

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie der kgl. ung. Franz-Josef-Universität in Szeged-Ungarn [Direktor: Dr. A. v. Jeneý o. ö. Prof.] und aus dem ung. biolog. Forschungsinstitut in Tihany [Direktor: Dr. Fritz Verzár o. ö. Prof.] )

## Über die unmittelbare Wirkung der Gallenbestandteile auf das Knochenmark.

Von

Prof. Dr. A. v. Jeneý.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. September 1930.)

In einer früheren Arbeit<sup>1</sup> konnte ich zeigen, daß die bei Kaninchen künstlich erzeugte Gallenstauung bzw. die parenterale Zufuhr von Rindergalle in kurzer Zeit eine gesteigerte Arbeitsleistung und alsbald eine Erschöpfung des blutbildenden Systems bewirke. Einige Monate später berichteten Verzár und Zih<sup>2</sup> darüber, daß die Behandlung mit Bilirubin zur Belebung des Erythrocytenschubes genüge. Sie glauben im Bilirubin das Hormon der Erythrocytenbildung ansehen zu dürfen. Ich selbst verfolgte selbständig das in meiner ersten Veröffentlichung festgelegte Ziel und untersuchte die Wirkung der Gallenbestandteile auf die Blutbildung. Bei mehreren Versuchen konnte ich beobachten, wie sich die *unmittelbare* Wirkung der Hauptbestandteile der Galle auf das Hauptorgan der Blutbildung, auf das Knochenmark, geltend mache, wenn man die wohlbekannten Stoffe unmittelbar auf das Knochenmark einwirken läßt. Es soll hier über die letztgenannten Versuche kurz berichtet werden.

Ich untersuchte die Wirkung zweier Hauptbestandteile der Galle, nämlich die des Bilirubin und des Taurocholnatrium, wobei ich mich an folgendes Verfahren hielt:

An jungen Kaninchen von 1000–1100 g Körpergewicht wurde in Urethan-Betäubung unter keimfreien Vorsichtsmaßregeln der Oberschenkel auf einem ganz kleinen Gebiete freigelegt, das Periost vom Knochen gelöst und beiseite geschoben und mit einem Handbohrer in den Knochen eine Öffnung von ungefähr 2 mm Durchmesser bis an das Knochenmark gebohrt. Ich war darauf bedacht, das Knochenmark nicht zu verletzen und keine größere Blutung zu verursachen. Trat dennoch etwas Blut zum Vorschein, dann wurde gewartet, bis die Blutung stand und erst dann die Gallebestandteile in das Knochenmark gebracht. Zu diesem Zwecke verwendete ich eine abgestumpfte Injektionskanüle. Diese wurde mit dem entsprechenden pulverförmigen Stoff (Bilirubin oder Natrium taurocholicum)

gefüllt und dieser mit dem Mandrin unmittelbar in die Knochenöffnung gestoßen. Es gelang auf diese Weise insbesondere vom Taurocholnatrium verhältnismäßig viel in das Knochenmark zu bringen, da dieser Stoff alsbald verschwand, d. h. an der Öffnung aufgesaugt wurde. Nach vollbrachter „Plombierung“ der Öffnung wurde das Periost, die Muskeln und die Haut durch Nähte vereinigt und die Hautwunde mittels eines Kolloidiumstreifens bedeckt. Die „Plomben“ wurden stets am rechten Femur angelegt, der linke wurde zum Vergleich bei jedem Tier in der gleichen Weise behandelt, mit der Ausnahme, daß in die Öffnung keinerlei fremde Stoffe gebracht wurden.

Diese Operation wurde im Ganzen an sechs Tieren ausgeführt. Bei dreien wurde Bilirubin, bei den anderen dreien Taurocholnatrium verwendet. — Die Tiere wurden 4 Tage später durch Nackenschlag getötet. Nun wurden die Operationsgebiete freigelegt, die unmittelbar unterhalb der angelegten Öffnungen gelegenen Knochenmark-Teile vorsichtig entfernt, unter möglichster Vermeidung jeder Zerstörung isoliert und in die Fixierflüssigkeit (*Tellyesniczky'sche Lösung*) gebracht.

Bei den mit Bilirubin behandelten Tieren war in jedem Falle das charakteristisch gefärbte Bilirubin in ungefähr Stecknadelkopfmengen in der Form eines Knötchens in den oberflächlichen Schichten des Knochenmarkes deutlich zu sehen. Das mit Bilirubin „plombierte“ Knochenmark zeigte eine lebhaft rote Farbe, es war lebhafter und dunkler rot, als das Knochenmark der (linken) Vergleichsseite, obwohl auch dieses eine etwas stärker rote Verfärbung aufweist, als wir es sonst zu sehen gewohnt sind.

Bei den mit Taurocholnatrium behandelten Tieren war das Knochenmark an der der „Plombe“ entsprechenden Stelle blässer, als an anderen Stellen, aber auch die anderen Teile waren bei weitem nicht so lebhaft rot, wie das Knochenmark der mit Bilirubin behandelten Tiere. In einem Falle war an der Stelle der Operation im Knochenmark ein mit Blutgerinnsel gefüllter Stichkanal zu sehen, dessen Umgebung auffallende Blässe zeigte. Die Blässe der Oberfläche des Knochenmarks fiel bei diesen Versuchen auch in jenen Fällen auf, bei denen das Knochenmark unverletzt geblieben war.

Die Organe der sechs getöteten Tiere wurden histologisch untersucht, die Knochenmarkpräparate wurden der eingehendsten Untersuchung unterzogen, dabei stets die rechte mit der linken Seite verglichen. In den mikroskopischen Präparaten waren die eingelegten Bilirubinknötchen in allen drei Fällen in den oberflächlichen Schichten des Knochenmarkes zu finden.

#### *Histologischer Befund.*

In zwei Fällen sind in unmittelbarer Nachbarschaft der *Bilirubinkörnchen* im Knochenmark hyalinisierte Teile zu sehen, an einzelnen Stellen sind jedoch auch die Fettgewebsbestandteile erhalten. Das Bilirubinknötchen wird unmittelbar von einer zellarmen Zone umgeben, in welcher ziemlich viel große einkernige Zellen mit Bilirubin-Körnchen beladen sind. Diese Körnchen haben ihre ursprüngliche gelblichbraune Farbe beibehalten; zum größten Teil sind sie am Rande des Knötchens außerhalb von Zellen zu finden. Nach der zellarmen Zone folgt die Zone des hyperplastischen Knochenmarkes, in welcher keine Fettzellen mehr vorhanden sind.

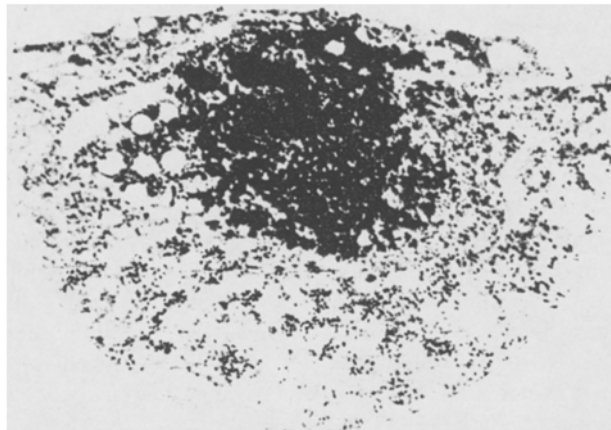


Abb. 1. Kaninchen 1. (Schnitt aus dem rechten Femurmark. Bilirubinknötchen am Rande. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.)

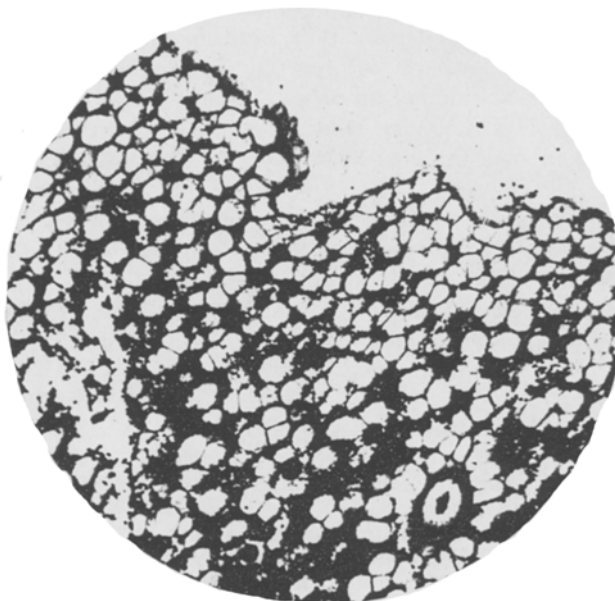


Abb. 2. Kaninchen 3. (Knochenmark mit Natr. taurochol. behandelt. Zellarme Randzone. Schwache Vergrößerung.)

Sehr auffallend ist, daß in diesem hyperplastischen Gebiete grobkörnige eosinophile Myelocyten in großer Zahl anzutreffen sind und daß diese Zellen die dem Bilirubinknötchen am nächsten gelegene Zellschicht bilden. — Neben den eosinophilen Myelocyten sieht man auch viele segmentkernige eosinophile Zellen. Die eosinophilen Myelocyten und die mit Bilirubin beladenen Zellen sehen einander in bezug auf Größe und Kernstruktur sehr ähnlich und unterscheiden sich voneinander oft bloß durch die verschiedene Farbe ihrer Körnelung.

Neben den eosinophilen Myelocyten und den polynucleären Leukocyten sieht man auch zahlreiche Normoblasten mit pyknotischen Kernen in einfachen,

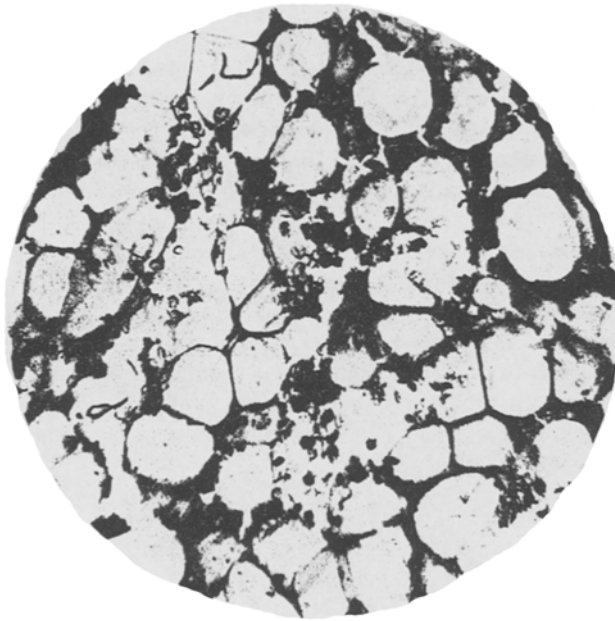


Abb. 3. Kaninchen 3. (Dasselbe wie Abb. 2, stärker vergrößert.)

doppelten Reihen oder Gruppen, so daß man an das bei lebhafter Blutbildung zu sehende Bild erinnert wird. Die Sinus des rechten (behandelten) Knochenmarkes sind außerordentlich erweitert und voll mit reifen, farbstoffreichen roten Blutkörpern (s. Abb. 1).

Für die mit *Taurocholnatrium* behandelten Fälle war der Umstand charakteristisch daß im Knochenmark der Trepanationsöffnung entsprechend eine auffallende Zellarmut zu finden war. An vielen Stellen ist bloß das Reticulum zu sehen (s. Abb. 2 und 3). Keine Spur von Blutzellennachschub. In den stellenweise mäßig erweiterten Sinus bloß wenig Zellen, darunter zahlreiche zerfallende rote Blutkörper. Innerhalb der zellarmen Zone sieht man sehr viele grobkörnige eosinophile Myelocyten, darunter zahlreiche primitive große Lymphocyten, Myelocyten und Myeloblasten. Verhältnismässig wenig polynucleäre Leukocyten. Auffallend groß ist die Zahl der Megakaryocyten, von denen mehrere phagocytierte weiße Blutkörper enthalten.

### Zusammenfassung.

1. *Bilirubin* führt bei konzentrierter Wirkung im Knochenmark zu einer Hyalinisation. Die Bilirubinkörnchen werden von großen einkernigen Zellen aufgenommen. In einer gewissen Entfernung von dem in Knötchenform angehäuften Bilirubin, wo dieses offenbar in geringerer Konzentration vorhanden ist, ist das Knochenmark hyperplastisch und zeigt eine lebhafte Erythropoëse. Das Bilirubin-Knötchen wird von einer an eosinophilen Zellen reichen Schicht umgeben.

2. Unter der Einwirkung von *Taurocholnatrium* entsteht im Knochenmark eine Zellenarmut. In erster Linie wahrscheinlich deshalb, weil die jungen Blutkörper das behandelte Gebiet leichter verlassen (Änderung der Oberflächenspannung?), ferner wohl auch deshalb, weil es an deren Stelle nicht zur Bildung neuer Zellen gekommen ist. In den Schnitten ist auch eine Zerstörung der roten Blutkörper zu sehen (hämolytische Wirkung des Natrium taurocholicum). Mit diesem Zerfall der roten Blutkörper scheint der Umstand in Zusammenhang zu stehen, daß im Inneren des Knochenmarkes, wohin das Taurocholnatrium in geringeren Mengen zu dringen imstande war, eine etwas lebhaftere Blutbildung zu sehen ist. Auch hier findet man mehr Eosinophile, Myelocyten und Leukocyten als normalerweise; auch Normoblast-Gruppen und Reihen zwischen „primitiven großen Lymphocyten“ sind zu sehen. Der Organismus verarbeitet scheinbar hier an Ort und Stelle die Zerfallsprodukte der roten Blutkörper, daher sieht man im Inneren des Knochenmarkes eine lebhaftere erythropoëtische Funktion.

---

### Schrifttum.

<sup>1</sup> A. v. Jeney: Über die Wirkung der künstlichen Gallenstauung auf die Blutbildungsorgane bei Kaninchen. Z. exper. Med. 60, H. 1/2, 102. — (Vorgetragen bei der Tagg. Ung. Ärzte u. Naturforsch. in Pécs, Aug. 1927 und im Wissenschaftlichen Verein d. Ärzte in Szeged, Nov. 1927.) — <sup>2</sup> A. Zih: Die hämopoëtische Wirkung des Bilirubin. Orvosi Hetilap. Jahrgang 72, Nov. 15. (Ungarisch). Vorgetr. im Debreczener Ärztever. März 1928.