bei dem senilen und vorzeitigen Marasmus, ferner noch (Ziegler) bei chronischem Lungenemphysem, Lungenschwindsucht, Verhungerungstod, chronischen Nierenleiden etc. Bei hereditärer Syphilis findet sich ebenfalls ein zellarmes Mark (Jolly) und die insbesondere von Chiari als *Osteomyelitis gummosa* bezeichnete Einlagerung von Gummen, welche aus schleimigem Bindegewebe mit wenig Fettzellen, zentralen Veränderungen und peripherer Pigmentablagerung bestehen und nach den Angaben des Genannten auch schon von anderen beobachtet wurden; solche Gummen können gelegentlich Knochenfrakturen im Gefolge haben (Sybel). Bei letalen Anämien im Greisenalter fand Kurpjuweit blaß-gelbgraues oder auch blaß-himbeerrotes, dünnes Mark

mit spärlichem Zellgehalt und Mangel der spezifischen Knochenmarkselemente und vergleicht den Befund mit demjenigen, welchen Milchner und Mosse durch Röntgenstrahlen erzielt haben; gegenüber dem Mangel der Neutrophilen stand hauptsächlich die Menge der großen Lymphozyten im Vordergrund sowie die Zahl der Roten, von denen oft sehr große mit und ohne Kern zu finden waren. Ferner fanden sich noch Hämorrhagien und Nekrosen, diese mit reaktionsloser Umgebung, also ähnlich wie bei Typhus. Im Blute entsprach den Markveränderungen eine mäßige Anämie und sehr geringe Zahl der Weißen (1000); starke Schwefeleisenreaktion des Markes, alles zusammengenommen also die Zeichen der Phagozytierung der toten roten Blutkörperchen und einer vollkommenen Markatrophie oder eines akuten Unterganges desselben.

Karzinome rufen bei gleichzeitiger Anämie sehr häufig Umwandlungen in zellreiches Mark hervor (Schur und Löwy u. a.), an dessen Stelle sich aber auch, besonders bei allgemeiner Kachexie, Gallertmark vorfinden kann (Geelmuyden). Sehr mannigfaltig ist das Bild bei Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren, wofür eine größere Anzahl von Literaturangaben vorhanden ist. Die HAUPTERSCHEINUNGEN sind neben den Erscheinungen der Anämie im Blute, welche sogar hohe Grade erreichen kann, und dem gelegentlichen Vorkommen einer Myelozytose meist rotes Knochenmark, bisweilen auch mißfarbiges, gelbliches oder grünliches, vereinzelt gallertähnliches. Man findet darin hauptsächlich Lymphozyten und dann anämische Zeichen, vor allem Megaloblasten. Namentlich Kurpjuweit hat eine Zusammenstellung einschlägiger Fälle vorgenommen, indem er nebst vier eigenen neun fremde Fälle bringt (Braun, Ehrlich, Epstein, Frese, Grawitz, Hirschfeld, Israel und Leyden, Waldstein), zu welchen man noch einige andere Fälle (Gärtner, Klein, Lazarus, Reinbach, Strauß) hinzurechnen kann; es kommen aber auch Fälle vor wie der von Türk beschriebene, in welchem die Obduktionsdiagnose auf Lymphosarkom der retroperitonealen Lymphdrüsen und der Milz lautete und die Sektion rotes Knochenmark ergab, welches histologisch den typischen Befund der Medulla rubra zeigte, also, wenn die Beschreibung richtig verstanden ist, wohl hyperplastisch, aber metastasenfrem war.

Von abnormen Pigmentierungen des Knochenmarkes sind jene Fälle erwähnenswert, in welchen es sich um eine Melanose des Knochenmarkes (Litten und Orth, Heuck, Arnstein) handelt, welche im Anschlusse an Melanämie bei Wechselfieber auftreten kann. Das Mark ist von schwärzlicher Farbe und das Pigment findet sich in den einzelnen Fällen in verschiedener Verteilung sowohl innerhalb wie außerhalb der Kapillaren. Es handelt sich offenbar um einen Abscheidungsvorgang ins Knochenmark, wie er auch gegenüber dem Kohlenpigment der Lunge stattfinden kann. Hierher gehört auch eine Angabe von Lubarsch über schwarzes Knochen-

mark bei Melanosarkom. Bei durch gewisse Protozoen (Trypanosomen) bedingten Erkrankungen spielt das Knochenmark insoferne eine Rolle, als sich in demselben die sogenannten Leishmanschen Körperchen ebenfalls abgelagert finden können (Marchand und Ledingham, Manson und Low).

Als ein immerhin interessanter, aber in seiner pathologischen Bedeutung noch unklarer Befund (siehe oben) sei angeführt, daß Bloch in einem Falle von jauchigem metapneumonischen Empyem im Knochenmark gekörnte, orthochromatische, hämoglobinarne Normoblasten gefunden haben will.

Es kommen auch kombinierte Erkrankungen des Knochenmarkes zur Beobachtung. Brückmann hat allerdings einen Fall von Tuberkulose, kombiniert mit „myelo-lieno-lymphatischer“ Leukämie, beschrieben, in welchem das Knochenmark dunkelrot, sukkulent, himbergeléeartig war und nebst starker Vermehrung der Markzellen und spärlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen reichlich Charcotsche Kristalle enthielt; doch gestattet der Mangel jeder genaueren hämatologischen Untersuchung des Falles nicht, ihn mit Sicherheit in irgend einem Sinne zu verwerten. Vagedes hat einen Fall von Streptokokkenpyämie beschrieben, in welchem sich das Knochenmark von schmutzigröter Farbe und eigentümlich gallertiger Konsistenz erwies und mikroskopisch durch hochgradigste Vermehrung der mononukleären lymphatischen Zellen verändert war, welche sich auch im Blute unter kolossaler Lymphämie fanden (1% Neutrophile), also ein Fall von lymphatischer Leukämie, welcher zu einer derartigen Erdrückung der Granulozyten im Marke geführt hatte, daß sie nicht mehr dem in der Pyämie gelegenen starken Anreiz zu ihrer Vermehrung nachkommen konnten. Andere Kombinationen finden sich bei Lazarus angeführt.

Die gesamten übrigen, hier nicht im einzelnen aufgenommenen Krankheiten ergeben, soweit diesbezügliche Untersuchungen bis jetzt vorliegen, was in reichlichem Maße durch die schon genannten Arbeiten von Ponfick u. a. (siehe S. 111) der Fall ist, keine in irgendeiner Richtung charakteristischen Befunde; ja, für gewisse Erkrankungen muß sogar mit Rücksicht auf die allgemeinen Störungen oder die besondere Natur des Zustandes als auffallend bezeichnet werden, daß das Knochenmark nichts Charakteristisches bietet, wie z. B. bei Nephritis (Schur und Löwy), oder Lungenentzündung, bei welcher dieselben Autoren und Grohé hauptsächlich Fettmark fanden. Hier findet sich noch eine bedeutende Lücke in unseren Kenntnissen über die Ursachen, welche für eine Hyperplasie des Markgewebes maßgebend sind, beziehungsweise darüber, warum unter anscheinend gleichartigen äußeren Umständen das Knochenmark in einem Falle stark und im andern so gut wie gar nicht reagiert.

[Literatur: Arnstein, Bizzozero²⁾, Blechmann, Bloch^{1,4)}, Braun, Brückmann, Busch²⁻⁴⁾, Chiari, Courmont und Montagard, Ebermayer, Ehrlich⁴⁾, Epstein, Fraenkel⁴⁻⁶⁾, Frese, Gärtner, Geelmuyden, Golgi, Graag, Grawitz¹⁾, Grohé, Haushalter und Spillmann¹⁾, Helly³⁾, Heubner, Heuck²⁾, Hirschfeld²⁾, Huber²⁾, Jolly¹⁾, Joseph, Josué¹⁾, Israel und Leyden, Kertész, Klein, Kurpjuweit^{1,3)}, Lazarus¹⁾, Litten und Orth, Löwenstein, Löwit¹⁾, Longcope, Manson und Low, Marchand und Ledingham, Milchner und Mosse, Mosse³⁾, Naegeli¹⁾, Neumann⁴⁾, Pelagatti¹⁾, Ponfick²⁾, Quincke, Reckzeh¹⁾, Reinbach, Roger und Josué^{1,2,7,11)}, Roger, Josué und Weil, Salvioli, Schindler, Schmorl, Schoedel und Nauwerck, Schur und Löwy, Senator³⁾, Sternberg⁵⁾, Strauß, Stühlen, Sybel, Trambusti, Türk²⁾ Vagedes, Virchow, Waldstein, Ziegler.]

Anämien.

Wenn in diesem Kapitel die gesamten Anämien einschließlich der Biermerschen perniziösen gemeinschaftlich abgehandelt werden, geschieht dies vorwiegend deshalb, weil einerseits bei allen die Knochenmarksbefunde in hohem Grade einander ähnlich, vielfach sogar identisch sind, andererseits aber, weil die klinische Unterscheidung der einzelnen Formen anderen Abhandlungen vorbehalten bleibt und hier nicht zur Besprechung kommt. Letzteres gilt auch von den in den folgenden Kapiteln mit ausschließlicher Rücksicht auf den Knochenmarksbefund durchbehandelten anderen Erkrankungen desselben, welche noch vielfach ebenso wie die perniziöse Anämie als Bluterkrankungen benannt, wenn auch nicht aufgefaßt werden, während sie doch nur solche des Knochenmarkes oder anderer Teile des hämatopoetischen Apparates sind und nur in der pathologischen Blutbeschaffenheit ihren zunächst sichtbaren äußeren Ausdruck finden. Es mag dabei dahingestellt bleiben, ob, wie z. B. Bloch für die perniziöse Anämie behauptet hat, diese Erkrankung wirklich lediglich auf eine „primäre asthenische Beschaffenheit des blutbildenden Gewebes“ zurückzuführen ist, bei welcher die sonst von den Autoren angeführten ätiologischen Momente nur unterstützend wirken, oder ob es nicht auch hier mit der Zeit gelingen wird, ähnlich, wie es für die toxischen Anämien geschehen ist, eine andere, allerdings ihre Wirkung mehr und hauptsächlich auf das Knochenmark ausübende Ursache zu finden.

Die Tatsache, daß es eine Reihe von Giften gibt, welche als Blutgifte bezeichnet werden (siehe Bloch u. a.), weil sie zu einer schweren, ja selbst tödlichen Anämie führen können (ein bekanntes Beispiel ist die Bleianämie), findet ihre Ergänzung in jenen Anämien, welche durch Bandwürmer hervorgerufen werden, wie z. B. durch *Taenia mediocan.* (Nonne) *Bothriocephalus* (Leichtenstern u. a.). Bezüglich der Bandwurmanämie geht die allgemeine Auffassung dahin (Neubecker, Rosenquist, Schapiro, Schaumann, Tallquist, Wiltchner), daß eine direkte Schädigung des Knochenmarkes durch das Bandwurmgift stattfindet. Der Knochen-

markbefund gleicht in solchen Fällen im allgemeinen dem der perniziösen Anämie. Die Entfernung bewirkt dadurch, daß die schädigende Ursache wegfällt, Heilung mit Ausnahme vereinzelter Fälle, in welchen die Anämie weiter unter dem Bilde einer perniziösen zum Tode führt, als ein Beispiel der Regenerationserschöpfung.

Von auf Knochenmarksveränderungen beruhenden Anämien im Gefolge anderer Krankheiten verdient die durch Lues bedingte (Müller) Erwähnung. Ferner kommen Anämien bei das Knochenmark ersetzenden Tumoren vor, worauf neben Ehrlich und Lazarus verschiedene Autoren hingewiesen haben. Es seien als Beispielfälle angeführt: ein Spindelzellensarkom (Bloch), Lymphosarkom (Ehrlich, Stühlen); Sarkometastasen führt Lazarus an, welcher an einer andern Stelle eine kritische Durchsicht von einschlägigen Fällen beibringt, unter welchen die bekannten Fälle von Grawitz und von Nothnagel aufgenommen sind, und so ließen sich noch viele andere Fälle beibringen.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß es durch schwere, namentlich chronische Blutverluste auch zu tödlichen Anämien kommen kann, so z. B. durch andauernde Metrorrhagien, wie in einem von Neumann beschriebenen Falle. Man wird wohl die Erklärung für derartige Anämien darin suchen dürfen, daß die regenerierende Kraft des Knochenmarkes von vorneherein zu sehr geschädigt ist und dieses daher den gesteigerten Anforderungen nicht mehr nachzukommen vermag, wodurch dann der schon oben erwähnte *Circulus vitiosus* in Erscheinung tritt.

In seinen anatomischen Erscheinungen ist das Knochenmark in fast allen bisher beobachteten schweren und tödlichen Anämien als hochgradig erkrankt gekennzeichnet. Seine Farbe ist gewöhnlich verändert, tief blutrot, auch „himbeergeléartig“, aber auch ziegelrot (Kurzjuweit) und in anderen verschiedenen Abstufungen des Rot bis zum Violett (Osler, Osler und Gardner); gelegentlich findet sich auch „lackfarben“ angegeben (Stühlen). Während gewöhnlich angegeben wird, daß die Umwandlung von der oberen Diaphyse in den Röhrenknochen ihren Ausgang nehme, findet sich die gelegentliche Beobachtung des Ausganges von der Mitte der Diaphyse (Muir) verzeichnet; auch hämorrhagische Flecken im Fettmark kommen vor (Warthin). In der Konsistenz ist das Mark herabgesetzt oder auch von der einer festen Gallerte, mit dem Finger leicht abbrechen (Muir).

Mikroskopisch zeigt sich eine Atrophie des Retikulum (v. d. Stricht); bei höhergradiger Umwandlung tritt Verlust der geschlossenen Kapillarenwandung auf (Muir), was eben zu den vorerwähnten Hämorrhagien führt. Gelegentlich findet sich zystische Entartung (Warthin). Der auffallendste und wichtigste Befund aber ist die schwere Schädigung in der Erythroblastenbildung, welche sich zunächst in der hochgradigen erythro-

zytären Hyperplasie zu erkennen gibt. Diese zeigt die verschiedensten Formen der kernhaltigen roten Blutkörperchen neben zahlreichen Normoblasten, namentlich bedeutend vergrößerte Formen solcher, als Megaloblasten, sowie auffallend kleine, die Mikroblasten. Diesen Vorstufen entsprechen gleicherweise kernlose Elemente, also Normozyten, Megalozysten und Mikrozyten, in bekannter Weise von Ehrlich benannt. Viele Erythroblastenformen, insbesondere die an zweiter Stelle genannten, haben sehr unregelmäßige, oft bizarre Kernformen und enthalten vielfach Teilungsfiguren. Das Protoplasma der Erythrozyten und Erythroblasten zeigt neben den Größenunterschieden auch noch sonstige auffallende Unregelmäßigkeiten, welche sich besonders im Verlust der gleichmäßigen Rundung, also dem Auftreten von Poikylozyten zu erkennen geben, sowie in verschieden hochgradiger Polychromasie und Hämoglobinverarmung. Im allgemeinen kann man sagen (Muir), je röter das Knochenmark ist, desto mehr rote Blutkörperchen finden sich darin. Bezüglich der Megaloblasten ist es nach Ehrlich und Lazarus wichtig, daß fast immer nur Teile des Markes derart verändert sind, aber nicht das ganze.

Über die Bedeutung der Knochenmarksveränderungen sind verschiedene Meinungen laut geworden. Daß es sich um eine Hyperplasie, richtiger starkes Hervortreten der regenerativen Funktion handelt (Pepper, Scheby-Buch), ist nur eine Festlegung der anatomischen Tatsache. Ihren Grund versuchte Rindfleisch darin zu erblicken, daß die kernhaltigen roten Blutkörperchen, unter welchen er Exemplare bis zu 50μ Durchmesser (Ehrlich schuf für solche Formen den Namen „Gigantoblasten“) gesehen hat, bedingt durch die Unfähigkeit, sich in kernlose zu verwandeln, an Zahl zunehmen und sich im Knochenmarke ansammeln. Muir unterscheidet zwischen primären Veränderungen, welche die gleichen seien wie bei Hämorrhagien und bloß kompensatorische Erscheinungen wären, und sekundären, wie sie in vorgeschrittenen Fällen einträten. Für die Auffassung der Erscheinungen als kompensatorische, beziehungsweise regenerative, ist noch eine große Zahl von Autoren eingetreten; auf Grundlage dieser Auffassung müßte es sich demnach gewissermaßen um sekundäre Veränderungen handeln. Nur wenige betrachten den Knochenmarkszustand als das Primäre (z. B. Bloch, Müller). Außer diesen sozusagen den biologischen und physiologischen Gesichtspunkten Rechnung tragenden Erklärungsversuchen gibt es noch andere, welche mehr das morphologische Moment berücksichtigen, und da sind in erster Linie jene zu nennen, welche eine Rückkehr zur embryonalen Blutbildung erkennen wollen (Cohnheim, Ehrlich, Müller, Muir). Wir haben bereits an einer früheren Stelle die Gelegenheit wahrgenommen, uns dahin auszusprechen, daß es mit Rücksicht auf die wichtigen Verschiedenheiten, welche trotz einiger Ähnlichkeiten gegenüber den embryonalen Formen

doch vorhanden sind, besser wäre, einfach von einer atypischen Regeneration im Gegensatze zur typischen zu reden. Wir können diesbezüglich nicht nur eigene Erfahrungen zu Rate ziehen, sondern mit großem Nachdruck auch auf die Untersuchungen v. d. Strichts verweisen (siehe oben), welcher an seinem umfangreichen Materiale reichlich Gelegenheit hatte, Vergleiche zwischen normaler embryonaler Blutbildung einerseits, pathologischer andererseits zu ziehen und sich der genannten Auffassung kühl gegenüberstellt, welche er zwar eine interessante Meinung nennt, bei der er sich aber nicht aufhalten will. Auch Engel zieht es vor, einfach zu sagen, daß die roten Blutkörperchen zu ähnlicher Größe heranwachsen können, wie sie in der jüngsten Embryonalzeit vorkommen. Wir können aus gleichen Gründen auch nicht in den pathologischen Megaloblasten ein Stehenbleiben auf embryonaler Entwicklungsstufe erkennen (Pappenheim), sondern erblicken nur einen geschädigten Blutregenerationstypus darin, welcher wohl mit der Bildung teils hypertrophischer Megaloblasten, teils atrophischer Mikroblasten einhergeht, und schließen uns ganz Ehrlich an, wenn er im dauernden Vorhandensein der Megaloblasten einen perniziösen Zustand erkennt, für dessen Charakter es ausreichend ist, „wenn nicht das gesamte Mark, sondern nur beträchtliche Anteile desselben der megaloblastischen Entartung verfallen“. Es ist also, soweit die perniziöse Anämie in Betracht kommt, der von verschiedenen Autoren gleich Ehrlich gewählte Ausdruck der megaloblastischen Degeneration gerechtfertigt. Für jene gutartigen und vorübergehenden Anämien, wie sie im Anschlusse an andere anämisierende Zustände beobachtet werden und bei denen die Ausschwemmung von Megaloblasten, welche sich im Knochenmark in deutlich vermehrter Menge vorfinden (z. B. Löwit: *Ulcus ventriculi*, Grawitz: *Bleianämie mit Heilung trotz Megaloblasten im Blute*, ferner Knochenmarksbefunde von Schur und Löwy sowie eigene Beobachtungen), in das Blut in der Regel nicht oder nur ganz ausnahmsweise erfolgt, ziehen wir es vor, lediglich von einer megaloblastischen Reaktion des Knochenmarkes zu sprechen; wir lassen aber die Frage, ob es sich hierbei auch zugleich um einen suffizienten oder insuffizienten Vorgang handle, derzeit noch offen.

Es sei hier eingeschaltet, daß auch bei der perniziösen Anämie der Blutbefund durchaus nicht dem des Knochenmarkes entsprechen muß, wofür Neußer einen beweisenden Fall veröffentlicht hat, in welchem im Blute neben spärlichen Megaloblasten kurz vor dem Tode noch Normoblasten vorhanden waren, während in der Agonie Megaloblasten erschienen und die Sektion eine hochgradige megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes ergab; es scheint also die Ausschwemmung nach der Meinung des Autors schubweise und nicht alle Elemente gleichzeitig betreffend zu erfolgen.

Die Wirkung der geschädigten Blutbildung gibt sich weiters im Zustandekommen einer Art *Circulus vitiosus* zu erkennen, worauf unter Hinweis auf die Unzweckmäßigkeit der Megaloblasten für die ordentliche Blutregeneration Ehrlich aufmerksam gemacht hat (langsamere Entwicklung, geringere Oberfläche), ferner Theodor und v. d. Stricht und der darin besteht, daß die in der Entwicklung geschädigten Blutkörperchen zur Besorgung des Stoffwechsels, beziehungsweise Gasaustausches ungeeigneter geworden sind und dadurch für die weitere Regeneration erst recht wieder ungünstige Bedingungen schaffen, wodurch es zur neuerlichen Verschlechterung derselben kommen muß. Den Gegenargumenten von Bloch gegen die Unzweckmäßigkeit dieser Zellen kann man angesichts der deutlich sprechenden Tatsachen keine Beweiskraft zuerkennen, ebensowenig als man sich demselben wird anschließen können, wenn er zwischen den Megaloblasten der perniziösen Anämie und denen der anderen Anämien den Unterschied machen will, daß nur die ersteren insuffiziente Regenerations-, die letzteren aber Quellungsformen seien; denn wenn auch für die letzteren ihre Natur als Degenerationsprodukte noch nicht bewiesen ist, ist doch kein zuverlässiger Anhaltspunkt gegeben, ihre Gestalt als Ergebnis des eben genannten mechanischen Einflusses zu betrachten.

Die Veränderungen am übrigen Zellbestande des Knochenmarksparenchyms lassen zumeist ein verhältnismäßiges Zurücktretten der spezifischen Elemente desselben beobachten, während die ungranulierten lymphozytären Zellen eher vermehrt sind; man findet also neben der erythrozytären eine lymphozytäre Hyperplasie, welche beide jedoch auf den Fettgehalt des Markes oft nur einen sehr geringen Einfluß ausüben; es ist dies nicht verwunderlich, da ja die Blutbildung sich innerhalb der Kapillaren abspielt und die Lymphozytenvermehrung doch in ziemlich bescheidenen Grenzen bleibt. Was die einzelnen Typen der Granulozyten anlangt, ist ihr gegenseitiges Zahlenverhältnis merklichen Schwankungen unterworfen.

v. d. Stricht sah von abnormen Elementen bräunlichgelbe Pigmentkörner, welche teils frei, teils in weiße Blutkörperchen als Reste roter eingeschlossen waren, alles Zeichen einer Blutphthise, die sowohl die überlebenden normalen, als auch die pathologisch gebildeten Elemente betrifft; ferner fand er safranophile Kugeln, welche möglicherweise mit den an anderer Stelle beschriebenen (siehe S. 76) eosinophilen Zellen mit Riesengranulationen identisch sein dürften, da sich diese ebenfalls mit Saffranin intensiv und auffallend färben. Gleichzeitig mit den Veränderungen an den roten Blutkörperchen können auch an den Granulozyten solche im Sinne einer myeloiden Leukämie vorhanden sein; doch wollen wir diese Kombinationserscheinung erst im Anschlusse an die letztgenannte Erkrankung vornehmen.

Eine besondere Art der perniziösen Anämie ist die sogenannte aplastische Anämie, für welche Ehrlich den ersten Knochenmarksbefund beigebracht hat. Schon aus dem Blutbilde, welches nebst der Anämie durch Fehlen der Eosinophilen und kernhaltigen Roten und nur 14% Neutrophile gekennzeichnet war, schloß Ehrlich auf ein vollständiges Darniederliegen der Knochenmarksfunktion und tatsächlich fand sich bei der Sektion, daß das Oberschenkelmark am oberen Ende rein schwefelgelbes, am unteren Ende nur rötlichgelbes Fettmark enthielt. Ähnliche Fälle stammen von Engel (zugleich auch beschrieben von Lipowski), der schon in dem früheren Kapitel erwähnte Fall von Kurpjuweit, ferner ähnlich lautende Angaben von Neußer, Chauffard, Vaquez und Aubertin und als besonders bei schweren Anämien vorkommend von Senator u. a. m. Es handelt sich in diesen Fällen immer um ein vollständiges Darniederliegen der regenerativen Knochenmarksfunktionen.

Von Reaktionen des anämischen Knochenmarkes kommt zunächst die Eisenreaktion in Betracht, welche, wie kaum anders zu erwarten, gewöhnlich nur schwach oder unregelmäßig ist (Warthin, Muir, Stühlen). Die Guajakreaktion fand Näegeli bei perniziöser Anämie positiv. Das Vorkommen Charcotscher Kristalle beobachteten Osler und Gardner.

Im Verhalten zum Knochen kommt insofern die Markhyperplasie zum Ausdruck, als man Absorption der Knochenbälkchen im roten Marke wahrnehmen kann (Rindfleisch, Muir).

Wir wollen die Besprechung der anämischen Knochenmarksaffektionen mit der Anführung der *Anaemia splenica* beenden. Obzwar es wahrscheinlich ist, daß die unter dieser Bezeichnung zusammengefaßten Symptomenkomplexe keine einheitliche Gruppe umfassen (Paltauf, Pinus, Sternberg), manche Fälle unter den hierunter aufgeführten überhaupt unklar sind (z. B. Zypkin), während andere ersichtlich nicht hierher gehören, wie beispielsweise in der Zusammenstellung von Weil und Clerc der ein Lymphosarkom darstellende Fall von Türk oder der ebenda erwähnte, zur Leukanämie gehörige Fall von Leube-Arneth, muß doch des Befundes des roten Knochenmarkes (Weil und Clerc) mit Verminderung der Elemente desselben mit Ausnahme der Normo- und Megaloblasten, welche unregelmäßige Kerne besitzen, Erwähnung getan werden. Dieser Befund stellt sich als einer Anämie entsprechend dar und es wird in solchen Fällen Sache der genaueren Untersuchung sein, für den Milztumor die Ursache ausfindig zu machen und somit endlich Klarheit darüber zu verschaffen, in welchem Sinne diese Kombination gedeutet werden muß. Näegeli tritt allerdings für das gänzliche Fallenlassen dieses Namens ein, vielleicht mit Recht.

(Anhangsweise sei bemerkt, daß das sozusagen entgegengesetzte Krankheitsbild der Polyzythämie mit Milztumor von Weber und Watson als möglicherweise durch Knochenveränderungen hervorgerufen bezeichnet wird.)

[Literatur: Arneth¹⁾, Besançon und Labbé, Birch-Hirschfeld, Bloch²⁻⁴⁾, Bloch und Hirschfeld, Chauffard, Cohnheim, Dock und Warthin, Dunin, Ehrlich^{3, 5, 7)}, Ehrlich und Lazarus, Eisenlohr, Ellinger, Engel^{4, 6, 9, 11)}, Epstein, Faber und Bloch, Frese, Grawitz^{1, 2)}, Hamel, Hunter, Israel und Leyden, Körmöczy³⁾, Kurpjuweit^{2, 3)}, Lazarus, Leichtenstern, Leube¹⁾, Litten²⁾, Löw, Löwit¹⁾, Maragliano, Müller F.^{1, 4)}, Müller H. F.⁴⁾, Muir²⁾, Naegeli³⁾, Neubecker, Neumann^{9, 14)}, Neußer, Nonne, Nothnagel, Osler¹⁾, Osler und Gardner, Paltauf, Pappenheim^{1, 4)}, Pepper, Pinkus²⁾, Reckzeh^{2, 5)}, Reyher, Riess, Rindfleisch²⁾, Rosenquist, Rosin, Runeberg¹⁾, Russel, Schapiro, Schaumann, Scheby-Buch, Schmauch, Schur und Löwy, Senator³⁾, Sternberg⁵⁾, Strauß, v. d. Stricht^{5, 6)}, Stühlen, Tallquist, Theodor, Türk²⁾, Vaquez und Aubertin, Warthin, Weber und Watson, Weil und Clerc, Wiltschner, Zenoni³⁾, Zinn, Zypkin.]

Myeloide Leukämie.

(Leukanämie, Anämia pseudoleukaemica infantum.)

Bekanntlich unterscheidet man klinisch und anatomisch zwei Formen der Leukämie, eine, welche unter vorwiegender Beteiligung der granulocytären Elemente einhergeht, und eine solche, bei der die lymphocytären Zellen das Bild beherrschen. Der erste nachdrückliche Hinweis auf die spezifische Artverschiedenheit dieser beiden Leukämieformen stammt von Ehrlich und Lazarus, welche die Unterscheidung in myelogene und lymphatische Leukämie trafen. Später setzte Pinkus für myelogen das Wort „myeloid“ ein, welches mit Rücksicht auf den noch immer nicht erledigten Streit der myelogenen Abkunft der lymphatischen Leukämie zur Unterscheidung beider geeignet ist. In dieser Bezeichnung drückt sich auch aus, daß das Knochenmarksgewebe bei der betreffenden Erkrankung Zellen erzeugen kann, welche seinen normalen, spezifischen Elementen zwar ähnlich, aber nicht mit ihnen identisch sind (siehe oben Nomenklatur). Da sich bei der myeloiden Leukämie im Blute auch häufig eine beträchtliche Zahl ungranulierter weißer Blutkörperchen findet, ist bei ihrer Benennung nicht selten von „gemischtzelliger“ Leukämie die Rede; wir vermeiden diesen Ausdruck, weil er sich auch auf die lymphatische Leukämie anwenden ließe und weil der Vorstellungskraft unter „myeloid“ mehr bezeichnende Merkmale geboten werden als unter „gemischtzellig“.

In seiner äußeren Beschaffenheit läßt das Knochenmark immer seine außerordentlich zellreiche Beschaffenheit erkennen, indem es in verschiedenen Farbentönen von Grau über Rot bis Braun variiert; bisweilen ist es auch himbeerähnlich gefunden worden (Lossen und Morawitz).

Neumann beschrieb einen Fall, in welchem das Mark bei der Sektion ursprünglich eine gelbe Farbe zeigte, die aber an der Luft rasch in Bläßrot überging. Gelegentliche Fälle mit grünem (chloromatösem) Mark sollen an anderer Stelle betrachtet werden.

Die rote Farbe trifft auch in akuten Fällen (Hirschfeld und Alexander, Sabrazès) zu, von welchen bisher aber nur wenige zur Beobachtung kamen. Insbesondere charakteristisch, aber durchaus nicht spezifisch ist der Befund des sogenannten pyoiden Markes; dasselbe stellt eine außerordentliche Steigerung der Knochenmarksproliferation dar, bei welcher dasselbe außerordentlich zerfließlich weich und überaus zellreich ist. Den Namen verdankt diese Erscheinung nicht nur der Konsistenz, sondern auch dem oft mißfarbenen, eiterähnlichen Aussehen. Es kann sich diese Beschaffenheit auch nur auf einzelne eingesprengte Herde beschränken; die Farbe kann sich dem Grauweiß (Schwarz) nähern. Der für das Markaussehen an früherer Stelle allgemein aufgestellte Satz, daß ein graues Mark größeren Zellreichtum, rotes Mark größeren Erythrozytenreichtum erwarten lasse (siehe S. 66), hat auch für das Knochenmark der myeloiden Leukämie Geltung (Cousture). Es muß nicht immer das ganze Knochenmark in den Röhrenknochen umgewandelt sein, sondern es können Reste von Fettmark erhalten bleiben (Besançon und Labbé), doch ist die Verdrängung des Fettes immer eine ausgesprochene.

In seinem histologischen Aufbau ähnelt das myeloleukämische Knochenmark zwar gewöhnlich dem tätigen (Banti) Knochenmarke, aber mit dem Unterschiede, daß es Unregelmäßigkeiten des Retikulum aufweist, durch welche ersichtlich wird, daß es sich nicht um eine bloß besonders hochgradig gesteigerte Markhyperplasie handelt, sondern um eine atypische Proliferation desselben. Am Gefäßsystem des Parenchyms spielen sich, worauf Banti und lange vor ihm schon Neumann hingewiesen hat, starke Veränderungen ab, nach letzterem durch teilweisen Schwund der Gefäßwandungen und eigentlich hauptsächlich Erhaltenbleiben der Arterien, nach ersterem auch noch dadurch, daß eine bedeutende Infiltration der Gefäßwände stattfindet, welche zu einem vollständigen Ersatze derselben durch Markelemente führt, so daß diese direkt in das Blut eindringen können. Nach unseren eigenen Beobachtungen ist der zweitgeschilderte Vorgang gegenüber dem erstern in unzweifelhafter Weise zu beobachten und es kann hinzugefügt werden, daß man stark ausgeweitete Venensinus findet, welche nur von einer sehr zarten Endothelschichte begrenzt werden; die Erkennung derselben gelingt an dünnen Schnitten leicht und gut, wobei man bemerkt, daß sie sich von den noch viel zarteren und spärlichen Retikulumfasern deutlich abheben.

An der zelligen Zusammensetzung des Markparenchyms fällt zunächst der verhältnismäßig geringe Erythrozytengehalt auf; kernhaltige Rote sind

oft nur sehr spärlich anzutreffen. Diese Befunde stimmen mit der gewöhnlich vorhandenen mehr oder minder hochgradigen Anämie überein; Denys führt geradezu die eiterähnliche Beschaffenheit des Knochenmarkes auf den Mangel an roten Blutkörperchen gegenüber den vermehrten weißen zurück. Bei der nicht durch Erscheinungen nach Art perniziösen Anämie komplizierten myeloiden Leukämie entsprechen die meisten der im Knochenmarke vorhandenen roten Blutkörperchen den normalen Typen derselben, wenngleich es gelegentlich auch an Megaloblasten nicht mangelt.

Die Erscheinungen an den übrigen Parenchymzellen stellen sich im wesentlichen als eine Proliferation dar, welche Hirschfeld u. a. für eine myelozytäre Hyperplasie erklären, womit das hauptsächlichste Merkmal gekennzeichnet ist, nämlich, daß es sich im allgemeinen um Zellen aus der Granulozytenreihe handelt. Wir können nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse aber noch um einen Schritt weiter gehen. Vor einiger Zeit haben schon Schur und Banti darauf hingewiesen, daß nicht lediglich normale Zelltypen zur Beobachtung gelangen. Tatsächlich erkennt man nicht nur an der Form der Zellen das Atypische, indem sie oft größer sind oder kleiner (Ehrlichs Zwergformen) als normal und Unregelmäßigkeiten in den Granulationen zeigen; auch ihre ganze Anordnung unterscheidet sich wesentlich von der einer typischen Hyperplasie und trägt mehr den Charakter des Tumorhaften an sich, das sich unter gleichzeitigem Zurücktreten des Stützgewebes in dem außerordentlichen Zellreichtum ausdrückt. Dazu kommen noch die deutlichen Zeichen anaplastischer Zellwucherung; die Zahl gewisser Elemente ist absolut und relativ zu den übrigen außerordentlich vermehrt; schließlich ist die Lokalisation derselben innerhalb des Markgewebes selbst eine von der normalen abweichende. Was insbesondere die Unregelmäßigkeiten in den Granulationen anbetrifft, haben schon Ehrlich und Lazarus zwei Fälle anführen können (einen eigenen und einen von Zappert), in welchen das Knochenmark in großen Mengen von nicht gekörnten mononukleären Zellen durchsetzt war, welche keine Lymphozyten waren und beide sich auch im Blute vorfanden, und haben diese Erscheinung damit erklärt, daß terminal die Fähigkeit des Organismus, neutrophile Substanzen zu bilden, erlischt. Es gehören hierher auch jene Fälle, welche von ihren Beschreibern als durch embryonalen Rückschlag gekennzeichnet in die Literatur eingeführt worden sind (Cousture, Lenoble, Walz, Wolff). Browning unterscheidet teils Hyperplasie einzelner Typen der granulierten Zellen, teils embryonalen Rückschlag mit folgender Ausbildung ungranulierter Vorstufen der Myelozyten; dabei kann die Hyperplasie in hohem Grade einseitig verlaufen, wie in einem von demselben beigebrachten Falle, in welchem es sich wesentlich um eine Vermehrung der Eosinophilen handelte.

Was nun den embryonalen Rückschlag betrifft, soll hier nicht noch einmal das ganze Beweismaterial aufgeföhren werden, welches in den der Regeneration und der allgemeinen Pathologie gewidmeten Kapiteln ins Treffen geföhrt wurde, um zu zeigen, daß solche Vorgänge bisher noch nicht bewiesen sind, sondern daß es sich hierbei nur um teilweise äußere Ähnlichkeiten handelt. Es ist auch zu verlockend, wenn man neben normal aussehenden Granulozyten Zellen mit granulationsfreiem und solche mit ungranuliertem Protoplasma bemerkt, eine Entwicklungsreihe aufzustellen, an deren unterster Stelle eben diese granulationsfreien, aber sonst wie Myelozyten aussehenden Zellen stehen, während aus ihnen im Wege über die teilweise granulierten endlich die Vollwertigen entstehen sollten. Der Beweis, daß sich der Vorgang in dieser Richtung abspielt, ist nicht nur nicht erbracht, es spricht sogar alles dafür, daß der Entwicklungsgang ein umgekehrter ist, indem (siehe S. 115) teils durch überstürzte Reifung, teils durch geschädigte Granulationsbildung und atypische Protoplasmagestaltung aus den normalen Granulozyten zunächst die unvollkommen granulierten Zellen und aus diesen weiterhin die granulationsfreien werden. Wir können daher den Standpunkt, welchen Banti und Schur eingenommen haben, nur gerechtfertigt finden, daß es sich bei diesen Zellformen um atypische Elemente handle.

Ferner wird noch einem anderen Umstände zu wenig Rechnung getragen: Es zweifelt wohl kaum jemand daran, daß die Lymphozyten an der Zellvermehrung wesentlich in zweiter Linie teilnehmen; welche Elemente aus dieser Reihe aber an der Vermehrung, die, nach der absoluten Zahl beurteilt, einen regelmäßigen Befund im Blute bildet, besonders beteiligt sind, ist mit Bezug auf die leukozytoiden Lymphozyten s. großen mononukleären Leukozyten insoferne nicht hinlänglich in Rücksicht gezogen, als mit der Möglichkeit der Ausschwemmung unreifer Exemplare aus dieser Reihe nicht gerechnet wird. Da wir aber sehen, daß von mehreren anderen Parenchymzellen derartige Jugendformen im Blute erscheinen, ist es nicht ausgeschlossen, daß auch für die genannten Zellen ähnliches zutrifft. Für die überwiegende Menge der ungranulierten Zellen mit blassem Kerne und bald breiterem, bald schmalerem Protoplasma, welches sich basophil verhält und granulationsfrei ist, beanspruchen wir eine gesonderte Stellung unter den Knochenmarkselementen der myeloiden Leukämie, indem wir sie als anaplastische Zellformen weder mit embryonalen, noch mit postembryonalen Vorstufen der Leukozyten und Lymphozyten identifizieren. Besonders deutlich wird die Berechtigung dieser von uns im Anschlusse an die oben genannten Autoren festgehaltene Ansicht bei Betrachtung von geeignet gefärbten Schnitten, an welchen man diese basophilen Zellen oft in Gruppen beisammenliegen sieht, ohne daß irgend ein genetischer Zusammenhang zwischen ihnen und den auch hier sich wieder durch Mitose

(in spezifisch granulierten Zellen) vermehrenden Granulozyten ersichtlich wäre.

Von der Hyperplasie der Neutrophilen abgesehen, finden sich im Knochenmark häufig in besonderer Menge die Eosinophilen vermehrt. Die Riesenzellen nehmen in verschieden starkem Grade an der Hyperplasie teil, bleiben aber immer hinter den anderen Elementen bedeutend zurück. Eine Ausnahme machen scheinbar Fälle von Heuck, Michaelis, Schwarz und Askanazy, in welchen es zu einer Hyperplasie von Riesenzellen mit Ausschwemmung derselben in das Blut gekommen war; doch handelte es sich in den betreffenden Fällen nicht um Megakariozyten, sondern um Myeloplaxen ähnliche Gebilde. Es wäre immerhin möglich, daß es sich nicht um echte derartige Zellen, sondern um atypische Elemente handelt, deren Einreihung besser auf einen Zeitpunkt verschoben wird, in welchem ein größeres diesbezügliches Material ein sichereres Urteil erlaubt. Mastzellen können ebenso wie die Eosinophilen vermehrt sein; sie können aber auch ebenso wie diese vermindert sein oder ganz fehlen, wofür ein akut verlaufener Fall von Hirschfeld ein Beispiel geboten hat. Gegenüber dem konstanten Befunde der Vermehrung der absoluten Zahl der Eosinophilen und der Mastzellen im Blute bei (chronischer) myeloider Leukämie (Ehrlich und Lazarus) spielt jedoch ein derartiger Befund bei der Sektion, also dem Bilde der terminalen Veränderungen, keine Rolle in bezug auf die Verwertung des soeben genannten Symptoms *intra vitam* und während des unkomplizierten Verlaufes der Erkrankung (Helly). Gelegentlich kommt es auch zur Ausschwemmung von Mastmyelozyten ins Blut (Fürk).

Dem Befunde Charcotscher Kristalle im Knochenmark kommt nur eine beschränkte Bedeutung zu, trotzdem er ein ganz regelmäßiger genannt werden kann (Neumann, Sternberg u. a.), da ja, wie schon der erstgenannte Forscher nachwies, auch das normale Knochenmark deren nicht entbehrt, wenngleich sie bei myeloider Leukämie besonders reichlich auftreten können. Guajak tinktur wird durch myeloleukämisches Knochenmark gebläut (Brandenburg), was mit Rücksicht der Abhängigkeit dieser Reaktion vom Vorhandensein der Granulozyten nicht anders zu erwarten ist.

Die Beziehungen des myeloleukämischen Knochenmarkes zum Knochen sind nicht immer gleicher Art. Pappenheim setzt für alle Fälle osteoporotische Begleiterscheinungen voraus. Es kommen jedoch Fälle vor, wie der von Heuck und der von Schwarz, in welchen weitgreifende Osteosklerose vorhanden war, im ersteren Falle derart, daß sich das Mark überhaupt nur in kleinen Stückchen, die blaßrot, derb und bindegewebig entartet waren, aus den Knocheninterstitien herausziehen ließ (siehe auch Nauwerck und Moritz). Neumann betrachtet allerdings eine solche

Erscheinung als Ausdruck der Vernarbung des primär hyperplastisch gewordenen Markes, womit aber die bedeutende Knochenneubildung noch nicht erklärt ist. Banti gibt sowohl Knochenneubildung, als auch Durchwachsenwerden desselben vonseiten des Markes an. Jedenfalls kann man die Gegensätzlichkeit im Verhalten von Mark und Knochen neuerlich als Zeichen dafür betrachten, daß die Neubildung des letzteren nicht eine Funktion des ersteren ist. Die Knochenschmerzhaftigkeit, welche allerdings kein verlässliches Begleitsymptom bildet, erwähnt zuerst Mosler bei „myelogener“ Leukämie.

Eine aus mehreren Gründen wichtige Erscheinung im Verlaufe der myeloiden Leukämie ist die myeloide Umwandlung von Milz und Lymphdrüsen. In einem späteren Kapitel wird Gelegenheit sein, auf die theoretische Bedeutung derartiger Erscheinungen, namentlich mit Rücksicht darauf, ob es sich hierbei um Umwandlung der vorhandenen Zellen oder um eine Art Metastasenbildung oder lokale Hyperplasie schon vorhandener Elemente handle, näher einzugehen. Soweit aber das Wesen der myeloiden Leukämie in Betracht kommt, müssen wir schon hier auf die Frage eingehen, ob diese Erkrankung mit Rücksicht darauf, daß das myeloide Gewebe auch an anderen Orten außer dem Knochenmark eine Stätte zur Weiterentwicklung finden kann, im Sinne Bantis als „eine systematische, myeloide Sarkomatose der Blut- und lymphopoetischen Apparate“ angesehen werden kann. Da müssen wir uns Sternberg anschließen, wenn er in der Umwandlung nicht echte Metastasen im Sinne maligner Tumoren erblickt, soweit er sich auf den Mangel des schrankenlosen Wachstums stützt; denn weder die von Banti herangezogene Durchwachsung der Knochensubstanz, welche weder eine regelmäßige, noch eine allseitige Erscheinung ist, noch auch die myeloide Umwandlung von Milz und Lymphdrüsen, welche nur zur Vergrößerung des befallenen Organes, aber nicht zum Übergreifen auf die Umgebung führt, kann als schrankenloses Wachstum angesehen werden. Was aber die Malignität betrifft, ist dieselbe nur eine natürliche Folge des Umstandes, daß es durch die unzweckmäßige, atypische Wucherung des Knochenmarkes zu einer gegenüber den Lebensbedürfnissen des Organismus vollständigen Insuffizienz des Blutes kommt. Wohl aber besitzt die Auffassung Bantis der myeloiden Leukämie als einer Intumeszenz insofern ihre Berechtigung, als es sich nach unserer Auffassung bei derselben nicht um einen Tumor des Knochenmarkes im Sinne der malignen Geschwülste, sondern in dem der sonst als benignen bezeichneten handelt, welche mit einer Anaplasie der Myelozyten einhergeht. Daß das Erscheinen von myeloidem Gewebe an dem Knochenmarke fremdem Boden nicht als Hindernis für diese Auffassung betrachtet werden muß, begründen wir mit dem Hinweis darauf, daß schon die aktive Wanderfähigkeit

der Myelozyten und die innigen Beziehungen des Markgewebes zum Gefäßsystem, wie noch in dem der Knochenmarksausschwemmung vorbehaltenen Kapitel gezeigt werden soll, auch unter Verhältnissen, bei denen von einer Tumorbildung nicht die Rede sein kann, das Erscheinen von Mark-elementen im Blute und damit deren extramedulläre Ablagerungsmöglichkeit zur Genüge erklärt. Den etwaigen Gegeneinwand der Malignität aber glauben wir im vorstehenden soeben entkräftet zu haben. Es wäre ja nicht die einzige Erscheinung in der Pathologie, daß eine an sich nicht bösartige Erkrankung dadurch, daß sie ein lebenswichtiges Organ funktionsuntüchtig macht, zum Tode führt. Sternberg schließt allerdings die Auffassung als Tumorbildung aus und erblickt in allen Leukämien eine gesonderte Erkrankungsform.

Für die Zusammensetzung des Blutes ist natürlich der Knochenmarkszustand von der höchsten Wichtigkeit. Wenn auch Pappenheims Ansicht, daß jede Hyperplasie des „myelogenen Myeloidgewebes“ sich lediglich als gemischtzellige Leukämie dokumentiere, nicht anerkannt werden kann, da sie ja den einfach-entzündlichen und Reizungshyperplasien keine Rechnung zu tragen scheint, bleibt doch jedenfalls die schon von Neumann geäußerte Ansicht zu Recht bestehen, daß die Knochenmarkserkrankung die letzte Ursache für die des Blutes abgebe. Auf die übrigen der Ätiologie dieser Erkrankung gewidmeten Fragen können wir hier natürlich nicht eingehen.

Als regelmäßige Begleiterscheinung der myeloiden Leukämie wurde der Ausbildung anämischer Zustände bereits gedacht. Während dieselben aber zumeist keinen spezifischen Charakter tragen, gibt es Fälle, in welchen (wir schalten solche ohne genauen Blutbefund aus, wie z. B. Uthemann) deutliche Zeichen sehr schwerer und von den betreffenden Autoren als solche perniziöser Anämie aufgefaßt vorhanden sind. Hierher gehörige Angaben stammen von Hitschmann und Lehndorf, Körmöczi, Leube, Litten, Luce, Scott und Felling, Senator, Reckzeh, Waldstein, Weber; ferner nehmen wir keinen Anstand, nach ihrem pathologisch-anatomischen Befunde auch Fälle von Anaemia pseudoleukaemica infantum hier anzureihen, wie solche von Bloch und Hirschfeld und Reckzeh beschrieben wurden, wengleich wir die Berechtigung der Ansicht des letzteren (desgleichen Lehndorf) anerkennen, welche mit der Möglichkeit rechnet, daß es sich in diesen Fällen nur um eine infolge des Kindesalters und der dadurch bedingten erhöhten Reizbarkeit des Knochenmarkes in ihrem Symptomenkomplex geänderte Form der myeloiden Leukämie handle. Wir wissen über die Ursachen der echten perniziösen, Biermerschen Anämie noch zu wenig, um entscheiden zu können, ob die Kombination einer solchen mit myeloider Leukämie, wofür Leube den Namen „Leukanämie“ prägte, mehr als ein lediglich zufälliges Nebeneinander bedeutet; genaue Beobachtungen,

ob einer von beiden Zuständen regelmäßig primär auftritt, werden vielleicht Aufklärung bieten können, ob des zweiten Erscheinen nur als Reizungszustand oder als gesonderte Erkrankung zu betrachten ist. Der Knochenmarksbefund des ersten hierher gehörigen und bekannt gewordenen Falles (Litten) war durch staubgraue Farbe des Röhrenknochenmarkes mit grünlichgelber, weicher, zerfließender Beschaffenheit in der Umgebung eingesprengter eiterähnlicher Partien gekennzeichnet; außerdem fanden sich noch größere, zäh-gallertige, rot umsäumte Herde im sonst normal erscheinenden Knochenmark eingesprengt. Der Befund ist also, wie andere, nicht besonders charakteristisch. Die Beschaffenheit des Zellbestandes entspricht nach den vorliegenden Beschreibungen der Vereinigung beider genannter Zustände. Man vergleiche auch Ortner über Kinderleukämie und Rhachitis.

Auf angebliche Mischformen mit lymphatischer Leukämie kommen wir bei dieser zu sprechen.

[Literatur: Arneth¹⁾, Askanazy, Banti, Besançon und Labbé, Bloch und Hirschfeld, Brandenburg, Browning²⁾, Cousture, Denys⁵⁾, Ehrlich und Lazarus¹⁾, Fraenkel²⁾, Helly⁵⁾, Heuck, Hindenburg, Hirschfeld⁴⁾, Hirschfeld und Alexander, Hirschmann und Lehndorf, Kerschesteiner, Kormöczy²⁾, Lehndorf, Lenoble, Leube, Litten¹⁾, Lossen und Morawitz, Luce, Michaelis, Mosler, Müller^{2, 5)}, Nauwerk und Moritz, Neumann^{4, 6, 10, 13)}, Ortner, Pappenheim^{8, 10)}, Pinkus, Reckzeh^{3, 5)}, Sabrazès, Schleip und Hildebrand, Schur, Schwarz²⁾, Scott und Felling, Senator³⁾, Sternberg^{3, 5)}, Türk^{3, 5)}, Uthemann, Waldstein, Walz³⁾, Weber⁵⁾, Wolff¹⁾, Zappert.]

Lymphatische Leukämie.

Kaum bei einer zweiten Knochenmarkserkrankung ist das Bild der äußeren Erscheinung derselben in einer so wechselvollen Weise und von einer so großen Zahl von Autoren beschrieben worden wie bei der lymphatischen Leukämie. Die verschiedensten Farben von Gelbweiß (Gläser) angefangen finden sich und namentlich Graurot und Schmutzigrot kehrt häufig wieder; aber auch himbeergeléeartig findet sich angegeben (Eckert, Pinkus, Walz), sowie auch grünelbe, eiterähnlich zerfließende (Neumann, Bignami, Eckert, Fraenkel, Pinkus) eingesprengte Herde. Die Konsistenz ist in der Regel herabgesetzt; Ebstein, welcher eine Zusammenstellung verschiedenartiger Befunde gibt, erwähnt sogar pyoide Beschaffenheit, so daß also gegenüber der myeloiden Leukämie ebensowenig wie gegenüber der perniziösen Anämie aus dem äußeren Anblick allein sichere Unterscheidungsmerkmale zu gewinnen sind. Bemerkenswert ist übrigens der auch von Pinkus deswegen zitierte Fall von Pineles einer lymphatischen Leukämie bei einem Alter von 73 Jahren mit entsprechender Umwandlung des Knochenmarkes, da diese also durch das hohe Alter ersichtlich nicht wesentlich gehemmt wird.

Bekanntlich trifft man klinisch eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer lymphatischer Leukämie; anatomisch sind aber bei beiden die Knochenmarkerscheinungen ziemlich ähnlich mit Ausnahme des Umstandes, daß vielleicht bei ersterer die Konsistenz im allgemeinen etwas fester ist als bei letzterer. Wir werden daher auch bei der weiteren Beschreibung keinen Unterschied zwischen beiden Formen machen.

Mikroskopisch findet man bei äußerlich verändertem Knochenmark immer eine mehr oder minder schwere Beteiligung desselben an der der Erkrankung zugrunde liegenden lymphozytären, richtiger lymphozytoiden Proliferation, und zwar bildet diese im Knochenmark, wie aus den zahlreichen hierüber veröffentlichten Befunden hervorgeht und wie auch Pinkus sowohl wie Sternberg annehmen, einen Hauptfaktor der Knochenmarkserkrankung. Da sich auch bei der lymphatischen Leukämie als regelmäßiger Befund Anämie einzustellen pflegt, darf es nicht wundernehmen, daß man gewöhnlich im Knochenmark nur wenige rote Blutkörperchen antrifft, welche zumeist keine Veränderungen (Pinkus) darbieten, unter Umständen aber auch anämische Zeichen zeigen (Benda, Senator), wie z. B. bizarre Kernformen (Pappenheim). Die Zahl der Granulozyten ist gering; Körmóczi berichtet von einem Falle, in welchem sich sogar überhaupt keine vorgefunden haben sollen; nicht viel besser war ein Befund von Bradford und Shaw mit 0.2% neutrophilen Polynukleären, 0.2% Myelozyten und 99% großen und kleinen Lymphozyten. Von ganz ausnahmsweisen Fällen abgerechnet, findet man immer noch Reste der spezifischen Knochenmarkselemente bei sonst hochgradigsten Veränderungen vor (Bauer, Benda). Im allgemeinen trifft also die Charakterisierung des Knochenmarkszustandes als Verdrängung des funktionierenden Knochenmarksparenchyms (Pinkus) vollinhaltlich zu und in besonders ausgesprochenen Fällen kommt es zu einer förmlichen Erdrückung desselben durch die überaus zahlreich gewucherten Lymphozyten.

Das Fettgewebe nimmt wohl ab (Bauer, Reed, Zinkeisen), kann auch ganz fehlen (Dennig), wird aber auch in Fällen hochgradiger lymphozytoider Proliferation gelegentlich noch in mäßig reichlichem Grade vorgefunden und bildet dann auf dem Schnitt zerstreute runde Lücken in dem gleichmäßig dichtgedrängten Zellager. Das Bindegewebe ist vermindert; die Kapillaren sind ähnlich wie bei der myeloiden Leukämie nur undeutlich wahrnehmbar. Gelegentlich findet man Hämorrhagien (Bauer, Pfannkuchen, Reed). Askanazy und Benda erwähnen den Befund Charcotscher Kristalle. Interessanter ist das Verhalten der Gvajaktinktur gegenüber dem lymphatisch-leukämischen Knochenmark, da sie durch dasselbe nicht gebläut wird und (Brandenburg, Naegeli, Pinkus) auf diese Weise eine Art chemischer Diagnose gegenüber dem normalen sowie dem perniziös-anämischen und dem myeloleukämischen Knochenmark

gestattet. Das Knochengewebe kann rarefiziert sein (Banti). Letzterer unterscheidet an den Knochenmarksveränderungen 1. das lymphämische oder teleangiektatische Stadium, 2. das hämopoetische Stadium (Myelozyten, Megakariozyten, Erythroblasten in anscheinend endothellosen Bluträumen zwischen den Fettzellen, 3. das Stadium der lymphadenoiden Knotenbildung (um die Arterie), 4. das Stadium der diffusen lymphadenoiden Umwandlung; Eintritt des Todes bei akuter Leukämie gewöhnlich in der dritten Periode, aber auch in der ersten oder zweiten, seltener in der vierten, die mehr der chronischen angehört. Aus diesen Veränderungen erkläre sich auch das Auftreten von Erythroblasten im Blute bei akuter Leukämie im gewöhnlichen Gegensatze zur chronischen und das gelegentliche von Myelozyten. Als besonderer Angabe sei des gelegentlichen Nachweises der Bence-Jonesschen Albumose gedacht (Askanazy).

Kehren wir nun noch einmal zu den lymphozytären Elementen des Knochenmarkes zurück. Bevor wir auf die Streitfrage für und wider die ausschließlich myelogene Abkunft der lymphatischen Leukämie näher eingehen, wollen wir vorerst einige Befunde sprechen lassen, die von verschiedenen Seiten veröffentlicht worden sind. Zunächst ist eine Anzahl von Fällen bekannt geworden, in welchen das Knochenmark vom ganzen hämatopoetischen Apparate der einzig nachweisbare Lokalisationsort der Erkrankung gewesen ist, wie Fälle von Leube und Fleischer, Körmóczi, Blumer und Gordinier (nicht einwandfrei), Reed, ferner solche, in denen die anderen Lymphozyten produzierenden Organe fast vollständig frei waren, z. B. Dennig, Melland, Walz oder ein Fall von Wolff mit alleiniger Beteiligung von Leber und Knochenmark. Diesen Fällen stehen einige andere gegenüber, in welchen das Knochenmark als nicht erkrankt angegeben wird, wie Fälle von Eichhorst und Hirschlaff, denen der Fall von Fleischer und Penzold zugerechnet werden kann, wengleich in demselben intra vitam Knochenschmerzhaftigkeit beobachtet wurde, jedoch ohne daß die Sektion den mindesten Anhaltspunkt für eine Markerkrankung geboten hätte. Ferner sind Beobachtungen von Zinkeisen und von Rosenfeld bekannt geworden, in welchen, wie auch Sternberg hervorhebt, die klinischen Erscheinungen im Sinne des Ausganges von den Lymphdrüsen gedeutet werden müssen. Banti spricht sich gegen die unbedingte Beteiligung des Knochenmarkes aus, da er Fälle ohne eine solche gesehen hat, und wir verzeichnen ebenfalls die Beobachtung eines Falles akuter Leukämie mit nur geringgradigen Knochenmarksveränderungen, welches überwiegend granulirte Zellen enthielt bei gleichzeitiger Anwesenheit atypischer Lymphozyten, kleiner Blutungen und herdförmiger megaloblastischer Degeneration, während im übrigen ausgebreitete Lymphdrüsenveränderungen vorhanden waren.

Was ferner die Zellen der lymphatischen Leukämie selbst anlangt, sei, abgesehen von jenen Angaben, welche sie vorsichtig als lymphozytenähnlich bezeichnen, darauf aufmerksam gemacht, daß dieselben sich bekanntlich im Ausstrichpräparat von denen des normalen Blutes durch ihre große Verletzlichkeit unterscheiden (siehe die sogenannten Lymphozytenschatten) und dadurch zu erkennen geben, daß sie nicht vollkommen diesen entsprechen, sei es, daß sie kranke, sei es, daß sie atypische Exemplare darstellen. Auch die Struktur des Protoplasmas mit ihrer netzigen Zeichnung und einigen anderen Formeigentümlichkeiten läßt zum mindesten nicht den Gedanken von vorneherein unzutreffend erscheinen, daß auch bei der lymphatischen Leukämie eine anaplastische Zellwucherung stattfindet. Allerdings glauben wir nicht, Webers Ansicht annehmen zu dürfen, welcher die lymphozytenartigen Zellen in der Art, wie es nur für die myeloide Leukämie zulässig ist, anscheinend auch bei der lymphatischen durch überstürzte Reifung von den Myelozyten ableiten möchte. Ist die Ansicht über die anaplastische Wucherungsform (siehe auch Banti) der Lymphozyten bei der lymphatischen Leukämie zulässig, dann wäre die Veränderung des Knochenmarkes als eine lymphozytoide, ähnlich der myelozytoiden bei der myeloiden Leukämie zu bezeichnen und die lymphatische Leukämie ebenfalls als Tumorbildung zu betrachten. Banti geht diesbezüglich um einen Schritt weiter und bezeichnet die lymphatische Leukämie geradezu als eine „systematische lymphadenoide Sarkomatose der lympho- und hämatopoetischen Organe“, für welche Auffassung derselbe manchen gewichtigen Grund anführt.

Für die Frage nach dem primären Ursprungsorte der lymphatischen Leukämie bleibt es sich jedoch gleich, ob man deren Zellen als typisch oder als atypisch gewuchert ansehen will; es wird in jedem Falle lediglich eine Frage der Statistik bleiben, ob der Ausgang immer nur vom Knochenmark allein oder nicht ebenso gut von anderen Lymphozytenbildungsstätten aus erfolgen kann. Nach dem gegenwärtig vorliegenden Material können wir bezüglich der Ansicht Neumanns, daß jede Leukämie, also auch jede lymphatische myelogenen Ursprunges sei, nur zugeben, daß ein großer Teil der Fälle, sowohl was die von dem Genannten selbst angeführten betrifft, als auch noch andere bei Askanazy, Brandenburg, Grawitz, Kelly, Pappenheim, Reed, Walz usw. angegebene, die Regelmäßigkeit der Knochenmarksbeteiligung erweisen, ja, daß sogar gewisse Fälle die Primärerkrankung des Markes (nach Pinkus ist kein einwandfreier Fall hiervon beschrieben) als nicht ausgeschlossen erscheinen lassen, wengleich der Bemerkung desselben Rechnung zu tragen ist, daß von Neumann hierfür zitierte Fälle der akuten Form angehören, bei welcher die rapide Ausschwemmung eine Hyperplasie anderer lymphoider Organe verhindere. Wir können aber nicht über die oben genannten Fälle hin-

weggehen, in welchen das Knochenmark frei oder fast frei war, sondern könnten uns erst dann dazu entschließen, in denselben nicht einwandfreie Beobachtungen zu erkennen, wenn durch ein großes und in einer allen Anforderungen entsprechenden Weise untersuchtes Material erwiesen wäre, daß das Vorkommen äußerlich und in großen Partien anscheinend gesunden Markes doch immer wenigstens mit umschriebenen Erkrankungs-herden desselben vergesellschaftet sei. Da bisher ein derartiger Beweis mangelt, müssen wir gleich Ehrlich und Pinkus daran festhalten, daß die lymphatische Leukämie sich im Lymphozytengewebe des Knochenmarkes ebensogut wie in dem anderer Körperstellen primär lokalisieren kann, was mit Rücksicht auf die auch von uns vertretene Artgleichheit der Knochenmarkslymphozyten mit allen anderen und der damit zusammenhängenden Einreihung derselben unter die nicht spezifischen Markelemente (siehe S. 73) ja eigentlich selbstverständlich ist. Ob und warum etwa die Knochenmarkslymphozyten leichter primär erkranken als andere, bedarf noch einer weiteren Untersuchung.

Walz sieht im lymphatisch-leukämischen Knochenmark gegenüber dem normalen einen qualitativen Unterschied, im myeloleukämischen in gleicher Beziehung hingegen einen quantitativen; diese Unterscheidung stimmt insoferne, als bei letzterer nicht nur die Granulozyten, sondern auch die Lymphozyten, wenn auch nur im bescheidenen Maße an der Zellvermehrung beteiligt sind, während sie bei ersterer durch die Lymphozyten verdrängt werden; sie ist aber nicht durchgreifend und darf keinesfalls dazu führen, die Knochenmarksveränderung nicht als Proliferation, sondern als Umwandlung im oben zitierten Sinne Webers oder ähnlich Zink-eisens zu betrachten. Sie ist vielmehr für alle jene Fälle, in welchen es sich nicht um eine im Knochenmarke unbeeinflusst durch andere Ausgangspunkte zum Ausbruch kommende Erkrankung handelt, als ein ähnlicher Ersatz des Myeloidgewebes durch lymphatisches (Ehrlich und Lazarus) anzusehen wie der des letzteren durch ersteres bei der myeloiden Umwandlung von Milz und Lymphdrüsen im Gefolge der myeloiden Leukämie. Mischformen von lymphatischer und myeloider Leukämie wurden wohl vereinzelt gemeldet; aber die genauere Kritik zeigt, daß sie nicht ausreichend untersucht sind, wie z. B. der Fall von Hirschlaff, oder daß sie anders zu erklären sind. So betrachtet Pappenheim (siehe auch Hirschfeld) das Erscheinen der Myelozyten in Fällen von Leukämie als Reizungsmyelozytose und in ähnlichem Sinne behauptet Schindler ein derartiges Vorkommen bei lymphatischer Leukämie, eine Anschauung, welche auch bei Pinkus und Januszkiewicz Ausdruck gefunden hat. Man wird wohl Browning beipflichten können, daß man erst dann eine Mischform vor sich haben wird, wenn nachgewiesen ist, daß myeloides und lymphoides Gewebe zugleich in gleicher Weise affiziert werden können.

Über das Verhalten des Knochenmarkes bei dem sublymphämischen Vorstadium der lymphatischen Leukämie, dem klinisch als Pseudo-leukämie (siehe S. 136) bezeichneten Zustande, liegen nur wenige Nachrichten vor. Im allgemeinen trifft man daselbst entsprechend der Unmöglichkeit einer anatomischen Trennung beider Erkrankungsformen die gleichen Veränderungen an wie bei der genannten Leukämie (Pinkus). Die Farbe des Markes ist rot oder braunrot (Beyer, Schulz, Schulthess, Runeberg?) und es ist lymphadenoid (Senator) umgewandelt; zuweilen finden sich umschriebene lymphomatöse Einlagerungen (Falkenthal), welche (Schulz) eigentümlich gallertig und gleichmäßig rötlichgelb gefärbt erscheinen können. Jankowski beschrieb einen Fall, in welchem „Pseudo-leukämie“ (Knochenmark braunrot) mit Anaemia splenica vereint gewesen sein soll; doch ist die Diagnose der letzteren bei einer Zahl der roten Blutkörperchen von 4,000.000 unklar. Schulthess fand im Knochenmark verklebende(?) rote Blutkörperchen und Mangel der kernhaltigen. Mosse verweist auf die Möglichkeit, daß als Morbus maculosus Werlhofii bezeichnete Fälle auch hierher gehören könnten; er fand in einem Falle in den Rippen himbeergeléeartiges Mark, welches eine relative Hyperplasie der Lymphozyten zeigte, die auch im Blute beträchtlich vermehrt waren. Dieses Befundes sowie des Vorkommens von Hämorrhagien hiebei (Ponfick) wurde bereits an anderer Stelle (siehe S. 124) gedacht; mit Rücksicht auf Mosses Ansicht wurde jedoch die Wiederholung an dieser Stelle für geboten erachtet. Grohe berichtet auch über normoblastische Reaktion des Knochenmarkes bei dieser Krankheit.

[Literatur: Arnold⁶), Askanazy⁵), Banti, Bauer, Benda²), Beyer, Bignami, Bloch⁴), Bloch und Hirschfeld, Blumer und Gordinier, Bradford und Shaw, Brandenburg, Browing, Dennig, Dietz, Ebstein, Eckert, Ehrlich und Lazarus¹), Eichhorst, Falkenthal, Fleischer und Penzoldt, Fraenkel^{1, 2}), Gläser, Glinzky, Grawitz, Grohé, Gütig, Hirschfeld, Hirschlaff, Jankowski, Januszkiewicz, Kelly, Körmoczi, Leube und Fleischer, Melland, Michaelis²), Mosler²), Mosse³), Naegeli, Neumann^{5, 6, 10, 13}), Pappenheim^{4, 5, 8}), Pfannkuch, Pinkus, Ponfick³), Ranvier²), Reed, Rosenfeld, Runeberg¹), Schindler, Schulz, Schulthess, Senator³), Strauß und Rohnstein, Sternberg⁵), Villinger, Waldstein, Walz, Weber²), Wolff^{7, 8}), Zahn, Zinkeisen.]

Myelom.

Eine eigenartige, zur Ausbildung multipler, knötchenförmiger Herde führende hyperplastische Wucherung des Knochenmarksgewebes ist unter der von Rustizky eingeführten Bezeichnung „Myelom“ bekannt. Dieselbe ist äußerlich durch eine Anzahl ziemlich charakteristischer Merkmale gekennzeichnet, unter welchen der Knochenbefund eines der auffallendsten bildet. Die Knochen zeigen zwar keine oder nur geringe Formveränderungen in Gestalt meist spindeliger Auftreibungen, sind aber oft sehr

gebrechlich oder biegsam weich, leicht schneidbar (Herxheimer, Sternberg, Winkler), was auf einer Rarefizierung der Knochensubstanz (Paltauf) beruht; Pinkus erwähnt allerdings auch Osteosklerose. Am häufigsten sind Wirbel und Rippen befallen (Marchand, Sternberg u. a.). Ferner wird als eines der wichtigsten Merkmale betrachtet, daß keine Metastasen in anderen Organen zu finden seien (Kahler, Scheele, Borrmann, Sternberg); allerdings faßt Borrmann die Erscheinung der multipel über das Knochenmark ausgebreiteten Erkrankung bereits als Metastasen auf und erklärt den Mangel äußerer Metastasen dadurch, daß der Tod vor deren Ausbildung eintrete. Die übersichtlichste Beschreibung des makroskopischen Knochenmarksbefundes, welche sich mit den Einzelangaben von Rustizky, Klebs, Mac Callum und von anderen deckt, hat Sternberg gegeben, welche wir daher im Wortlaut folgen lassen: „Das Mark der befallenen Knochen, und zwar namentlich in den Wirbeln und Rippen, ferner im Sternum, Schädeldach, nicht so selten, wie oft angenommen wird, auch in den langen Röhrenknochen ist durchsetzt von zahlreichen, kleineren und größeren, teils einzeln stehenden, teils zu größeren Herden konfluierenden, weichen oder derbelastischen, grauweißen oder rötlichen bis gelblichweißen, unter Umständen das Aussehen normalen Markes darbietenden (Klebs), zentral nicht selten nekrotischen und dann trockenen, gelb gefärbten, Geschwulstknoten, welche die Markhöhle vollständig erfüllen und die Kortikalis oft beträchtlich verdünnen, so daß bisweilen nur eine papierdünne Schichte erhalten bleibt; oft ist die Kortikalis auch ganz geschwunden, so daß kleinere und größere Geschwülste an der Oberfläche des Knochens frei zutage treten. Das Knochenmark in der Umgebung der Geschwülste ist teils graurot, teils dunkelrot, oft ist aber das unveränderte Fettmark noch erhalten.“ Von sonst noch erwähnenswerten Erscheinungen sei unscharfe Abgrenzung der Herde, welche gelegentlich erst mikroskopisch (Schur und Löwy) wahrnehmbar sind, Eingesunkensein gegen die Schnittfläche (Mac Callum), bisweilen Zerfließlichkeit (ebenda) zitiert.

Der histologische Befund ist in seiner Allgemeinheit durch das wichtige Merkmal gekennzeichnet, welches Rustizky angegeben hat, daß „nichts, was nicht auch im Knochenmark vorkommt“, unter den Zellen zu finden ist. Man bemerkt gewöhnlich ein zartes, weitmaschiges Stroma, mit eingelagerten, dicht gedrängten Zellen und zahlreichen Blutgefäßen; diese besitzen äußerst dünne Wandungen, durch welche hindurch es leicht zu Extravasaten (Mac Callum) kommt und die von den Zellen öfters völlig infiltriert sind. Zwischen ihnen sieht man vereinzelt scholliges, dunkelbraunes Pigment (Herxheimer), welches wohl mit den soeben erwähnten Extravasaten in Zusammenhang stehen mag. Hämorrhagien wurden übrigens auch von Ribbert und von Marchand gesehen; der

letztere fand auch mit bräunlicher Flüssigkeit gefüllte Zysten. Dem äußerlichen unscharfen Übergang entspricht ein ähnlicher mikroskopisch und in der Beschreibung von Rustizky werden die Einlagerungen als gleich gebaut mit ihrer Umgebung bezeichnet.

Nach der bislang vorliegenden Beschreibung sind die eigentlichen Tumorzellen keinem einheitlichen Formentypus zuzuzählen, sondern können verschiedenen spezifischen oder nicht spezifischen Knochenmarkelementen ähneln. Mac Callum, Weber und Sternberg z. B. beschreiben die Zellen als vom Charakter der Myelozyten mit reichlichem Protoplasma und einem Kerne, der ebenfalls dem der Myelozyten ähnlich sieht, also rund oder oval und blaß gefärbt erscheint. Mac Callum bezeichnet das Protoplasma nur als granulär, aber nicht deutlich granuliert; Sternberg jedoch erklärt die Granulationen als neutrophil, während Weber sie den Neutrophilen nahestehend, aber mehr oxyphil und offenbar konfluiert sein läßt. Der erstgenannte Autor fand auch Mehrkernigkeit, welche er als Zeichen direkter Teilung auffaßt, ferner Degenerationserscheinungen in Kern und Protoplasma. Ein anderer Zelltypus ist der von großen, chromatinreichen Kernen mit wenig Protoplasma nach Art der Lymphozyten (Ewald), ein dritter der gleich großer, einander abplattender Zellen (Winkler); die gegenseitige Abplattung wird übrigens auch von Mac Callum und anderen berichtet und als Folge der Dichtgedrängtheit der Zellen angesehen. Die Zellen der dritten Form ähneln den Myelozyten, haben aber keine Granulationen; Winkler will auch fettige Degenerationen gesehen haben. Zwei eigentümliche Befunde stammen ferner von Wright und von Hoffmann einerseits, von Ribbert andererseits. In dem ersteren Falle handelt es sich um Zellen, welche vollkommen den Charakter der Plasmazellen trugen*); im letzteren Falle entsprachen die Zellen ganz Elementen von megaloblastischem Charakter. Da Plasmazellen ebenfalls zu dem normalen Bestande des Markparenchyms gehören, ist kein theoretisches Bedenken gegen den gelegentlichen Ausgang der Wucherung von diesen Zellen aus zu erheben. Mac Callum will sie allerdings nicht als Plasmazellen, sondern als ungranulierte Vorstufen der Myelozyten ansehen; da aber bis jetzt der Beweis für das wirkliche Vorkommen solcher Vorstufen, wie wir gesehen haben, noch auf schwachen Beinen steht und die Abbildungen, die beide genannte Autoren geben, kaum eine andere Deutung zulassen als die, daß es sich in der Tat um Plasmazellen, wenn auch im Falle Hoffmanns unseres Erachtens um atypisch gewucherte gehandelt hat, ist zunächst kein triftiger Grund vorhanden, an dieser als „Plasmom“ von den beiden benannten Form der Erkrankung

*) Hierzu neueste Fälle von Aschoff, Gluziński und Reichenstein und von Weiß.

zu zweifeln. Das anatomische Bild, insbesondere der Metastasenbefund bilden allerdings eine Abweichung gegen die gewöhnliche Erklärung des Myeloms (siehe oben), die aber keinen Gegengrund gegen eine derartige Auffassung bilden muß, wenn man sich der eben erwähnten Ansicht Borrmanns anschließen will und wenn man die Ubiquität der Plasmazellen in Rücksicht zieht. Die von Ribbert hinwieder als „Erythroblastom“ beschriebene zweiterwähnte Form wäre als erythrozytoide Wucherung aufzufassen und entspräche ebenfalls noch der von Rustizky gegebenen Charakteristik des Myeloms. Welcher Umstand das einmal diese, das anderemal jene Zelltype zur Wucherung veranlaßt, ob man es nach Scheele und Herxheimer mit der Entwicklung „aus einer indifferenten, gemeinsamen Anlage der Blutzellen“ zu tun habe, gehört, wie alle die Ätiologie betreffenden Fragen, zu den einer zukünftigen Klärung vorbehaltenen Dingen; gegenwärtig genügt die von Sternberg unter Ablehnung von Pappenheims Standpunkt (Lokalisation von Pseudo-leukämie in Knochenmark) vorgenommene Einreihung des Myeloms unter die Gruppe: „Lokal begrenzte, homologe (hyperplastische) Gewebszunahmen“, wobei man aber unseres Erachtens den Begriff des Homologen auf die Zellspezies beschränken, die Möglichkeit der atypischen (anaplastischen) Wucherungsform (z. B. die oben nach Mac Callum angeführte Zweikernigkeit) sowie der etwaigen Metastasenbildung nicht außer acht lassen sollte.

Von sonstigen Veränderungen und Erscheinungen, welche das Myelom hervorrufen kann, findet sich an erwähnenswerten Angaben eine von Rustizky beschriebene radiär gestreifte Zellart, welche derselbe für veränderte Fettzellen ansieht und die man vielleicht als Umwandlung in Gallertmark wird deuten dürfen. Ferner trifft als regelmäßige, schon von Klebs angeführte Begleiterscheinung das Auftreten von Anämie zu; derselbe ließ die Frage offen, ob die Anämie Ursache oder Folge der Erkrankung wäre. Nach Analogie mit anderen Knochenmarkserkrankungen werden wir sie wohl in letzterem Sinne auffassen dürfen, wofür auch ihr gelegentliches Ausbleiben (Mac Callum) spricht; der übrige Blutbefund ist nach allen bisherigen Angaben sicherer Myelomfälle nicht wesentlich verändert*). Als klinisches Symptom verdient das schon von Kahler erwähnte Vorkommen der Bence-Jonesschen Albumosurie Beachtung, jedoch mit der S. 119 gegebenen Einschränkung ihrer nicht völligen Zuverlässigkeit.

Da als Myelom mehrfach Affektionen beschrieben wurden, welche unter andere Bezeichnungen gehören, hat Paltauf als erster eine kritische Sonderung diesbezüglich vorgenommen und alle „multiplen, primären, myelogenen Knochensarkome“, bei denen häufig die äußere Knochenkonfiguration gar nicht verändert erscheint, ausgeschieden. Späterhin wurden

*) Gluziński und Reichenstein fanden neuestens Plasmazellenausschwemmung.

noch mehrfache derartige Sonderungen durchgeführt, von denen wir die von Pappenheim auf Grund der Angaben von Schmidt und von Wieland vorgenommene und die neueste von Menne anführen; alle diese Sonderungen haben aber infolge des Umstandes, daß sie naturgemäß an der Hand der vorliegenden Beschreibungen durchgeführt wurden, begreiflicherweise je nach der subjektiven Auffassung des Kritikers von denselben zu teilweise verschiedenen Ergebnissen geführt. Es täte hier eben eine Nachuntersuchung des betreffenden Materiales selbst not, soweit dasselbe noch vorhanden und für eine solche brauchbar ist. Andere Fälle, wie z. B. der von Marckwald, welcher als Endotheliom aufgefaßt wird, müssen trotz der Benennung als Myelom von diesem getrennt und mit anderen Bezeichnungen versehen werden. Das gleiche gilt von Fällen reiner Lymphosarkomatose des Knochenmarkes (siehe nächstes Kapitel).

[Literatur: Abrikossoff, Aschoff²), Bender, Borrmann, Bradshaw, Buch, Coates, Ellinger, Ewald, Funkenstein, Gluziński und Reichenstein, Hammer, Harbitz, Hoffmann, Jellinek, Jochmann und Schumm, Kahler, Klebs, Kudrewetzky, Mac Callum, Marchand¹), Marckwald, Menne, Paltauf, Pappenheim³), Pertik, Pinkus²), Ribbert³), Runeberg¹), Rustizky¹), Saltikow, Scheele und Herxheimer, Schmidt, Schur und Löwy, Sternberg^{4, 5}), Vignard und Galaverdin, Weber, Weiß, Wieland, Winkler²), Wright, Zahn.]

Myelo- und Lymphosarkom.

(Sonstige Tumoren.)

Unter den das Knochenmark ersetzenden, durch ihr schrankenloses, auf die Umgebung übergreifendes und metastasierendes Wachstum als bösartig gekennzeichneten Geschwülsten ist eine Unterscheidung nach deren Ausgangspunkt zu treffen, welche Unterscheidung sich schon als solche auf die Art der produzierten Zellen bezieht. Diese selbst sind aber bei allen hierher gehörigen Neubildungen atypisch gestaltet und sind vor allem in jedem Falle durch die Prävalenz einer Zellart gekennzeichnet. Die zwei zu unterscheidenden Hauptgruppen umfassen einerseits die von Parenchymelementen des Knochenmarkes ausgehenden, andererseits die metastatisch in demselben zur Entwicklung gelangenden Tumoren; in beiden Hauptgruppen ist eine weitere Unterteilung zu machen, indem es sich bei der ersteren entweder um granulierte oder ungranulierte Zellen handelt, bei der letzteren entweder um Sarkome oder um Karzinome. In beiden Gruppen kommen sowohl hämatische, als anderweitig abstammende Bildungen vor, wobei erinnert sei, daß wir „hämatisch“ nicht in dem beschränkten Sinne der Abstammung aus der Zirkulation sagen, sondern in dem weiteren der Abstammung von allen jenen Zellen, welche normalerweise in die Zirkulation geraten und sich darin zu erhalten vermögen.

Sternberg unterscheidet eine Gruppe: „auf die Umgebung übergreifende, atypische, mit heterotopen Bildungen einhergehende Wucherungen“ des lymphatischen und myeloiden Gewebes und benennt als Leuko-, beziehungsweise Myelosarkomatose jene derartigen Wucherungen, bei denen Ausschwemmung pathologischer, ungranulierter, beziehungsweise granulierter Zellen in das Blut stattfindet, als Lymphosarkomatose derartige Wucherungen ohne Ausschwemmung. Da diese Einteilung den verschiedenen zur Beobachtung kommenden Zelltypen Rechnung zu tragen sucht, können wir sie der Sache nach hier beibehalten, wobei wir entsprechend den Ausführungen auf S. 40 statt „Leukosarkom“ den Ausdruck „leukozytoides Lymphosarkom“ verwenden wollen; ob aber ferner bei Lymphosarkomatose die Zellausschwemmung nicht ebenfalls stattfinden kann, muß mit Rücksicht auf die bestimmt lautenden positiven Behauptungen anderer Autoren als gegenwärtig noch nicht entschieden aus der Behandlung des vorliegenden Stoffes ausgeschaltet werden. Sternberg verweist ferner darauf, daß eine der Lymphosarkomatose analoge Wucherung des myeloiden Gewebes derzeit noch nicht bekannt ist, wenn man nicht Lymphosarkomatose des Knochens hierher rechnen wolle, und Pappenheim nennt sogar echte, primäre Lymphosarkomatosen des Knochenmarkes Myelosarkomatosen. Wir sind bezüglich der Namengebung dafür, daß man ebenso wie bei myeloider und lymphatischer Leukämie oder Myelo- und Lymphosarkomatose die Vereinigung einer Benennung mit den Silben Myelo- lediglich dazu verwende, um die Abstammung aus der Myelozytenreihe zu bezeichnen. Wäre Borrmanns beim Myelom zitierte Ansicht, daß die multiple Ausbreitung als Metastasenbildung aufzufassen sei, die Ausbildung äußerer Metastasen hingegen wegen des früher eintretenden Todes unterbleibe, bereits als zutreffend bewiesen, oder fände sich ein myelozytäres Myelom mit Metastasen in anderen Organen, dann wäre das Myelom jene von Sternberg als derzeit fehlend bezeichnete, der Lymphosarkomatose analoge Erkrankung.

Wir nehmen ferner auch die Einreihung des Chloroms unter die Lympho-, beziehungsweise Myelosarkomatose nach Sternberg (bei demselben „Leukosarkomatose“) an, da sich, wie dieser Autor des näheren ausgeführt hat, der Befund der Grünfärbung als nicht spezifische Krankheitserscheinung herausgestellt hat und da die Zellen des Chloroms dessen Einreihung im genannten Sinne erlauben. Vom Eingehen auf die extramedullären Chloromknoten, ihren Sitz in Periost usw. wollen wir hier Abstand nehmen und uns lediglich mit dem etwa vorhandenen Knochenmarksbefund befassen. Dasselbe ist gewöhnlich weich, in verschiedenen, meist dunkleren Tönen des Rot gefärbt, wohl auch rotbraun (z. B. Waldstein); es enthält teils grün gefärbte Einlagerungen, teils ist es in größerer Ausdehnung von grüner und eiterähnlicher Beschaffenheit.

Man findet darin Charcotsche Kristalle (Pinkus, Sternberg) sowie nach ersterem eine positive Reaktion der Guajakinktur.

Das Chlorom wurde als echte Lymphombildung (Senator) betrachtet, welche sich besonders im Knochenmark lokalisiere (Gümbel); durch einige andere Befunde muß aber die Auffassung desselben eine Änderung erfahren. Sehen wir von einer von Seite Docks gemachten Mitteilung ab, welcher einen Chloromfall für myelogen hält, weil Milz und Lymphdrüsen nicht wesentlich erkrankt sind, gleichwohl aber die Schnittuntersuchung des Knochenmarkes keine deutliche Erkrankung desselben erkennen ließ, bleiben drei Fälle übrig (Türk, Klein-Steinhaus, Sternberg), in welchen die Geschwulstbildungen nicht aus den sonst gewöhnlich vorhandenen großen, blassen, den leukozytoiden Lymphozyten ähnlichen Elementen zusammengesetzt waren, sondern aus neutrophil granulierten Zellen. Mit Rücksicht auf diesen Befund unterscheidet Sternberg ein myeloides und ein lymphoides Chlorom. Das letztere rechnet er zu jenen Formen der „Leukosarkomatose“, also leukozytoiden Lymphosarkomatose unserer Nomenklatur, von welchen er einen charakteristischen Fall beibringt, in welchem ein Mediastinaltumor ausschließlich große, einkernige Leukozyten, also nach unserer Benennung leukozytoide Lymphozyten enthielt, welche auch im dunkelroten Knochenmarke den vorwiegenden Zellbestand ausmachten. Ein Fall von Chlorom, welchen Weinberger veröffentlicht hat, zeigt außer den Zellen des lymphoiden Chloroms und sehr spärlichen neutrophilen und sonstigen Markelementen die Mastzellen daselbst eher vermehrt als vermindert. Das myeloide Chlorom im Falle Türks weist außer Unregelmäßigkeiten der Myelozyten in Größe, Form und Granulation auch doppelkernige Exemplare darunter auf. Als Regel für den Zellbefund des Knochenmarkes kann man das Vorhandensein der im Blute nachweisbaren Zelltypen sowie im Falle der Grünfärbung des eigentümlichen Pigmentes ansehen. Als unbedingt primären Knochenmarkstumor kann man natürlich nur das Myelosarkom betrachten, während das Lymphosarkom darin auch sekundär auftreten kann.

Was insbesondere das Lymphosarkom betrifft, hat Pappenheim gleich anderen eine kritische Zusammenstellung zu geben versucht; diesen Zusammenstellungen haftet aber der gleiche Übelstand an, auf welchen bezüglich der Myelomzusammenstellungen verwiesen wurde. Ein Beispiel für die Richtigkeit unserer Bemerkung geben die Fälle von Kahler und von Nothnagel ab, von denen Paltauf, welcher beide Fälle selbst sah, den ersteren unter die Myelome einreichte und dem letzteren eine besondere Stellung zuwies, während spätere Autoren, welche sich nur auf die bezüglichen Beschreibungen stützen konnten, die verschiedensten Umdeutungen vornehmen zu müssen glaubten. Immer aber bleibt zwischen Lymphosarkom und Myelosarkom bezüglich ihrer myelogenen Abkunft der gleiche

Unterschied bestehen wie zwischen lymphatischer und myeloider Leukämie, indem die Primärerkrankung des Lymphozytensystems nicht an das Knochenmark gebunden erscheint, wohl aber nach unseren bisherigen Erfahrungen die des Myelozytensystems.

Der makroskopische Knochenmarksbefund ist bei den vorgenannten Sarkomatosen kein nach irgend einer Richtung spezifischer und das gleiche gilt auch von verschiedenen Rundzellensarkomen (z. B. Hammer, Abrikossoff), welche gelegentlich durch unscharfe Abgrenzung u. dgl. ein dem Myelom ähnliches Bild erzeugen (z. B. Grawitz), auf welche aber ebenso wie auf sekundäre (metastatische) Sarkome und Karzinome, letztere namentlich von Mamma und Prostata ausgehend, des Knochenmarkes hier näher einzugehen kein Grund ist, da sich ihre Charakterisierung nach den allgemein für sie gültigen, den speziellen Kapiteln der pathologischen Anatomie vorbehaltenen Merkmalen richtet. Es genüge hier anzuführen, daß metastatische Einlagerungen bisweilen nur mikroskopisch sichtbar sind (z. B. Fall von Rindfleisch), daß es aber auch durch Ausbildung derartiger Geschwülste zu einer mehr oder minder vollständigen heterologen Substitution des Knochenmarksgewebes kommen kann, dessen sekundäre Folgen sich in erster Linie durch die Schädigung des Erythrozytenapparates mit den Zeichen entsprechender Anämie (siehe oben) bemerkbar machen. Manche der in der Literatur vorhandenen Fälle sind überhaupt in ihrer Bedeutung unklar, wie z. B. der schon erwähnte Fall von Nothnagel und der von Marckwald, welcher letzteren Bezeichnung als Endotheliom ihn bei der immer noch widerspruchsvollen Auffassung dieser Erkrankung dem Verständnis nicht näher bringt. Über die diagnostische Bedeutung der Bence-Jonesschen Albumosurie bei Knochen-, beziehungsweise Knochenmarksgeschwülsten vergleiche man S. 40.

[Literatur: Abrikossoff, Arnold¹⁾, Baumgarten, Bechtold, Buch, Buchstab und Schaposchnikow, Dock, Funkenstein, Göppert, Grawitz¹⁾, Gümbel, Harbitz, Hoffmann¹⁾, Kahler, Kalischer, Kudrowetzky, Magnus - Levy, Marchand¹⁾, Marckwald, Menne, Nothnagel, Paltauf, Pappenheim²⁾, Perier, Pinkus²⁾, Rosin, Runeberg¹⁾, Seegelken, Senator³⁾, Sorge, Spiegelberg, Sternberg^{3, 5, 7)}, Sudhoff, Süßmann, Naunyn, Türk³⁾, Waldstein, Weinberger, Wieland, Wright.]

Pathologische Physiologie.

(Experimentelle Pathologie.)

Gleichwie die normale Physiologie des Knochenmarkes ein noch wenig bearbeitetes Gebiet ist, sind auch unsere Kenntnisse über deren pathologische Seite derzeit noch bescheidene zu nennen. Immerhin liegen aber einige auf die Blutbildung Bezug habende sowie die künstlich erzeugten Markentzündungen betreffende Ergebnisse vor, welche Beachtung verdienen.

Die Anregung der Erythrozyten bildenden Tätigkeit des Knochenmarkes durch Aderlässe ist ebensolange bekannt als die Tatsache, daß diese Tätigkeit eine der Hauptfunktionen des Knochenmarkes ist. Sie fand ihre Bestätigung nach ihrer Feststellung durch Neumann von verschiedenen Seiten (Bizzozero, Foà u. v. a.); es kommt zunächst zu einer vermehrten Hämoglobinbildung (Hofmann, Müller), an welche sich die Vermehrung der kernhaltigen roten Blutkörperchen anschließt, welche sehr bald in den Knochenmarksvenen auftreten. Allerdings hat Müller diese Erscheinung, sowie sie in unmittelbarem Anschlusse oder lokale, beziehungsweise allgemeine „Dispnoe“ (womit wohl die Kohlensäureüberladung des Blutes gemeint sein soll) auftritt, als eine erhöhte Ausschwemmung erklärt und ebenso faßt Zenoni diese Erscheinung als Zirkulationsstörung im Knochenmark auf, was er damit begründet, daß sie trotz ihres Eintretens schon kurze Zeit nach einem stärkeren Aderlasse wieder verschwinde und sich einige Tage später, während das Knochenmark in stärkster Regeneration begriffen sei, nicht mehr vorfinde. Eine lebhaftere Regeneration der roten Blutkörperchen wird auch durch Aufenthalt in verdünnter Luft (Schauman und Rosenquist) erzielt, wobei das Knochenmark der Versuchstiere, abgesehen von seinem regelmäßig erhöhten Gehalt an Mitosen roter Blutkörperchen, stark gerötet und zerfließlich weich werden kann. Auf die Bedeutung dieser Erscheinung für die Erklärung der Polyglobulie unter der Wirkung von Höhenklima wurde an anderer Stelle (siehe S. 102) aufmerksam gemacht.

Im Gefolge der bei Inanition auftretenden stärkeren Durchblutung des Knochenmarkes (Bizzozero) finden sich auch polychromatische Erythroblasten, welche Engel als Degenerationserscheinung ansieht, während Aschheim in ihnen nur Jugendformen erkennen will (siehe S. 89). Ihr Zustandekommen wird man sich wohl so zu erklären haben, daß bei geringerem Hämoglobingehalt die namentlich in jüngeren Zellen stärker ausgesprochene Basophilie des Protoplasmas stärker hervortritt; daß der Hämoglobingehalt aber vermindert ist, muß nicht in jedem Falle auf eine Degenerationserscheinung zurückgeführt werden, sondern kann auch lediglich auf eine Inkongruenz in den einzelnen Phasen der Zellteilung (siehe S. 88) und -reifung zu beziehen sein. Tritt diese Erscheinung nur ganz vereinzelt auf, dann liegt sie noch im Bereiche der physiologischen Variabilität; in ihrem reichlicheren Auftreten hat man aber jedenfalls eine Störung des physiologischen Ablaufes der Regeneration, beziehungsweise ein Degenerationszeichen zu erblicken.

Die Erzeugung einer künstlichen Anämie durch Blutgifte, wie Pyrogallol, Toluidinamin, Phenylhydrazin, Bandwurmgift usw. wurde schon von verschiedenen Seiten in Angriff genommen (Antokononko, Bloch, Ehrlich u. a. m.) und führt zu Erscheinungen, welche sich in manchen

Beziehungen mit denen der perniziösen Anämie vergleichen lassen. Unter anderem gelang es auch, megaloblastische Regeneration zu erzielen (Reckzeh, Schmauch). Ist der Ausfall der Versuchsreaktion ein milderer, so kommt es nur unter reichlicher Mitosenbildung zu einer gesteigerten Regeneration der roten Blutkörperchen im Knochenmark.

Ebenso wie die Erythrozyten lassen sich auch die Leukozyten zu einer reichlicheren Vermehrung anregen, und zwar genügen hierzu auch Aderlässe (Foà, Ribbert). Letzterer fand hierbei zugleich Ersatz des Fettmarkes durch Markzellen, also wahre Hyperplasie. Eine Art von Reizungsleukozytose bei posthämorrhagischer Regeneration hat Willebrand beschrieben. In besonderem Grade aber auf die Vermehrung der Leukozytenmitosen anregend wirken Bakterien oder deren Toxine. Namentlich die intravenöse Einspritzung der letzteren eignet sich besonders zu derartigen Versuchen. Werigo und Jegunow fanden auf diese Weise, daß das Knochenmark die polymorphkernigen und einkernigen (offenbar lymphozytären) Zellen nach verschiedenen Regeln in das Blut befördere; die Beförderung der polymorphkernigen erfolge nicht sogleich nach der Einspritzung, sondern nach einer je nach der Individualität des Tieres verschiedenen Zeit und verlaufe anfallsweise, wobei die im Knochenmarksvenenblut vorhandenen Leukozyten die im Arterienblute um das 20—50fache während der maximalen Entwicklung der Herausbeförderung übertreffen können. Weniger scharf, aber auch anfallsweise wäre die Herausbeförderung der Einkernigen ausgesprochen. Auch durch mechanische Eingriffe wie Durchschneiden könne die Knochenmarkstätigkeit angeregt werden. Roger und Josté, welche eine große Zahl von derartigen Versuchen ausgeführt haben, fanden unter anderem, daß durch Seruminjektionen (Antidiphtherie, Diphtherie und beides zusammen) verschiedene Wirkungen erzielt würden, indem das Toxin allein weniger, dieses zusammen mit dem Antitoxin mehr und dieses allein am stärksten die normoblastische Tätigkeit des Knochenmarkes anrege, so daß dasselbe ausschließlich aus diesen Zellen zu bestehen scheine; gewöhnliches Serum allein rufe dagegen nicht diese heftige Reaktion hervor. Ähnliche Versuche stammen ferner von Eberth, Giani, Haushalter und Spillmann, Ribadeaux-Dumas, Schwarz; insbesondere die des Letztgenannten ergaben für die Beurteilung der spezifischen Regenerationsweise der Granulozyten belangreiche Resultate, wovon im letzten Kapitel mehr. Dominici sah bei Verwendung von Kolibazillen entsprechend der Vermehrung der Eosinophilen auch im Knochenmark eine gesteigerte Regeneration derselben.

Es ist aber auch möglich, eine Leukozytenverminderung im Knochenmark zu erzielen, was Brinckerhoff und Tyzzer durch Erzeugung von steriler Peritonitis bei Ratten mittels Einspritzungen von Terpentin

und von Salzlösungen in die Bauchhöhle gelang und die bereits ähnliche Beobachtungen von Muir und Rubinstein anführen.

Eine Anregung der phagozytären Tätigkeit der Riesenzellen vermochte Freiberg durch Aderlässe hervorzurufen, desgleichen Lenge-
mann bei seinen Versuchen mit Parenchymbreieinjektionen, wobei zugleich das Protoplasma der Riesenzellen scheinbar zerfließt. Degenerationen an denselben unter Kernzerfall nach künstlichen Knochenbrüchen hat Cornil beschrieben.

Wenngleich man die vorerwähnte Leukozytenverminderung noch nicht als Degeneration, sondern bloß als Hemmungswirkung wird auffassen dürfen, gibt es auch die Möglichkeit, erstere Erscheinung auszulösen, indem man Tiere dem raschen Verhungern aussetzt (Bizzozero, Bizzozero und Torre), wobei es zur Ausbildung von gelatinösem (siehe oben), eventuell blutreichem Marke zu kommen pflegt. Der nach Impfung des Knochenmarkes mit Tusche, Zinnober, Eisendraht erfolgenden Ablagerung der betreffenden Stoffe in den Zellen der nächsten Umgebung der Impfstelle haben wir bereits an früherer Stelle gedacht; wichtig, weil für das Verständnis des Funktionsmechanismus des Markes teilweise von Belang, ist, daß diese Ablagerung in die Knochenmarkszellen auch nach Einverleibung auf dem Blutwege erfolgt und somit der Nachweis erbracht wird, daß das Knochenmark gegenüber dem Blute in ähnlicher Weise wie die Milz (Helly) als Reinigungsvorrichtung wirken kann.

Eine große Reihe von Versuchen wurde zu verschiedenen Zeiten der Regeneration des Knochenmarkes nach Verletzung desselben und seiner künstlich hervorgerufenen Entzündung gewidmet. Für ersteren Vorgang kommen namentlich die Arbeiten von Bajardi, Haasler, Enderlen, Marwedel, Cornil und Coudray u. a. in Betracht, von denen einige in der Absicht gearbeitet haben, die Beziehungen von Knochenmark und Knochenneubildung zu ergründen. Im allgemeinen zeigte sich, daß die Regeneration des Markes nach künstlicher Zerstörung (Haasler) derart erfolgt, daß zunächst ein Keimgewebe an der Grenze des durch Blut ausgefüllten Knochenmarksdefektes entsteht, und zwar auf Kosten der hier untergehenden Zellen des Markes und durch Wucherung der retikulären und perivaskulären Bindegewebszellen, während das Knochenmark selbst zunächst keine Proliferation, sondern Degeneration zeigt. Das Bindegewebe verwandelt sich bald in Gallertgewebe, in dessen Spalten nun die Knochenmarkszellen einwandern, so daß dasselbe in kurzer Zeit wieder in normaler Form vorhanden ist. Ist jedoch der Knochenmarksdefekt eine Folge eines durch Infektion erzeugten Abszesses (Enderlen, Marwedel), beispielsweise durch Staphylokokken, so ist der Verlauf derart, daß es an der Impfstelle zunächst zu Blutungen kommt mit folgender Einwanderung von leukozytären Elementen, unter welchen sich

auch Eosinophile befinden und die der Degeneration anheimfallen. Diese ist im Zentrum am stärksten und rückt allmählich gegen die Peripherie vor; Riesenzellen fehlen in dem Abszeß. Im Verlaufe des zweiten Tages kommt es schon zur Wucherung der Bindegewebszellen und zu einer Wallbildung von seiten der sich teilenden Markzellen; in der Regenerationszone tritt also auch gelatinöses Mark auf und erst sekundär erfolgt wieder die Einwanderung der Markelemente.

Bei der Versuchsanordnung der letztgenannten Autoren handelt es sich, wie ersichtlich, bereits um die Hervorrufung echter osteomyelitischer Prozesse, wie ähnliche auch von Buch, Foà, Krause, Roger und Josué, Rosenbach, Struck durchgeführt wurden. Ribbert nimmt an, daß ein die Ablagerung von Bakterien im Knochenmark begünstigendes Moment nötig sei, wie etwa embolische Verschleppung, so daß es dann erst zur Entzündung käme. Jedenfalls geht aus den verschiedenen Versuchen hervor, daß die hauptsächlich betroffenen Zellen zunächst die feingranulierten Markzellen sind. Die Eosinophilen wurden zwar von Marwedel als der Teilnahme an der Bildung von Spindelzellen in der Abszeßmembran unterworfen hingestellt; doch sind das lediglich äußerliche Ähnlichkeiten, welche nach unserer Auffassung nichts mit einer echten Bindegewebsbildung zu tun haben. An den Riesenzellen sah derselbe Forscher Degenerationserscheinungen.

Mit Rücksicht auf die etwaigen Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark unternommene Versuche mit Exstirpation der ersteren (Freiberg unter gleichzeitigen Aderlässen, Roger und Josué, Winogradow) haben keine nach irgend einer Richtung besonders belangreichen Ergebnisse gefördert. Rist und Ribadeau-Dumas wollen allerdings bei Immunisierung gegen taurocholsaures Natron einen Ersatz der Milz u. a. durch das Knochenmark beobachtet haben.

Von großer Wichtigkeit in Ansehung ihrer therapeutischen Verwertbarkeit sind alle jene Versuche, welche durch medikamentöse Maßnahmen eine Beeinflussung des Knochenmarkes bezwecken. An erster Stelle stehen jene, welche durch Zuführung von Eisen die Anreicherung des Markes an kernhaltigen roten Blutkörperchen bewirken. Müller konnte dadurch, daß er Tiere zunächst durch Ernährung mittels eisenarmen Fettes oder durch Aderlässe blutarm machte und ihnen dann wieder anorganisches Eisen darreichte, in kurzer Zeit eine neuerliche Anreicherung des Knochenmarkes an kernhaltigen Roten infolge Zunahme derselben durch Mitose und angeblich auch Amitose (?) bewirken (Kontrolltiere von gleichem Wurfe); auch in kleineren Leukozyten kamen Mitosen zur Beobachtung. Ähnliche Ergebnisse erzielte Hofmann, welcher auch die Beobachtung vermehrten Austrittes reifer roter Blutkörperchen aus dem Knochenmark als unter Eisenwirkung erfolgend mitteilt.

Von gleicher Bedeutung wie das Eisen ist das Arsen für die Anreicherung des Knochenmarkes an Zellen infolge der gesteigerten blutbildenden Tätigkeit desselben. Stockmann und Greig haben durch subkutane Darreichung von Arsen bei Ratten und Hunden Zahl und Größe der roten Blutkörperchen im Knochenmark zunehmen sehen; auch die Markzellen wurden reichlicher und standen dichter gedrängt. Die umfänglichsten Untersuchungen über Arsenwirkung auf das Knochenmark hat aber Bettmann am Kaninchen vorgenommen. Er fand bei Einführung kleiner Mengen zunächst beträchtliche Hyperämie der Rindenzone, dann des inneren Markes und rasche Häufung der kernhaltigen roten Blutkörperchen besonders im innern Marke und ihrer Umwandlungsformen zu Erythrozyten. Die Markzellen zeigen zugleich Proliferation und andere direkte Degenerationserscheinungen, wobei sich die grobgranulierten Zellen am wenigsten resistent erweisen; „zu den im zirkulierenden Blut gefundenen Degenerationsbildern hat das Knochenmark reichlich Parallelbilder geliefert“. Sowohl die Mitosen wie die Degenerationsformen traten öfters herdweise auf. Das Arsen übt also, wie wir sehen, eine doppelte Wirkung aus, indem es abgesehen von der Anregung der Marktätigkeit Erscheinungen hervorrufft, welche in mancher Beziehung an durch Toxine bedingte Reaktionen erinnern und es nicht unwahrscheinlich machen, daß die Regeneration erst durch diese angeregt wird. Der Autor faßt die Arsenanämie als eine Folge der Knochenmarksveränderungen auf. In ähnlicher Weise ist die therapeutisch günstige Wirkung von Aderlässen bei Chlorose zu erklären, worauf Hofmann hingewiesen hat, welcher aus der Wirkungslosigkeit der Eisentherapie in derartigen Fällen auf eine Hypoplasie des Knochenmarkes schließt, welche erst durch das gesteigerte Regenerationsbedürfnis nach Blutentziehungen und den dadurch gesetzten Reiz überwunden werden kann.

Interessant ist, daß durch Rizin Erscheinungen hervorgerufen werden können, welche, wie Müller gefunden hat, mit denen von Bettmann und Marwedel in ihren Versuchen erzielten manche Ähnlichkeit aufweisen. Es ist also das Rizin ebenfalls den Blutgiften zuzuzählen, deren Wirkung nicht nur in der Anämie (siehe oben) zum Ausdruck kommt, sondern, wie Heinz zeigen konnte, auch in dem massenhaften Auftreten von Bluttrümmern und Pigment führenden Zellen in Milz und Knochenmark.

Sind die Wirkungen der medikamentösen und toxischen Stoffe auf das Knochenmark ziemlich hochgradige, werden sie doch beinahe in den Schatten gestellt von den erst seit neuester Zeit bekannten Wirkungen der Röntgenstrahlen, welche, wie verschiedene Untersuchungen gezeigt haben (Lossen und Morawitz, Mosse, Wolff u. a.) eine Schädigung im Knochenmark hervorrufen, welche als Ursache für die in der weiteren

Folge nachweisbaren Veränderungen des Blutbildes angesehen werden müssen. Namentlich ist merkwürdig, daß nicht alle Elemente des bestrahlten Knochenmarkes in der gleichen Weise betroffen werden (Arneth, Franke), sowie daß namentlich die Granulozyten geschädigt werden, während die roten Blutkörperchen verhältnismäßig am wenigsten leiden (Heineke, Milchner und Mosse). Aus den Versuchen der genannten Forscher geht weiters hervor, daß an Stelle der geschwundenen Zellen Fettzellen treten, daß also nicht eine folgende Regeneration ausgelöst wird, sondern daß es später oder bei zu starker Einwirkung zur Knochenmarksatrophie kommt. Linser und Helber wollten zwar daraus, daß man durch Röntgenbestrahlung das Blut vollkommen leukozytenfrei machen kann, während man im Knochenmark, Milz usw. noch immer welche findet, erschließen, daß die Wirkung auf das Blut und nicht auf die dasselbe bildenden Organe gerichtet sei; das ist aber nicht richtig, weil sonst das Ausbleiben der kompensatorischen Hyperplasie nicht zu erklären wäre; auch die tatsächliche Atrophie des Markparenchyms, welche sich nicht nur in dessen Zellarmut und Fettumwandlung zu erkennen gibt, sondern auch im Vorhandensein geschädigter Markzellen, findet eine befriedigende Erklärung nur in der Annahme einer primär auf das Knochenmark gerichteten Wirkung der Röntgenstrahlen.

Schließlich sei noch über Versuche berichtet, von denen einige teilweise auch die Therapie betreffen und welche in ihrem Wesen das Gebiet der biologischen Reaktionen zu streifen scheinen. So konnte Rebusstello eine Verminderung der Neubildung der roten Blutkörperchen durch intraperitoneale Injektion von Blut bewirken. In einem gewissen Gegensatze stehen hiezu die Befunde von Danilewsky und Selensky, welche Autoren durch intraperitoneale Einspritzung von Milz und Knochenmark eine Erhöhung der Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen gefunden haben; doch kann dies auch Ausdruck einer reaktiven Regeneration sein, worüber erst weitere Versuche Klarheit verschaffen können. Sulli vermochte an Hunden ein myelotoxisches Serum (gegenüber Kaninchen) herzustellen und will Kaninchen damit immunisiert haben. Hieher gehören ferner noch Arbeiten von Bunting, Flexner, Sacconaghi, Brezina und Müller, in deren Verlauf sich vielfach ebenfalls Knochenmarksreizung ergab. Was jedoch als einer Erklärung gegenwärtig noch am schwersten zugänglich bezeichnet werden muß, sind gewisse günstig verlaufene Heilversuche der perniziösen Anämie, und zwar hat Fabian zu diesem Zwecke rohes Rinderknochenmark verfüttert und die Wirkung als Reiz auf das Knochenmark angesehen, was Ewald in gleich günstiger Weise durch Bluttransfusion erzielen konnte. Eine andere Beobachtung günstiger organotherapeutischer Wirkung hat Engel veröffentlicht, indem er sich auf Versuche der Darreichung blutbildender Organe des Schweines, eventuell

zugleich mit Eisen, stützt. Gemeinsam ist diesen Fällen, daß die alleinige Eisentherapie wirkungslos geblieben sein soll.

Wenngleich die auf die Ausschwemmung der Knochenmarkselemente Bezug habenden Versuche und Beobachtungen auch noch der Besprechung in diesem Kapitel teilhaftig werden sollten, wurden sie doch einer zusammenfassenden Behandlung im nächsten vorbehalten, da ihre Ergebnisse zum Teile für die Auffassung des Knochenmarkes und seiner Stellung unter den übrigen hämatopoetischen Organen von Wichtigkeit sind.

[Literatur: Antokonenko, Arneth^{2, 3}), Arnold³), Aschheim, Ascoli, Bajardi, Bettmann, Bizzozero^{1, 6}), Bizzozero und Torre¹⁻³), Bloch²), Bogdanoff, Brinckerhoff und Tyzzer, Brezina, Busch²⁻⁴), Cornil, Cornil und Coudray, Danilewsky und Selsensky, Denys²), Dominici, Ehrlich⁷), Enderlen, Engel⁵⁻⁷), Ewald²), Fabian, Foà^{2, 3, 5}), Foà und Demel, Freiberg, Geelmuyden, Giani, Haasler, Haushalter und Spillmann, Hayem, Heineke, Heinz, Hoffmann³), Hofmann, Hoyer¹), Korn, Krause, Kurpjuweit³), Lefmann, Lengemann, Linser und Helber, Litten und Orth, Lossen und Morawitz, Maggiora, Marwedel, Milchner und Mosse, Mosse, Müller F.^{1-3, 5}), Müller P. Th., Muir⁴), Neumann²⁻⁴), Pappenheim⁴), Pianese, Rebustello, Reckzeh⁵), Ribbert^{1, 2}), Rist, Ribadeau und Dumas, Roger und Josué^{3-6, 9, 11}), Rosenbach, Rubinstein, Sabrazès, Schaumann und Rosenquist, Schleip und Hildebrandt, Schmauch, Schmidt P., Schwarz⁴), Stockmann und Greig, Struck, Werigo und Jegunow, Willebrand, Winogradow, Wolf⁹), Zenoni²), Ziegler.]

Knochenmarksausschwemmung.

Unter der Knochenmarksausschwemmung ist nicht nur die normalerweise erfolgende Abgabe der im Parenchym neugebildeten Zellen an das Blut zu verstehen, sondern auch das gelegentliche Auftreten von Elementen in demselben, welche sonst ihren Standort im Knochenmark nicht zu verlassen pflegen. Wir wollen uns diesbezüglich gleich dem auffallendsten Vorkommen zuwenden, nämlich der Ausschwemmung der Megakariozyten und gewissen, als Riesenkerne bezeichneten Degenerationsprodukten derselben. Das Zustandekommen dieser Riesenkerne durch degenerativen Schwund des Protoplasmas wurde bereits auf S. 79 beschrieben. Ihre Ausschwemmung bei fieberhaften Prozessen hat Aschoff beschrieben und experimentell in ausgedehntestem Maße Lengemann untersucht. Weitere Angaben über den Befund der Riesenzellenausschwemmung bei Krankheiten stammen von Besançon, Hindenburg, Frese und Müller; als besonders interessant aber müssen die Fälle von Michaelis, Schwarz und Askanazy bezeichnet werden, da es sich in denselben um Elemente handelte, welche (siehe S. 138) Schwarz unter die Myeloplaxen, nicht unter die Megakariozyten einreicht. Sternberg, welcher die Sektion des letzteren Falles vorgenommen hat, erklärte in der Diskussion über den von Askanazy sich für beide zur Annahme einer Leukämie bereit. Welcher Auffassung man auch huldigen mag, hat man es jedenfalls in

derartigen Fällen mit einer atypischen Riesenzellwucherung zu tun, deren Ausgangspunkt und Einreihung noch weiteres Studium erfordert. Der Befund der Riesenkernverschleppung wurde ferner noch von Foà, Graag, Lubarsch und Maximow erhoben. Die experimentelle Erzeugung gelang insbesondere durch intravenöse Injektionen von Parenchymbrei, z. B. von Leberzellen; sie wurde aber auch von Arnold bei seinen Versuchen über Einführung von Fremdkörpern ins Knochenmark beobachtet. Sie scheint immer dann auftreten zu können, wenn es zu einer Lockerung des Gewebezusammenhanges in demselben kommt. Lengemann fand sogar in den Lungenarterien ganze Bröckel von richtigem Knochenmarksgewebe. Bei den Parenchymbreiijektionen ist der Ablauf der Erscheinungen nach letztgenanntem Autor der, daß zunächst bedeutende Blutfülle des Knochenmarkes eintritt und die Riesenzellen ihr Protoplasma zu verlieren beginnen, indem dieses scheinbar zerfließt und dabei in den Weg geratende Zellen umgeben kann. Ferner treten in ihnen degenerative Erscheinungen auf, wie teils spalten- und sichelförmige, teils runde Vakuolen. Der Kern wird meist dunkler und es treten im Zellprotoplasma rundliche, azidophile Gebilde auf. Die übrigen Erscheinungen sind Auswanderung zahlreicher Leukozyten, Ausschwemmung anderer Elemente, z. B. Normoblasten, Riesenkerns und zusammenhängender Zellkomplexe, welche alle in den Kreislauf gelangen oder in den Lungengefäßen liegen bleiben, woselbst es zu Embolien kommt. In der zweiten Hälfte der Woche geht die Hyperämie zurück und eine energische Proliferation der Markzellen schafft einen über das Maß der Restitution hinausgehenden Ersatz unter Verringerung des Fettmarkes; es bildet sich also eine echte Markhyperplasie aus. Den ganzen Vorgang der durch die Hyperämie insoferne bewirkten Knochenmarksausschwemmung, als der zunehmende Blutstrom immer tiefere Straßen in das Markgewebe gräbt, bezeichnet Lengemann als „Myelokinese“, eine Erscheinung, welcher bei Traumen und Entzündung eine gewisse Allgemeinheit zukommt.

Eine wichtige Erscheinung, auf welche Lubarsch und Lengemann hingewiesen haben, ist das Erhaltenbleiben der Lebensfähigkeit der ausgeschwemmten Knochenmarkspartikel, im Gegensatz zu der anderer Gewebsteile, auf eine längere Zeitdauer. Schließlich aber verschwinden sie wieder aus ihren Ablagerungsstätten.

Sehen wir von den im vorhergehenden beschriebenen und schon hochgradigeren Störungen des Gleichgewichtes in der Knochenmarksfunktion entsprechenden Erscheinungen ab, so bleiben noch jene Vorgänge übrig, welche zum Auftreten von Myelozyten und Erythroblasten im zirkulierenden Blute führen. Da es eine bekannte Tatsache ist, daß namentlich im Kindesalter bei Infektionskrankheiten derartige Erscheinungen insbesondere an der erstgenannten Zellform leicht zur Beobach-

tung gelangen und wir gesehen haben, daß bei diesen Zuständen das Knochenmark in eine hyperplastische Wucherung, ja sogar in Entzündung geraten kann, so werden wir in der Ausschwemmung solcher jugendlicher Zellen wohl einen besonderen Reizungszustand des Knochenmarkes zu erblicken haben, wie dies Ehrlich und Lazarus für das Auftreten von Myelozyten und Megaloblasten im Blute bei Markerkrankungen durch Tumoren angenommen haben. Die Genannten betrachten diese Erscheinung, für welche sie auch Fälle von Epstein und von Israel und Leyden als Beispiele anführen, als eine durch chemische Stoffwechselprodukte der Tumorelemente bewirkte Reizerscheinung; den gleichen Gedanken hat später Pappenheim wieder aufgenommen und Reed führt als Beweis dafür, daß außer der Markhyperplasie noch eine chemotaktische Ursache zur Erklärung der Knochenmarksausschwemmung nötig ist, die Tatsache an, daß man bei Lymphosarkom und bei Myelom diese Ausschwemmung vermisst. Unter einem anderen Gesichtspunkt fällt jedoch die Ausschwemmung von Myelozyten und verschiedenen Erythroblastenformen bei Leukämien und Anämien. Hier kommt, namentlich wenn es sich um atypische Zellformen handelt, noch die pathologisch-anatomische Knochenmarksveränderung als Mit- oder alleinige Ursache in Betracht, indem z. B. bei der myeloiden Leukämie die Myelozyten in ihrer Umwandlungsfähigkeit zu Leukozyten teilweise oder ganz herabgesetzt sind und daher einen viel größeren Prozentsatz der Knochenmarkselemente ausmachen, als der Norm entspricht, während diese wieder in verhältnismäßig geringerer Menge darin vertreten sind. Überdies mag noch ihre Bewegungs- und Wanderfähigkeit (Ehrlich) eine Einbusse erfahren haben.

Alle diese Erscheinungen der Knochenmarksausschwemmung besitzen eine besondere theoretische Bedeutung für die Erklärung der myeloiden Umwandlung von Milz, Lymphdrüsen und gegebenenfalls auch der Leber. Die erste Beobachtung von Myelozyten in (entzündeten) Lymphdrüsen stammt von Fraenkel, von den vielen späteren Mitteilungen seien nur einige hier angeführt. Michaelis betrachtet solche Erscheinungen als Embolie, Pappenheim, welcher sich auf Fälle von Michaelis und Jaksch beruft, als Metastasen, desgleichen Banti und Wolff. Sternberg erblickte früher darin nur Ausschwemmung, gegenwärtig aber Hyperplasie schon vorhandener Elemente. Graag will hierin ein Wiederaufleben der embryonalen Tätigkeit erblicken, welcher Ansicht neuerdings auch Meyer und Heineke Ausdruck verliehen haben, hat aber auch in der Leber Knochenmarksembolien gesehen. Endlich hat Schridde in einem Falle von angeborener Lymphozytämie und einem von angeborener Lues reichlich in Leber, Niere, Thymus und einem mesenterialen Lymphknoten, beziehungsweise im Bindegewebe der Scheide neutrophile Myelozyten gefunden. Mit Rücksicht auf die unzweideutigen

Versuche der Parenchymbreinjektionen allein schon sollte es als ausgeschlossen erscheinen, die myeloide Umwandlung anders als mit Hilfe der Verschleppung von Parenchymzellen aus dem Knochenmark erklären zu wollen. Man könnte wohl noch an die Möglichkeit denken, daß außerhalb des Knochenmarkes und namentlich in den von der Umwandlung betroffenen Organen aus der Embryonalzeit her spezifische Elemente des ersteren zurückgeblieben wären, welche nun in stärkere Wucherung geraten. Für diese Annahme hätte man vor allem die Ergebnisse der vergleichenden Anatomie, welche lehren, daß diesbezüglich bei verschiedenen Tieren Beispiele auffindbar sind (z. B. Milz vom Meerschweinchen und Igel); andererseits sieht man aber unter geeigneten Versuchsbedingungen (Helly), wie etwa durch Beeinflussung des Knochenmarkes mittels Bakterien schon nach so kurzer Zeit in der Milz vom Kaninchen, welche unter normalen Verhältnissen so gut wie gar keine spezifischen Markelemente jüngerer Generation, wie etwa Myelozyten, enthält, eine derart hochgradige und herdweise auftretende Einlagerung solcher Zellen, welche sich nicht nur im Blute, sondern auch in den Kapillaren anderer Organe reichlich finden, daß die Erklärung mit Hilfe der gedachten Verschleppung bei weitem die naheliegendste ist. Es ist ziemlich belanglos, ob man mit dieser Verschleppung noch den speziellen pathologisch-anatomischen Begriff der Metastasen in gewissen Fällen verbinden will oder sich darunter nur einen Vorgang vorstellen will, für welchen wir an früherer Stelle (siehe S. 5) den Ausdruck „Kolonisation“ in Anwendung gebracht haben, da das Endergebnis das gleiche ist. Sicher ist aber, daß man hierin keinen zweckmäßigen oder in bezug auf die Knochenmarksfunktion kompensatorischen Vorgang zu erblicken hat, da die Erfahrungen der Pathologie und Therapie lehren, daß diese Erscheinungen gerade durch die vermehrte Bildung pathologischer Zellen nur zur Verschlechterung des Krankheitsbildes führen. Wir haben vielmehr zwischen der im Knochenmark erfolgenden teils kompensatorischen, teils Reizungshyperplasie einerseits und der geschädigten Funktion desselben andererseits zu unterscheiden, welche letztere ihren Ausdruck in der Ausbildung und Ausschwemmung teils unreifer, teils pathologisch veränderter, atypischer Zellreformen findet. Als Befund myeloider Umwandlung seien den schon genannten noch Angaben von Dominici, Frese, Hirschfeld, Kurpjuweit u. a. hinzugefügt.

Dem Auftreten von Myelozyten im Blute an Infektionskrankheiten leidender Kinder ist als analog eine Beobachtung von Zenoni an die Seite zu stellen, welcher fand, daß bei jugendlichen Meerschweinchen der Übertritt von Erythroblasten ins Blut leichter erfolgt als bei erwachsenen Tieren. Aus allen bisher bekanntgewordenen Beobachtungen folgt aber nur, daß der Hinweis von Neußer und von Schur und Löwy auf den mangelnden Parallelismus zwischen Knochenmarksveränderungen

und Blutbildung seine volle Beachtung verdient. Ersterer namentlich erklärt, daß die Ausschwemmung der Knochenmarkselemente schubweise und nicht alle in gleichem Maße betreffend stattfindet. Daß dem so ist, erklärt sich aus dem topographischen Verhältnisse der Parenchymzellen zu den Gefäßen des Knochenmarkes und aus dem Grade der Durchblutung. Letzterer kommt insbesondere für die Ausschwemmung der Erythroblasten in Betracht, da diese vor dem Erfasstwerden von seiten der Blutströmung umso geschützter sind, je geringer einerseits die Durchströmung des Markes ist, je größer andererseits der Gehalt der Gefäße an Erythrozyten ist, welche dadurch, daß sie die Mitte der Sinuslichtungen einnehmen, während die Erythroblasten mehr an deren Wand gedrängt sind, den hauptsächlichsten Bestandteil der zirkulierenden Elemente ausmachen. Aus der Störung dieses gegenseitigen Verhältnisses, wie z. B. bei der Verminderung der Erythrozyten durch Blutverluste, ergibt sich ein mechanischer Grund der Erythroblastenausschwemmung. Die Myelozyten hinwiederum liegen normalerweise größtenteils außerhalb der Kapillaren, in welche sie teils vermöge ihrer Bewegungsfähigkeit hineingelangen mögen, obzwar man, wenigstens im menschlichen oder Kaninchenknochenmark, derartige mit Sicherheit erschließen lassende Erscheinungen nur sehr spärlich zur Ansicht bekommt, teils genügt ihre unmittelbare Anlagerung an die Außenseite der äußerst zarten Kapillarwandungen, um den proliferierenden Elementen den Durchbruch durch diese zu ermöglichen. Dem entspricht es auch, daß man an sonst tadellosen Injektionspräparaten unter Anwendung starker Vergrößerung die Injektionsmasse stellenweise die deutlich wahrnehmbare Kapillarwandung durchbrechen sieht, um sich zwischen die nächstgelegenen unmittelbar anschließenden Markzellen einzudrängen, ohne aber weiter in das Parenchym vorzudringen oder gar in eine andere Kapillare wieder von außen hineinzugelangen. War der Injektionsdruck ein starker, so äußert sich das darin, daß derartige kleinste Extravasate eine dunklere Färbung haben als die Injektionsmasse innerhalb der Kapillaren selbst, was wohl darauf zurückzuführen ist, das aus diesen bei der Herausnahme des Knochenmarkes zur Fixierung ein wenn auch geringer Masseabfluß erfolgen kann, der zur Verdünnung derselben gegenüber der zwischen die Außenzellen eingepreßten führt. Bei der pathologischerweise stattfindenden oder experimentell erzeugten Knochenmarksgewebsembolie wirkt sowohl die starke Durchblutung und damit verbundene reichlichere Durchströmung, als auch die Lockerung des Gewebzusammenhanges (siehe oben) mit, um das Durchbrechen der Kapillarwandungen zu erleichtern. Im einfachsten Falle, der infektiösen Myelozytose, genügt schon die erhöhte Proliferation dieser Zellen zur Erklärung ihres leichteren Einbruches in die Gefäße, wobei aber keineswegs die Mitwirkung chemotaktischer Einflüsse in Abrede

gestellt werden soll. Die Überlegung der aus den geschilderten Verhältnissen sich ergebenden verschiedenen Möglichkeiten für die Ausschwemmung der Knochenmarkszellen erklärt aber wohl zur Genüge den mangelnden Parallelismus zwischen dem Blutbilde und dem eigentlichen Markzustande, wobei dem Einflusse der anderen Lymphorgane auf das erstere noch gar nicht Rechnung getragen ist.

Alles in allem bilden die Erscheinungen der Knochenmarksausschwemmung eine willkommene Ergänzung der Gesamtheit jener anatomischen und physiologischen Tatsachen, auf Grund deren wir oben (siehe S. 101) Ehrlichs Spezifitätslehre neuerlich vertreten zu müssen glaubten, indem wir die den Hauptbestand des Knochenmarkes ausmachenden Elemente von den wieder den Hauptbestand der anderen lymphoiden Organe ausmachenden unterscheiden: das sind, wir wiederholen es, die Erythrozyten, die Granulozyten und die Megakariozyten als spezifische Knochenmarksparenchymzellen.

Um zu einem tieferen Verständnis der Vorgänge im Knochenmarke zu gelangen, wird es aber künftighin von Vorteil sein, neben dem Studium der Chemotaxis und Zellvermehrung daselbst auch die von Weigert allgemein gefaßten Leitsätze zur Anwendung zu bringen, um die Quellen jener Schädigungen des Markgewebes kennen zu lernen, welche im Sinne des Genannten dem steten Wechselspiele bioplastischer Prozesse einerseits, katabiotischer andererseits auch hier zugrunde liegen müssen.

[Literatur: Arnold^{5, 6}), Aschoff¹), Askanazy⁸), Banti²), Besançon, Dominici¹⁰), Ehrlich und Lazarus¹), Epstein, Foà³⁺⁵), Frese, Graag, Helly³), Hindenburg, Hirschfeld^{3, 5}), Jaksch²), Israel und Leyden, Kast, Kruckenberg, Kurpjuweit^{1, 2}), Lengemann, Lubarsch, Maximow¹), Meyer und Heineke, Michaelis, Müller H. F.²), Nauwerck und Moritz, Neußer, Pappenheim⁸), Pardi, Reed, Ribadeau-Dumas, Schridde²), Schur und Löwy, Schwarz²), Scott und Felling, Sorochowitsch, Sternberg⁵), Wolff²), Zenoni³).]

Tafelerklärung.

Die Abbildungen sind nach Methylenbau-Eosin-Schnittpräparaten mittels Immersion (Zeiss Apochr. 2,0 mm) gezeichnet.

Fig. 1. Idealschnitt durch normales Markgewebe, aus drei Präparaten kombiniert. Links oben jungdliches Vollmark, unten Fettmark, rechts oben Gallertmark. Im Vollmark sämtliche Zellformen des Knochenmarksparenchyms, und zwar feingranulierte (neutrophile), grobgranulierte (eosinophile) und basophile (Mast-) Zellen; Mitosen der Granulozyten mit charakteristischen Phasen; Lymphozyten verschiedener Typen, Riesenzellen und (in einzelnen Sinus) Erythroblasten, auch in Mitose. Im Gallertmark rechts oben eine eosinophile Zelle mit Riesengranulationen; ferner eine retikuläre Pigmentzelle.

Fig. 2. Schnitt aus einem myeloleukämischen Knochenmark. Rechts unten atypische neutrophile Myelozyten; oben atypische eosinophile Myelozyten (das Atypische zeigt sich in beiden Fällen an der Größe und Form von Protoplasma und Kern); atypische lymphozytäre Zellen; eine Pigmentzelle.

Fig. 3. Schnitt durch ein chloromyelosarkomatöses Knochenmark (Fall Türk). Außerordentlich atypisches Verhalten der Neutrophilen: stark vergrößerte Zellen mit hochgradigen Unregelmäßigkeiten in der Granulation.

Literatur.*)

I. Lymphdrüsen und Milz.

- Albrecht. 1. Über das Kavernom der Milz. Zeitschr. f. Heilkunde XXIII. 1902.
— 2. Ein Fall von sehr zahlreichen, über das ganze Peritonäum versprengten Nebennilzen. Zieglers Beiträge XX. 1901.
- Alexander. Über den Eisengehalt der Milz- und Lymphdrüsen bei verschiedenen pathologischen Zuständen. Inaug.-Diss. Freiburg 1895.
- Armauer-Hansen. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Lymphdrüsen. Auszug in Virchows Archiv LVI. 1872.
- Arnold. 1. Über das Vorkommen lymphatischen Gewebes in der Lunge. Virchows Archiv LXXX. 1880.
* — 2. Beiträge zur Anatomie des Miliartuberkels. Virchows Archiv LXXXII/III. 1880/82.
- *Ascoli. Intorno alla sindrome „poliglobulia con tumore di milza e cianosi“. Rif. med. 1904.
- Askanazy. Über amöboide Beweglichkeit der Lymphocyten. Zentralbl. f. allg. Pathologie LVI. 1905.
- *Azzurini. Contributo allo studio delle alterazioni spleniche nella cirrosi epatica. Lo Sperim. XVI. 1902.
* — e Massart. La morfologia del sangue negli animali smilzati. Lo Sperim. LVIII. 1904.
— — Azione delle tossine tifiche sulla morfologia del sangue e sugli organi ematopoetici. Lo Sperim. LVIII. 1904.
- Bain. The role of the liver and spleen in the destruction of the blood corpuscles. Journ. of Physiol. XXIX. 1903.
- Banti. 1. La splénomégalie avec cirrhose du foie. Sem. méd. XIV. 1894.
— 2. Splenomegalie mit Leberzirrhose. Zieglers Beiträge XXIV. 1898.
— 3. Nuovi studi sulla splenomegalia con cirrosi epatica. Policlin. V. 1898.
— 4. Leucemia e sarcomatosi. Rivista critica d. clin. med. 1903.
— 5. Die Leukämien. Zentralbl. f. allg. Pathologie XV. 1904.
- Barbacci. Über die feineren histologischen Alterationen der Milz, der Lymphdrüsen und der Leber bei der Diphtherieinfektion. Zentralbl. f. allg. Pathologie VII. 1896.
- Bardach. Recherches sur la rôle de la rate dans les maladies infectieuses. Ann. de l'inst. Pasteur III, V. 1889/91.
- Bartel. 1. Lymphatisches System und Tuberkuloseinfektion. Wiener klin. Wochenschr. 1905.
— 2. Die Bedeutung der Lymphdrüsen als Schutzorgane gegen die Tuberkuloseinfektion. Wiener klin. Wochenschr. 1905.

*) Die mit einem * versehenen Arbeiten enthalten größere Literaturnachweise.

- Bartel und Spieler. Der Gang der natürlichen Tuberkuloseinfektion beim jungen Meerschweinchen. Wiener klin. Wochenschr. 1905/06.
- und Stein. Lymphdrüsenbau und Tuberkulose. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Anat. Abt. 1905.
- Bayer. 1. Über Regeneration und Bildung der Lymphdrüsen. Zeitschr. f. Heilkunde VI/VII. 1885/86.
- 2. Altes und Neues über kranke Lymphdrüsen. Archiv f. klin. Chirurgie XLIX. 1895.
- Benario. Über den Einfluß der Milz auf die Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
- Benda. 1. Über den Bau der blutbildenden Organe und die Regeneration der Blutelemente beim Menschen. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Phys. Abt. 1896.
- 2. Anatomische Mitteilungen über akute Leukämie. Verhandl. d. Congr. f. innere Medizin 1897.
- 3. Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. Deutsche pathol. Gesellsch. VII. 1904.
- *Bentivegna. Contributo allo studio della fisiopatologia della milza. Lo Sperim. LV. 1901.
- Besançon. 1. Contribution à l'étude de la rate dans les maladies infectieuses. Paris 1895.
- 2. Maladies du système lymphatique. Traité de méd. T. VI. 1899.
- et Labbé. 1. Étude sur le mode de réaction et la rôle des ganglions lymphatiques dans les infections expérimentales. Arch. d. méd. exp. X. 1898.
- — 2. Infection ganglionnaire expérimentale. Compt. rend. Soc. Biol. L. 1898.
- — 3. Traité d'hématologie. Paris 1904.
- Beyer. Über die Beziehungen zwischen Pseudoleukämie und Lymphosarkom auf Grund von anatomischen Untersuchungen. Inaug.-Diss. Rostock. 1904.
- Billroth. 1. Neue Beobachtungen über die feinere Struktur pathologisch veränderter Lymphdrüsen. Virchows Archiv XXI. 1861.
- 2. Zur Struktur der Lymphdrüsen. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie XI. 1861.
- 3. Maligne Lymphome. Wiener med. Wochenschr. 1871.
- *Birch-Hirschfeld. Der akute Milztumor. Archiv d. Heilkunde XIII. 1872.
- Bizzozero und Salvioli. 1. Die Milz als Bildungsstätte roter Blutkörperchen. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1879.
- — 2. Ricerche sperimentali sulla ematopoesi splenica. Arch. p. l. scienze med. IV. 1880.
- Blumenreich und Jakobi. Über die Bedeutung der Milz bei künstlichen und natürlichen Infektionen. Zeitschr. f. Hygiene XXIX. 1898.
- Blumer. The relations of the status lymphaticus to sudden death. John Hopkins Hosp. Bull. XIV. 1903.
- and Gordinier. A case of lymphatic leukaemia without enlargement of the lymphnodes. Med. News 1903.
- *Bovaird. Primary splenomegaly etc. Amer. Journ. med. science CXX. 1900.
- Borissowa. Beiträge zur Kenntnis der Bantischen Krankheit und Splenomegalie. Virchows Archiv CLXXII. 1903.
- Bosellini. Plasmacellule ed apparato linfopoetico. Giorn. ital. malatt. vener. XLV. 1904.
- Bradford and Shaw. Five cases of acute leukaemia. Med. chir. Transact. LXXXI. 1899.
- *Brandenburg. Über die akute lymphatische Leukämie. Charité-Annalen XXV. 1900.

- Brill, Mandelbaum and Libmann. Primary splenomegaly Gaucher Type. Amer. Journ. med. science CXXIX. 1905.
- Brinckerhoff. On the erythrocytic spleen of *Mephitis mephitis*. Journ. med. Res. VIII. 1902.
- Brooks. A case simulating Hodgkins disease. Proc. New-York path. soc. 1904.
- Büdinger. Über Stieldrehung der Milz und die Ätiologie der Wandermilz. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- Bulgak. Über die Kontraktionen und die Innervation der Milz. Virchows Archiv LIX. 1877.
- Bulloch und Schmorl. Über Lymphdrüsenerkrankungen bei epidemischer Diphtherie. Zieglers Beiträge XV. 1894.
- *Bunting. The histology of lymphatic glands. Journ. Anat. and Physiol. XXXIX. 1904.
- Cadiot et Weil. Un cas de lymphadénie chez le chien. Arch. méd. exp. XVI. 1904.
- Carrière et Vanverts. Étude sur les lésions produites par la ligature expérimentale des vaisseaux de la rate. Arch. méd. exp. XI. 1899.
- Ceni. Über die Lokalisation der Aspergillus sporen in den mesenterialen Lymphdrüsen der Pellagrakranken. Zentralbl. f. allg. Pathologie XIV. 1903.
- Cesaris-Demel. Contributo alla conoscenza della funzione della milza nelle malattie infettive. Rif. med. 1891.
- Charrin et Moussu. Physiologie de la rate. Compt. rend. Acc. science 1905.
- Chauffard et Castaigne. Lésions expérimentales du foie d'origine splénique. Arch. méd. exp. XIII. 1901.
- Chiari. Diskussion zu Benda³⁾. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. VII. 1904.
- Chievitz. Zur Anatomie einiger Lymphdrüsen im erwachsenen und fötalen Zustande. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Anat. Abt. 1881.
- Christomanos. Ein Fall vollständiger Milznekrose. Zieglers Beiträge XXIV. 1901.
- Ciaccio et Pizzini. Les modifications histologiques de la rate pendant la digestion des albuminoïdes. Arch. méd. exp. XVII. 1905.
- Cima. Contributo allo studio delle alterazioni istologiche della milza nell'anemia splenica infettiva dei bambini. La Pediatria 1902.
- Cleland. 1. Some remarks on the germ centres of lymphatic glands. Lancet 1905.
— 2. The rôle of the lymphocyte. Transact. path. Soc. London LVI. 1905.
- Cohnheim. Über die Kontraktilität der Zellen der Milz. Virchows Archiv XXXIII. 1865.
- Collet et Gallaverdin. Tuberculose massive primitive de la rate. Arch. méd. exp. XIII. 1901.
- Collier. Case of enlarged Spleen. Transact. London Path. Soc. XLVI. 1895.
- Cordua. Beiträge zur Kenntnis der Tuberculose und lymphomatösen Veränderungen der Lymphknoten. Arbeiten aus d. Inst. Göttingen f. Virchows 50jähr. Doktorjubiläum 1893.
- Corti. La minuta distribuzione degli nervi nella milza degli Pipistrelli nostrali. Monit. Zool. Ital. XIV. 1903.
- Courmond et Duffau. Du rôle de la rate dans les infections. Arch. méd. exp. X. 1898.
- Crescenzi. La morfologia del sangue negli animali smilzati e con fistula del dotto toracico. Lo Sperim. LVIII. 1904.
- Curtis et Combemale. Première note sur les microorganismes qu'on rencontre dans la rate et le cerveau des malades morts de typh. exanth. Compt. rend. Soc. Biol. XLV. 1893.
- Davidsohn. Die Rolle der Milz bei der amyloiden Erkrankung. Zentralbl. f. allg. Pathologie, XV. Erg. (Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. VII). 1904.

- Delamare. Recherches sur l'hématophagie d. ganglion lymphatique normal. Compt. rend. Soc. Biol. LIV. 1902.
- Delius. Über die Regeneration der Lymphdrüsen. Inaug.-Diss. Bonn 1888.
- Denys. Leucémie et adénie. Congr. franç. d. méd. V. 1899.
- Dietrich. Über die Beziehungen der malignen Lymphome zur Tuberkulose. Beitr. zur klin. Chirurgie XVI. 1895.
- Dock and Warthin. 1. A new case of chloroma with leucemia. Transact. Assoc. amer. Physic. und Med. News. 1904.
— — 2. A clinique and pathological study of two cases of splenic anaemia. Amer. Journ. med. sciences 1904.
- Dominici. 1. Infections expérimentales. Réactions du système lymphatique. Compt. rend. Soc. Biol. LI. 1899.
— 2. Sur l'histologie de le rate normale. Arch. méd. exp. XII. 1900.
— 3. Sur l'histologie de la rate dans les états infectieux. Arch. méd. exp. XII. 1900.
— 4. Sur le plan du structure du système hématopoétique des mammifères. Arch. méd. exp. XIII. 1901.
— 5. Tuberculose expérimentale. Transfusion myeloide de la rate. Compt. rend. Soc. Biol. LII. 1900.
- Dumoulin. 1. De la splénectomie chez le chien. Thèse. Lyon 1903.
— 2. Contribution à l'étude du rôle de la rate dans les infections. Thèse. Lyon 1903/04.
- Ehrhardt. Über die regionären Lymphdrüsen beim Krebs der Schilddrüse. Zentralbl. f. allg. Pathologie XIII. 1902.
- Ehrich. Die retroperitoneale Lage der Milz. Beitr. zur klin. Chirurgie XLI. 1904.
- Ehrlich. 1. Zur Kenntnis des akuten Milztumors. Charité-Annalen IX. 1884.
— 2. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.
- * — und Lazarus. Die Anämie. Nothnagels Spez. Pathologie u. Therapie VIII. 1898.
- Eliasberg. Experimentelle Untersuchungen über die Blutbildung in der Milz der Säugetiere. Inaug.-Diss. Dorpat 1893.
- Falkenthal. Pseudoleukämie. Inaug.-Diss. Halle 1884.
- Fauconnet. 1. Tuberkulöse Prozesse und Lymphknoten. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXXII. 1904.
— 2. Nachtrag zu „Tuberkulöse Prozesse und Lymphknoten“. Ebenda.
- Fernet. De l'adénopathie axillaire au début de la tuberculose du poumon. Bull. Acc. méd. 1903.
- *Ferrarini. Sopra un caso di splenomegalia con cirrosi epatica. Lo Sperim. LVIII. 1904.
- Ferrier. De la rate paludéenne. Arch. méd. exp. IX. 1897.
- Firleiewitsch. Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lympe. Zeitschr. f. Biologie XXIX. 1905.
- Fischer. Über maligne Lymphome. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie XXXVI. 1893.
- Flemming. Studien über die Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikrosk. Anatomie XXIV. 1885.
- Floresco. Des modifications sanguines et du rôle de la rate dans l'évolution des lésions expérimentales du foie et d'autres organes. Arch. méd. exp. XVII. 1905.
- Foà. Sulla fisiopatologia della milza. Lo Sperim. LII. 1883.
- Fraenkel. 1. Über einen Fall von Leucaemia lymphatica mit Beteiligung der Milz und des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Medizin III. 1881.
— 2. Über akute Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1895.

- Fraenkel. 3. Klinische Mitteilungen über akute Leukämie. Verhandl. d. XV. Kongr. f. innere Medizin. 1897.
- Freudweiler. Ein Beitrag zur Kenntnis des Lymphosarkom. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXIV. 1901.
- Frey. Untersuchungen über die Lymphdrüsen des Menschen und der Säugetiere. Leipzig 1861.
- *Friedjung. Der Status lymphaticus. Zentralbl. f. d. Grenzgebiete d. med. Chirurgie III. 1900.
- Frizzoni. Anemia splenica e leucemica. Lo Sperim. LVI. 1902.
- Fröhlich. Über Lymphdrüsenanschwellungen bei Rhachitis. Jahrb. f. Kinderheilkunde XLV. 1897.
- Fusari. Sul modo di distribuirsi delle fibre nervose nel parenchima delle milza. Mon. Zool. III. 1892.
- Gabbi. Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur hämolytischen Funktion der Milz. Zieglers Beitr. XIX. 1896.
- Gaucher. Splénomégalie primitive, Epithelioma primitive de la rate. Thèse. Paris 1902.
- Gauckler. 1. Réaction macrophagique de la rate humaine et pathogénie des certaines splénomégalies. Journ. phys. et path. VI. 1904.
 — 2. Les mesures histologiques de l'activité splénique. Arch. gén. méd. 1904.
 — 3. De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate. Thèse. Paris 1905.
 — et Bing. Sur quelques modifications histopathologiques du réticulum splénique. Journ. phys. et path. VII. 1905.
- Gerlach. Über die blutkörperchenhaltigen Zellen der Milz. Zeitschr. f. rat. Medizin VII. 1849.
- Ghedini. Leucemie e sarcomatosi. Gazz. d. osped. 1905.
- Giaccio et Pizzini. Les modifications histologiques de la rate pendant la digestion des albuminoïdes. Arch. méd. exp. XVII. 1905.
- *Gilbert et Weil. Contribution à l'étude de la leucémie aiguë. Arch. méd. exp. XI, XVI. 1899, 1904.
- Gliński. 1. Zur Kenntnis der Dickdarmlymphosarkomatose. Virchows Archiv CLXVII. 1902.
 * — 2. Zur pathologischen Anatomie der akuten Lymphämie. Virchows Archiv CLXXI. 1903.
- * Göppert. Ein Beitrag zur Lehre von der Lymphosarkomatose. Virchows Archiv CXLIV, Suppl. 1896.
- * Goldmann. Beitrag zu der Lehre vom „malignen Lymphom“. Zentralbl. f. allg. Pathologie III. 1892.
- Goodall, Gulland and Paton. Digestion leucocytosis in normal and spleenless dogs. Journ. of Physiol. XXX. 1903.
- Greig and Gray. Note on the lymphatic glands in sleeping sickness. Brit. med. Journ. 1904.
- Grohé. Primäres metastasierendes Sarkom der Milz. Virchows Archiv CL. 1897.
- Großmann. Über die axillaren Drüsen. Inaug.-Diss. Berlin 1896.
- *Grosz. Über eine bisher nicht beschriebene Hauterkrankung: Lymphogranulomatosis cutis. Zieglers Beiträge XXXIX. 1906.
- *Grünberg. Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Blutkörperchen in den Lymphknoten. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.
- *Gümbel. Über das Chlorom und seine Beziehungen zur Leukämie. Virchows Archiv CLXXI. 1903.

- Harman. The lymphfollicles in (apparently) healthy conjunctiva. Brit. med. Journ. 1904.
- Harris and Herzog. Splenectomie in splenic anemia or primary splenomegalia. Transact. Chicago Path. Soc. IV. 1899/1901.
- *Has. Die Pseudoleukämie. Inaug.-Diss. Würzburg 1899.
- Haushalter et Richon. Deux cas de lymphadénie dans l'enfance. Arch. méd. enf. VII. 1904.
- Heckenlauer. Beitrag zur Kenntnis der Atrophia lienis cyanotica. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
- Hein. Typhusbazillen im Milzblute, beziehungsweise im Milzsaft. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1884.
- Heineke. 1. Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Münchner med. Wochenschr. 1904.
 — 2. Zur Kenntnis der Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe. Münchner med. Wochenschr. 1904.
 — 3. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie XIV. 1904.
- Heinricius. Über die Zysten der Milz und ihre Behandlung speziell durch Splenektomie. Deutsches Archiv f. klin. Chirurgie LXXII. 1904.
- Heinz. Zur Lehre von der Funktion der Milz. Virchows Archiv CLXVIII. 1902.
- Heller. Über subpleurale Lymphdrüsen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LV. 1895.
- Helly. 1. Zum Nachweise des geschlossenen Gefäßsystems der Milz. Archiv f. mikrosk. Anatomie LIX. 1901.
 — 2. Die Blutbahnen der Milz und deren funktionelle Bedeutung. Archiv f. mikrosk. Anatomie LXI. 1903.
 — 3. Wechselbeziehungen zwischen Bau und Funktion der Milz. Wiener klin. Wochenschr. 1902.
 * — 4. Funktionsmechanismus der Milz. Zieglers Beiträge XXXIV. 1903.
 — 5. Zweigeteilte Milz mit Nebentmilzen. Anat. Anzeiger XXIII. 1903.
 * — 6. Hämolymphtdrüsen. Ergebn. d. Anatomie u. Entwicklungsgesch. XII. 1903.
- *Hirschfeld. Über myeloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. Berliner klin. Wochenschr. 1902.
- His. Beiträge zur Kenntnis der zum Lymphsystem gehörigen Drüsen. Zeitschr. f. Zoologie X, XII. 1860/61.
- Hitschmann und Stroß. Zur Kenntnis der Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- Hodenpyl. A case of absence of the spleen, with general compensatory lymphatic hyperplasia. Pathol. Coll. Physic. Columbia 1898/99.
- Hodgkin. On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. Med. chir. Transact. XVII. 1832.
- *Hoffmann. Über Myelomatose, Leukämie und Hodgkinsche Krankheit. Archiv f. klin. Chirurgie LXXX. 1906.
- Hoge. Angioma cavernosum of the spleen. Med. Record XLVIII. 1895.
- Hoyer. Beiträge zur Kenntnis der Lymphdrüsen. Archiv f. mikrosk. Anatomie XXXIV. 1890.
- Hueter. Die Heilungsvorgänge nach Resektion von Lymphdrüsen-Gewebe. Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. VII. 1904.
- Hunter. The result of splenic removal. Amer. Journ. med. science CXXIX. 1905.
- Hutyra und Marek. Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. Jena 1905.
- Jackson. On splenic anemia. Boston med. Journ. CXLII. 1901.
- Jakuschkewitsch. Über Hämolysin bei entmilzten Tieren. Zeitschr. f. Hygiene XLVII. 1904.

- *Jankowski. Über Pseudoleukämie und Anaemia splenica. Inaug.-Diss. Berlin 1902.
- *Januszkiewicz. Ein Fall von akuter Leukämie. Virchows Archiv CLXXIII. 1903.
- *Jawein. Über die Ursache des akuten Milztumors bei Vergiftungen und akuten Infektionskrankheiten. Virchows Archiv CLXI. 1900.
- Joanovicz. Über experimentelle Leberzirrhose. Wiener klin. Wochenschr. 1904.
- Jolly. Rates surnuméraires chez l'enfant. Bull. Soc. anat. Paris. LXX. 1895.
- Jordan. Die Extirpation der Milz, ihre Indikationen und Resultate. Mitteil. aus den Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie XI. 1903.
- Ito. Über primäre Darm- und Gaumentonsillenterkubulose. Berliner klin. Wochenschr. 1904.
- Kanthack. Ist die Milz von Wichtigkeit bei der experimentellen Immunisierung des Kaninchens gegen den Bacillus pyocyaneus? Zentralbl. f. Bakteriologie XII. 1892.
- Kast. Hyper- und metaplastische Hämatosen bei universeller Karzinose. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXVII. 1903.
- King. Interesting case of splenic anemia. Med. News. 1901.
- Klein. Lymphozytämie und Lymphomatose. Zentralbl. f. innere Medizin XXIV. 1903.
- Klein und Steinhaus. Über das Chlorom. Zentralbl. f. allgem. Pathologie XV. 1904.
- Kölliker-Ebner. Handbuch der Gewebelehre. 6. Aufl., Bd. III. Leipzig 1902.
- Korn. Über die Beteiligung der Milz und des Knochenmarkes an der Bildung roter Blutkörperchen bei den Vögeln. Virchows Archiv LXXXVI. 1881.
- Krückmann. Über die Beziehungen der Tuberkulose der Halslymphdrüsen zu der der Tonsillen. Virchows Archiv CXXXVIII. 1894.
- Kundrat. Über Lymphosarkomatose. Wiener klin. Wochenschr. 1893.
- Kurlow. Über die Bedeutung der Milz im Kampfe mit den ins Blut eingedrungenen Mikroorganismen. Archiv f. Hygiene IX. 1889.
- Kurpjuweit. Über die Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie und einigen anderen Krankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXX. 1904.
- Labbé. Du ganglion lymphatique dans les infections aiguës. Compt. rend. Soc. Biol. L. 1898.
- Laguesse. 1. Réticulum de la rate. Compt. rend. Soc. Biol. XLI. 1889.
 — 2. Développement des veines dans la rate. Compt. rend. Soc. Biol. XLII. 1890.
 — 3. Développement du tissu réticulé dans la rate. Compt. rend. Soc. Biol. XLIII. 1891.
- Landau. Ein neues durch Autolyse der Milz gewonnenes Blutstillungsmittel (Stagnin). Berliner klin. Wochenschr. 1904.
- *Langhans. Das multiple Lymphosarkom (Pseudoleukämie). Virchows Archiv LIV. 1872.
- Laudenbach. Ein Fall von totaler Milzregeneration. Virchows Archiv CXLI. 1895.
- Levaditi. Origine des anticorps antispirilliques. Compt. rend. Soc. Biol. LVI. 1904.
- Lewin. Über den Milzbrand beim Menschen. Zentralbl. f. Bakteriologie XVI. 1894.
- Liefmann. Ein Fall von Durchbruch einer verkästen mediastinalen Lymphdrüse in die Aorta ascendens, akute allgemeine Miliartuberkulose. Zentralbl. f. allg. Pathologie XV. 1904.
- Litten. Die Krankheiten der Milz und die hämorrhagischen Diathesen. Nothnagels Spez. Pathologie u. Therapie VIII. 1898.
- *Löwenbach. Beitrag zur Histologie der gummösen Lymphome. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis XLVIII. 1899.
- *Lübimoff. Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Typhus biliosus. Virchows Archiv XCVIII. 1884.

- Malinin. Die Milz in histologischer, physiologischer und pathologischer Beziehung etc. Virchows Archiv CXV. 1889
- Mallory. Necroses of the liver. Journ. of med. Res. VI. 1901.
- Manfredi e Frisco. I gangli linfatici nella difesa dell'organismo contro la tubercolosi. Policlinico IX. 1902.
- Manson and Low. The Leishman-Donovan body. Brit. med. Journ. 1904.
- *Marchand. 1. Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chirurgie XVI. 1901.
- 2. Zur Kenntnis der sogenannten Bantischen Krankheit und der Anaemia splenica. Münchner med. Wochenschr. 1903.
- und Ledingham. Über Infektion mit „Leishmanschen Körperchen“ etc. Zeitschr. f. Hygiene XLVII. 1904.
- Marcuse. Über Leberlymphome bei Infektionskrankheiten. Virchows Archiv CLX. 1900.
- Marini. Sopra un caso di splenomegalia con cirrosi epatica. Giorn. Acc. Torino LXIV. 1901.
- Marro. Una nuova alterazione dei gangli linfatici. Giorn. Acc. Med. Torino LXV. 1902.
- Martinotti und Barbacci. 1. Über akute Milzanschwellung bei Infektionskrankheiten. Zentralbl. f. allg. Pathologie I. 1890.
- * — 2. Über die Physiopathologie des Milzbrandes. Fortschr. d. Medizin IX. 1891.
- *Maximow. Experimentelle Untersuchungen über die Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beiträge V, Suppl. 1902.
- *Melnikow-Raswedenkow. Zur Frage über die Bedeutung der Milz bei Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. Hygiene XXI. 1896.
- *Metchnikoff. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.
- Möbius. Zellvermehrung in der Milz beim Erwachsenen. Archiv f. mikroskop. Anatomie XXIV. 1885.
- Monnier. Zur Kasuistik der Milzzysten. Beitr. zur klin. Chirurgie XLI. 1903.
- Morel et Soulié. Sur la présence d'éléments du tissu myéloïde dans la rate des insectivores. Bibliogr. anat. 1904, Suppl.
- Mosse. Zur Histogenese der lymphatischen Leukämie. Zeitschr. f. klin. Medizin L. 1903.
- Muir. On lymphocythaemia, lymphadenoma and allied diseases. Glasgow med. Journ. 1905.
- *Müller. Der Milzbrand der Ratten. Fortschr. d. Medizin XI. 1893.
- Musehold. Lepra in Leber und Milz. Internat. Leprakonferenz zu Berlin 1897.
- Nasse. Über den Eisengehalt der Milz. Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Bef. d. ges. Naturwissensch. Marburg 1873.
- Neave. Leishmania donovani in the Soudan. Brit. med. Journ. 1904.
- Nicolas et Cot. 1. Étude sur la leucocytose digestive chez le chien normal et splénectomisé. Arch. méd. exp. XVII. 1905.
- — 2. Leucocytose digestive à l'état physiologique chez le chien normal et splénectomisé. Compt. rend. Soc. Biol. LVII. 1905.
- et Dumoulin. 1. Influence de la splénectomie sur les leucocytes du sang chez le chien. Compt. rend. Soc. Biol. LVI. 1904.
- — 2. Influence de la splénectomie sur la richesse globulaire du sang etc. Ebenda.
- Fromment et Dumoulin. Splénectomie et leucocytose dans l'intoxication diphthérique expérimentale. Journ. Phys. et Path. 1904.

- *Nikiforoff. 1. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Milz bei Rekurrens. Inaug.-Diss. (russisch) 1887.
 — 2. Zur pathologischen Histologie der Milz bei Recurrens. Ziegler's Beiträge XII. 1893.
- Nikolaides. Über die histologischen Veränderungen der Stauungsmilz. Virchows Archiv LXXXII. 1880.
- Noëll, Paton and Goodall. The effect of simultaneous removal of thymus and spleen in young Guinea pigs. Proc. Roy. Soc. Edinburgh 1905.
- Östreich. Die Milzschwellung bei Leberzirrhose. Virchows Archiv CXLII. 1895.
- Orrù. Sullo sviluppo della milza. Monit. Zool. XIII. 1902.
- Orsi. Sul connettivo della milza. Atti Acc. med. chir. Napoli LVII. 1903.
- Osler. Chronic cyanosis with polycythaemia and enlarged spleen etc. Amer. Journ. med. science 1903.
- Paltauf, A. Über die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tode. Wiener klin. Wochenschr. 1893.
- * — R. Lymphosarkom. Ergebn. von Lubarsch-Ostertag III. 1896.
- Panski und Thoma. Das Verschwinden des Milzpigmentes nach Unterbindung der Milzvenen etc. Archiv f. exper. Pathologie XXXI. 1893.
- Pappenheim. Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenanschwellung. Zeitschr. f. klin. Medizin XXXIX. 1900.
- Paton and Goodall. The spleen in relationship to the process of haemolysis. Journ. of Phys. XXIX. 1903.
 — Gulland and Fowler. The relationship of the spleen to the formation of the blood corpuscles. Journ. of Phys. 1902.
- Peacocke, Gordon and Scott. A case of splenic anaemia. Lancet. 1903.
- Pernoù. Über den Eisengehalt der Milzzellen. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.
- Petrone e Bagalà. Le modificazione della milza e del timo in alcune anemie. Pediatria. 1903.
- Pfannkuch. Beitrag zu der Lehre von der akuten Leukämie. Münchner med. Wochenschrift 1904.
- Pfister. Über die Geschwülste der Milz etc. Verhandl. d. med.-phys. Gesellsch. Würzburg XXXV. 1901.
- Pianese. Di alcuni effetti immediati e lontani della splenectomia nella Cavia. Sperim. V. 1903.
- Picou et Ramond. Splénomégalie primitive, épithélioma primitive de la rate. Arch. méd. exp. VIII. 1896.
- Pilliet. 1. Étude histologique sur les altérations séniles de la rate etc. Arch. méd. exp. V. 1893.
 — 2. Action des quelques poisons du sang sur la rate. Arch. méd. exp. VI. 1894.
 — 3. Anatomie pathologique de la rate mobile. Compt. rend. Soc. Biol. X. 1895.
- Pineles. Über akute Leukämie. Wiener klin. Rundschau 1899.
- *Ponfick. Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Virchows Archiv XLVIII. 1869.
- Prym. Milz und Pankreas. Pflügers Archiv CIV. 1904.
- Raybaud et Vernet. Splénomégalies chroniques avec anémie chez les enfants. Compt. rend. Soc. Biol. LVI. 1904.
- *Reckzeh. 1. Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis des Krankheitsbildes der Polyzythämie mit Milztumor und Zyanose. Zeitschr. f. klin. Medizin LVII. 1905.
 — 2. Über Lymphämie und Lymphomatose. Charité-Annalen XXIX. 1905.

- Reed. 1. An investigation to the so-called lymphoid nodules of the liver in abdominal typhus. Amer. Journ. med. sciences 1895.
- 2. On the pathological changes in Hodgkins disease, with special reference to its relation to tuberculosis. John Hopkins Hosp. Rep. X. 1902.
- 3. A case of acute lymphatic leukaemia without enlargement of the lymph glands. Amer. Journ. med. sciences 1902.
- Reich. 1. Milz und Hämatolysis. Fortschr. d. Medizin XVII. 1899.
- * — 2. Über die Entstehung des Milzpigmentes. Virchows Archiv CLX. 1900.
- Reitmann. Über das Vorkommen von Knorpel und Knochen in den Gaumentonsillen. Monatsschr. f. Ohrenheilkunde 1903.
- Renggli. Über multiple Zysten der Milz. Inaug.-Diss. Zürich 1894.
- Ribadeau-Dumas. 1. La charpente fibro-élastique de la rate dans les splénopathies. Compt. rend. Soc. Anat. 1904.
- 2. Ictère et splénomégalie. Thèse. Paris 1904.
- Ribbert. Beiträge zur Entzündung. Virchows Archiv CL. 1897.
- Richter. Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lymphdrüsen. Inaug.-Diss. Würzburg 1894.
- Ricker. Über die Beziehungen zwischen Lymphosarkom und Tuberkulose. Deutsches Archiv f. klin. Chirurgie L. 1895.
- Righi. L'immunità nei suoi rapporti con la funzione della milza. Rif. med. 1893.
- Rist et Ribadeau-Dumas. Rôle de la rate dans l'immunisation expérimentelle contre le taurocholate de soude. Compt. rend. Soc. Biol. LVI. 1904.
- Rogers. Note on the occurrence of Leishman-Donovan bodies in „cachexial fevers“ including Kala-Azar. Brit. med. Journ. 1904.
- Rosenblath. Beiträge zur Pathologie des Milzbrandes. Virchows Archiv CXV. 1889.
- Rosengast. Milztumor und Hyperglobulie. Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie XI. 1903.
- Ruf. Untersuchungen über das Verhalten der solitären und agminierten Darmfollikel des Kindes bei Enteritis der akuten Infektionskrankheiten. Inaug.-Diss. Freiburg 1904.
- Salomon. Histologisches über Pseudoleukämie, Lymphosarkom und Syphilom. Inaug.-Diss. Würzburg 1905.
- Saltykow. Über bluthältige Lymphdrüsen beim Menschen. Zeitschr. f. Heilkunde XXI. 1900.
- Schlagenhauser. Zwei Fälle von Lymphsarkom der bronchialen Lymphdrüsen mit sekundärer Lymphosarkomatose des Ösophagus. Virchows Archiv CLXIV. 1901.
- Schridde. Die Wanderfähigkeit der Lymphozyten. Münchner med. Wochenschr. 1905.
- Schultze. Über Beziehungen der Lieberkühnschen Krypten zu den Lymphknötchen des Dickdarmes. Zentralbl. f. allg. Pathologie XVI. 1905.
- Schumacher. Über Phagozytose und die Abfuhrwege der Leukozyten in den Lymphdrüsen. Archiv f. mikroskop. Anatomie LIV. 1899.
- Schur. 1. Demonstration von Präparaten eines Falles mit universeller Lymphomatose. Wiener klin. Wochenschr. 1902.
- 2. Zur Symptomatologie der „unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufenden Lymphdrüsentuberkulose“. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- Schwarz. 1. Über die Herkunft der einkernigen Exsudatzellen bei Entzündungen. Wiener klin. Wochenschr. 1904.
- * — 2. Studien über im großen Netz des Kaninchens vorkommende Zellformen. Virchows Archiv CLXXIX. 1905.

- *Senator. Über Pseudoleukämie (Hodgkinsche und Bantische Krankheit). Deutsche Klinik 1903.
- Simmonds. Zur Frage der Bantischen Krankheit. Münchner med. Wochenschr. 1905.
- Simon. L'appareil lymphoïde de l'intestin. Thèse. Paris 1903/1904.
- Simonici. Contributo allo studio della reazione delle ghiandole linfatiche nelle infezioni acute e croniche. Ann. d'Ig. sperim. XIII. 1903.
- Stachelin. Blutuntersuchungen bei einem Falle von Milzexstirpation. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXVI. 1903.
- Stark. Über die Bedeutung des Milztumors bei Rhachitis. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LVII. 1896.
- Sternberg. 1. Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates. Zentralbl. f. d. Grenzgebiete d. Medizin u. Chirurgie II. 1899.
 — 2. Kasuistische Mitteilungen. Wiener klin. Wochenschr. 1901.
 — 3. Über lymphatische Leukämie. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. VI. 1903.
 — 4. Über lymphatische Leukämie. Zeitschr. f. Heilkunde XXV. 1904.
- * — 5. Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates; normale und pathologische Morphologie des Blutes. Ergebn. von Lubarsch-Ostertag IX. 1905.
 — 6. Zur Kenntnis des Chloroms. Zieglers Beitr. XXXVII. 1905.
 — 7. Beiträge zur Histologie der Milz bei akuten Infektionskrankheiten. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. IX. 1905.
 — 8. Über die Erweichung der bronchialen Lymphdrüsen und ihre Folgen. Ebenda.
- * — 9. Über das Vorkommen von einkernigen, neutrophilen granulierten Leukozyten in der Milz. Zentralbl. f. allg. Pathologie XVI. 1905.
- Stöhr. Über die Thymus. Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg XXXVIII. 1905.
- *Strauß. Sarkomatose und lymphatische Leukämie. Charité-Annalen XXIII. 1898.
- Stricht, v. d. Lésions anatomo-pathologiques de la rate dans la choléra asiatique et dans la choléra nostras. Bull. Acc. méd. Belg. 1897.
- *Sußmann. An enquiry into the relations of leukaemia and tuberculosis. Practitioner. 1903.
- Taylor. 1. Studies on leukaemia. Cont. Wm. Pepper. Lab. Philadelphia 1900.
 — 2. Some disorders of the spleen. Lancet 1904.
- Tedeschi. 1. Un caso di milza sopranumeraria. Gazz. d. Osped. XVIII. 1897.
 — 2. Das Eisen in den Organen normaler und entmilzter Tiere. Zieglers Beitr. XXIV. 1901.
- Teichmann. Das Saugadersystem vom anatomischen Standpunkte. Leipzig 1861.
- Tendeloo. Lymphogene retrograde Metastasen etc. Münchner med. Wochenschr. 1904.
- *Terrier. Des kystes de la rate. Bull. et mém. soc. Chir. 1892.
- *Thomé. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Lymphknoten. Jenaer Zeitschr. XXXVII. 1902.
- *Thorel. 1. Pathologie der Milz. Ergebn. von Lubarsch-Ostertag VII. 1902.
 * — 2. Pathologie der Lymphdrüsen. Ebenda.
- Tizzoni. Expériences et recherches sur la fonction hématopoëtique et sur la reproduction totale de la rate. Arch. it. Biol. 1882.
 — und Cattau. 1. Über die histologischen Veränderungen der Organe bei Cholera-infektion etc. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. XXV. 1887.

- Tizzoni e Cattani. 2. Sul importanza della milza etc. *Rif. med.* 1892.
- — 3. Über den Einfluß der Milz auf die Immunität. *Deutsche med. Wochenschr.* 1894.
- Toldt. Eine Methode zur Injektion der Lymphbahnen in den Lymphdrüsen. *Sitzungsber. d. Akademie d. Wissensch.* LVII. 1868.
- Trendel. Über das Vorkommen von Lymphdrüsen in der Wangensubstanz und ihre klinische Bedeutung. *Beitr. zur klin. Chirurgie* XXXIX. 1903.
- Trevithick. 1. A case of chloroma etc. *Lancet* 1903.
- 2. The green pigmentation of the tissues in chloroma. *Lancet* 1903.
- Trinkler. Cyste hydatique solitaire de la rate. *Rev. de Chir.* 1894.
- Troje. Über Leukämie und Pseudoleukämie. *Berliner klin. Wochenschr.* 1892.
- *Türk. 1. Pseudoleukämie und Sarkomatose. *Wiener klin. Wochenschr.* 1899.
- 2. Zur Leukämiefrage. *Wiener klin. Wochenschr.* 1901.
- 3. Zur Ätiologie der lymphatischen Leukämie. *Berliner klin. Wochenschr.* 1901.
- 4. Ein Beitrag zur Frage: Lymphoide Leukämie und Lymphosarkomatose. *Wiener klin. Wochenschr.* 1901.
- 5. (Diskussion zu Sternberg.) *Wiener klin. Wochenschr.* 1903.
- 6. Ein System der Lymphomatosen. *Wiener klin. Wochenschr.* 1903.
- 7. Beiträge zur Kenntnis des Symptomenbildes: Polyzythämie mit Milztumor und „Zyanose“. *Wiener klin. Wochenschr.* 1904.
- d'Urso. Studio clinico e sperimentale dell' infarto splenico nelle rotazione della milza. *Policlino III.* 1896.
- Uskoff et Selinoff. De la rate suivant les globules blancs etc. *Arch. sc. biol. St. Petersburg* V. 1897.
- Virchow. 1. Zur pathologischen Physiologie des Blutes. *Virchows Archiv* I, II, V. 1847, 1849, 1853.
- 2. Die amyloide Degeneration der Lymphdrüsen. *Verhandl. d. Würzburger phys.-med. Gesellsch.* VII. 1856.
- Waschkewitsch. Über großzellige Herde in den Milzfollikeln bei Diphtheritis und anderen Affektionen. *Virchows Archiv* CLIX. 1900.
- Wassermann. Pneumokokkenschutzstoffe. *Deutsche med. Wochenschr.* 1899.
- Weber. 1. General lymphadenomatosis of bones, one form of „multiple myeloma“. *Journ. of Path.* V. 1898.
- 2. Ein Fall von akuter Leukämie, mit einem Schema für die Leukämien und Pseudoleukämien. *Virchows Archiv* CLXXIV. 1903.
- 3. A case of leukanemia with great hyperplasias. *Lancet u. Brit. med. Journ.* 1904.
- 4. A case of „splenomegalie“ etc. *Lancet* 1905.
- and Watson. Chronic polycythaemia with enlarged spleen etc. *Brit. med. Journ.* 1904.
- Weichselbaum. Beiträge zur Geschwulstlehre. *Virchows Archiv* LXXXV. 1881.
- und Bartel. Zur Frage der latenten Tuberkulose. *Wiener klin. Wochenschr.* 1905.
- *Weidenreich. 1. Das Gefäßsystem der menschlichen Milz. *Archiv f. mikrosk. Anatomie* LVIII. 1901.
- 2. Über Blutlymphdrüsen etc. *Anatom. Anzeiger* XX. 1901.
- 3. Die Blutlymphdrüsen und ihre Beziehungen zu Milz und Lymphdrüsen. *Verhandl. d. Anatom. Gesellsch.* XVI.; *Anatom. Anzeiger*, XX. Erg. 1901.
- * — 4. Studien über das Blut etc. II. *Archiv f. mikrosk. Anatomie* LXV. 1904.

- Weidenreich. 5. Über die Entstehung der weißen Blutkörperchen im postfetalen Leben. Verhandl. d. Anatom. Gesellsch. XX.; Anatom. Anzeiger, XXVII. Erg. 1905.
- Weil. 1. Über das Vorkommen des Milztumors bei frischer Syphilis. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XIII. 1874.
- * — 2. Les infections et la leucémie. XIII. Congr. intern. méd. 1900.
- et Clerc. De la splénomégalie chronique avec anémie et myélémie. Arch. gén. Méd. XXIX. N. S. VIII. 1902.
- Wende. A case of lymphatic leucaemia etc. Univ. of Buffalo Rep. of the Lab. 1903.
- Werigo. Développement du charbon chez le lapin d'après le tableau microscopique du foie et de la rate. Ann. Inst. Pasteur VIII. 1894.
- Williams. Nucleated red cells in the spleen. Amer. Medicine 1903.
- *Winiwarter. Über das maligne Lymphom und Lymphosarkom. Deutsches Archiv f. klin. Chirurgie XVIII. 1875.
- Winogradow. Über die Veränderungen des Blutes, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes nach der Milzextirpation. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1882.
- Yamasaki. Zur Kenntnis der Hodgkinschen Krankheit und ihres Überganges in Lymphosarkom. Zeitschr. f. Heilkunde XXV. 1904.
- Zehnder. Über regenerative Neubildung von Lymphdrüsen. Virchows Archiv CXX. 1891.
- *Ziegler. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie. Jena. X. Aufl. 1902.
- Zuppinger. Über die eigenartige, unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilkunde LIX. 1904.
- Zypkin. 1. Beitrag zur Lehre von der Anaemia splenica. Berliner klin. Wochenschr. 1903.
- 2. Ein Fall von Anaemia splenica mit Übergang in Lymphozytenleukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1903.

II. Knochenmark.

- *Abrikossoff. Über einen Fall von multiplem Myelom mit diffuser Verbreitung im Knochenmark. Virchows Archiv CLXXIII. 1903.
- Albrecht. Über den Untergang der Kerne in den Erythroblasten der Säugetiere. Inaug.-Diss. München 1902.
- Antokonenko. Sur les altérations du sang et de la moëlle des os longs sous l'influence des forts saignés. Arch. sc. biol. St. Pétersbourg II. 1893.
- Arneth. 1. Hämatologischer Befund zu: W. v. Leube etc. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXIX. 1901.
- 2. Zum Verständnisse des Verhaltens der weißen und roten Blutzellen bei der Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Münchner med. Wochenschr. 1905.
- 3. Zum Verständnisse der Wirkung der Röntgenstrahlen bei der Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
- Arnold. 1. Drei Fälle von primärem Sarkom des Schädels. Virchows Archiv LVII. 1873.
- * — 2. Beobachtungen über Kerne und Kernteilung in den Zellen des Knochenmarkes. Virchows Archiv XCIII. 1883.

- *Arnold. 3. Weitere Beobachtungen über die Teilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen und weißen Blutkörperchen. Virchows Archiv XCVII. 1884.
- * — 4. Über Teilungsvorgänge an Wanderzellen. Archiv f. mikrosk. Anatomie XXX. 1887.
- 5. Über die Geschieke der Leukozyten bei der Fremdkörperembolie. Virchows Archiv CXXXIII. 1893.
- 6. Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarkes. Virchows Archiv CXL. 1895.
- 7. Über Struktur und Architektur der Zellen. Archiv f. mikrosk. Anatomie LII. 1898.
- 8. Über die Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkszellen. Virchows Archiv CXLIV. 1896.
- * — 9. Zur Morphologie und Biologie der roten Blutkörper. Virchows Archiv CXLV. 1896.
- Arnstein. Beobachtungen über Melanämie und Melanose. Virchows Archiv LXI. 1874.
- *Aschheim. Zur Kenntnis der Erythrozytenbildung. Archiv f. mikrosk. Anatomie LX. 1902.
- Aschoff. 1. Über Kapillarembolie von riesenkernhaltigen Zellen. Virchows Archiv CXXXIII. 1893.
- 2. Ein Fall von Myelom. Münchner med. Wochenschr. 1906.
- Ascoli. Über das Vorkommen kernhaltiger Erythrozyten im normalen Blut. Archiv f. mikrosk. Anatomie LV. 1900.
- Askanazy. 1. Über akute Leukämie und ihre Beziehungen zu geschwürigen Prozessen im Verdauungskanal. Virchows Archiv CXXXVII. 1894.
- 2. Über einen interessanten Befund bei rapid letal verlaufender perniziöser Anämie. Zeitschr. f. klin. Medizin XXIII. 1893.
- 3. Über Bothriocephalusanämie und die prognostische Bedeutung des Megaloblasten im anämischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medizin XXVII. 1895.
- * — 4. Über die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence-Jonesschen Körpers durch den Harn. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXVIII. 1900.
- 5. Zur Entstehung der multiplen Lipome. Virchows Archiv CLVIII. 1900.
- 6. Beiträge zur Knochenpathologie. Festschr. f. Jaffe. 1901.
- 7. Über das basophile Protoplasma der Osteoblasten, Osteoklasten und anderer Gewebszellen. Zentralbl. f. allg. Pathologie XIII. 1902.
- 8. Über extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. VII. 1904.
- Aubertin. Origine myélogène de la leucémie aiguë. Sem. méd. 1905.
- Bajardi. 1. Sulla formazione e riduzione del callo nelle fratture delle ossa lunghe. Giorn. Acc. med. Torino 1879.
- 2. Über die Bildung und Rückbildung des Kallus bei den Brüchen der Röhrenknochen. Molesch. Unters. XII. 1881.
- 3. Über die Neubildung von Knochensubstanz in der Markhöhle und innerhalb der Epiphysen und die Regeneration des Knochenmarkes in den Röhrenknochen. Molesch. Unters. XIII. 1883.
- v. Bambeke et v. d. Stricht. Caryomitose et division directe des cellules à noyau bourgeonnant. Verhandl. d. Anat. Gesellsch.; Anat. Anzeiger VI. 1891.
- *Bang. Chemische Untersuchungen der lymphatischen Organe. Hofmeisters Beitr. IV/V. 1904/1905.
- Bechtold. Über das multiple Myelom. Inaug.-Diss. Würzburg 1902.

- Benda. 1. Über den Bau der blutbildenden Organe und die Regeneration der Blutelemente beim Menschen. *Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Phys. Abteil.* 1896.
 — 2. Anatomische Mitteilungen über akute Leukämie. *Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin* 1897.
- *Bender. Über ein periostales Rundzellensarkom und ein Myelom mit Kalkmetastasen. *Zeitschr. f. Chirurgie* LXIII. 1902.
- Beretta. La moltiplicazione cellulare nel midollo delle ossa di riccio durante l'ibernazione. *Mon. Zool.* XIII. 1902.
- Besançon. 1. *Maladies du système lymphatique. Traité de Méd.* VI. 1899.
 — 2. XIII. *Congr. intern. Méd.* 1900.
 — et Labbé. *Traité d'hématologie.* Paris 1904.
- *Bettmann. Über den Einfluß des Arseniks auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. *Zieglers Beitr.* XXIII. 1898.
- Beyer. Über die Wechselbeziehungen zwischen Pseudoleukämie und Lymphosarkom auf Grund von anatomischen Untersuchungen. *Inaug.-Diss.* Rostock 1904.
- Bichat. *Anatomie générale.* Paris 1801.
- Bidder. 1. Zur Frage der Herkunft des sogenannten inneren Kallus. *Zentralbl. f. Chirurgie* III. 1876.
 — 2. Experimentelle Beiträge und anatomische Untersuchungen zur Lehre von der Regeneration des Knochengewebes etc. *Archiv f. klin. Chirurgie* XXII. 1878.
- Biedl und Decastello. Über Änderungen des Blutbildes nach Unterbindung des Lymphzufflusses. *Pflügers Archiv* LXXXVI. 1901.
- Biesiadecki. Leukämische Tumoren der Haut und des Darmes mit einigen Bemerkungen über den leukämischen Prozeß selbst. *Wiener med. Jahrb.* 1878.
- Bignami. *Alcune osservazione sulla linfemia.* Policlinico 1898.
- Birch-Hirschfeld. Über schwere anämische Zustände. XI. *med. Kongreß Leipzig* 1892.
- Bizzozero. 1. Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa. *Gaz. med. Ital.-Lomb.* 1868/69.
 — 2. Sul midollo delle ossa. *Morgagni* 1869.
 — 3. Geschichtliches über das Knochenmark. *Wiener med. Jahrb.* 1878.
 — 4. Über die Teilung der roten Blutkörperchen im extrauterinen Leben. *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 1881.
 — 5. Über die Entstehung der roten Blutkörperchen während des extrauterinen Lebens. *Molesch. Unters.* XIII. 1883.
 — 6. Über die Atrophie der Fettzellen des Knochenmarkes. *Archiv f. mikrosk. Anatomie* XXXIII. 1889.
 — 7. Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarkes bei den Vögeln. *Archiv f. mikrosk. Anatomie* XXXV. 1890.
 — und Torre. 1. Über die Blutbildung bei den Vögeln. *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 1880.
 — — 2. Sulla produzione dei globuli rossi nel sangue. *Arch. p. l. sc. med.* IV. 1880.
 — — 3. Über die Entstehung und Entwicklung der roten Blutkörperchen. *Molesch. Unters.* XII. 1881.
 — — 4. Über die Bildung der roten Blutkörperchen bei den niederen Wirbeltieren. *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 1882.
 — — 5. Über die Entstehung der roten Blutkörperchen bei den verschiedenen Wirbeltierklassen. *Virchows Archiv* XCV. 1884.

- Blechmann. Ein Beitrag zur Pathologie des Knochenmarkes. Archiv f. Heilkunde XIX. 1878.
- Bloch. 1. Beiträge zur Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Medizin XLIII. 1901.
 — 2. Zur Klinik und Pathologie der Biermerschen progressiven Anämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXVII. 1903.
 — 3. Über die Bedeutung der Megaloblasten und Megalozyten. Zieglers Beitr. XXXIV. 1903.
 — 4. Klinisch-hämatologische Mitteilungen. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
 — und Hirschfeld. 1. Zur Kenntnis der Nervenveränderungen im Zentralnervensystem bei der Leukämie. Zeitschr. f. klin. Medizin XLIX. 1900.
 — — 2. Über die weißen Blutkörperchen im Knochenmark bei der Biermerschen progressiven Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1901.
- Blumenthal. 1. Recherches expérimentales sur la genèse des cellules sanguines et les modifications fonctionnelles des organes hématopoétiques. Ann. Soc. sc. Bruxelles 1904.
 * — 2. Contribution à l'étude expérimentale des modifications morphologiques et fonctionnelles des globules blancs. Mém. cour. Acc. méd. Belg. XVIII. 1904.
- Blumer. Aplastic anaemia with lymphoid hyperplasia of the bone marrow. John Hopkins Hosp. Bull. 1905.
 — and Gordinier. A case of lymphatic leukaemia without enlargement of the lymph nodes. Med. News. 1903.
- Bogdanoff. De l'origine et de la valeur des granulations éosinophiles etc. Le Physiologiste Russe I. 1898.
- Bogdanow. Vorkommen und Bedeutung der eosinophilen Granulationen. Biol. Zentralbl. XVIII. 1898.
- *Borrmann. Pathologie der Geschwülste. Ergebn. von Lubarsch-Ostertag VII. 1902.
- Bradford and Shaw. Five cases of acute leukaemia. Med. chir. Transact. LXXXI. 1899.
- Bradshaw. A case of albuminuria. Med. chir. Transact. 1898.
- Brandenburg. 1. Über die Reaktion der Leukozyten auf Guajak tinktur. Münchner med. Wochenschr. 1900.
 * — 2. Über die akute lymphatische Leukämie. Charité-Annalen XXV. 1900.
- Braun. Über osteoplastisches Karzinom der Prostata, zugleich ein Beitrag zur Genese der perniziösen Anämie. Wiener med. Wochenschr. 1896.
- Brezina. Zur Frage der Bildungsstätte der Antikörper. Wiener klin. Wochenschr. 1905.
- Brinckerhoff and Tyzzer. On amphophil leucocytogenesis in the rabbit. Journ. med. Res. VIII. 1902.
- Brodowski. (Einige Bemerkungen über die sogenannten leukämischen Lymphome.) Ref. in Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1874.
- Brown and Guthrie. The effect of intravenous injections of bone marrow extracts upon blood pressure. Am. Journ. Phys. XIV. 1905.
- Browning. 1. Observation on the development of the granular leucocytes in the human foetus. Journ. of Path. X. 1905.
 — 2. A case of mixed-cell leukaemia, with a short account of recent views on atypical leukaemias. Lancet 1905.
- Brückmann. Ein Fall von Lymphdrüsen- und Bauchfelltuberkulose kombiniert mit myelo-lieno-lymphatischer Leukämie. Inaug.-Diss. Tübingen 1896.
- Bruni. Ostéomyélite post-typhique provoquée par le Bacille d'Éberth. Ann. Inst. Pasteur X. 1896.

- Bruns. Über Transplantation von Knochenmark. Archiv f. klin. Chirurgie XXVI. u. Berliner klin. Wochenschr. 1891.
- Buch. Ein Fall von multipler primärer Sarkomatose des Knochenmarkes und eine eigentümliche Affektion der vier großen Gelenke. Inaug.-Diss. Halle 1873.
- Bunting. The effects of lymphotoxines and myelotoxines on the leucocytes of the blood and on the blood-forming organs. Med. Bull. Univ. Pennsylvania XVI. 1903.
- Busch. 1. Über Fettembolie. Virchows Archiv XXXV. 1866.
 — 2. Experimentelle Untersuchungen über Ostitis und Nekrose. Archiv f. klin. Chirurgie XX. 1876.
 — 3. Über die Veränderungen des Markes der langen Röhrenknochen bei experimentell erregter Entzündung eines derselben. Berliner klin. Wochenschr. 1878.
 — 4. Über das Vorkommen von Typhusbazillen im Knochenmark. Zeitschr. f. Hygiene XXVIII. 1898.
- *Casper. Stoffwechselregulierungsorgane. Ergebn. von Lubarsch-Ostertag III. 1896.
- Charrin. La moelle osseuse et l'infection. Compt. rend. Soc. Biol. XLVIII. 1896.
- Chauffard. Un cas d'anémie pernicieuse aplastique. Bull. Mém. Soc. méd. hôp. Paris 1904.
- *Chiari. 1. Zur Kenntnis der gummösen Osteomyelitis in den langen Röhrenknochen. Vierteljahrsschr. f. Dermatologie u. Syphilis XIV. 1882.
 — 2. Osteomyelitis variolosa. Zieglers Beitr. XIII. 1893.
- Chievitz. Untersuchungen über die Verknöcherung der menschlichen Knorpel. Archiv f. Anatomie u. Physiologie Anat. Abteil. 1882.
- Coates. A case of multiple sarcoma of bone. Glasgow med. Journ. 1891.
- Cohnheim. Erkrankungen des Knochenmarkes bei perniziöser Anämie. Virchows Archiv LXVIII. 1876.
- Cornil. Sur la multiplication des cellules de la moelle des os par division directe dans l'inflammation. Arch. phys. norm. path. 1887.
 — et Coudray. Réparation de la moelle des os après destruction de cette substance chez le chien etc. Rev. d. Chir. XXIV. 1901.
- Courmont et Montagard. La moelle osseuse dans la variole. XIII. Congr. intern. méd. 1900.
- Craig. A case of chronic lymphatic leukaemia accompanied by lymphosarcoma or myeloma of the sternum and ribs. New-York med. news. 1902.
- Danilewsky und Selensky. Über die blutbildenden Eigenschaften der Milz und des Knochenmarkes. Pflügers Archiv LXI. 1895.
- Demarbaix. Division et dégénérescence des cellules géantes de la moelle des os. La Cellule V. 1889.
- Dennig. 1. Über akute Leukämie. Münchner med. Wochenschr. 1900.
 — 2. Über einen Fall von akuter Leukämie ohne makroskopisch nachweisbare Veränderungen der blutbildenden Organe. Münchner med. Wochenschr. 1901.
- Denys. 1. La cytodierèse des cellules géantes et des petites cellules incolores de la moelle des os. La Cellule II. 1886.
 * — 2. La structure de la moelle des os et la genèse du sang chez les oiseaux. La Cellule IV. 1887.
 — 3. Quelques remarques sur la division des cellules géantes de la moelle des os. Anat. Anzeiger III. 1886.
 — 4. Quelques remarques à propos du dernier travail d'Arnold sur la fragmentation indirecte. La Cellule V. 1889.
 — 5. Leucémie et adénie. Congr. fr. Méd. V. Lille 1889.

Dietz. Über akute Leukämie. Inaug.-Diss. Straßburg 1903.

*Dock. 1. Chloroma and its relations to leukaemia. Amer. Journ. med. sc. VI. 1893.
 — 2. Zur Morphologie des leukämischen Blutes. Internat. Kongreß Moskau 1897.
 — and Warthin. A new case of chloroma with leucaemia. Transact. Ass. Amer. Physic. u. Med. News 1904.

Dominici. 1. Hématies nucléées et réactions de la moelle osseuse. Compt. rend. Soc. Biol. L. 1898.

— 2. Des éléments basophiles de la moelle osseuse. Compt. rend. Soc. Biol. LI. 1899.

— 3. Septicémies expérimentales; réactions de la rate et de la moelle osseuse. Ebenda.

— 4. Éosinophilie. Réaction de la moelle osseuse. Compt. rend. Soc. Biol. LII. 1900.

— 5. Sur l'histologie de la rate dans les états infectieux. Arch. méd. exp. XII. 1900.

— 6. Tuberculose expérimentale. Transformation myéloïde de la rate. Compt. rend. Soc. Biol. LII. 1900.

— 7. Origine des polynucléaires à granulations amphophiles des mammifères. Bibliogr. anat. 1901. Suppl.

— 8. A propos de la théorie du M. Ehrlich sur la plan de structure du système hématopoétique des mammifères. Ebenda.

— 9. Les origines des polynucléaires ordinaires du sang des mammifères. Compt. rend. Soc. Biol. LII. 1901.

— 10. Sur le plan de structure du système hématopoétique des mammifères. Arch. méd. exp. XIII. 1901.

Dowse. Mollities ossium. Transact. Path. Soc. London XXIII. 1872.

Dubuisson-Christot. Sur la moelle des os longs. Thèse. Paris 1865.

*Dunin. Über anämische Zustände. Volkmanns Samml. klin. Vorträge CXXXV. 1895.

Ebermayer. Über Knochenmarkserkrankungen bei Typhus. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XLIV. 1889.

*Ebstein. Über die akute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XLIV. 1889.

Ehrlich. 1. Beiträge zur Kenntnis der granulierten Zellen. Verhandl. d. phys. Gesellsch. Berlin 1878/79.

— 2. Über die spezifischen Granulationen des Blutes. Ebenda.

— 3. Beobachtungen über einen Fall von perniziöser Anämie mit Sarkombildung. Charité-Annalen V. 1880.

— 4. Über die Bedeutung der neutrophilen Körnelung. Charité-Annalen XII. 1887.

— 5. Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Annalen XIII. 1888.

— 6. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.

— 7. Über schwere anämische Zustände. Verhandl. d. XI. Kongr. f. innere Medizin 1892.

— und Lazarus. 1. Die Anämie. Nothnagels Spez. Pathologie u. Therapie VIII. 1898.

— — 2. Die Anämien. Deutsche Klinik III. 1903.

*Eichhorst. Über akute Leukämie. Virchows Archiv CXXX. 1892.

Einhorn. Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weißen Blutkörperchen. Inaug.-Diss. Berlin 1884.

Eisenlohr. 1. Blut und Knochenmark bei progressiver perniziöser Anämie und bei Magenkarzinom. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XX. 1897.

— 2. Neuropathologische Beobachtungen. I. Virchows Archiv LXXIII. 1880.

- *Ellinger. Über das Vorkommen des Bence-Jonesschen Körpers im Harn bei Tumoren des Knochenmarkes und seine diagnostische Bedeutung. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXII. 1899.
- Enderlen. 1. Fasern im Knochenmark. Anat. Anzeiger VI. 1897.
— 2. Histologische Untersuchungen bei experimentell erzeugter Osteomyelitis. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie LII. 1899.
- *Engel. 1. Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Archiv f. mikrosk. Anatomie XLII. 1893.
— 2. Die Zellen des Blutes und der Blutbildungsorgane bei der perniziösen Anämie verglichen mit denen menschlicher Embryonen. Verhandl. d. XVI. Congr. f. innere Medizin 1895.
— 3. Weitere Beiträge zur Entstehung der Blutkörperchen beim menschlichen Embryo. Archiv f. mikrosk. Anatomie LIII. 1898.
— 4. Ist die perniziöse Anämie als Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung aufzufassen? Virchows Archiv CLIII. 1898.
— 5. Über ein aus den embryonalen Blutbildungsorganen des Schweines hergestelltes therapeutisches Präparat. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
— 6. Über embryonale und pathologische rote Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
— 7. Die Blutkörperchen des Schweines in der ersten Hälfte des embryonalen Lebens. Archiv f. mikrosk. Anatomie LIV. 1899.
— 8. Die Entwicklung der roten Blutkörperchen bei den Wirbeltieren, mit Demonstration mikroskopischer Präparate. XII. Congr. méd. Paris 1900.
— 9. Über einen Fall von perniziöser Anämie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen. Zeitschr. f. klin. Medizin XL. 1901.
— 10. Können wir aus der Zusammensetzung des anämischen Blutes einen Schluß auf den Zustand der Blutbildungsorgane ziehen? Münchner med. Wochenschr. 1901.
- Englisch. Über einen Fall von medullärer Leukämie. Wiener med. Presse 1877.
- Epstein. Blutbefunde bei metastatischer Karzinose des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Medizin XXX. 1896.
- Ewald. 1. Ein chirurgisch interessanter Fall von Myelom. Wiener klin. Wochenschr. 1897.
— 2. Demonstration eines Falles von geheilter perniziöser Anämie und eines Falles von Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1902.
- *Faber und Bloch. Über die pathologischen Veränderungen am Digestionstraktus bei der perniziösen Anämie etc. Zeitschr. f. klin. Medizin XL. 1900.
- Fabian. Ein Fall von primärer perniziöser Anämie. (Günstiger Einfluß der Knochenmarksfütterung.) Deutsche militärärztl. Zeitschr. XXXII. 1903.
- Falkenthal. Pseudoleukämie. Inaug.-Diss. Halle 1884.
- Fenger. Zitiert nach Geelmuyden (1872).
- Feuerstack. Die Entwicklung der roten Blutkörperchen. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie XXXVIII. 1883.
- Fleischer und Penzoldt. Klinische, pathologisch-anatomische und chemische Beiträge zur Lehre von der lienal-myelogenen sowie der lymphatischen Form der Leukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XXVI. 1880.
- *Flemming. 1. Studien über Regeneration der Gewebe. Archiv f. mikrosk. Anatomie XXIV. 1885.
— 2. Über Zellteilung. Anat. Anzeiger. VI. Erg. 1891.
— 3. Über Teilungs- und Kernformen bei Leukozyten und über deren Attraktions-sphären. Archiv f. mikrosk. Anatomie XXXVII. 1891.

- Flexner. The pathology of lymphotoxic and myelotoxic intoxication. Univ. Pennsylv. Med. Bull. 1902.
- Foà. 1. Sull'anatomia patologica del midollo delle ossa. Riv. cl. Bologna 1872.
- 2. Neue Untersuchungen über die Bildung der Elemente des Blutes. Festschr. f. Virchow (Internat. Beitr.) 1891.
- 3. Contributo all'istologia normale e patologica del midollo delle ossa. Giorn. d. med. Torino 1898.
- 4. Beiträge zum Studium der normalen und pathologischen Knochenmarkshistologie. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. I. 1899 u. Zentralbl. f. allg. Pathologie IX. 1898.
- 5. Beiträge zum Studium des Knochenmarkes. Zieglers Beitr. XXV. 1899.
- 6. Sul midollo delle ossa dei colombi nel guarigione delle fratture. Giorn. Acc. med. Torino 1903.
- e Cesaris-Demel. Leucocitosi e midollo delle ossa. Torino 1899.
- e Salvioli. Sull'origine dei globuli rossi del sangue. Arch. p. l. sc. med. IV. 1880.
- Fraenkel. 1. Über einen Fall von Leucaemia lymphatica mit Beteiligung der Milz und des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Medizin III. Sitzungsber. 1881.
- 2. Über akute Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
- 3. Klinische Mitteilungen über akute Leukämie. Verhandl. d. XV. Kongr. f. innere Medizin 1897.
- 4. Über Knochenmark und Infektionskrankheiten. Münchner med. Wochenschr. 1902.
- 5. Über Erkrankungen des roten Knochenmarkes, besonders der Wirbel, bei Abdominaltyphus. Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie XI. 1903.
- 6. Über Erkrankungen des roten Knochenmarkes, besonders der Wirbel und Rippen, bei akuten Infektionskrankheiten. Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie XII. 1903.
- Franke. Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf den Verlauf der Leukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1905.
- *Freiberg. Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Blutkörperchen im Knochenmark. Inaug.-Diss. Dorpat 1892.
- Frese. Über schwere Anämie bei Knochenkarzinose und über „myeloide Umwandlung“ der Milz. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXVIII. 1900.
- Freund. 1. Ein Fall von Anaemia splenica mit vielen einkernigen neutrophilen Leukozyten. Berliner klin. Wochenschr. 1901.
- * — 2. Zur Kenntnis der Barlowschen Krankheit. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXXVI. 1905.
- Funkenstein. Ein Fall von multiplem Myelom. Inaug.-Diss. Straßburg 1900.
- Gärtner. Über einen unter dem Bilde der perniziösen Anämie verlaufenen Fall von Carcinoma ventriculi mit Knochenmetastasen. Inaug.-Diss. Würzburg 1902.
- *Geelmuyden. Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Funktion desselben. Virchows Archiv CV. 1896.
- Giani. Dell'azione locale di alcuni microorganismi e dei loro prodotti solubili sul midollo delle ossa. Giorn. Acc. med. Torino 1904.
- Gibson. The blood forming organs and blood formation. Journ. Anat. Phys. XX. 1886.
- *Gierke. Über Knochenmarksgewebe in der Nebenniere. Zieglers Beitr. VII. Suppl. 1905.
- *Gilbert et Weil. Contribution à l'étude de la leucémie aiguë. Arch. méd. exp. XI/XVI. 1899/1904.

- Gläser. Fall von Leucaemia lienalis und medullaris mit ganz akutem Verlauf. Deutsche med. Wochenschr. 1887.
- *Gliński. Zur pathologischen Anatomie der akuten Lymphämie. Virchows Archiv CLXXI. 1903.
- Gluziński und Reichenstein. Myeloma und Leucaemia lymphatica plasmocellularis. Wiener klin. Wochenschr. 1906.
- *Goepfert. Ein Beitrag zu der Lehre von der Lymphosarkomatose. Virchows Archiv CXLIV. Suppl. 1896.
- Golgi. Sulle alterazioni del midollo delle ossa nel vajuolo. Riv. clin. 1873.
- Gollasch. Zur Kenntnis des asthmatischen Sputums. Fortschr. d. Medizin VII. 1889.
- Goujon. Recherches sur les propriétés physiologiques de la moelle. Journ. d. la Phys. u. Journ. Anat. Phys. 1869.
- Graag. La moelle osseuse et ses éléments dans l'infection staphylococcique. Presse méd. LXIII. 1892.
- Grawitz. 1. Maligne Osteomyelitis und sarkomatöse Erkrankungen des Knochensystems, als Befund bei Fällen von perniziöser Anämie. Virchows Archiv LXXVI. 1879.
— 2. Zur Frage der enterogenen Entstehung schwerer Anämien. Berliner klin. Wochenschr. 1901.
* — 3. Klinische Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Berlin 1902.
- Grohé. Über das Verhalten des Knochenmarkes in verschiedenen Krankheitszuständen. Berliner klin. Wochenschr. 1881, 1884.
- Gros. Les nerfs des os. Compt. rend. Acc. d. sc. 1846.
- *Gümbel. Über das Chlorom und seine Beziehungen zur Leukämie. Virchows Archiv CLXXI. 1903.
- Gütig. Über die Beziehungen der Hyperleukozytose zum Knochenmark. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
- Guitéras. Observations on the marrow of the bone and the spleen in a case of leukaemia. Transact. Ass. Amer. Physic. 1895.
- *Gulland und Goodall. Pernicious anaemia: a histological study of seventeen cases. Journ. of Path. X. 1905.
- Haab. Experimentelle Studien über das normale und das pathologische Wachstum der Knochen. Unters. d. pathol. Instituts Zürich III. 1875.
- *Haasler. Regeneration des Knochenmarkes und ihre Beeinflussung durch Jodoform. Archiv f. klin. Chirurgie L. 1895.
- Hamel. Über einen bemerkenswerten Fall von perniziöser Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- Hammar. Primäres und rotes Knochenmark. Anat. Anzeiger XIX. 1901.
- Hammer. Primäre sarkomatöse Ostitis mit chronischem Rückfallfieber. Virchows Archiv CXXXVII. 1899.
- Harbitz. Zitiert nach Ref. in Münchner med. Wochenschr. 1903.
- *Has. Die Pseudoleukämie. Inaug.-Diss. Würzburg 1899.
- Haushalter et Spillmann. 1. Altérations de la moelle osseuse au cours des infections chez l'enfant. Compt. rend. Soc. Biol. LI. 1899.
— — 2. Altérations de la moelle osseuse au cours des infections et intoxication chez les jeunes animaux. Ebenda.
— — 3. Microbes dans la moelle osseuse au cours des infections et intoxications chez les enfants et chez les jeunes animaux. Compt. rend. Soc. Biol. LII. 1900.
— — 4. Recherches sur les altérations de la moelle osseuse dans le jeune âge au cours des infections et intoxications. XIII. Congr. internat. u. Journ. phys. et path. II. 1900.

- *Hayem. Du sang et ses altérations anatomiques. Paris 1889.
- Heiberg. Zur Lehre von den Granulationen und vom Akestom. Virchows Archiv LV. 1872.
- *Heidenhain. Neue Untersuchungen über Zentralkörper und ihre Beziehungen zum Kern und Protoplasma. Archiv f. mikrosk. Anatomie XLIII. 1894.
- Heineke. 1. Zur Kenntnis der Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe. Müncher med. Wochenschr. 1904.
— 2. Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark. 1905.
- Heinz. Über Blutdegeneration und Regeneration. Zieglers Beitr. XXIX. 1901.
- Helly. 1. Eine Modifikation der Zenkerschen Flüssigkeit. Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie XX. 1903.
— 2. Experimentaluntersuchungen über weiße Blutkörperchen und Exsudatzellen. Wiener klin. Wochenschr. 1904.
- * — 3. Zur Morphologie der Exsudatzellen und zur Spezifität der weißen Blutkörperchen. Zieglers Beitr. XXXVII. 1904.
— 4. Weitere Versuche über Exsudatzellen und deren Beeinflussung durch Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriologie XXXIX. 1905.
— 5. (Gegen Hirschfeld⁴). Berliner klin. Wochenschr. 1905.
- Heß. Über Vermehrungs- und Zerfallsvorgänge an den großen Zellen der akut hyperplastischen Milz der weißen Maus. Virchows Archiv CXX. 1890.
- *Hesse. Zur Kenntnis der Granula der Zellen des Knochenmarkes, beziehungsweise der Leukozyten. Virchows Archiv CLXVII. 1902.
- Heubner. Über die Barlowsche Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1903.
- Heuck. 1. Zwei Fälle von Leukämie mit eigentümlichem Blut-, respektive Knochenmarksbefund. Virchows Archiv LXXVIII. 1901.
— 2. Ein Fall von perniziöser Intermittens mit Melanämie. Berliner klin. Wochenschrift 1880.
- Heymann. Über das Vorkommen von Hypoxanthin im Harn. Pflügers Archiv VI. 1872.
- Hilty. Der innere Kallus, seine Entstehung und Bedeutung. Zeitschr. f. ration. Medizin III. 1853.
- Hindenburg. Zur Kenntnis der Organveränderungen bei Leukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LIV. 1895.
- *Hirschberg. Untersuchungen über die Jodreaktion des Blutes und der hämatopoetischen Organe. Zeitschr. f. klin. Medizin LIV. 1904.
- Hirschfeld. 1. Zur Kenntnis der Histiogenese der granulierten Knochenmarkszellen. Virchows Archiv CLIII. 1898.
— 2. Über Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Fortschritte d. Medizin XIX. 1901.
- * — 3. Über amyloide Umwandlung der Milz und der Lymphdrüsen. Berliner klin. Wochenschr. 1902.
— 4. Zur Kenntnis der atypischen myeloiden Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
— 5. Über atypische myeloide Wucherung. Fol. haem. II. 1905.
- * — 6. Über atypische Leukämien. Fol. haem. I. 1904.
- * — 7. Über neuere Kasuistik und Theorien zur Leukämie. Fol. haem. II. 1905.
— und Alexander. Ein bisher noch nicht beobachteter Befund bei einem Falle von akuter (myeloider) Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1902.
- Hirschlaff. Über Leukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXII. 1899.
- Hodára. 1. Y-a-t-il des cellules plasmatiques dans les Organes hématopoétiques normaux de l'homme? Archiv f. Dermatologie u. Syphilis III, S. VI. 1895.
— 2. Kommen in den blutbereitenden Organen des Menschen normalerweise Plasmazellen vor? Monatshefte f. prakt. Dermatologie u. Syphilis XXII. 1896.

- *Hoffmann. 1. Über das Myelom, mit besonderer Berücksichtigung des malignen Plasmoms. Zieglers Beitr. XXXV. 1903.
 — 2. Über einen Fall von malignem Plasmom. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis LXVIII. 1904.
 — 3. Über therapeutische Anwendung der Röntgenstrahlen bei großzelliger Leukämie. (Ref. in Münchener med. Wochenschr.) 1905.
 * — 4. Über Myelomatose, Leukämie und Hodgkinsche Krankheit. Archiv f. klin. Chirurgie LXXIX. 1906.
- *Hofmann. Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung. Virchows Archiv CLX. 1900.
- Horwitz. 1. Die Histologie des embryonalen Knochenmarkes. Wiener med. Wochenschrift 1904.
 — 2. Zur Frage der Entstehung der weißen Blutkörperchen. Ref. in Fol. haem. I. 1904.
- Howell. 1. The origine and regeneration of blood corpuscles. New-York med. Rec. XXXIV. 1888.
 — 2. Observations upon the occurrence, structure and functions of the giant cells of the marrow. Journ. of Morph. IV. 1890.
 — 3. On the life history of the formed elements of the blood. Ebenda.
- Hoyer. 1. Zur Histologie des Knochenmarkes. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1869.
 — 2. Über unmittelbare Einmündung kleinster Arterien in Gefäßäste venösen Charakters. Archiv f. mikrosk. Anatomie XIII. 1876.
 — und Stravinsky. Über den feineren Bau des Knochenmarkes bei Kaninchen und Hunden. Zeitschr. f. wissensch. Zoologie XII. 1872.
- Huber. 1. Zur myelogenen Leukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XII. 1874.
 — 2. Noch einmal die Charcotschen Kristalle. Archiv d. Heilkunde XIX. 1878.
- *Hunter. An investigation into the pathologia of pernicious anaemia. Lancet 1888.
- *Jackson. Zur Histologie und Histogenese des Knochenmarkes. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Anat. Abteil. 1904.
- Jadassohn. Demonstration von Unnas „Plasmazellen“ und von eosinophilen Zellen im Lupus und in anderen Geweben. Verhandl. d. Deutschen Dermatol. Gesellsch. III. 1892.
- Jaksch. 1. Demonstration eines Falles von multipler Periostitis. Prager med. Wochenschrift 1901.
 — 2. Multiple Periostaffektionen und an myelogene Leukämie mahnender Blutbefund. Zeitschr. f. Heilkunde XXII. 1901.
- *Jankowski. Über Pseudoleukämie und Anaemia splenica. Inaug.-Diss. Berlin. 1902.
- *Januszkiewicz. Ein Fall von akuter Leukämie. Virchows Archiv CLXXIII. 1903.
- Jaquet. Höhenklima und Blutbildung. Archiv f. experim. Pathologie XLV. 1901.
- Jellinek. Zur klinischen Diagnose und pathologischen Anatomie des multiplen Myeloms. Virchows Archiv CLXXVII. 1904.
- Immermann. Über progressive perniziöse Anämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XIII. 1874.
- Jochmann und Schumm. Zur Kenntnis der sogenannten Kahlerschen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Medizin XLVI. 1901.
- *Jolly. 1. Recherches sur la division indirecte des cellules lymphatiques de la moelle des os. Arch. anat. micr. III. 1899/1900.
 — 2. Sur la kariokinèse des cellules granuléées dans la moelle osseuse de l'homme. Compt. rend. Soc. Biol. LI. 1899.
 — 3. Sur les mouvements des myélocytes. Compt. rend. Soc. Biol. LIII. 1901.

- Jolly. 4. Sur quelques points dans l'étude des globules blancs dans la leucémie. Arch. méd. exp. XIV. 1902.
- Jong. Lienale Leukämie bei einem fünf Wochen alten Kalbe. Virchows Archiv CLXXIII. 1003.
- Joseph. Die Morphologie des Blutes bei der akuten und chronischen Osteomyelitis. Beitr. zur klin. Chirurgie XXXIII. 1902.
- Josué. 1. Moelle osseuse des tuberculeux et histogénèse du tubercule. Thèse. Paris 1898.
 — 2. La moelle osseuse des tuberculeux. Compt. rend. Soc. Biol. L. 1898.
 — 3. De l'origine des leucocytes dans la moelle des os à l'état normal et dans les infections. XIII. Congr. internat. méd. 1900.
- Israel und Leyden. Fall von perniziöser Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1890. Sitzungsber.
 — und Pappenheim. Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Virchows Archiv CXLIII. 1896.
- Kahler. 1. Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Wiener med. Presse 1889.
 — 2. Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Beobachtung von Albumosurie. Prager med. Wochenschr. 1889.
- Kalischer. Ein Fall von Ausscheidung des Bence-Jonesschen Eiweißkörpers durch den Urin bei Rippenmyelom. Deutsche med. Wochenschr. 1901.
- Kast. Hyper- und metaplastische Hämatopoëse bei universeller Karzinose. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXVII. 1903.
- Kelly. Acute lymphatic leucaemia, with reference to its myelogenic origine. Univers. Pennsylv. med. Bull. 1903.
- Kelsch. Note pour servir à l'anatomie pathologique de la leucémie. Arch. phys. norm. path. VII. 1875.
- Kerschensteiner. Zur Leukämiefrage. Münchner med. Wochenschr. 1905.
- Kertész. (Über die Histogenese der Knochenmarkstuberkulose.) Ref. Fol. haem. I. 1904.
- King. Interesting case of splenic anemia. Med. News. 1901.
- Klebs. Allgemeine Pathologie 1889.
- Klein. Lymphozythämie und Lymphomatose. Zentralbl. f. innere Medizin XXIV. 1903.
 — und Steinhaus. Über das Chlorom. Zentralbl. f. allg. Pathologie XV. 1904.
- Kölliker. Über Transplantation von Knochenmark. Zentralbl. f. klin. Chirurgie 1881.
- König. Über Angiom im Knochenmark. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chirurgie XXVIII. 1899.
- Körmöczi. 1. Übergang von perniziöser Anämie in lymphatische Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
 — 2. Das hämatologische Bild der Lymphämie ohne anatomischen Befund im Anschlusse an schwere Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
 — 3. Kann die Diagnose der Anaemia perniciosa aus dem hämatologischen Bilde festgestellt werden? Deutsche med. Wochenschr. 1902.
- Kollmann. Über die Unterbrechung des Kreislaufes in der Spongiosa der Knochen und die Bedeutung der Arachnoidealzotten. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte X. 1880.
- Koppel. Über einen Fall von akuter Leukämie. Petersburger med. Wochenschr. 1899.
- Korn. Über die Beteiligung der Milz und des Knochenmarkes an der Bildung roter Blutkörperchen bei den Vögeln. Virchows Archiv LXXXVI. 1881.

- Kostanecki. Über Kernteilung an Riesenzellen nach Beobachtungen an der embryonalen Säugetierleber. Anat. Hefte I. 1892.
- Krause. 1. Über einen bei der akuten infektiösen Osteomyelitis des Menschen vorkommenden Mikkokokus. Fortschr. d. Medizin II. 1884.
 — 2. Über therapeutische Versuche bei Kranken mit Leukämie und Pseudoleukämie durch Bestrahlung mit Röntgenstrahlen. Allg. med. Ztg. 1904.
- Krukenberg. Beitrag zur Kenntnis der progressiven perniziösen Anämie. Inaug.-Diss. Halle 1879.
- Kudrewetzky. Zur Lehre der durch Wirbelsäulentumoren bedingten Kompressions-erkrankung des Rückenmarkes. Zeitschr. f. klin. Medizin XIII. 1892.
- Kueßner. Zwei Fälle von Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1876.
- *Kurpjuweit. 1. Zur Diagnose von Knochenmarksmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefund. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXVII. 1903.
 — 2. Über die Veränderungen der Milz bei perniziöser Anämie und einigen anderen Krankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXX. 1904.
 — 3. Über letale Anämien im Greisenalter. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXXII. 1905.
- Lauenstein. Zur Pathologie der Leukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XVIII. 1876.
- Lazarus. 1. Multiple Sarkome mit perniziöser Anämie und gleichzeitiger Leukämie. Inaug.-Diss. Berlin 1890.
 — 2. Die Anämie. II. Nothnagels Spez. Pathologie u. Therapie VIII. 1900.
- Lefmann. Experimente über Leukozytose und Röntgenstrahlen. Ref. in Münchner med. Wochenschr. 1905.
- Lehndorf. Über „Anaemia pseudoleucaemica infantum“. Jahrb. f. Kinderheilkunde LX. 1904.
- Leichtenstern. 1. Einiges über Anchylostoma duodenale. Deutsche med. Wochenschr. 1887.
 — 2. Progressive perniziöse Anämie bei Tabikern. Deutsche med. Wochenschr. 1894.
 — 3. Über Anchylostoma duodenale. Wiener klin. Rundschau 1898.
- *Lengemann. 1. Über die Schicksale verlagelter und embolisierter Gewebsteile im tierischen Körper. Inaug.-Diss. Rostock 1897.
 — 2. Über die Entstehung der Leukozytose und von Zellverschleppungen aus dem Knochenmark. Deutsche med. Wochenschr. 1897.
 — 3. Über die Entstehung von Zellverschleppungen aus dem Knochenmark. Allg. med. Ztg. 1899.
 — 4. Knochenmarksveränderungen als Grundlage von Leukozytose und Riesenkernverschleppungen (Myelokinese). Zieglers Beitr. XXIX. 1901.
- Lenoble. Deux cas de leucocythémie. Arch. prov. d. méd. 1899.
- Leube. 1. Über einen Fall von rapid verlaufender schwerer Anämie mit gleichzeitiger leukämischer Beschaffenheit des Blutes. Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg 1900.
 — 2. Über Leukämie. Deutsche Klinik III. 1903.
 — und Fleischer. Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Virchows Archiv LXXXIII. 1881.
- Levaditi. 1. Contribution à l'étude de l'anémie expérimentale. Ann. Inst. Pasteur XVI. 1902.
 — 2. Origine des anticorps antipirilliques. Compt. rend. Soc. Biol. LVI. 1904.
- Levy. Die Beziehungen der Charcot-Leydenschen Kristalle zu den eosinophilen Zellen. Zeitschr. f. klin. Medizin XL. 1900.

- Linser und Helber. Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut im Tierexperimente. Ref. in Münchner med. Wochenschr. 1905.
- Lipowski. Beiträge zur klinischen Pathologie des Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
- Litten. 1. Über einen in medulläre Leukämie übergehenden Fall von perniziöser Anämie nebst Bemerkungen über letztere Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1877.
- 2. Perniziöse Anämie der medullären Form der Pseudoleukämie. Ebenda.
- 3. Über das Vorkommen blutkörperchenhaltiger Zellen im Knochenmark. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1881.
- 4. Über einige vom allgemein-klinischen Standpunkte aus interessante Augenveränderungen. Berliner klin. Wochenschr. 1881.
- und Orth. Über Veränderungen des Markes in Röhrenknochen unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen. Berliner klin. Wochenschr. 1877.
- Loeper. Le glycogène dans le sang, les organes hématopoétiques, les exsudats etc. Arch. Méd. exp. XIV. 1902.
- Löw. Ein Fall von posthämorrhagischer Anämie mit megaloblastischem Regenerationstypus. Jahrb. d. Wiener Krankenanst. VII. 1899.
- Löwenstein. Über örtliche und metastatische Eiterungen des Knochenmarkes. Inaug.-Diss. Dorpat 1899.
- *Löwit. 1. Über die Bildung roter und weißer Blutkörperchen. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. LXXXVIII. 1883.
- * — 2. Über Neubildung und Zerfall weißer Blutkörperchen. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. XCII. 1885.
- * — 3. Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. XCV. 1887.
- 4. Die Umwandlung der Erythroblasten in rote Blutkörperchen. Ebenda.
- 5. Die Anordnung und Neubildung von Leukoblasten und Erythroblasten in den Blutzellen bildenden Organen. Ebenda.
- 6. Zur Leukämiefrage. Zentralbl. f. allg. Pathologie V. 1894.
- Longcope. A study of the bone-marrow in typhoid fever and others acute infections. Bull. cl. Lab. Pennsylv. Hosp. 1905.
- Lossen und Morawitz. Chemische und histologische Untersuchungen an bestrahlten Leukämikern. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXXIII. 1905.
- *Lubarsch. 1. Zur Lehre der Parenchymzellenembolie. Fortschr. d. Medizin XI. 1893.
- 2. Über Knochenmarksgewebsembolie. Virchows Archiv CLI. 1898.
- 3. Neue Beiträge zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. In Lehre v. d. Geschw. Wiesbaden 1899.
- 4. Arbeiten aus der pathologisch-anatomischen Abteilung Posen 1901.
- *Luce. Über Leukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXVII. 1903.
- Luschka. Die Markzellen in den Diaphysen der Röhrenknochen des Menschen. Würzburger Verhandl. X. 1859.
- *Maas. Über das Wachstum und die Regeneration der Knochen. Archiv f. klin. Chirurgie XX. 1876.
- MacCallum. A case of multiple myeloma. Journ. exp. Med. VI. 1901.
- Macintyre. Case of mollities and fragilitas ossium. Med. chir. Transact. 1850.
- Maggiara. Alcune osservazione sul sangue e sul midollo delle ossa nell'acceleramento sperimentale per sublimato corrosivo. Boll. Soc. med.-chir. Modena II. 1904.
- Magnus-Levy. Über den Bence-Jonesschen Eiweißkörper. XVIII. Kongr. f. innere Medizin 1900.

- Malassez. Sur l'origine et la formation des globules rouges dans la moelle des os. Arch. phys. norm. path. IX. 1882.
- Mallory. Über die Verbreitung der Osteomyelitis variolosa im Knochensystem. Zeitschr. f. Heilkunde XV. 1894.
- Manson and Low. The Leishman-Donovan body. Brit. med. Journ. 1904.
- Maragliano. Beiträge zur Pathologie des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1892.
- Marchand. 1. ¹⁾ Ein Fall von seniler Osteomalazie etc.
²⁾ Ein Fall von allgemeiner, fast über das ganze Skelett verbreiteter Sarkomatose. Berliner klin. Wochenschr. 1886. Sitzungsber.
- 2. Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beitr. IV. 1889.
- * — 3. Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chirurgie XVI. 1901.
- 4. Über die bei der Entzündung in der Peritonealhöhle auftretenden Zellformen. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. I. 1899.
- und Ledingham. Über Infektion mit „Leishmanschen Körperchen“. Zeitschr. f. Hygiene XLVII. 1904.
- Marckwald. Ein Fall von multiplem, intravaskulärem Endotheliom in den gesamten Knochen des Skelettes. Virchows Archiv CXLI. 1895.
- Marino. Sur la non-existence des neutrophiles d'Ehrlich dans le sang de l'homme et du singe. Ann. Inst. Pasteur XVII. 1903.
- Marquis. Das Knochenmark der Amphibien in den verschiedenen Jahreszeiten. Inaug.-Diss. Dorpat 1892.
- *Marwedel. Die morphologischen Veränderungen der Knochenmarkszellen bei der eitrigen Entzündung. Zieglers Beitr. XXII. 1897.
- *Maximow. 1. Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie der Lungenarterien. Virchows Archiv CLI. 1898.
- * — 2. Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. Zieglers Beitr. V. Suppl. 1902.
- Mayzel. Nach Ref. in Hoffmanns Jahresber. V. 1876.
- *Melland. Acute leucocythaemia. Med. Chronicle 1902.
- *Metschnikoff. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris 1892.
- Meyer. Ein Fall von Fremdkörperperitonitis. Zieglers Beitr. XIII. 1893.
- und Heineke. Über Blutbildung in Milz und Leber bei schweren Anämien. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. IX. 1902.
- Michaelis. 1. Ein Fall von riesenzelliger Degeneration der blutbildenden Organe. XIX. Kongr. f. innere Medizin 1901.
- 2. Über einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. Zeitschr. f. klin. Medizin XLV. 1902.
- Micheli. Anemia grave e pseudoleucemica plasmacellulare. Arch. per le sc. med. XXVII. 1904.
- Milchner. Über Emigration von Mastzellen bei myelogener Leukämie. Zeitschr. f. klin. Medizin XXXVII. 1899.
- und Mosse. Zur Frage der Behandlung der Blutkrankheiten mit Röntgenstrahlen. Berliner klin. Wochenschr. 1904.
- Milroy and Maholm. The metabolism of the nucleus. Journ. of Phys. XXV. 1899.
- Morat. Contribution à l'étude de la moelle osseuse. Paris 1873.
- et Soulié. Sur la présence d'éléments du tissu myéloïde dans la rate des insectivores. Bibliogr. anat. 1904. Suppl.

- Mosler. 1. Klinische Symptome und Therapie der medullären Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1876.
- 2. Ein Fall von primärer lymphatischer Leukämie. Virchows Archiv LXXV. 1879.
- und Gast. Über einen Fall von progressiver perniziöser Anämie infolge multipler Osteosarkome. Deutsche med. Wochenschr. 1885.
- Mosse. 1. Ranviers Verdienste um die Hämatologie. Berliner klin.-therap. Wochenschr. 1904.
- 2. Über einen der menschlichen perniziösen Anämie entsprechenden Blut- und Knochenmarksbefund beim Affen. Zentralbl. f. normale u. pathol. Anatomie 1904.
- * — 3. Zur Kenntnis der Pseudoleukämie und der Werlhoffschen Krankheit. Festschr. f. Senator 1904.
- 4. Bemerkungen über Herstellung und Deutung von Knochenmarksschnittpräparaten. Zentralbl. f. allg. Pathologie XVI. 1905.
- *Müller, F. 1. Zur Ätiologie der perniziösen Anämie. Charité-Annalen XIV. 1889.
- 2. Über einige pathologisch-anatomische Befunde bei der Rizinvergiftung. Zieglers Beitr. XXVII. 1900.
- 3. Experimentelle Beiträge zur Eisentherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
- * — 4. Über die Beeinflussung der blutbildenden Funktion des Knochenmarkes durch therapeutische Maßnahmen. Deutsche med. Ztg. 1901.
- * — 5. Beiträge zur Frage nach der Wirkung des Eisens bei experimentell erzeugter Anämie. Virchows Archiv CLXIV. 1901.
- * — H. F. 1. Zur Frage der Blutbildung. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. XCVIII. 1899.
- 2. Zur Leukämiefrage. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Zellen und Zellteilungen des Knochenmarkes. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XLVIII. 1891.
- 3. Über Mitose an eosinophilen Zellen. Archiv f. exper. Pathologie XXIX. 1892.
- * — 4. Über die atypische Blutbildung bei der progressiven perniziösen Anämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LI. 1892.
- * — 5. Die Morphologie des leukämischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukämie. Zentralbl. f. allg. Pathologie V. 1894.
- P. Th. 1. Über die chemischen Veränderungen des Knochenmarkes im Verlaufe von Immunsierungsvorgängen. Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. CXIV. 1905.
- 2. Über chemische Veränderungen des Knochenmarkes nach intraperitonealer Bakterieneinspritzung. Beitr. zur chem. Physiologie VI. 1905.
- und Rieder. Über Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zellen (Ehrlich) im zirkulierenden Blute des Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XLVIII. 1891.
- Muir. 1. Observations on leucocythaemia. Journ. of Path. I. 1893.
- 2. On the changes in bone marrow in pernicious anaemia. Journ. of Path. II. 1894.
- 3. A discussion on the nature and significance of leucocytosis. Brit. med. Journ. 1898.
- 4. On the relation of the bone marrow to leucocytes production and leucocytosis. Journ. of Path. VII. 1901.
- and Drummond. On the structure of the bone marrow in relation to blood formation. Journ. Anat. Phys. 1893.
- Muratet. Contribution à l'étude des rapports numériques des divers éléments figurés du sang etc. Thèse. Bordeaux 1893.
- Naegeli. 1. Wesen des Morbus Barlow. Zentralbl. f. allg. Pathologie VIII. 1897.

- Naegeli. 2. Die Leukozyten beim Typhus abdominalis. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXVII. 1900.
- 3. Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche med. Wochenschr. 1885.
 - 4. Über die Entstehung der basophil gekörnten roten Blutkörperchen. Münchner med. Wochenschr. 1904.
 - 5. Zur Nomenklaturfrage und Nomenklaturreinigung in der Hämatologie. (Die Frage der Anaemia splenica.) Fol. haem. II. 1905.
- Nattan-Larrier. Le tissu myéloïde du foie foetal. Arch. méd. exp. XVI. 1904.
- Naunyn. Fall von Albumosurie. Deutsche med. Wochenschr. 1898.
- *Nauwerck und Moritz. Atypische Leukämie mit Osteosklerose. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXXIV. 1905.
- Neubecker. Bothriocephalusanämie ohne Bothriocephalen. Inaug.-Diss. Königsberg 1898.
- Neumann. 1. Über die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1868.
- 2. Beobachtungen über die Entwicklung roter Blutkörperchen im Knochenmark. Berliner klin. Wochenschr. 1868. Sitzungsber.
 - * — 3. Über die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Archiv f. Heilkunde X. 1869.
 - 4. Über pathologische Veränderungen des Knochenmarkes. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1869.
 - 5. Blutkörperchenhaltige Zellen im Knochenmark. Archiv f. Heilkunde X. 1869.
 - 6. Ein Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarkes. Archiv f. Heilkunde XI. 1870.
 - 7. Ein neuer Fall von Leukämie mit Erkrankung des Knochenmarkes. Archiv f. Heilkunde XIII. 1872.
 - 8. Knochenmark und Blutkörperchen. Archiv f. mikrosk. Anatomie XII. 1876.
 - 9. Über das Verhalten des Knochenmarkes bei progressiver perniziöser Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1877.
 - * — 10. Über myelogene Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1878.
 - 11. Erwiderung auf Bizzozeros Aufsatz „Geschichtliches über das Knochenmark“. Archiv f. Heilkunde XIX. 1878.
 - 12. Farblose Blutkörperchen und Eiterzellen. Berliner klin. Wochenschr. 1878.
 - 13. Über leukämische Knochenaffektionen. Berliner klin. Wochenschr. 1880.
 - 14. Über Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Medizin III. 1881.
 - 15. Das Gesetz der Verbreitung des gelben und roten Markes in den Extremitätenknochen. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1882.
 - * — 16. Über die Entwicklung neugebildeter roter Blutkörperchen im neugebildeten Knochenmark. Virchows Archiv CXIX. 1890.
 - 17. Ein historischer Rückblick. Deutsche med. Wochenschr. 1893.
 - 18. 19. Hämatologische Studien. Virchows Archiv CXLIII, CLXXIV. 1896, 1903.
- Neuber. Zur Klinik der perniziösen Anämie. Wiener klin. Wochenschr. 1899.
- *Noeßke. Eosinophile Zellen und Knochenmark, insbesondere bei chronischen Infektionskrankheiten und Geschwülsten. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie LV. 1900.
- Nonne. Beiträge zur Kenntnis der im Verlaufe der perniziösen Anämie beobachteten spinalen Erkrankungen. Archiv f. Psychiatrie XXV. 1893.
- Nothnagel. Über eine eigentümliche perniziöse Knochenkrankung. Festschr. f. Virchow (Int. B.) 1891.
- Obrastzow. 1. Zur Morphologie der Blutbildung im Knochenmark der Säugetiere. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1880.

- *Obrastzow. 2. Zur Morphologie der Blutbildung im Knochenmark. Virchows Archiv LXXXIV. 1881.
- Ollier. 1. De la moelle des os et de sa rôle dans l'ossification. Journ. de la phys. 1863.
— 2. Traité expérimentale et pratique de la régénération des os etc. 1867.
- *Opie. The occurrence of cells with eosinophile granulation and their relation to nutrition. Amer. Journ. med. sc. CXXVII. 1904.
- Oriani Zen. Delle modificazione che avvengono nella costituzione del midollo delle ossa lunghe in alcuni stati morbidi. Gazz. d' Osped. 1900.
- *Ortner. Beitrag zur Leukämie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilkunde XXXII. 1891.
- Osler. 1. Beschaffenheit von Milz und Knochenmark bei perniziöser Anämie. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877.
— 2. Über die Entwicklung von Blutkörperchen im Knochenmark bei perniziöser Anämie. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1878.
— 3. On splenic anaemia. Amer. Journ. med. sc. 1900, 1902.
— und Gardner. Über die Beschaffenheit des Blutes und Knochenmarkes in der progressiven perniziösen Anämie. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877.
- Palladino. Zur Histologie des Knochenmarkes. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1869.
- Paltauf. Lymphosarkom (Lymphosarkomatose, Pseudoleukämie, Myelom, Chlorom). Ergebn. von Lubarsch-Ostertag III. 1896.
- Pappenheim. 1. Über die Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Virchows Archiv CXLV. 1896.
— 2. Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarkes einiger Säugetiere. Virchows Archiv CLVII. 1899.
— 3. Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander. Virchows Archiv CLIX/LX. 1900.
— 4. Über Lymphämie ohne Lymphdrüsenanschwellung. Zeitschr. f. klin. Medizin XXXIX. 1900.
* — 5. Wie verhalten sich die Unnaschen Plasmazellen zu Lymphozyten? Virchows Archiv CLXV/CLXVI. 1901.
— 6. Zur Verständigung. Virchows Archiv CLXIV. 1901.
— 7. Beobachtung über das Verhalten des Knochenmarkes beim Winterschlaf in besonderem Hinblick auf die Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Medizin XLIII. 1901.
— 8. Neuere Streitfragen aus dem Gebiete der Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Medizin XLVII. 1902.
* — 9. Über Pseudoleukämie und verschiedene verwandte Krankheitsformen. Archiv f. klin. Chirurgie LXXI. 1903.
* — 10. Betrachtungen über Leukämie. Zeitschr. f. klin. Medizin LII. 1904.
— 11. Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena 1905.
— 12. Erwiderung auf die „kritischen Bemerkungen“ von Türk. Fol. haem. II. 1905.
- Pardi. 1. Eritrociti nucleati etc. Arch. ital. Anat. Embr. IV. 1904.
— 2. Des éléments du tissu myéloïde dans la rate des mammifères. C. r. Acc. med. Pisa 1905.
- Parodi. 1. Sugli elementi costitutivi del midollo delle ossa in alcuni processi flogistici. Arch. p. l. sc. med. XXIII. 1904.
— 2. Le fistola del dutto toracico in rapporto alla morfologia del sangue [cane]. Giorn. Acc. med. Torino 1905.

- Parodi. 3. Della fistola del dutto toracico in rapporto alla morfologia del sangue. Arch. p. l. sc. med. XXIX. 1906.
- *Pawlowsky. Zur Frage der Infektion und der Immunität. Zeitschr. f. Hygiene XXXIII. 1900.
- Pelagatti. (Veränderungen des Knochenmarkes in einem Falle von Pemphigus.) Ref. in Fol. haem. II. 1905.
- Pepper. Progressiv pernicious anaemia or anaematosi. Amer. Journ. med. sc. 1875.
- Périer. Contribution à l'étude de lymphadénie des os. Thèse. Paris 1884.
- Pertik. Über multiple Myelome. Pester med.-chir. Presse 1888.
- Pfannkuch. Beiträge zur Lehre von der akuten Leukämie. Münchner med. Wochenschr. 1904.
- Pianese. Di alcuni effetti immediate e lontani della splenectomia nella cavia. Sperim. V. 1903.
- Pilliet. Pigmentation de la moelle osseuse chez les reptiles. Bull. soc. Anat. Paris LXVII. 1892.
- Pineles. Über akute Leukämie. Wiener klin. Rundschau 1899.
- *Pinkus. 1. Über die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukämie und Pseudo-leukämie. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis L. 1899.
- * — 2. Lymphatische Leukämie. Nothnagels Spez. Pathologie u. Therapie VIII. 1901.
- Pisenti. Sulla rigenerazione di alcuni elementi del midollo delle ossa. Gaz. d'Osped. 1886.
- Pollak. Beiträge zur Metaplasiefrage. Arbeiten aus d. pathol. Inst. von Lubarsch 1901.
- Ponfick. 1. Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Virchows Archiv XLVIII. 1869.
- 2. Über die symptomatischen Erkrankungen des Knochenmarkes bei inneren Krankheiten. Virchows Archiv LX. 1874.
- 3. Weitere Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Virchows Archiv LXVII. 1876.
- Porcile. Trapianti di midollo osseo. Lo Sperim. LX. 1906.
- Pugliese. Über die physiologische Rolle der Riesenzellen. Fortschr. d. Medizin XV. 1897.
- Quincke. Zur Pathologie des Abdominaltyphus. (Quincke und Stühlen) Berliner klin. Wochenschr. 1894.
- Ranvier. 1. Traité technique de l'histologie. 1875.
- 2. Note sur un cas de tumeur lymphatique des os. Journ. Anat. Phys. IV. 1867.
- Rebustello. 1. Influence de l'augmentation de la masse sanguine sur le pouvoir hémato-poétique de la moelle osseuse. Arch. de Biol. XXII. 1894.
- 2. Sull'attività funzionale del midollo delle ossa. XI. Congr. med. internat. 1894.
- Recklinghausen. 1. Ref. über Hoffmann und Recklinghausen. Cannstatt. Jahresber. 1867.
- * — 2. Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoporotische Karzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. Festschr. f. Virchow 1891.
- Reckzeh. 1. Das Verhalten des Blutes bei Masern und Scharlach im Kindesalter. Zeitschr. f. klin. Medizin XLV. 1902.
- 2. Über perniziöse Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1902.
- 3. Experimentelle und klinische Beiträge zur Leukämiefrage. Zeitschr. f. klin. Medizin L. 1903.
- 4. Über die Löwitschen Körperchen in den Lymphozyten und bei der Myelämie. Berliner klin. Wochenschr. 1903.
- 5. Über die durch das Alter der Organismen bedingten Verschiedenheiten der experimentell erzeugten Blutgiftanämien. Zeitschr. f. klin. Medizin LIV. 1904.

- Reed. A case of acute lymphatic leukaemia without enlargement of the lymph gland.
Amer. Journ. med. sc. 1902.
- Reinbach. Über das Verhalten der Leukozyten bei malignen Tumoren. Archiv f. klin. Chirurgie XLVI. 1893.
- Reitter. Ein Beitrag zum Vorkommen der „punktierten Erythrozyten“. Wiener klin. Wochenschr. 1902.
- Renaut. Note sur la moelle osseuse et le dispositif anatomique en rapport avec ses propriétés ostéogènes. Gaz. méd. Paris 1886.
- Reyher. Beiträge zur Ätiologie und Heilbarkeit der perniziösen Anämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XXXIX. 1886.
- Ribadeau-Dumas. 1. Les organes hématopoiétiques dans l'intoxication saturnine expérimentale. Arch. gén. méd. 1903.
— 2. Action de l'eau distillée sur les organes hématopoiétiques du lapin. Compt. rend. Soc. Biol. LV. 1903.
- Ribbert. 1. Die Schicksale der Osteomyelitiskokken im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1884.
— 2. Beiträge zur Entzündung. Virchows Archiv CL. 1897.
— 3. Über das Myelom. Zentralbl. f. allg. Pathologie XV. 1904.
- Rieß. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Knochenmarkes bei perniziöser Anämie. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1881.
- Rindfleisch. 1. Über Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikrosk. Anatomie XVII. 1880.
— 2. Über einen Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniziösen Anämie. Virchows Archiv CXXI. 1890.
— 3. Scirrhus ventriculi diffusus. Verhandl. d. med.-phys. Gesellsch. Würzburg XXXVII. 1904.
- Rist, Ribadeau-Dumas. Rôle de la rate dans l'immunisation contre le taurocholate de soude. Compt. rend. Soc. Biol. LVI. 1904.
- Robin. 1. Sur l'existence de deux espèces nouveaux d'éléments anatomiques, qui se trouvent dans le canal médullaire des os. Gaz. méd. Paris 1849.
— 2. Note sur les éléments anatomiques appelés myéloplaxes. Journ. Anat. Phys. I. 1864.
— 3. Sur le tissu médullaire des os. Compt. rend. et Mém. Soc. Biol. 1864.
— 4. Observations comparatives sur la moelle des os. Journ. Anat. Phys. X. 1874.
- Roger et Josué. 1. Recherches expérimentales sur les modifications de la moelle osseuse dans les suppurations. Compt. rend. Soc. Biol. XLVIII. 1896.
— — 2. Des modifications de la moelle osseuse dans l'infection charbonneuse. Compt. rend. Soc. Biol. LI. 1897.
— — 3. Des modifications de la moelle osseuse produites par le staphylocoque et ses toxins. Bull. Soc. anat. 1897.
— — 4. Presse méd. 1897.
— — 5. Action du toxine et de l'antitoxine diphtérique sur la moelle des os. Compt. rend. Soc. Biol. LI. 1897.
— — 6. Influence des injections sous-cutanées des sérums normaux et thérapeutiques sur la moelle osseuse. Compt. rend. Soc. Biol. LI. 1897.
— — 7. Des modifications de la moelle osseuse humaine dans la infection staphylococcique. Compt. rend. Soc. Biol. 1897.
— — 8. Des modifications histologiques et chimiques de de la moelle osseuse aux différents âges et dans l'infection staphylococcique. Compt. rend. Soc. Biol. LI. 1899.

- Roger et Josué. 9. Étude histologique et chimique de la moelle osseuse du cobaye. *Compt. rend. Soc. Biol.* LI. 1899.
- — 10. Histologie normale de la moelle osseuse du cobaye. *Ebenda.*
- — 11. La moelle osseuse à l'état normal et dans les infections. Suite des monogr. XXI. 1899.
- — 12. Des modifications histologiques de la moelle osseuse dans l'inanition. *Compt. rend. Soc. Biol.* LII. 1900.
- — 13. Des modifications chimiques de la moelle osseuse dans l'inanition. *Ebenda.*
- Roger, Josué et Weil. La moelle osseuse dans la variole. *Arch. méd. exp.* XII. 1900.
- Roietzky. Contribution à l'étude de la fonction hématopoiétique de la moelle osseuse. *Arch. sc. biol. St. Pétersbourg* V. 1897.
- Rosenbach. Beiträge zur Kenntnis der Osteomyelitis. *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie* X. 1878.
- Rosenfeld. Zur Kasuistik der lymphatischen Leukämie. *Zeitschr. f. klin. Medizin* XLII. 1900.
- *Rosenquist. Über den Eiweißstoffwechsel bei der perniziösen Anämie, mit spezieller Berücksichtigung der Bothriocephalusanämie. *Zeitschr. f. klin. Medizin* XLIX. 1903.
- *Rosin. Über einen eigenartigen Eiweißkörper im Harn und seine diagnostische Bedeutung. *Berliner klin. Wochenschr.* 1897.
- Rubinstein. Über die Veränderungen des Knochenmarkes bei Leukozytose. *Zeitschr. f. klin. Medizin* XLII. 1901.
- Runeberg. 1. Ein Fall von medullärer Pseudoleukämie. *Deutsches Archiv f. klin. Medizin* XXXIII. 1883.
- 2. Bothriocephalus latus und perniziöse Anämie. *Deutsches Archiv f. klin. Medizin* XLI. 1887.
- Russel. The pathology of pernicious anaemia. *Brit. med. Journ.* 1889.
- Rustizky. 1. Multiple Myelome. *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie* III. 1873.
- 2. Untersuchungen über Knochenresorption und Riesenzellen. *Virchows Archiv* LIX. 1874.
- 3. Untersuchungen über Knochenmark. *Zentralbl. f. d. med. Wissensch.* 1872.
- *Sabrazés. Hématologie clinique. Leucocytose, leucémie et adénie. *V. Congr. franç. de méd.* 1900.
- 2. Sur la leucémie myéloïde à marche rapide. *Gaz. hébd. sc. méd. Bordeaux* 1904.
- Sacconaghi. Leucocitosi, organi leucopoetici, immunità. *Morgagni.* 1905.
- Saltykow. Beitrag zur Kenntnis des Myeloms. *Virchows Archiv* CLXXIII. 1903.
- Salvioli. Osservazioni del anatomia patologica: sul midollo delle ossa nei gravi anemie etc. *Riv. clin. Bologna* 1878.
- Sandford and Dolley. A clinical and pathological report of a case of splenic anaemia. *Amer. Journ. med. sc.* CXXIX. 1905.
- Sanfelice. 1. Genesi dei corpuscoli rossi nel midollo delle ossa dei Vertebrati. *Boll. soc. nat. Napoli* 1889 u. fr. *Arch. ital. Biol.* XIII. 1890.
- 2. Contributo allo studio della fisiopatologia del midollo delle ossa. *Boll. Soc. nat. Napoli* IV. 1900.
- Saxer. Über die Entwicklung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der roten und weißen Blutkörperchen. *Anatom. Hefte* VI. 1896.

- Scarpatetti. Die eosinophilen Zellen des Kaninchenknochenmarkes. Archiv f. mikrosk. Anatomie XXXVIII. 1891.
- Schapiro. Heilung der perniziösen Anämie durch Abtreibung von *Bothriocephalus latus*. Zeitschr. f. klin. Medizin XIII. 1888.
- *Schaumann. 1. Zur Kenntnis der sogenannten *Bothriocephalus*-Anämie. Berlin 1894.
- 2. Die perniziöse Anämie im Lichte der modernen Gifthythese. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge CCLXXXVII. 1900.
- * — und Rosenquist. Über die Natur der Blutveränderungen im Höhenklima. Zeitschr. f. klin. Medizin 1898.
- *Scheby-Buch. Zur Kasuistik und Literatur der essentiellen Anämie mit tödlichem Ausgange. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XVII. 1876.
- *Scheele und Herxheimer. Über einen bemerkenswerten Fall von multiplem Myelom (sogenannter Kahlerscher Krankheit). Zeitschr. f. klin. Medizin LIV. 1904.
- Schepelern. Ref. in Virchows Jahresber. VIII. 1874.
- *Schindler. Untersuchungen über das Auftreten der Myelozyten im Blute. Zeitschr. f. klin. Medizin LIV. 1904.
- *Schirmer. Die bisherigen Ergebnisse der Röntgenbehandlung bei Leukämie und Pseudoleukämie. Zentralbl. f. Medizin u. Chirurgie VIII. 1905.
- Schleip und Hildebrandt. Beiträge zur Behandlung der myeloiden Leukämie mit Röntgenstrahlen. Münchner med. Wochenschr. 1905.
- *Schmauch. Über endoglobuläre Körperchen in den Erythrozyten der Katze. Virchows Archiv LVI. 1899.
- *Schmidt, M. B. Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Knochen. Ergebn. von Lubarsch-Ostertag VII. 1902.
- P. Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Blutes. Jena 1897.
- Schmorl. 1. Knochenveränderungen bei *Morbus Barlow*. Festschr. zur 50jähr. Feier des Stadtkrankenhauses Dresden 1899.
- 2. Pathologische Anatomie der *Barlowschen* Krankheit. Zieglers Beitr. XXX. 1901.
- 3. Leukämie mit Ausgang in Osteosklerose. Münchner med. Wochenschr. 1904.
- Schmuziger. Beiträge zur Kenntnis der Leukämie. Archiv d. Heilkunde XVII. 1876.
- *Schoedel und Nauwerck. Untersuchungen über die *Möller-Barlowsche* Krankheit. Jena 1900.
- *Schridde. 1. Beiträge zur Lehre von den Zellkörnclungen. Anat. Hefte XXVIII. 1905.
- 2. Über extravaskuläre Blutbildung. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. IX. 1905.
- 3. Die Darstellung der Leukozytenkörnclungen im Gewebe. Zentralbl. f. allg. Pathologie XVI. 1905.
- 4. Studien über die farblosen Zellen des menschlichen Blutes. Münchner med. Wochenschr. 1906.
- Schultheß. Über Pseudoleukämie. Inaug.-Diss. Zürich 1892.
- *Schulz. Klinisch-anatomische Betrachtungen über das desmoide Karzinom. Archiv d. Heilkunde XV. 1874.
- *Schur und Löwy. Über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und seine Beziehungen zur Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Medizin XL. 1900.
- Schwarz. 1. Zur Zytodiagnose der Zellen des Knochenmarkes. Wiener klin. Wochenschrift 1901.

- Schwarz. 2. Ein Fall von Leukämie mit Riesenzellenembolie und allgemeiner Osteosklerose. Zeitschr. f. Heilkunde XXII. 1901.
- 3. Ein Fall von Myelämie mit Diabetes mellitus und Miliartuberkulose. Wiener med. Wochenschr. 1905.
- Schwarze. Über eosinophile Zellen. Inaug.-Diss. Berlin 1880.
- Scott and Telling. A case of infantile splenic anaemia. Lancet 1905.
- Seegelken. Über multiple Myelome. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LVIII. 1897.
- Senator. 1. Asthenische Lähmung, Albumosurie und multiple Myelome. Berliner klin. Wochenschr. 1899.
- 2. (Diskussion zu Heubner: Über die Barlowsche Krankheit.) Berliner klin. Wochenschr. 1903.
- 3. Über lymphadenoide und aplastische Veränderungen des Knochenmarkes. Zeitschr. f. klin. Medizin LIV. 1904.
- Siebel. Über die Schicksale von Fremdkörpern in der Blutbahn. Virchows Archiv CIV. 1886.
- Sorge. Über einen Fall von Bence-Jonesschem Körper bei Erkrankung des Rumpfskelettes. Inaug.-Diss. Jena 1900.
- Sorochowitsch. Über einen Fall von tödlicher Kinderanämie mit Erythropoese und myeloider Umwandlung der Milz und Lymphdrüsen. Inaug.-Diss. Zürich 1904.
- Soudakewitch. Recherches sur la fièvre récurrente. Annales de l'Inst. Pasteur V. 1891.
- Spiegelberg. Beiträge zur Kenntnis der multipel auftretenden Knochensarkome. Inaug.-Diss. Freiburg 1894.
- Sternberg, C. 1. Universelle Primärerkrankungen des lymphatischen Apparates. Zentralbl. aus d. Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie II. 1899.
- 2. Ein Fall von multiplem Endotheliom („Krukenbergschem Tumor“) des Knochenmarkes. Zentralbl. f. allg. Pathologie XII. 1901.
- 3. Über eine sogenannte atypische Leukämie. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. VIII. 1904.
- 4. Zur Kenntnis des Myeloms. Zeitschr. f. Heilkunde XXV. 1904.
- * — 5. Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates etc. Ergebn. von Lubarsch-Ostertag IX. 1905.
- 6. Eine Schnittfärbung nach der Romanowskischen Methode. Zentralbl. f. allg. Pathologie XVI. 1905.
- 7. Zur Kenntnis des Chloroms (Chloromyelosarkoms). Zieglers Beitr. XXXVII. 1905.
- 8. Beiträge zur Histologie der Milz bei akuten Krankheiten. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch. IX. 1905.
- * — 9. Über das Vorkommen von einkernigen, neutrophil granulierten Leukozyten in der Milz. Zentralbl. f. allg. Pathologie XVI. 1905.
- * — 10. Pathologie und Primärerkrankungen des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates etc. Wiesbaden 1905.
- M. Vegetationsstörungen und Systemerkrankungen der Knochen. Nothnagels Spez. Pathologie u. Therapie VII. 1899.
- Sticker. Versuch einer Charakteristik der Knochenmarksveränderungen bei akuten fieberhaften Allgemeinerkrankungen. Archiv f. wissenschaft. Tierheilkunde XIII. 1887.
- Stockman and Charteris. The action of Lead, Mercury, Phosphorus, Iron and Quinine on the bone marrow. Journ. of Path. IX. 1904.

- Stockman and Greig. The action of arsen on the bone marrow and blood. Journ. of Phys. XXIII. 1898.
- *Strauß. Sarkomatose und lymphatische Leukämie. Charité-Annalen XXIII. 1898.
- und Rohnstein. Die Blutzusammensetzung bei verschiedenen Anämien. Berlin 1901.
- v. d. Stricht. 1. Recherches sur la structure et la division des cellules géantes. Verhandl. d. X. internat. med. Kongresses 1890.
- * — 2. Le développement du sang dans le foie embryonnaire. Arch. de Biol. XI. 1891.
- 3. Caryomitose et division directe des cellules à noyau bourgeonnant à l'état physiologique. Anat. Anzeiger VI. Ergänz. 1891.
- * — 4. Nouvelles recherches sur la genèse des globules rouges et des globules blancs du sang. Arch. de Biol. XII. 1892.
- 5. Nature et division mitotique des globules blancs des mammifères. Verhandl. d. anat. Gesellsch. VIII. 1893.
- 6. Étude anatomo-pathologique de la moelle osseuse dans l'anémie progressive. Bull. Acc. méd. Belgique 1895.
- Ströbe. Über Kernteilung und Riesenzellenbildung in Geschwülsten und im Knochenmark. Zieglers Beitr. VII. 1890.
- Struck. Vorläufige Mitteilung über die Ergebnisse einer Reihe von Untersuchungen, welche im kaiserl. Gesundheitsamte in bezug auf den die akute Osteomyelitis erzeugenden Mikroorganismus angestellt worden sind. Deutsche med. Wochenschr. 1883.
- Strümpel. Ein Fall von Anaemia splenica. Archiv d. Heilkunde XVII. 1876.
- Stühlen. Über den Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zuständen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LIV. 1894.
- Sudhoff. Über das primäre multiple Karzinom des Knochensystems. Inaug.-Diss. Erlangen 1875.
- Süßmann. Über einen Fall von multipler Myelombildung, verbunden mit hochgradiger Albumosurie. Inaug.-Diss. Leipzig 1897.
- *Sulli. Il siero mielotossico. Rif. med. 1902.
- Sybel. Kasuistischer Beitrag zur Syphilis der Extremitäten. Zieglers Beitr. XXVIII. 1901.
- Tallquist. Über experimentelle Blutgiftanämien. Berlin 1900.
- Tarassévitch. Sur les cytases. Ann. Inst. Pasteur XVI. 1902.
- Taylor. Studies on leukaemia. Cont. Wm. Pepper. Lab. Philadelphia 1900.
- Theodor. Ein Fall von progressiver perniziöser Anämie im Kindesalter. Archiv f. Kinderheilkunde XXVIII. 1899.
- Tornier. Das Knochenmark. Inaug.-Diss. Breslau 1890.
- Trambusti. Ricerche citologiche sul midollo delle ossa nei difterite. Firenze 1896.
- Troje. Über Leukämie und Pseudoleukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1892.
- Türk. 1. Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien 1898.
- * — 2. Pseudoleukämie und Sarkomatose. Wiener klin. Wochenschr. 1899.
- 3. Ein Fall von akuter myeloider Leukämie mit Grünfärbung des Knochenmarkes. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- 4. Ein System der Lymphomatosen. Wiener klin. Wochenschr. 1903.
- * — 5. Vorlesungen über klinische Hämatologie. Wien 1904.
- 6. Kritische Bemerkungen über Blutzellenbildung und -benennung. Fol. haem. II. 1905.

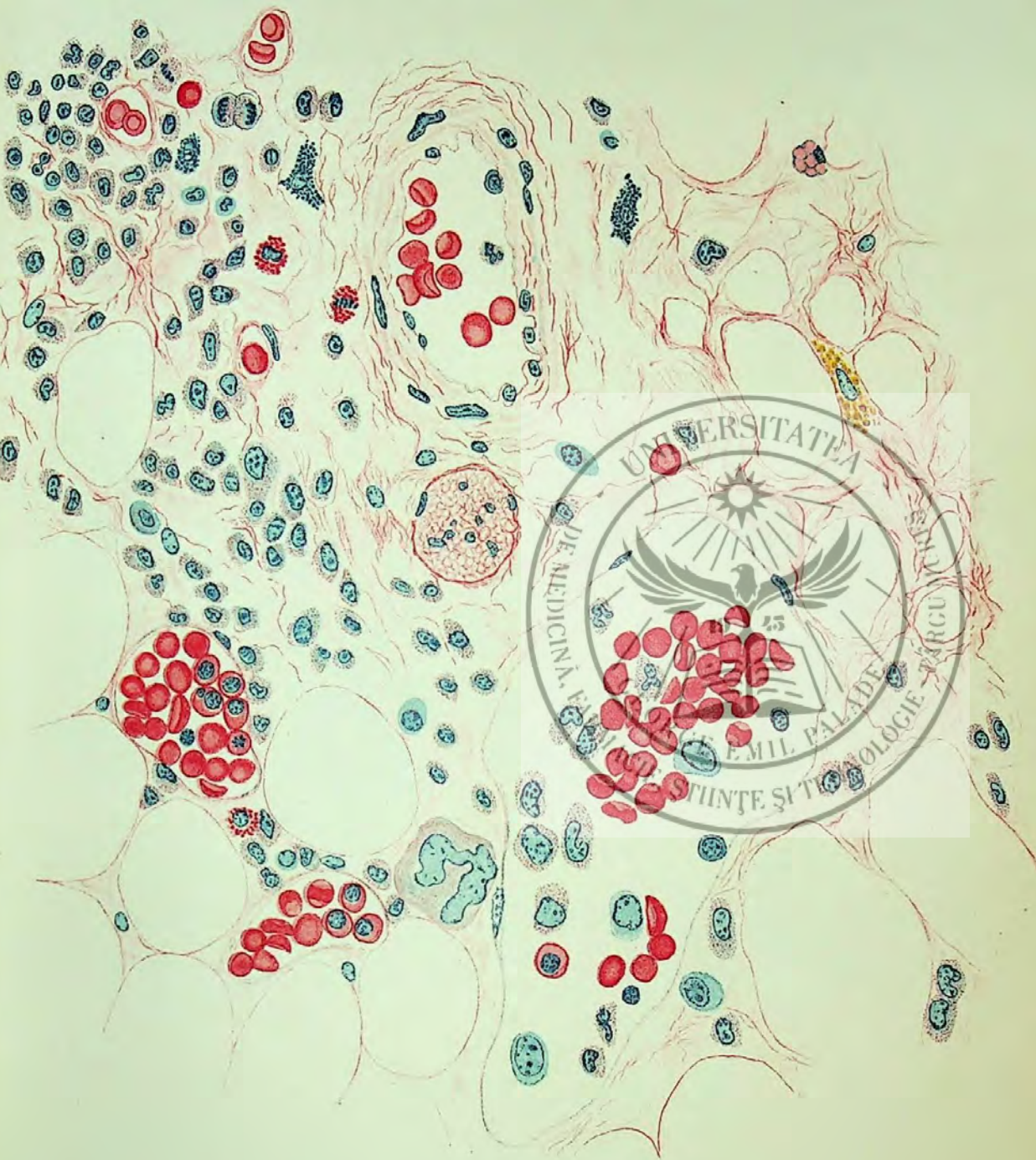
- Unna. Über Plasmazellen. Antikritisches und Methodologisches. Monatshefte f. prakt. Dermatologie XX. 1895.
- Uthemann. Zur Lehre von der Leukämie. Inaug.-Diss. Berlin 1887.
- Vagedes. Zwei seltenere Fälle von Septichämie. Charité-Annalen XXI. 1896.
- Vaquez et Aubertin. L'anémie pernicieuse, d'après les conceptions actuelles. Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris 1904.
- Variot et Rémy. Sur les nerfs de la moelle des os. Journ. Anat. Phys. XVI. 1880.
- Varoldo. Die blutbildenden Organe während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Zentralbl. f. Gynäkologie 1905.
- Vignard et Gallaverdin. Du myélome multiple des os avec albumosurie. Rev. de Chir. XXVII. 1903.
- Villinger. Über einen Fall von akuter Leukämie. Inaug.-Diss. Tübingen 1900.
- *Virchow. 1. Das normale Knochenwachstum und die rachitische Störung desselben. Virchows Archiv V. 1853.
— 2. Die Cellularpathologie. I. Aufl. 1858.
- Waldeyer. 1. Über den Ossifikationsprozeß. Archiv f. mikrosk. Anatomie I. 1865.
— 2. Diffuse Hyperplasie des Knochenmarkes; Leukämie. Virchows Archiv LII. 1871.
- *Waldstein. Ein Fall von progressiver Anämie und darauf folgender Leukozythämie mit Knochenmarkserkrankung und einem sogenannten Chlorom. Virchows Archiv XCI. 1883.
- Walz. 1. Über die Beziehungen der lymphatischen Leukämie („Lymphozytenleukämie“) zum Knochenmark und zum retikulären Gewebe. Arb. P. Inst. Tübingen II. 1894/99.
— 2. Über die modernen Fortschritte der pathologischen Histologie des Blutes. Med. Korrespondenzbl. 1899.
* — 3. Leukämie. Zentralbl. f. allg. Pathologie XII. 1901.
- Warthin. The pathology of pernicious anaemia etc. Amer. Journ. med. sc. 1902.
- Wassermann. Pneumokokkenschützstoffe. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
- Weber. 1. General lymphadenomatosis of bones, one form of „multiple Myeloma“. Journ. of Path. V. 1898.
— 2. Ein Fall von akuter Leukämie etc. Virchows Archiv CLXXIV. 1903.
— 3. A case of multiple myeloma (Myelomatosis) with Bence Jones proteidin in the urine. Med. chir. Transact. LXXXVI. 1903.
— 4. Multiple myeloma (Myelomatosis) etc. Journ. Path. Bact. IX. 1903.
— 5. A case of leukaemia with great hyperplasias. Lancet u. Brit. med. Journ. 1904.
— and Watson. Chronic polycythaemia with enlarged spleen, probably a disease of the bone marrow. Brit. med. Journ. 1904.
- Wegner. Myeloplaxen und Knochenresorption. Virchows Archiv LVI. 1872.
- Weidenreich. Über die Entstehung der weißen Blutkörperchen im postfetalen Leben. Anat. Anzeiger XXVII. Ergänz. 1905.
- Weil et Clerc. De la splénomégalie chronique avec anémie et myélémie. Arch. gén. méd. LXXIX. 1902.
- Weinberger. Über lymphoides und myeloides Chlorom etc. Zeitschr. f. Heilkunde. (Im Druck.)
- *Weiß. Über einen Fall von Myelom des Darmbeines mit Metastasenbildung. Inaug.-Diss. München 1905.
- Werigo und Jegunow. Das Knochenmark als Bildungsstätte der weißen Blutkörperchen. Pfügers Archiv LXXXIV. 1901.

- Werner. Über Teilungsvorgänge in den Riesenzellen des Kaninchenknochenmarkes. Virchows Archiv CVI. 1886.
- Wernicki. Supplément à l'étude de l'hématologie. Lemberg 1895.
- Wieland. 1. Primäre multiple Sarkome der Knochen. Inaug.-Diss. Basel 1893.
- * — 2. Studien über das primär multipel auftretende Lymphosarkom der Knochen. Virchows Archiv CLXVI. 1901.
- *Willebrand. Zur Kenntnis der Blutveränderungen bei Aderlässen. Helsingfors 1899.
- *Wiltschur. Zur Pathogenese der progressiven perniziösen Anämie. Deutsche med. Wochenschr. 1893.
- Winhold. Über das Vorkommen von Megaloblasten im Knochenmark. Inaug.-Diss. Leipzig 1901.
- Winkler. 1. Über primäre Knochengeschwülste. Allg. med. Zentralztg. LXVIII. 1899.
- 2. Das Myelom in anatomischer und klinischer Beziehung. Virchows Archiv CLXI. 1900.
- Winogradow. Über die Veränderungen des Blutes, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes nach der Milzexstirpation. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1882.
- *Wolff. 1. Über die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und bei der Leukämie. Zeitschr. f. klin. Medizin XLV. 1902.
- 2. Hämatologischer Befund bei einem Falle von schwerer Bleianämie, zugleich ein Beitrag zur Hämatopoese. Berliner klin. Wochenschr. 1902.
- 3. Über eine Methode zur Untersuchung des lebenden Knochenmarkes von Tieren und über das Bewegungsvermögen der Myelozyten. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- 4. Ein Versuch zur Lösung des Glykogenproblems. Zeitschr. f. klin. Medizin LI. 1903.
- 5. Zur Genese der Mastzellen. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
- 6. (Diskussion zu Senator: Über die lymphadenoide und aplastische Umwandlung des Knochenmarkes.) Deutsche med. Wochenschr. 1904.
- 7. Über aplastische lymphatische Leukämie und über Stillstand (Remission) bei Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1904.
- 8. Über atypische lymphatische Leukämien. Berliner klin.-ther. Wochenschr. 1904.
- 9. Theoretisches über die Behandlung der Leukämien und Anämien mit lytischen Methoden etc. Berliner klin.-ther. Wochenschr. 1904.
- Wolownik. Über das Verhalten der Knochenmarkszellen bei verschiedenen Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Medizin LVI. 1905.
- Wright. A case of multiple myeloma. John Hopkins Hosp. Rep. IX u. Journ. Boston Soc. med. sc. IV. 1900.
- Zahn. Über das multiple Myelom etc. Zeitschr. f. Chirurgie XXII. 1885.
- Zappert. Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blut. Zeitschrift f. klin. Medizin XXIII. 1893.
- *Zenker. Über die Charcotschen Kristalle im Blute und in Geweben Leukämischer und in den Sputa. Deutsches Archiv f. klin. Medizin XVIII. 1876.
- Zenoni. 1. Über die Entstehung der verschiedenen Leukozytenformen des Blutes. Zieglers Beitr. XVI. 1894.
- 2. Über das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im zirkulierenden Blute. Virchows Archiv CXXXIX. 1895.
- * — 3. Delle alterazione degenerative degli eritroblasti nell'anemia perniciosa. Policlinico V. 1898.

- *Ziegler. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie. X. Aufl. 1902.
- Zinkeisen. Zwei Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin LXXV. 1902.
- Zinn. Tödliche Anämie durch Bothriocephalus latus. Deutsche med. Wochenschr. 1903.
- Zuelzer. Über experimentelle Bence-Jonessche Albumosurie. Berliner klin. Wochenschr. 1900.
- Zypkin. 1. Ein Beitrag zur Lehre von der Anaemia splenica. Berliner klin. Wochenschrift 1903.
- 2. Ein Fall von Anaemia splenica mit Übergang in Lymphozytenleukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1903.



1.



2.



3.



1. Normalmark (Kombinationsbild), 2. Myeloleukämisches Mark, 3. Myelosarkomatöses Mark.