XI.

Aus der Medizinischen Klinik in Göttingen.

Die Bedeutung der Milz als hämatopoetisches Organ. Zugleich ein Beitrag zum normalen Blutbild des Kaninchens.

Von

Privatdozent Dr. F. Port,

Oberarzt der Klinik.

Die Milz ist kein Organ, das für die Erhaltung des Lebens unbedingt notwendig wäre. Dies geht aus den Erfahrungen hervor, die man an splenektomierten Menschen und Tieren gesammelt hat, sowie aus der Beobachtung, daß Menschen mit angeborenem Mangel der Milz ein hohes Alter erreichten. Anscheinend können die Funktionen der Milz, über die wir allerdings noch wenig sichere Kenntnisse besitzen, vollkommen von anderen Organen übernommen werden. Inwieweit dies auch unter pathologischen Verhältnissen zutrifft und welche Korrelationen zwischen der Milz und den übrigen Organen bestehen, ist noch keineswegs vollkommen geklärt. Am meisten studiert ist die Bedeutung der Milz als hämatopoetisches Organ und ihre Beziehungen zu den übrigen blutbereitenden Organen. Aber auch in diesem Punkt barren noch manche Fragen der endgültigen Lösung.

Zu gewissen Zeiten des Embryonallebens beteiligt sich die Milz, wie namentlich Schridde und Nägeli sowie Dantschakoff durch ihre embryologischen Untersuchungen an Menschen bzw. Vögeln gezeigt haben, in hervorragendem Maß an der Blutbildung; im fünften und sechsten Embryonalmonat besitzt sie reichlich myeloisches Gewebe, das mit der stärkeren Entwicklung des Knochenmarkes in den späteren Monaten allmählich verschwindet. Bei syphilitischen Früchten und bei der angeborenen Wassersucht persistiert diese Hämatopoëse in der Milz. Im postembryonalen Leben tritt bei verschiedenen

Krankheiten eine mehr oder weniger lebhafte Hämatopoëse in der Milz auf. So finden sich, worauf namentlich Meyer und Heinecke sowie Butterfield hingewiesen haben, bei der perniziösen Anämie Blutbildungsherde in der Milz, die als ein Rückschlag zum embryonalen Typus der Blutbildung und vielfach als eine kompensatorische Erscheinung des Organismus aufgefaßt werden. Auch bei anderen schweren Anämien, sowohl Blutungs- wie Giftanämien, ist eine myeloide Umwandlung der Milz beobachtet und zum Teil auch experimentell erzeugt worden. Bei der myeloischen Leukämie gehört die myeloide Metaplasie der Milz zu den charakteristischen pathologisch-anatomischen Veränderungen dieser Erkrankung. Aber auch bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten (Typhus, Diphtherie, Scharlach, Variola, Pest, Malaria) sind Blutbildungsherde in der Milz nachgewiesen worden. Dieses Persistieren oder herdweise Wiederauftreten myeloischen Gewebes in der Milz beschränkt sich auf die Pulpa, während die Malpighischen Körperchen einer myeloiden Umwandlung nicht fähig sind; sie werden von der myeloisch gewucherten Pulpa verdrängt, so daß in hochgradigen Fällen nur noch Reste derselben zu sehen sind. Allerdings hat jüngst Roman einen Fall von myeloischem Chlorom veröffentlicht, bei welchem sich eine echte myeloische Umwandlung des Keimzentrums in den Follikeln vorfand. Es ist dies aber meines Wissens eine bisher einzig dastehende Beobachtung. Umgekehrt kommt es bei Wucherungen des lymphatischen Gewebes zu einem Schwinden des eigentlichen Pulpagewebes: Die Follikel vergrößern sich und konfluieren allmählich, so daß ein gleichmäßiges lymphatisches Gewebe entsteht; Blutbildungsherde treten in diesem Falle nicht auf. Nach Helly handelt es sich bei den Zellen des lymphatisch-leukämischen Milztumors nicht um typische Lymphocyten, sondern um atypische Elemente. Dieses verschiedene Verhalten von Pulpa und Follikel hinsichtlich der myeloiden Metaplasie hat zu einer strengen Trennung dieser beiden Gewebselemente geführt. Nach Schridde ist die Milzpulpa ein dem Knochenmarksgewebe nahestehendes Organ, während die Malpighischen Körperchen dem lymphatischen Gewebe zuzurechnen sind. Dagegen halten Ziegler, Helly, Nägeli, vor allem aber die Unitarier (Weidenreich, Maximow), die Milzpulpazellen für Lymphocyten, während nach Pappenheim die Pulpa zwischen Lymphadenoid- und Myeloidgewebe steht. Über die Entstehungsart der Blutbildungsherde in der Milz bei den genannten Krankheiten gehen die Ansichten ebenfalls auseinander. Schridde läßt sie autochthon durch echte myeloide Metaplasie aus den Pulpazellen hervorgehen, Nägeli aus differenzie-

rungsfähig gebliebenen Gewebeelementen (Gefäßendothelien), während Askanazy, Heinz, Helly, Ziegler sie aus verschleppten Knochenmarkselementen sich entwickeln lassen. Nach der Auffassung der Unitarier wandeln sich die Lymphocyten der Pulpa zu granulierten Formen, nach der Pappenheims die Splenomonocyten, wie er diese Zellen nennt, zu granulierten Formen um.

In Anbetracht dieser lebhaften Beteiligung der Milz an der Blutbildung während des Embryonallebens und bei zahlreichen Krankheitszuständen des postembryonalen Lebens drängt sich die Frage auf, inwieweit sie auch normalerweise beim Erwachsenen an der Blutbildung teilnimmt. Die histologischen Untersuchungen zeigen nun, daß die normale menschliche Milz keine kernhaltigen roten Blutkörperchen besitzt. Nur wenige Autoren nehmen ein ganz vereinzeltes Vorkommen solcher Elemente an. Demnach kann sie normalerweise nicht als erythropoetisches Organ angesehen werden. Auch Vorstufen der granulierten Leukocyten (Myelocyten) lassen sich nicht nachweisen; allerdings steht Weidenreich auf dem Standpunkt, daß schon normalerweise in der Milz granuliert Elemente entstehen. Dagegen wird sie allgemein als eine Bildungsstätte für Lymphocyten angesehen; diese sollen in den Follikeln entstehen, in das Kapillarsystem der Milz einwandern und so in die Blutbahn gelangen. Bereits Virchow und vor allem Kölliker nahmen an, daß die farblosen Elemente des Blutes von der Milz und speziell von den Malpighischen Körperchen herkommen, aus welchen letzteren der Blutstrom sie losreißt. Die histologischen Untersuchungen lassen also die Beteiligung der Milz an der Blutbildung unter normalen Verhältnissen im postembryonalen Leben nur sehr gering erscheinen, und es ist deshalb zu erwarten, daß die Ausschaltung dieses Organs zu keiner wesentlichen Änderung des Blutbildes führt, indem angenommen werden kann, daß die geringe hämatopoetische Funktion der Milz, d. h. die geringgradige Lymphocytenproduktion, sehr leicht von den Lymphdrüsen und dem übrigen ubiquitären lymphatischen Gewebe übernommen wird. Dieser Weg, sich durch Ausschaltung der Milzfunktion Aufschluß über ihre Beteiligung bei der Blutbildung zu verschaffen, ist schon oft beschritten worden. Bei diesen Versuchen ist aber zu berücksichtigen, daß das Blutbild nach der Milzexstirpation eventuell dadurch beeinflußt wird, daß diesem Organ nach allgemeiner Anschauung eine große Rolle bei der Blutzerstörung zukommt.

Schon Kölliker und Ecker hielten die Milz für ein Einschmelzungsorgan für rote Blutkörperchen; ebenso Virchow, Landois Ehrlich. Diese Anschauung über die hämolytische Funktion der

Milz stützt sich vorwiegend auf die Anwesenheit von blutkörperhaltigen Zellen und Pigmentzellen, welche die Reste des Blutfarbstoffes in sich aufgenommen haben. Diese aktive hämolytische Zelltätigkeit der Milz ist neuerdings von verschiedener Seite in Frage gestellt worden. Latschenberger läßt die Milz nur als Filter gelten, das die Trümmer der im Kreislauf und im Stoffwechsel zerstörten Blutkörperchen aufnimmt. Die Milz würde danach mit der Zerstörung roter Blutkörperchen direkt nichts zu tun haben. Bereits Ponfick hat nachgewiesen, daß bei Zerstörung der roten Blutkörperchen die Milz einen Teil der »Schatten« aufnimmt, und deshalb den Milztumor als spodogenen Milztumor bezeichnet. Einen entsprechenden Nachweis hat Ehrlich für die Zerfallsprodukte der weißen Blutkörperchen erbracht; er konnte zeigen, daß der Milztumor, der bei vielen Infektionskrankheiten und bei Phosphorvergiftung entsteht, zum großen Teile dadurch bedingt ist, daß die Trümmer des neutrophilen Protoplasmas vom Milzparenchym aufgenommen werden. Widál kommt auf Grund seiner Untersuchungen ebenfalls zu dem Resultat, daß die Milz in vivo keine hämolytischen Wirkungen entfaltet. Auch gewisse klinische und experimentelle Befunde sprechen meines Erachtens dafür, daß die Milz keine direkte hämolytische Funktion ausübt, sondern nur die Aufgabe hat, die Trümmer der Erythrocyten und Leukocyten abzufangen und weiter zu verarbeiten. Bei Zuständen, die mit einer vermehrten Zerstörung des Blutes einhergehen, so bei Malaria, der Hämoglobinurie und manchen hämolytischen Anämien findet man einen häufig sehr erheblichen Milztumor. Beim hämolytischen Ikterus mit Splenomegalie ist diese Erscheinung am ausgesprochensten. Nach Angaben der französischen Autoren soll während der sog. crises hémolytiques die Milz stark anschwellen, was gewöhnlich mit kolikartigen Schmerzen verbunden sei, welche letztere in einem Fall von Vaquez so heftig waren, daß deshalb die Milzexstirpation vorgenommen wurde. Auch experimentell kann man (Jawein) durch Blutgifte (chlorsaure Salze, Helvellsäure, Arsenwasserstoff usw.) einen Milztumor erzeugen. Dieser Milztumor kann aber nur als eine sekundäre Erscheinung aufgefaßt werden, hervorgerufen durch die vermehrte Anhäufung von Zerfallsprodukten der Erythrocyten in der Milz. Dementsprechend wird auch heutzutage der beim hämolytischen Ikterus auftretende Milztumor von den meisten als sog. spodogener angesehen und die primäre Ursache des vermehrten Untergangs der Erythrocyten nicht in einer gesteigerten hämolytischen Funktion der Milz gesucht, sondern in einer erhöhten Vulnerabilität der Erythrocyten, wofür auch bis zu einem gewissen Grade die in solchen Fällen vorhandene Ver-

minderung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten spricht. Auch die neueren Untersuchungen von Asher und seinen Schülern Großenbacher, Zimmermann und Vogel, sowie von Bayer, Roth und Pugliese über die Bedeutung der Milz für den Eisenstoffwechsel können nicht in dem Sinne gedeutet werden, daß die Milz eine aktive hämolytische Funktion ausübt. Nach diesen Untersuchungen ist sie ein Organ, das dem Organismus Eisen erhält, indem sie sowohl an der Verarbeitung des Eisens beteiligt ist, das durch Zerfall von Körpersubstanz mobilisiert wird, als auch desjenigen, welches durch Hämolyse frei wird. Entmilzte Hunde schieden mehr Eisen aus als normale, und zwar noch neun Monate nach der Milzexstirpation, wenn sie zu dieser Zeit auch nicht mehr so stark war wie kurz nach der Splenektomie. Ähnliche Befunde sind von Bayer und Roth an Menschen erhoben worden. Pearce, Austin und Krumbhaar kommen auf Grund von Versuchen an splenektomierten Hunden zu dem Resultat, daß der Abbau des Hämoglobins und die Verarbeitung seiner Derivate zu den Funktionen der Milz gehört.

Bei derartigen Vorstellungen über die hämatopoetische und hämolytische Funktion der Milz wird man nicht erwarten, daß die Exstirpation dieses Organs einen wesentlichen Einfluß auf die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten, sowie das mikroskopische Blutbild ausüben wird. Höchstens wird sie sich an der Zahl der Lymphocyten sowie dem Hämoglobingehalt geltend machen.

Wie stimmen nun die bisherigen klinischen und experimentellen Untersuchungen über den Einfluß der Milzexstirpation auf das Blutbild mit diesen Anschauungen überein? Es liegen bereits zahlreiche Untersuchungen über diese Frage vor, und ich muß es mir versagen, auf alle diesbezüglichen Arbeiten einzugehen. Vor allem möchte ich die älteren mit ungenügenden Methoden gewonnenen Resultate unberücksichtigt lassen, ebenso die Befunde, welche lediglich kurze Zeit — nur wenige Stunden, Tage oder einzelne Wochen — nach der Splenektomie erhoben wurden, so z. B. die experimentellen Untersuchungen von Tizzoni und Fileti, Vulpus, Freitag, Bittner und zahlreiche klinische Arbeiten. Von anfangs auftretenden Veränderungen kann man nicht ausschließen, daß sie noch direkte Folge des operativen Eingriffes sind, und diese Verhältnisse sind schwer zu übersehen.

So wurde von verschiedener Seite über eine kurze Zeit nach der Splenektomie auftretende und bald vorübergehende Verminderung der Erythrocyten berichtet. Auch ich konnte bei meinen an splenektomierten Kaninchen vorgenommenen Untersuchungen, auf die ich

weiter unten noch näher eingehen werde, manchmal eine solche Verminderung der Erythrocytenzahl nachweisen. Doch möchte ich derselben keine weitere Bedeutung beilegen. Einen sehr eigenartigen Befund konnte Herr Dr. Maschke, früher Assistent der medizinischen Klinik in Göttingen, jetzt Assistent der chirurgischen Klinik in Marburg, welcher einen Teil der Blutuntersuchungen vorgenommen hat, für deren Überlassung ich ihm hiermit meinen herzlichsten Dank ausspreche, einmal acht Tage nach der Splenektomie erheben: Ohne daß die Zahl der Erythrocyten sich wesentlich verändert hatte, fand sich im mikroskopischen Präparat eine enorme Anzahl von Normoblasten, und zwar zählte ich auf 250 Leukocyten 328 Normoblasten, was einer Zahl von 16600 Normoblasten in 1 cmm entsprach. Bereits zwei Tage später waren nur noch vereinzelte Normoblasten zu sehen. Anscheinend war es zu einer ganz vorübergehenden, sehr hochgradigen Ausschwemmung von kernhaltigen roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark gekommen, ohne daß die Ursache in einer postoperativen Anämie gelegen wäre. Ich habe bei meinen sonstigen Untersuchungen ein derartig reichliches Auftreten von Normoblasten nie wieder gesehen. Vereinzelt finden sich ja bereits normalerweise im Kaninchenblut. In etwas vermehrter Anzahl konnte ich sie öfters nach der Splenektomie nachweisen.

Erst nach Ablauf eines längeren Zeitraumes wird man von dem Ausfall der Milzfunktion einen konstanten Einfluß auf das Blutbild erwarten können, vorausgesetzt, daß nicht von anderen Organen ein völliger Ausgleich geschaffen wird. Es ist aber in diesem Falle zu erwarten, daß sie dann anatomische Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie bieten.

Betreffs der klinischen Fälle, deren Blutbefund längere Zeit nach der Milzexstirpation verfolgt wurde, möchte ich auf die Arbeit von Staehelin verweisen, in der sie bis zum Jahre 1903 kritisch zusammengestellt sind. Über die neueren Fälle von Milzexstirpationen bis zum Jahre 1911 finden sich in der Arbeit von Vorwerk zahlreiche Literaturangaben. Vielfach wurde in den mitgeteilten Fällen die Milz wegen Erkrankung exstirpiert, weshalb diese Blutbefunde für die Frage nach dem Einfluß der Milz auf die Blutbildung nicht verwertet werden können. Nach Abzug all dieser Fälle bleiben nur wenige gut beobachtete übrig. Staehelin, der selbst einen Fall, bei welchem die Milz wegen Verletzung exstirpiert wurde, über ein Jahr verfolgen konnte, hat 21 einwandfreie Fälle zusammengestellt. Er kommt auf Grund der Literatur und seiner eigenen Beobachtungen zu dem Resultat, daß die Blutuntersuchungen nach Exstirpation einer

gesunden Milz in keiner Weise für eine Beteiligung dieses Organs an der Bildung roter Blutkörperchen sprechen, daß sie jedoch regelmäßig eine wenigstens zeitweise auftretende Vermehrung der Lymphocyten erkennen lassen, weshalb man an eine Mitwirkung der Milz bei der Erzeugung der Lymphocyten denken kann. Staehelin spricht jedoch den Gedanken aus, daß die Milz keine Lymphocyten produziert, wohl aber irgendeine andere Funktion ausübt, welche von den Lymphocyten übernommen werden kann, so daß die Vermehrung der Lymphocyten nach Splenektomie durch die gesteigerte Funktion der Lymphdrüsen erklärt werden könne. Auch nach den meisten neueren Arbeiten wird die Zahl der Erythrocyten durch die Milzexstirpation nicht beeinflusst, nur Emery, Küttner, Eliot und Vorwerk fanden in je einem Falle eine Vermehrung (nach 1 bis $1\frac{1}{2}$ Jahren) bis zu $6\frac{1}{2}$ Millionen; Lymphocytose wird dagegen von den meisten angegeben: Emery, Neck, Riegner, Mathew und Miles, Simpson, Bertrand, Vorwerk, Wischke, Noguchi, Pawlow-Silwanski, Perez, wenn sie auch manchmal fehlte (Vorwerk); in einem Falle fand Vorwerk die Zahl der Lymphocyten sogar vermindert. In der Mehrzahl der Fälle ging, falls die Beobachtung lange genug fortgesetzt wurde, die Vermehrung der Lymphocyten allmählich wieder zurück, so daß nach einigen Jahren die prozentuale Zusammensetzung vollkommen normal war. Über Eosinophilie berichten Hartmann-Vaquez und Goebel, über Vermehrung der Übergangsformen Fontoynt, Kappis, Küttner, Vorwerk.

Die Resultate der experimentellen Untersuchungen weichen in mancher Hinsicht von diesen klinischen Blutbefunden ab. Nach Laudenbach ist die Milz bei der Hämoglobinbildung bzw. Bildung roter Blutkörperchen beteiligt; da nach Entfernung dieses Organs bedeutende Verminderungen der genannten Blutbestandteile stattfinden. Die genannten Blutveränderungen begannen erst eine gewisse Zeit nach der Milzexstirpation und erreichten ihr Maximum gewöhnlich in zwei bis drei Monaten nach der Operation. Gabbi fand drei bis sechs Monate nach der Milzexstirpation bei Kaninchen und Meerschweinchen keine wahrnehmbare Veränderung, weder im Hämoglobingehalt noch in den roten Blutkörperchen. Die Zahlen schwankten in den Verhältnissen, welche vor der Operation festgestellt wurden. Paton und Goodall kamen zu dem Resultat, daß die Milz bei Hunden und Kaninchen keinen Einfluß auf die Blutbildung hat. Die Zahl der Erythrocyten und Leukocyten nahm nach der Milzentnahme nicht zu. Über den Einfluß der Milzexstirpation auf die Leukocyten hat Kurloff eingehende Untersuchungen an splenektomierten Meer-

schweinchchen vorgenommen, und zwar hat er dieselben bis zu zwei Jahre ausgedehnt. Die Resultate sind in der ersten Auflage der Anämie von Ehrlich-Lazarus in Nothnagels Handbuch eingehend mitgeteilt (die Originalarbeit ist nur russisch erschienen); ich lasse sie hier in extenso folgen: »Der nach der Operation sich entwickelnden Hypertrophie und Hyperplasie der Lymphdrüsen, besonders der Mesenterialdrüsen, entspricht eine Lymphocytose, die im Verlauf des ersten Jahres nach der Operation so konstant auftritt, daß sie als charakteristisch für das Fehlen der Milz gelten kann. Diese Vermehrung kann das Doppelte derselben und mehr betragen. Wir müssen daraus entnehmen, daß der Ausfall der Milzfunktion vom Lymphdrüsensystem gedeckt wird. Diese Periode der Lymphämie kann wohl bei einigen Tieren ausnahmsweise durch Jahre persistieren; bei der Mehrzahl jedoch geht sie schon im Laufe des ersten Jahres zurück; ja es können sogar nun geringere Mengen von Lymphocyten als normal produziert werden. Im Gegensatz hierzu zeigen die Knochenmarkszellen im Laufe des ersten Jahres nicht die geringste Schwankung. . . . Höchst interessant ist die Vermehrung der eosinophilen Zellen, die konstant im zweiten Jahre nach der Operation auftritt und zu einer ganz kolossalen Erhöhung ihrer absoluten und relativen Zahlen führt.« Helly faßt seinen Standpunkt dahin zusammen, daß in bezug auf die hämatopoëtischen Funktionen die Milz keine nach irgendeiner Richtung ausschlaggebende Rolle spielt. Die Bildung der Lymphocyten vollzieht sich in ihr in gleicher Weise wie im übrigen Lymphgewebe. Für die Blutbildung im engeren Sinn, also für die Erzeugung roter Blutkörperchen, glaubt er ihr nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse im postembryonalen Leben beim Menschen überhaupt so gut wie jegliche Bedeutung absprechen zu können. Nägeli schließt in seinem Lehrbuch das Kapitel über die Milz als funktionierendes Organ mit den Worten: »Überblickt man alle diese Verhältnisse, so darf man doch wohl als gesichert betrachten, daß nach Milzexstirpation eine Funktionssteigerung des lymphatischen Apparates und ebenso eine solche des myeloischen eintritt.«

Ich habe nun nochmals den Einfluß der Milzexstirpation auf das Blut zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gemacht. Die Anregung zu diesen Versuchen verdanke ich Herrn Prof. C. Hirsch, der auch die ersten Milzexstirpationen in liebenswürdiger Weise selbst ausführte; ich spreche ihm hiermit meinen verbindlichsten Dank aus. Gleichzeitig habe ich auf Veränderungen geachtet, die eventuell an den übrigen hämatopoëtischen Organen nach der Milzexstirpation

auftreten. Zu meinen Versuchen habe ich Kaninchen verwendet, deren Blutbild ich bis zu 388 Tage nach der Splenektomie verfolgte. Bevor ich jedoch auf diese Untersuchungen näher eingehe, erscheint es mir nötig, kurz das normale Blutbild der Kaninchen zu besprechen, da nur bei genauer Kenntnis der normalen Verhältnisse eine richtige Beurteilung eventueller Abweichungen möglich ist. Die Angaben der verschiedenen Autoren über die normale Zusammensetzung des Kaninchenblutes stimmen nicht in allen Punkten überein. Kurz vor Abschluß dieser Arbeit hat Bittner in einer größeren Abhandlung über: »Hämatologische Untersuchungen an Kaninchen bei experimenteller Trichinosis nebst einem Beitrag zur Frage der Milzexstirpation« auch das normale Blutbild der Kaninchen eingehend behandelt. Nach ihm schwankt die Zahl der roten Blutkörperchen außerordentlich, oft innerhalb weniger Tage um mehrere Hunderttausende. Als Maximum sah er in einem Falle 9 Millionen, das Minimum wurde mit $3\frac{1}{2}$ Millionen erreicht. Als mittlere Zahl gibt er 6—7 Millionen pro 1 cmm an. Vulpius fand bei seinen Zählungen Schwankungen zwischen $4\frac{1}{2}$ und $6\frac{1}{2}$ Millionen. Auch Mieschers Schüler, Karcher, Veillon und Suter, fanden sehr große Differenzen in der Erythrocytenzahl verschiedener Kaninchen, aber auch bei ein und demselben Tier sehr bedeutende Schwankungen in kurzen Intervallen, für die sie keine Erklärung geben können. Daß es sich dabei nicht um Versuchsfehler handelte, halten sie für absolut sicher (Doppelbestimmungen!). Dadurch wird, wie sie schreiben, das Kaninchen für Blutuntersuchungen wenig brauchbar, besonders dann, wenn es sich um kleine Unterschiede in der Blutzusammensetzung handelt. Dieser Warnung, kleinen Schwankungen eine zu große Bedeutung beizulegen, wird man voll und ganz zustimmen müssen. Übrigens zeigen auch sonst die Erythrocytenwerte gesunder Tiere, worauf bereits ältere Autoren, z. B. Otto, hingewiesen haben, viel größere Schwankungen als die gesunder Menschen.

Was nun die Leukocyten betrifft, so scheint ihre absolute Zahl nur geringe Schwankungen zu zeigen, dagegen weichen über die prozentuale Zusammensetzung die Angaben der einzelnen Autoren sehr voneinander ab. Als Durchschnittswerte für Erythrocyten und Leukocyten habe ich in den verschiedenen Arbeiten mit größeren Untersuchungsreihen folgende Zahlen finden können.

Es bestehen demnach vorwiegend Differenzen hinsichtlich des prozentualen Verhältnisses der einzelnen Leukocytenarten. Bittner macht für diese großen Unterschiede zwischen den Normalwerten der einzelnen Autoren verschiedene Momente verantwortlich, so das

Tabelle 1.

Autoren	Anzahl der roten Blutkörperchen	Anzahl der weißen Blutkörperchen	Lymphocyten %	Gr. Mononukleäre %	Pseudo-eosinoph. %	Eosinophile %	Mastzellen %
Bettmann	—	10 600	31	13	48	—	—
Brinkerhoff u. Tyzzer	—	—	45—55	2—8	40—50	0,5—1	4—8
Burnett	5 500 000	8 500	48	—	47	3	2
Bunting	—	7000—9000	53,5	7	35	0,5	8,5
Courmont und Lesieur	—	9 000	—	—	45	—	—
v. Domarus	—	3800—13 100	25,1—44,1	—	47,1—64,1	0—3,1	6,4—10
Dumonlin	—	7 000	10—30	15—30	30—50	0,3	15—30
Goodall	5 160 000	10 500	52	—	43	2,5	2,5
Gruber	4,5—7,5 Mill.	5000—14 000	28—44	3—13	37—54	—	2—10
Heinecke	—	9000—12 000	38,3—41,5	18,2—18,8	36,6—41,5	0,3	0,9—3
Kanthack und Hardy	—	—	70—80	2—6	20—30	1—2	2—5
Klieneberger u. Carl	5 250 000	8 150	35	11,0	50,5	1,0	2,5
Lindberg	—	—	36	7	45,5	1,5	6
Loewit	—	10 720	31,9	3	60,4	0—0,8	1,6—3
Mezincescu	—	—	36	—	56	5	3
Muir	—	7 570	40,2	12	47,7	—	—
Nicolas-Froument	—	7 213	26	26,7	46,1	1,4	—
Okintschitz	—	—	25,9	11,6	51	—	—
Proescher	—	6000—12 000	60—65	—	33—40	0—0,57	4—8
Tallquist und Willebrandt	—	8000—13 000	20—25	20—25	45—55	0,5—3	2—5
Scholz	5—7 Mill.	9 500	41	—	55	4	—
Ziegler	5—6 Mill.	8000—13 000	50—60	5—12	30—40	einzelne	3—5

Ein großer Teil dieser Zahlen entstammt einer Tabelle aus der Arbeit von A. Bittner (Fol. haemat. Archiv XV).

Alter der Versuchstiere, den jeweiligen Untersuchungstermin, die angewendete Technik, ferner die Schwierigkeit in der Differenzierung der lymphoiden Zellen. Als Hauptgrund sieht er an eine außerordentlich große individuelle quantitative Variation der Leukocyten, selbst bei Tieren unter ganz gleichen äußeren Bedingungen, ja sogar bei solchen von gleichem Wurf. Ich möchte ihm in letzterem Punkte nicht vollkommen beistimmen; vor allem erscheint es mir doch auffallend, daß die einzelnen Autoren trotz der großen Abweichungen, die ihre Resultate im Vergleich mit anderen auf-

weisen, bei ihren Zählungen meist ziemlich konstante Werte gefunden haben. Auch ich habe bei meinen zahlreichen Untersuchungen, die ich gleich aufführen werde, einen ziemlich konstanten Durchschnittswert in der prozentualen Zusammensetzung gefunden. Ich möchte deshalb annehmen, daß die Abweichungen vorwiegend durch äußere Momente (Art der Haltung, Fütterung, Untersuchungstechnik usw.) bedingt sind, und daß außerdem wohl Rasseunterschiede eine Rolle spielen. In dieser Annahme werde ich bestärkt durch die Beobachtung, daß Tiere, die unter gleichen äußeren Bedingungen gehalten wurden, sehr übereinstimmende Befunde boten. So zeigten fünf junge Tiere von einem Wurf, die zusammen in einem Stall untergebracht waren, sehr übereinstimmende Werte. Ich lasse nun meine Zählungen folgen, die ich im Verlauf der letzten fünf Jahre an 57 verschiedenen normalen Kaninchen zum größten Teil selbst erhoben habe. Ein kleinerer Teil wurde von Herrn Dr. Maschke ausgeführt.

Ich möchte hervorheben, daß ich sämtliche Zahlen ohne Auswahl mitteile, damit auch die zum Teil nicht unerheblichen Schwankungen nach oben und unten hervortreten. Bei den Lymphocyten habe ich keinen Unterschied zwischen großen und kleinen gemacht, da ich mit Türk und Proescher der Meinung bin, daß eine solche Trennung beim Kaninchenblut eine sehr willkürliche ist. Auch Klieneberger und Carl unterscheiden nicht zwischen kleinen und großen Lymphocyten.

Aus Tabelle 2 möchte ich als wichtig nur folgendes hervorheben: Die Erythrocytenwerte zeigen sehr erhebliche Schwankungen, wie sie auch Bittner u. a. gefunden haben. Auffallend ist, daß in letzter Zeit durchweg besonders hohe Erythrocytenzahlen festgestellt wurden. Diese Tatsache spricht meines Erachtens für die Abhängigkeit der Erythrocytenzahl von äußeren Bedingungen, wie ich dies schon oben auseinandergesetzt habe. Die Durchschnittswerte der Prozentzahl der einzelnen Leukocytenformen stimmen in den drei Gruppen von Tieren annähernd überein. Dagegen zeigt sich beim Vergleich dieser Zahlen mit den oben angeführten anderer Autoren, daß die Lymphocytenwerte bei meinen Fällen durchweg höher sind. Für meine Kaninchen muß ich 60—70 % Lymphocyten als normal ansehen. Allerdings waren nicht selten bei anscheinend völlig normalen Tieren ganz bedeutende Abweichungen von diesen Werten zu verzeichnen. Änderung der Lymphocytenzahl ging meist mit einer entsprechenden Verschiebung in den Werten der pseudoeosinophilen Leukocyten einher. Manchmal war die Zahl der Mastzellen abnorm hoch (bis zu 15 %). Jedenfalls lehrt diese Tabelle, daß man bei experimentellen

Tabelle 2.

Num- mer	Datum	Ge- wicht g	Erythro- cyten	Leuko- cyten	Lympho- cyten	Pseu- do- eosin.	Eosin.	Mast- zellen
1	19. XII. 08	2300	4,690	12 300	70,0	27,0		3,0
2	4. I. 09	—	6,016	10 900	66,6	29,4		4,0
3	12. I. 09	1900	4,740	13 900	82,8	16,2		1,0
4	25. I. 09	—	5,304	12 200	70,2	25,8		4,0
5	25. I. 09	1580	5,064	12 300	75,0	23,8		1,2
6	2. II. 09	4500	5,132	9 300	71,6	24,0		4,4
7	18. II. 09	2750	5,420	8 300	63,5	34,0		2,5
8	6. III. 09	1880	5,632	10 000	63,8	32,2		4,0
9	6. III. 09	1800	5,840	10 200	70,2	25,8		4,0
10	9. III. 09	2350	6,256	7 200	61,8	36,2		2,0
11	25. III. 09	1750	4,416	4 500	57,0	37,0		6,0
12	26. III. 09	2250	4,096	6 200	36,0	56,0		8,0
13	28. III. 09	2400	5,600	5 200	66,0	28,5		5,5
14	28. III. 09	2300	4,720	9 100	66,5	31,5		2,0
15	4. IV. 09	2100	6,512	8 100	90,0	9,2		0,8
16	5. IV. 09	2100	5,568	7 600	70,2	24,4		5,4
17	7. IV. 09	1950	4,800	10 100	52,0	33,0		15,0
18	13. IV. 09	1550	5,200	11 900	92,0	7,0		1,0
19	7. VIII 09	2500	5,840	10 900	83,0	10,0		7,0
Durchschnittszahl			100,846 5,300	180 200 9,900	1308,2 68,85	511,0 26,9		80,0 4,25
1	29. VIII. 11	3000	5,200	7 800	62,4	31,2	0,2	6,2
2	29. VIII. 11	2700	4,040	5 100	66,5	28,0	1,5	4,0
3	20. X. 11	2250	5,200	4 400	83,0	13,0	0,5	3,5
4	7. XII. 11	2500	5,760	7 300	84,0	12,4	0,4	3,2
5	18. XII. 11	3300	5,200	7 400	56,0	36,0	1,0	7,0
6	22. XII. 11	2700	5,200	8 400	61,5	36,5	—	2,0
7	4. I. 12	2900	5,260	7 000	64,5	20,5	1,0	14,0
8	22. I. 12	2600	4,800	7 400	86,0	9,0	—	5,0
9	1. VI. 12	2700	5,420	3 600	56,0	42,0	—	2,0
10	6. IX. 12	2500	5,750	8 500	77,6	20,8	0,4	1,2
11	7. IX. 12	2350	5,100	7 700	82,2	15,0	0,2	2,6
12	10. IX. 12	2600	4,830	11 800	67,4	23,6	1,2	7,8
13	16. IX. 12	2500	4,990	9 100	82,4	12,0	2,0	3,6
14	18. IX. 12	2800	5,570	9 300	80,0	12,0	1,5	6,5
15	21. IX. 12	2350	5,590	9 600	86,0	10,4	0,4	3,2
16	21. IX. 12	3000	4,500	10 400	77,0	13,0	2,5	7,5
17	30. IX. 12	2000	5,096	8 100	72,0	21,6	1,2	5,2
18	30. IX. 12	2000	5,000	8 700	70,4	24,4	0,4	4,8
19	1. X. 12	1900	4,704	11 800	74,0	22,0	0,5	3,5
20	8. X. 12	2200	5,760	8 600	64,0	24,0	2,8	9,2

Fortsetzung von Tabelle 2.

Nummer	Datum	Gewicht g	Erythrocyten	Leukocyten	Lymphocyten	Pseudoeosin.	Eosin.	Mastzellen
21	14. X. 12	3000	4,820	8 000	58,0	32,4	—	9,6
22	17. XII. 12	2480	6,120	5 300	42,8	50,4	—	6,8
23	17. XII. 12	2980	6,550	7 200	61,0	30,5	1,0	7,5
24	29. XII. 12	2950	6,160	8 800	71,0	19,0	3,5	6,5
25	29. XII. 12	2350	5,740	10 500	62,5	33,5	—	4,0
26	6. I. 13	2500	6,570	11 500	71,0	25,0	1,0	3,0
27	16. I. 13	3600	5,830	7 500	43,0	53,5	—	3,5
28	16. I. 13	2600	5,620	8 600	44,8	47,6	0,8	6,8
29	2. II. 13	2700	6,720	12 400	73,5	24,0	1,0	1,5
30	29. III. 13	2420	7,740	8 000	47,2	43,6	1,2	8,0
31	29. III. 13	2700	7,530	7 900	64,0	30,0	0,8	5,2
32	5. IV. 13	2650	7,390	8 800	61,6	32,8	3,2	2,4
33	29. IV. 13	2800	7,536	8 200	68,7	17,0	2,0	12,3
Durchschnittszahl			186,296 5,645	274 700 8 300	2222,0 67,3	866,7 26,3	32,2 1,0	179,1 5,4

Ein Teil der Zählungen von Kaninchen 1—33 wurde von Herrn Dr. Maschke ausgeführt.

Junge Kaninchen von einem Wurf¹⁾.

Nummer	Datum	Gewicht	Erythr.	Leukoc.	Lymph.	Pseudoeosin	Eosin	Mastzellen
1	3. IV. 13	870	4,580	9 500	78,8	13,6	2,0	5,6
	dass. 7. IV. 13		7,220	7 000	62,0	24,4	2,8	10,8
2	2. IV. 13	800	7,280	5 000	58,4	26,8	5,2	9,6
3	3. IV. 13	945	7,080	15 200	62,6	25,6	3,6	8,0
4	5. IV. 13	720	6,999	7 600	60,4	34,4	2,4	2,8
5	5. IV. 13	800	7,820	7 400	51,6	39,6	3,6	5,2
Durchschnittszahl			40,890 6,810	51 700 8 600	371,0 62,3	164,4 27,4	19,6 3,3	42,0 7,0

1) Diese Zählungen wurden sämtlich von Herrn Dr. Maschke ausgeführt.

Untersuchungen mit der Deutung kleinerer Schwankungen in der Prozentzahl der Leukocyten sehr vorsichtig sein muß.

Auf Grund dieser Erfahrungen an normalen Kaninchen glaube ich mich zu einem Urteil über den Einfluß der Milzexstirpation auf das Blutbild berechtigt.

Meine Versuche wurden an jungen, jedoch ausgewachsenen Kaninchen vorgenommen, denen die Milz in Äthernarkose exstirpiert wurde. Wie aus den Tabellen hervorgeht, wurden die Versuche zum Teil bereits vor vier Jahren ausgeführt; neuerdings jedoch nochmals aufgenommen und vollends zum Abschluß gebracht. Nicht alle Tiere überstanden die Splenektomie reaktionslos, manche gingen an Peritonitis zugrunde, manche bekamen Abszesse an der Hautwunde. Alle diese Tiere sind hier nicht aufgeführt. Die Befunde stammen lediglich von Tieren, bei denen, wie zum Teil auch die später vorgenommene Sektion zeigte, die Operation vollkommen aseptisch verlaufen war und keinerlei Komplikationen nachweisbar waren. Durch Eiterungen wird, wie ich mich überzeugen konnte, das Blutbild ganz wesentlich verändert. Die Resultate meiner Zählungen sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

Demnach ergibt sich, daß die Milzexstirpation keinen Einfluß auf die Zahl der Erythrocyten auszuüben vermochte; die von dem Durchschnittswerte zum Teil nicht unerheblich nach oben und unten abweichenden Zahlen liegen sämtlich noch innerhalb der physiologischen Grenzen, und ähnliche Schwankungen können auch, wie ich dies bereits oben ausgeführt habe, bei normalen Kaninchen innerhalb kurzer Zeit auftreten. Aus diesem Grunde möchte ich auch den Erythrocytenverminderungen, welche wenige Stunden oder Tage nach der Splenektomie von verschiedenen Autoren festgestellt und als Folge der Milzexstirpation angesehen wurden, keine Bedeutung beilegen. Bei je zwei Kaninchen (Nr. XII u. XIII, bzw. XV u. XVI) von zwei verschiedenen Versuchsreihen, wurden sehr hohe Erythrocytenzahlen mehrere (3—7) Monate nach der Splenektomie gefunden, und man könnte nach den Mitteilungen von Küttner u. a. versucht sein, diese Vermehrung als eine Folge der Milzexstirpation anzusehen. Dies ist aber wohl nicht berechtigt; denn das nichtoperierte Kontrolltier wies in dieser Zeit die gleich hohen Erythrocytenwerte auf, die ich zum Vergleich hier folgen lasse.

Danach glaube ich, meine Versuche dahin deuten zu müssen, daß die Milzexstirpation beim Kaninchen ohne Einfluß auf die Zahl der Erythrocyten ist.

Tabelle 3.

	Ge- wicht g	Erythro- cyten	Leukocyten	Lympho- cyten	Pseudo- eosin- ophile	Eosin- ophile	Mast- zellen
I. Vor der Operation							
2. II. 09	2500	5,132	9300	71,6		24,0	4,4
31 Tage nach d. Oper.		5,048	8300	60,7		28,3	10,0
47 » » » »		5,030	8900	54,75		41,75	3,5
57 » » » »		4,504	5000	72,25		25,0	2,75
91 » » » »		4,416	9600	41,0		54,8	4,2
182 » » » »	2500	4,304	5500	39,25		58,5	2,25
388 » » » »		6,192	10900	73,6		22,8	3,6
III. Vor der Operation							
17. II. 09	2750	5,420	8300	63,5		34,0	2,5
16 Tage nach d. Oper.		5,680	7800	61,0		38,0	1,0
35 » » » »	2720	5,344	8600	65,0		32,5	2,5
75 » » » »		4,696	13800	52,0		41,0	7,0
120 » » » »		5,193	8500	56,0		41,5	2,5
171 » » » »	2400	5,016	8800	60,5		35,5	4,0
372 » » » »	2700	5,456	5700	58,0		40,0	2,0
V. Vor der Operation							
5. IV. 09	2100	5,568	7600	70,2		24,4	5,4
30 Tage nach d. Oper.		5,112	7200	69,8		25,6	4,6
120 » » » »		4,480	11400	62,5		34,5	3,0
IV. Vor der Operation							
28. III 09	2300	4,720	9100	66,5		31,5	2,0
38 Tage nach d. Oper.		4,776	6500	80,6		17,4	2,0
125 » » » »		5,896	11900	73,5		24,0	2,5
VI. Vor der Operation							
9. V. 09		nicht gezählt					
1 Tag nach d. Oper.		4,328	14600	42,0		52,0	6,0
40 Tage » » »		5,576	17300	43,6		50,2	6,2
87 » » » »		5,192	9500	90,4		7,0	2,6
II. Vor der Operation							
25. I. 09	1580	5,064	12300	75,0		23,8	1,2
7 Tage nach d. Oper.		5,375	9800	71,6		26,4	2,0
61 » » » »		5,096	15000	67,5		30,5	2,0
VII. Vor der Operation							
18. XII. 11	3300	5,200	7400	56,0	36,0	1,0	7,0
14 Tage nach d. Oper.		5,320	5200	56,0	27,5	3,5	13,0
VIII. Vor der Operation							
22. XII. 11	2700	5,200	8400	61,5	36,5	—	2,0
11 Tage nach d. Oper.		5,160	8200	58,0	37,5	2,0	2,5

Fortsetzung von Tabelle 3.

	Ge- wicht g	Erythro- cyten	Leukocyten	Lympho- cyten	Pseudo- eosin- ophile	Eosin- ophile	Mast- zellen
IX. Vor der Operation							
2. IX. 12	2350	5,100	7700	82,2	15,0	0,2	2,6
24 Tage nach d. Oper.		4,880	8900	56,5	41,0	—	2,5
X. Vor der Operation							
16. IX. 12	2500	4,990	9100	82,4	12,0	2,0	3,6
14 Tage nach d. Oper.		5,296	5700	75,2	20,0	—	4,8
XI. Vor der Operation							
21. IX. 12	2350	5,590	9600	86,0	10,4	0,4	3,2
3 Tage nach der Oper.		5,060	7800	78,8	18,8	—	2,4
XII. Vor der Operation							
18. IX. 12	2800	5,570	9300	80,0	12,0	1,5	6,5
78 Tage nach d. Oper.	3000	6,408	3900	64,5	29,5	1,0	5,0
110 » » » »		6,320	6000	62,8	31,2	1,2	4,8
131 » » » »		6,816	6600	42,2	49,2	1,6	6,8
XIII. Vor der Operation							
21. IX. 12	3000	4,500	10400	77,0	13,0	2,5	7,5
16 Tage nach d. Oper.		5,328	7500	77,2	15,6	0,4	6,8
75 » » » »	3100	6,800	11000	82,5	7,0	1,5	9,0
104 » » » »		7,264	8200	64,4	22,0	8,0	5,6
128 » » » »		7,390	7200	72,0	13,6	1,2	13,2
172 » » » »		6,728	7800	62,8	23,5	1,7	12,0
202 » » » »		7,776	8300	72,4	14,0	2,8	10,8
220 » » » »		6,440	9300	72,4	16,0	2,0	9,6
XIV. Vor der Operation							
17. XII. 12	2980	6,550	7200	61,0	30,5	1,0	7,5
11 Tage nach d. Oper.	3125	5,470	7100	55,5	35,0	1,0	8,5
XV. Vor der Operation							
16. I. 13	2600	5,620	8600	44,8	47,6	0,8	6,8
8 Tage nach der Oper.	2350	5,570	10400	25,2	69,6 + 1,6 Myelocyt.	0,4	3,2
Sehr zahlreiche Normoblasten: auf 250 Leukocyten 328 Normoblasten.							
42 Tage nach d. Oper.	2325	5,590	12800	37,6	59,6	—	2,8
85 » » » »	2350	7,870	9200	38,8	46,0	—	15,2
XVI. Vor der Operation							
16. I. 13	3600	5,830	7500	43,0	53,5	—	3,5
7 Tage nach der Oper.	3100	5,320	8900	53,0	44,0	0,5	2,5
42 » » » »	2950	6,430	6600	60,8	35,2	—	4,0
85 » » » »	3340	7,260	16400	66,0	27,6	—	6,4

Auch von diesen Zählungen hat Herr Dr. Maschke einen Teil ausgeführt.

Tabelle 4.

Kontrolltier.

Datum	Ge- wicht g	Erythro- cyten	Leuko- cyten	Lympho- cyten	Pseudo- eosin- ophile	Eosin- ophile	Mast- zellen
6. I. 13	2500	6,570	11500	72,0	25,0	1,5	1,5
28. I. 13	2900	7,312	10800	88,0	8,0	1,0	3,0
13. III. 13	2900	7,048	10100	81,8	13,6	1,0	3,0
12. IV. 13		6,744	10600	76,0	20,8	2,8	0,4
29. IV. 13	2900	7,536	8200	68,0	17,0	2,0	12,5

Auch die Gesamtzahl der Leukocyten hielt sich innerhalb der normalen Grenzen, und die prozentuale Zusammensetzung der Leukocyten zeigt eine auffallende Konstanz. Während in einer großen Anzahl von Fällen beim Menschen und regelmäßig in den Tierversuchen von Kurloff an Meerschweinchen eine Vermehrung der Lymphocyten nach der Milzexstirpation eintrat, war dies bei meinen Versuchen nicht der Fall; es scheinen sich eben in dieser Hinsicht die verschiedenen Tierarten nicht ganz gleichmäßig zu verhalten, wie ja auch die normale Zusammensetzung des Blutes bei den verschiedenen Tieren keine gleichmäßige ist; so enthält das Blut des Kaninchens 60—70% Lymphocyten, das des Meerschweinchens dagegen nach Kurloff 45—65%, nach Klieneberger 45% Lymphocyten. Nach meinen Versuchen kann man annehmen, daß beim Kaninchen alle Lymphocyten von den Lymphdrüsen produziert werden und die Milz keine Lymphocyten an das Blut abgibt.

Die Pseudoeosinophilen, Eosinophilen und Mastzellen ließen ebenfalls keine deutliche oder dauernde Verschiebung nach oben oder unten erkennen. Es traten nur geringe und nicht konstante Schwankungen auf.

Als Resultat dieser Untersuchungen ergibt sich demnach, daß ein Einfluß der Milzexstirpation auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes beim Kaninchen nicht zu erkennen ist.

Es liegen nun zwei Möglichkeiten vor: entweder die Milz beteiligt sich überhaupt nicht an der Blutbildung, oder das Knochenmark und die Lymphdrüsen treten nach der Milzexstirpation vikariierend für sie ein. In diesem Falle ist zu erwarten, daß diese Organe Veränderungen im Sinne einer kompensatorischen Hyperthrophie auf-

weisen, also einerseits Hyperplasie des Knochenmarks, andererseits Lymphdrüsenanschwellung besteht. Es wäre auch denkbar, daß nach Exstirpation der Milz und damit Ausschaltung eines großen Teils des lymphatischen Gewebes vikariierend lymphatisches Gewebe im Knochenmark auftritt. Normalerweise sind nach Schridde und Nägeli im Knochenmark weder Lymphocyten noch Lymphgefäße vorhanden, während nach Pappenheim, Askanaszy u. a. Lymphocyten im Knochenmark entstehen. Auch nach Helly bilden Elemente der Lymphocytenreihe einen regelmäßigen Befund; sie finden sich gleichmäßig unter die übrigen Elemente verteilt; eine Anordnung in Keimzentren wird vermißt. Hedinger, sowie Oehme haben nun beim Status lymphaticus bzw. bei Rachitis typische Lymphfollikel mit Keimzentren beschrieben, und es wäre deshalb nicht ausgeschlossen, daß auch nach Milzexstirpation derartige Lymphknötchen im Knochenmark auftreten. Bei Ciaccio (Fol. Haematol. VIII S. 137) fand ich gelegentlich folgende Bemerkung: »Dominici dans quelques conditions pathologiques a décrit dans la moëlle osseuse de vrais îlots lymphoïdes. Pareillement Pianese (Gyon. intern. delle Scienze Mediche 1905) a décrit ces mêmes îlots lymphoïdes dans la môelle osseuse de cobayes splénectomisées.« Leider war mir die Einsicht der Originalarbeit nicht möglich.

Im allgemeinen sind die Mitteilungen über Organuntersuchungen nach Splenektomie — besonders im Gegensatz zu den zahlreich vorliegenden Blutuntersuchungen — nur sehr spärlich. Mosler berichtet, daß er bei einem Hunde zehn Monate nach der Splenektomie rotes, schmieriges Knochenmark fand. Ähnliche Zustände wurden von Tizoni, Kostjurin und Freiberg beschrieben: »Funktionelle Hyperämie des Markes, erhöhte Tätigkeit im Sinne der Neubildung roter Blutkörperchen« (Vulpus). Dagegen vermißten übereinstimmend Tizzoni und Freiberg bei Kaninchen, besonders bei ausgewachsenen, sowohl makroskopische als histologische Zeichen vermehrter Blutbildung im Knochenmark. Laudenbach schreibt, daß im Knochenmark Veränderungen im Sinne gesteigerter Blutbildung wahrzunehmen sind; es erwies sich besonders an den Epiphysen kirschrot; mikroskopische Untersuchungen hat er nicht vorgenommen. Nach Gabbi wird eine vikariierende Wirkung nach der Milzexstirpation in einem sehr geringen Maße vom Knochenmark, in einem größeren vom Mastdarmkapillarnetz entfaltet. Einzelheiten fehlen. Über Knochenmarksbefunde bei splenektomierten Menschen liegen bisher keine Mitteilungen vor; nur Riegner konnte vier Wochen nach Entfernung der rupturierten Milz eines fast ausgebluteten Jungen das Mark des

Oberschenkels untersuchen, zu dessen Amputation er sich gezwungen sah. Es zeigte hierbei das Knochenmark lebhaft, aber keineswegs hochgradige Neubildungsvorgänge, die, wie Vulpinus schreibt, nichts weiter beweisen können als daß das Mark am Wiederersatz des Blutverlustes sich beteiligte.

Häufiger wird über Veränderungen der Lymphdrüsen berichtet. In vielen Fällen (sowohl klinisch wie experimentell) wurde nach der Milzexstirpation ein vikariierendes Anschwellen der Lymphdrüsen an verschiedenen Körperstellen beobachtet, die sich zum Teil nach einiger Zeit wieder zurückbildeten. Doch ist nach der zusammenfassenden Arbeit von Staehelin sowie den experimentellen Untersuchungen von Laudenbach die Hypertrophie der Lymphdrüsen keine konstante Erscheinung, sodaß sich ein gesetzmäßiges Verhalten nicht konstruieren läßt. Kurloff berichtet bei seinen Versuchen an Meerschweinchen über regelmäßige Lymphdrüsenanschwellungen. Jordan dagegen vermißte in seinen sechs Fällen Drüsenanschwellungen.

Über das Auftreten von Veränderungen an anderen Organen (Leber, Niere usw.) wird nirgends berichtet, nur Schilddrüsenvergrößerung wird beiläufig erwähnt. Übrigens hat bereits Tiedemann die Ansicht ausgesprochen, daß die Schilddrüse für die exstirpierte Milz einträte, der er blutbildende Fähigkeit zusprach. Dergleichen Ansicht war Zesas. Tauber widersprach diesen Anschauungen; er führte aus, daß zwischen Milz und Schilddrüse keinerlei physiologische Einheit bestehe.

Um über die Beziehungen zwischen der Milz und den hämatopoetischen Organen Aufschluß zu bekommen, habe ich an zwei Kaninchen (Nr. XII. u. XIII) anatomische Untersuchungen angestellt. Die Tiere wurden 131 bzw. 220 Tage nach der Milzexstirpation getötet. Über den makroskopischen Befund möchte ich zusammenfassend berichten. Eine Hyperplasie der Lymphdrüsen, auf die ich besonders achtete, konnte ich in keinem Falle nachweisen; ebensowenig eine solche der Thymus. Am Knochenmark des Oberschenkels war makroskopisch nichts Besonderes zu sehen, ebensowenig an den übrigen Organen (Leber, Niere, Lunge). In keinem der beiden Fälle waren Reste von Milzgewebe zurückgeblieben; auch fanden sich keine Nebennieren. Die Milzexstirpation war also eine vollkommene gewesen. Außer geringfügigen Adhäsionen waren keinerlei postoperative Veränderungen zu sehen. Von beiden Kaninchen wurden die Organe lebenswarm in Müller-Formol fixiert, in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Zur Färbung der Schnitte wurden außer Hämatoxylin-Eosin die spezifischen Blutfärbemethoden (Panchrom usw.) an-

gewendet. Betreffs der Technik verweise ich auf die hämatologische Technik von Nägeli und Schridde. Auch über die mikroskopischen Befunde kann ich zusammenfassend berichten, da sich, wie ich gleich vorwegnehmen will, keine wesentlichen Veränderungen nachweisen ließen. Das Knochenmark war etwas zellreicher als bei normalen Tieren, und die granulierten Formen überwogen, während die Normoblasten an Zahl etwas zurücktraten. Doch waren die Abweichungen vom normalen Bild im ganzen nur gering. Die lymphoiden Zellen waren nicht vermehrt, nie war eine Andeutung von Follikelbildung zu sehen. Der Pigmentgehalt war etwas vermehrt. In Leber und Niere waren keinerlei Veränderungen zu erkennen. Nirgends zeigte sich Bildung lymphatischen Gewebes. Bei Tier XII fanden sich in der Lunge ziemlich reichlich Knochenmarksembolien mit teils wohl erhaltenen, teils pyknotischen Riesenzellen. Bei Tier XIII waren diese nicht vorhanden. Kaninchen XII war durch Äther, Kaninchen XIII durch Schlag ins Genick getötet. Nach den Untersuchungen von Ogata muß man annehmen, daß diese Knochenmarksembolien, da die Kerne der Riesenzellen zum Teil pyknotisch waren, nicht erst beim Töten des Tieres zustande gekommen sind, sondern daß sie bereits mehrere Tage alt waren. Eine Bedeutung kommt diesen Knochenmarksembolien nach den Untersuchungen von Aschoff, Lubarsch, Maximow, Ogata nicht zu; sie werden schon normalerweise in den Lungen von Kaninchen gefunden.

Es hat demnach die Milzexstirpation ebensowenig wie auf das Blut, so auch auf die Organe, namentlich die hämatopoëtischen irgendwelchen Einfluß auszuüben vermocht. Ein vikariierendes Eintreten eines Organs für die ausgeschaltete Milz war nicht zu erkennen. Man kann daraus wohl den Schluß ziehen, daß die Milz sich normalerweise nicht an der Blutbildung beteiligt, auch nicht wesentlich an der Produktion von Lymphocyten. Der negative Befund am Knochenmark steht in einem gewissen Gegensatz zu den Resultaten von Ziegler, der eine Hyperplasie des Knochenmarks nach Ausschaltung der Milz gefunden hat. Seine Versuchsanordnung war allerdings eine andere; er bestrahlte längere Zeit die Milz, so daß es zu einer totalen oder partiellen Zerstörung des follikulären Apparates in der Milz kam. Außer der Hyperplasie des Knochenmarks trat eine Abnahme, ja fast völliges Verschwinden der Lymphocyten des Blutes ein. Er kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schluß, daß zwischen Milz und Knochenmark eine wichtige funktionelle Beziehung besteht, die zur Erhaltung der Konstanz des Blutbildes nötig erscheint. Störung der follikulären Milzfunktion führt zur Abnahme

der Zahl der Lymphocyten und relativem Überwiegen des Knochenmarkselemente. Meine Befunde sprechen gegen die Deutung, die Ziegler seinen Resultaten gegeben hat, denn beim Bestehen derartiger Wechselbeziehungen zwischen Knochenmark und Milz wäre auch nach der Splenektomie eine Hyperplasie des Knochenmarks zu erwarten. Ich möchte vielmehr annehmen, daß die nach der Milzbestrahlung am Blut und Knochenmark aufgetretenen Veränderungen eine Folge des Einflusses der Röntgenstrahlen auf das in der Milz zirkulierende Blut sind. Anscheinend wurden die Kaninchen in kurzen Zwischenräumen sehr intensiv den Röntgenstrahlen ausgesetzt (8—10 Stunden). Bereits Gruber hat die Schlußfolgerungen Zieglers zu widerlegen versucht, indem er bei splenektomierten Kaninchen die Hinterläufe bestrahlte; er fand neben einer Vermehrung der Leukocyten eine Hyperplasie des nicht direkt der Strahlenwirkung ausgesetzten Knochenmarks. Letztere faßt er auf als den Ausdruck der reparatorischen Reaktion gegen die durch die intensive Strahlenwirkung vorausgegangene Schädigung. Diese Deutung scheint mir die richtige zu sein, allerdings war zuerst noch der Nachweis zu erbringen, daß die Milzexstirpation nicht an und für sich schon zu einer Hyperplasie des Knochenmarks führt. Dies ist, wie meine Versuche zeigen, nicht der Fall, und damit dürfte meines Erachtens die Zieglersche Hypothese vollkommen widerlegt sein.

Meine bisherigen Untersuchungen haben also keinen Einfluß der Milzexstirpation auf das Blutbild und die hämatopoetischen Organe erkennen lassen. Und doch scheint die Milz nicht ganz ohne Bedeutung für das Blut zu sein. Allerdings erstreckt sich dieser Einfluß nicht auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes. Man hat nämlich gefunden, daß die osmotische Resistenz der Erythrocyten splenektomierter Menschen und Tiere eine Änderung, meist eine Zunahme, erfährt. Botazzi war wohl der erste, welcher fand, daß die roten Blutkörperchen entmilzter Hunde eine erhöhte Resistenz gegenüber hypotonischen Salzlösungen zeigten. Dominici bestätigte diesen Befund, während Pugliese die Zunahme der Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen nach Milzexstirpation bestritt. Doch scheinen Unterschiede nach dem Alter der Tiere zu bestehen. Botazzi hatte junge Hunde verwendet; bei vier neugeborenen Hunden haben auch Pugliese und Luzzatti stärkere Resistenz der Blutkörper nach Milzexstirpation auftreten sehen. Im Gegensatz hierzu haben Brissaud und Bauer bei Kaninchen sogar eine vorübergehende Resistenzabnahme nach der Milzexstirpation beobachtet. In jüngster Zeit hat Pel über Resistenzprüfungen an Erythrocyten

entmilzter Hunde berichtet; er fand eine Zunahme der Resistenz gegenüber hypotonischen Lösungen, die nicht durch morphologische Blutabweichungen bestimmt war. Seine, wie er angibt, bisher noch nicht zahlreichen Resistenzbestimmungen an den Erythrocyten entmilzter Kaninchen und Menschen weisen ebenfalls auf eine Zunahme hin. Auch Karsner und Pearce berichten, daß die Erythrocyten splenektomierter Hunde eine erhöhte Resistenz gegen hypotonische Salzlösungen zeigten. Es handelt sich nach ihrer Ansicht dabei um eine den Erythrocyten selbst innewohnende Resistenzserhöhung.

Auf meine Veranlassung hat Herr Dr. Sandaya-Tokio, welcher bereits zahlreiche Resistenzbestimmungen an Menschen vorgenommen hat, deren Resultate in seiner Dissertation niedergelegt sind, auch an entmilzten Kaninchen mit der Hamburgerschen Methode die osmotische Resistenz der Erythrocyten bestimmt. Betreffs der Einzelheiten in der Technik verweise ich auf die vor kurzem erschienene Dissertation. Seine Untersuchungen erstrecken sich auf vier normale und sechs entmilzte Kaninchen. Ich teile hier die Ergebnisse mit: Die Maximumresistenz erwies sich deutlich erhöht, während die Minimumresistenz keine wesentliche Änderung zeigte; letztere ist beim Kaninchen überhaupt schwer ganz exakt zu bestimmen, da die Erythrocyten der Kaninchen sehr empfindlich sind. Auch die Zunahme der Hämolyse findet nicht so gleichmäßig wie beim Menschen statt; immerhin ließ sich bei diesen Versuchen eine Resistenzsteigerung der Erythrocyten nach der Splenektomie erkennen, und zwar in etwa der gleichen Stärke sowohl wenige Wochen wie auch noch vier Monate nach der Operation. Ich selbst habe bereits vor vier Jahren Resistenzbestimmungen an drei entmilzten Kaninchen vorgenommen und bin dabei zu dem entgegengesetzten Resultat gelangt, in dem die entmilzten Tiere eine Verminderung sowohl der Minimum- wie der Maximumresistenz zeigten; die Tiere befanden sich drei bzw. vier Monate nach der Splenektomie. Es können demnach sowohl Resistenzsteigerungen wie Verminderungen nach der Splenektomie auftreten. In diesem Zusammenhange möchte ich auch auf die Tatsache hinweisen, daß in letzter Zeit einige Male eine Änderung der osmotischen Resistenz bei Krankheiten festgestellt wurde, bei denen eine mehr oder weniger hochgradige Erkrankung der Milz, wenn auch zum Teil sekundärer Natur, angenommen werden kann, so abgesehen von den zahlreichen typischen Fällen von hämolytischem Ikterus mit Splenomegalie, bei myeloischer Leukämie (Sandaya) lymphatischer Leukämie (Geisböck) perniziöser Anämie (Geisböck). Es scheint danach, als ob die Milz für die normale

osmotische Resistenz der Erythrocyten von Bedeutung ist. In welcher Weise sich dieser Einfluß geltend macht, darüber lassen sich vorerst nur Vermutungen aufstellen. Wie ich in einer früheren Arbeit ausgeführt habe, glaube ich, daß die osmotische Resistenz der Erythrocyten abhängig ist von ihrem physikalisch-chemischen Aufbau; ähnliche Vorstellungen haben wohl auch Karsner und Pearce. Es erhebt sich nun die Frage, in welcher Weise wohl der Aufbau der Erythrocyten bei splenektomierten Tieren verändert ist. In Betracht der Eisenverarmung, die nach Milzexstirpation eintritt, und überhaupt der Bedeutung der Milz für den Eisenstoffwechsel ist vielleicht die Annahme berechtigt, daß das einzelne rote Blutkörperchen splenektomierter Tiere weniger Eisen besitzt. Es würde dies also einem Zustand entsprechen, ähnlich dem der Chlorose. Bei dieser Krankheit ist, wie die Untersuchungen von Strasser und Neumann gezeigt haben, die osmotische Resistenz erhöht. Eine Bestätigung dieser Hypothese würde gegeben sein, wenn der Hämoglobingehalt bei splenektomierten Menschen und Tieren niedriger als normal gefunden würde. In dem Fall von Staehelin ließ sich kein Einfluß der Milzexstirpation auf den Hämoglobingehalt erkennen, auch in den von ihm zusammengestellten Fällen bestand, soweit darüber überhaupt Angaben gemacht sind, keine Verminderung des Hämoglobingehaltes. Die Hämoglobinuntersuchungen an Kaninchen sind, wie überhaupt an Stalltieren, sehr unsicher. Bei meinen splenektomierten Kaninchen war im Vergleich zu den Kontrolltieren eine deutliche Herabsetzung des Hämoglobingehaltes nicht zu erkennen. Ich kann also die Hypothese, daß es sich um eine Verarmung der Erythrocyten an Eisen handelt, durch eine positive Grundlage nicht stützen. Allerdings handelt es sich wohl um kleine Differenzen, die sich im Hämoglobingehalt noch nicht erkennbar zu machen brauchen. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß das Eisen auch noch in anderer Bindung wie als Hämoglobin in den Erythrocyten vorkommt. Analysen der Erythrocyten, wie sie in neuerer Zeit bei einzelnen Krankheiten namentlich von Beumer und Bürger begonnen wurden, werden wohl Klarheit in diese Verhältnisse zu bringen vermögen.

Das Resultat meiner Untersuchungen und der Befunde, die ich aus der Literatur zusammenstellen konnte, möchte ich wie folgt zusammenfassen: Die Splenektomie ist beim Kaninchen ohne Einfluß auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes. An den hämatopoetischen Organen (Knochenmark, Lymphdrüsen) finden sich keinerlei makroskopische oder mikroskopische Veränderungen, die

für ein vikariierendes Eintreten dieser Organe für die exstirpierte Milz sprechen würden. Es ist also der Schluß berechtigt, daß die Milz beim Kaninchen im postembryonalen Leben sich weder an der Bildung von Erythrocyten, noch Leukocyten oder Lymphocyten beteiligt. Beim Menschen und einigen Versuchstieren scheinen die Verhältnisse etwas anders zu liegen. Hier kommt es nach der Milz-exstirpation häufig zu einer Vermehrung der Lymphocyten, sowie zu einer Vergrößerung der Lymphdrüsen. Diese Hyperplasie ist als eine kompensatorische Erscheinung aufzufassen und berechtigt zu der Annahme, daß beim Menschen und manchen Tieren in der Milz eine regelmäßige Produktion von Lymphocyten und Abgabe derselben ins Blut stattfindet. Dagegen liegen auch hier keinerlei Befunde vor, die für eine Beteiligung der Milz an der Bildung von Erythrocyten und Leukocyten unter normalen Verhältnissen im postembryonalen Leben sprechen würden. Nach der Milzexstirpation tritt eine Änderung — meist Erhöhung — der osmotischen Resistenz der Erythrocyten ein, deren Ursache noch nicht geklärt ist, aber wahrscheinlich in einer Änderung des physikalisch-chemischen Aufbaues der Erythrocyten zu suchen ist. Vielleicht spielt dabei die Bedeutung der Milz als Organ für den Eisenstoffwechsel eine Rolle.

Literatur.

- Aschoff, Virch. Arch. Bd. 134. — Asher, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 22. — Bayer, Grenzgebiete für Medizin und Chirurgie Bd. 21. — Bertrand, Ann. de la Soc. méd. chirurg. 1906 ref. Fol. Haem. VI. — Beumer u. Bürger, Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 71 u. Zeitschrift f. exper. Path. u. Therap. XIII. — Bittner, Fol. Haem. Arch. 15. — Botazzi, zit. nach Noll, Asher-Spiro II, 1. — Brissaud u. Bauer, zit. nach Pel. — Butterfield, Deutsch. Arch. Bd. 92. — Ciaccio, Fol. Häm. 8. — Dantschakoff, Verhandl. d. anatom. Ges. Berlin, Apr. 1908, Ref. Fol. Haem. VI. — Dominici, zit. nach Pel. — Ecker, H. u. Pf.-Ztschr. VI, 1847. — Ehrlich, Charité ann. 9. — Eliot, zit. nach Vorwerk. — Emery, Lancet 1907, Ref. Fol. Haem. VI. — Fontaynont, zit. nach Vorwerk. — Freiberg, Diss. Dorpat, 1892, zit. nach Vulpus. — Freitag, Pfügers Arch. 120 u. 122. — Gabbi, Zieglers Beitr. Bd. 19. — Geisböck, Dtsch. Arch. Bd. 110. — Goebel, zit. nach Vorwerk. — Großenbacher, Biochem. Ztschr. Bd. 17. — Gruber, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 58. — Hartmann-Vaquez, zit. nach Vorwerk. — Hedinger, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1907. — Heinz, Virch. Arch. Bd. 168. — Heinz, Zieglers Beitr. Bd. 29. — Helly, Die hämatopoëtischen Organe, Wien 1906. — Jawein, Virch. Arch. Bd. 161. — Jordan, Mitt. aus dem Grenzgeb. f. Med. u. Chir. XI. — Kappis, Münch. med. Wochenschr. 1910. — Karcher, Veillon u. Suter, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 39. — Karsner u. Pearce, Ref. Zentralbl.

f. Bioch. u. Biophys. 14. — Klieneberger u. Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere, Leipzig 1912. — Kölliker, Funktion der Milz, 1857, zit. nach Vulpinus. — Kostjurin, Wratsch 1889, zit. nach Vulpinus. — Küttner, Chirurgenkongr. 1907. — Kurloff, Wratsch 1889, in Ehrlich-Lazarus Anämie, 1. Aufl. — Latschenberger, zit. nach Seemann. — Laudenbach, Arch. d. Physiol. 1890 u. 97, zit. nach Noll. — Laudenbach, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 9. — Lubarsch, Virch. Arch. Bd. 151. — Matthew u. Miles, ref. Fol. Haem. Bd. 6. — Maximow, Virch. Arch. 151. — Meyer u. Heinecke, Dtsch. Arch. Bd. 88. — Mosler, zit. nach Vulpinus. — Nägeli, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1906. — Nägeli, Blutkrankheiten, 2. Aufl. — Neck, Münch. med. Wochenschr. 1905. — Noguchi, Berl. klin. Wochenschr. 1912. — Noll, Asher-Spiro 2, 1. — Öhme, Münch. med. Wochenschr. 1909. — Ogata, Zieglers Beitr. 53. — Otto, Pfügers Arch. 36. — Paton u. Goodall, Journ. of Physiol. Bd. 25. — Pappenheim, Prolegomena, Fol. Haem. Zentralbl. 11. — Pappenheim, Zentralbl. 12. — Pawlow, Silwanski, zit. nach Vorwerk. — Pearce, Austin u. Krumbhaar, Ref. Kongreßzentralbl. 3. — Pel, Deutsches Arch. Bd. 106. — Perez, zit. nach Vorwerk. — Ponfick, Kongr. f. inn. Med. 1883. — Port, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69. — Pröscher, Fol. Haem. 7. — Pugliese u. Luzzatti, ref. Malys Jahresber. 31. — Pugliese, ref. Fol. Haem. 14. — Pugliese, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899. — Riegner, Berl. klin. Wochenschr. 1893. — Roman, Zieglers Beiträge Bd. 50. — Roth, Dtsch. Arch. 106. — Roth, Ztschr. f. klin. Med. 76. — Sandaya, Diss. Gött. 1912. — Scholz, Fol. Haem. 14. — Schridde, Verhandl. d. path. Ges. 05 u. 07. — Schridde, Naturforschervers. 1908. — Seemann, Ergebnisse d. Physiologie. Asher-Spiro 3. — Simpson, ref. Fol. Haem. 6. — Staehelin, Dtsch. Arch. Bd. 76. — Strasser u. Neumann, Med. Klin. 1909. — Tauber, Virch. Arch. 96. — Tiedemann u. Gmelin, Versuche über Verrichtungen der Milz, Heidelberg 1820, zit. nach Vulpinus. — Tizzoni u. Fileti, zit. nach Freitag. — Tizzoni, zit. nach Vulpinus. — Vogel, Biochem. Ztschr. 43. — Vorwerk, Dtsch. Ztschr. f. Chir. Bd. 111. — Vulpinus, Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. XI. — Widai, Ref. Kongreßzentralbl. 2. — Wieschke, Diss. Greifswald 1911. — Zesas, Arch. f. klin. Chir. 28. — Ziegler, Histiogenese der myeloiden Leukämie, Jena 1906. — Zimmermann, Biochem. Ztschr. 17.