

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 12 (1956)

Heft: 3-4

Artikel: Die Stellung der Milz im Gesamtorganismus

Autor: Hittmair, A.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307254>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 30.01.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Die Stellung der Milz im Gesamtorganismus

Von A. Hittmair, Innsbruck

Während man noch vor wenigen Dezennien über die Aufgaben der Milz nichts wußte, kennt man heute schon so viele Tätigkeiten und Einflüsse, welche dieses Organ auszuüben pflegt, daß der Versuch eines geordneten Überblickes gerechtfertigt erscheint. Denn nur auf diesem Wege wird es gelingen, die Stellung der Milz im Gesamtorganismus richtig zu beurteilen.

Ein lebenswichtiges Organ ist die Milz nicht. Das besagt jedoch nur, daß ihre Funktionen nicht ausschließlich auf das Organ selbst beschränkt sind. Man kann es sogar entfernen, ohne daß Gesundheitsstörungen auftreten müssen. Spezifische Ausfallserscheinungen, wie etwa bei der Entfernung innersekretorischer Drüsen, fehlen, wenn man vom Auftreten der Jolly-Körperchen und etwa der Zunahme der Siderocyten absieht.

Die Erklärung dafür gibt uns der anatomische und histologische Aufbau der Milz. Sie umschließt etwa ein Drittel des lymphatischen und gut ein Viertel des reticulo-histiocytären Systems. Dementsprechend werden die Funktionen der Milz dann in Erscheinung treten, wenn die Hauptaufgaben dieser beiden einander sehr nahestehenden Systeme erfüllt werden sollen; es sind das vor allem Abwehr und Schutz einerseits und Zellabbau und -nachschub andererseits. Ein Ausfall der Milz – etwa durch Splenektomie – und damit eines beträchtlichen Teiles jedes der beiden Systeme wird sich zunächst sehr deutlich bemerkbar machen, ihr restlicher Anteil jedoch kann mit der Zeit die Ausfallserscheinungen wieder ausgleichen.

I

Die im anatomischen Aufbau begründete Funktion der Milz als Blut-speicher ist bei Menschen – und bei Nagetieren – nicht von solcher Bedeutung wie bei den Tieren mit «Gefäßmilz». Immerhin kann sie sich gelegentlich bemerkbar machen, wenn etwa transfundiertes Blut zunächst zur Auffüllung der Depotorgane in diesen zurückgehalten wird; der Transfusionserfolg kommt dann im peripheren Blut nicht zur Geltung.

II

Ebenfalls von untergeordneter Bedeutung sind die einzigen spezifischen Funktionen der Milz, jene also, welche beim Ausfall dieses Organs nicht von anderen Organen oder den Resten des lymphatischen und reticulohistiocytären Systems übernommen werden können. Für die Erforschung der Milzfunktionen und der Rolle, welche der Milz im Gesamtorganismus zukommt, scheinen mir jedoch gerade die spezifischen Ausfallerscheinungen von wegweisender Bedeutung. Sie treten bekanntlich post splenectomiam als Jolly-Körperchen und als Siderocytenvermehrung in Erscheinung. Schon die Entstehung der Jolly-Körperchen ist in Dunkel gehüllt. Man hält sie für den Ausdruck einer Entkernungsstörung. Sie kommen aber, wenn auch selten, nicht nur zu mehreren in einem Erythrocyten vor, sondern sind gelegentlich auch in Erythroblasten neben dem Kern zu sehen. Auszählungen ergaben uns ferner, daß offenbar keineswegs alle Erythroblasten, sondern nur ein Teil von ihnen zu Reticulocyten mit Jolly-Körperchen reifen, d. h. diese sind keine obligate, jeden Erythroblasten betreffende Folge des Milzausfalles. Ferner dauert es einige Tage, bis post splenectomiam die Jolly-Körper in Erscheinung treten. Diese Anlaufzeit ist im Hinblick auf die Enttömmung der Erythroblastenreifung durch die Milzexstirpation mit dem Aufbrauch eines im Mark gespeicherten Anti-Jolly-Körper-Stoffes zu erklären. Dafür spricht auch, daß die Jolly-Körper-Bildung ausbleibt, solange noch etwa eine Erythroblastenausschwemmung in der Peripherie (eine normoblastische Anämie) die Splenektomie überdauert (*Ponticaccia*). Man muß sich schließlich vor Augen halten, daß die Jolly-Körperchen zur Zeit der hepatolienalen Blutbildung beim Embryo ein normaler Befund sind, der ebenfalls nur in einem Teil der Erythrocyten und nicht in jedem Reticulocyten aufscheint. Jolly-Körperchen schließlich kommen bei Milzerkrankungen mit embryonalem Blutbild vor, also dann, wenn die Milz ihre embryonale Myelopoese wieder aufnimmt, ohne jedoch dabei ein obligater Befund zu sein. Die Bildung der Jolly-Körperchen kann durch Verabreichung von Milzextrakten bzw. -homogenaten verhindert werden. Sie kommt auch nicht zustande, wenn im Parabioseversuch nur einem Partner die Milz entfernt wird.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich der Heinzschen Innenkörper, welche post splenectomiam unter gegebenen Umständen stark vermehrt auftreten. *Walter* stellte fest, daß ihre Entstehung nach der Entfernung der Milz durch Milzpurine, Milzproteide und durch Apoferritin gefördert wird, während sie Milzferritin, Milzglobulin, Alkohollipoide der Milz usw. hemmen.

Von den Siderocyten weiß man bislang nur, daß ihre Vermehrung

durch die Splenektomie Ausdruck einer Störung des Eiseneinbaues in das Hämoglobinmolekül ist.

Es werden also in der Milz des Menschen humorale Wirkstoffe gebildet, von denen einer die Bildung der Jolly-Körper verhindert. Dieser Anti-Jolly-Körper-Wirkstoff entsteht erst dann, wenn die embryonale Milz ihre Myelopoese einstellt; denn die Myelopoese der Leber überwiegt und überdauert die der Milz um ein beträchtliches, kann aber in keinerlei Beziehung gesetzt werden zur Jolly-Körper-Bildung. Auch mit der die lienale Myelopoese ablösenden Lymphopoese hängt die Bildung des Anti-Jolly-Körper-Wirkstoffes nicht zusammen. Weder die mächtigste Lymphopoese noch die schwerste Lymphopenie beeinflussen die Jolly-Körper-Bildung oder rufen sie hervor. Wohl aber sehen wir, daß das Auftreten einer lienalen Myelopoese vom embryonalen Typ (wie ich es etwa bei krankheitsdominant gewordener Milz beschrieb) die Bildung des Anti-Jolly-Körper-Faktors behindern bzw. ihn unwirksam machen kann.

Die Jolly-Körper als embryonal normaler Befund, ihr Auftreten nur in einem Teil der Erythrocyten, die Anlaufzeit post splenectomiam, ihre Abhängigkeit von einem humoralen Wirkstoff, das alles erinnert sehr an die Bildung der Megaloblasten, die auch stets nur einen Teil der Erythropoese und nie die gesamte betrifft, und ihre Beeinflussung durch das katalysatorartig wirkende Vitamine B₁₂. Dies um so mehr, wenn man hört, daß humorale Wirkstoffe der Milz weniger im Plasma als in den Kernen ihrer reticulo-histiocytären Zellen zu finden sind und in Verbindung mit den Desoxyribonucleoproteinen gebracht werden können.

III

Wir sehen demnach, daß die einzige oder einzigen für die Milz spezifischen Funktionen, die wir nachzuweisen vermögen, in Abhängigkeit stehen von einem hormonartigen Wirkstoff, der vermutlich seine Tätigkeit wie ein Ferment bzw. Enzym oder ein Katalysator entfaltet und in Zellen des reticulo-histiocytären Systems der Milz gebildet wird.

Diesem System kommt als Hauptaufgabe die der Abwehr und des Schutzes gegen schädigende Eindringlinge und schädigende Einwirkungen zu.

1. Zellzerstörung und Makro- wie Mikrophagocytose seien in diesem Zusammenhang nur am Rande erwähnt, ebenso die mikrochemischen Vorgänge bei der Infektabwehr, die (wie wir von *Heilmeyer* wissen) mit einer Eisenspeicherung in der Milz einhergehen. Ich erinnere an die Bildung insbesondere der γ -Globuline in Plasmazellen, aber auch in Lymphocyten und erinnere besonders an die Bildung humoraler Schutz-, Anti- und Immunkörper im gesamten reticulo-histiocytären System.

Moeschlin wies unlängst ausführlich auf die große Bedeutung der humoralen Antikörper für die Entstehung von Cytopenien hin.

2. Das besondere Augenmerk will ich wiederum auf humorale Wirkstoffe lenken, welche speziell in der Milz zu Schutz- und Abwehrzwecken produziert werden. Man wies sie zuerst am Paradigma der Bartonellenanämie nach. Ratten verfallen ihr unweigerlich, sobald man die Tiere splenektomiert. Der Ausfall des Großteils unseres Abwehrsystems schafft dem Infekt freie Bahn, noch ehe das restliche reticulo-histiocytäre System sich den vermehrten und veränderten Anforderungen anzupassen vermag. Man kann nun die Entwicklung der Bartonellenanämie in gleicher Weise verhindern wie die Entstehung der Jolly-Körper, d. h. mit Milzextrakten und -homogenaten oder durch die Implantation kleinster Milzstückchen, deren Größe mit ihrer Wirkung auffallend kontrastiert. Den Beweis, daß es sich bei dieser Infektabwehr um einen humoralen Wirkstoff handelt, erbringt wiederum der Parabioseversuch. Wird nur ein Partner splenektomiert, tritt bei keinem die Bartonellenanämie auf, weder beim splenektomierten noch beim nichtoperierten. Entfernt man dem letzteren die Milz ebenfalls, erkranken beide Tiere am Bartonellenbefall.

3. Diesbezüglich noch interessanter scheint mir die noch nicht lange entdeckte Schutzwirkung zu sein, welche die Milz gegen die tödlichen Folgen einer Röntgenbestrahlung entfaltet. Deckt man nämlich die Milz ab und schützt sie vor der Einwirkung einer sonst tödlichen Röntgendosis, so überlebt das Versuchstier die Bestrahlung zumeist, und auch das geschädigte aplastische Knochenmark erholt sich wieder. Die Milz ist demnach imstande, den Organismus gegen die Strahlenwirkung zu schützen und, wie aus weiteren Versuchen hervorgeht, die Regeneration der Blutzellen im Mark wieder in Gang zu bringen bzw. zu beschleunigen. Aber noch mehr. Es genügt, wenn die strahlengeschützte Milz nur durch 15 Minuten im Körper verbleibt, um die Folgen einer sonst tödlichen Röntgendosis ebenfalls zu hemmen und das bestrahlte und hierauf splenektomierte Versuchstier am Leben zu erhalten. Es müssen demnach wiederum humorale Wirkstoffe sein, und zwar Wirkstoffe von hoher Aktivität, welche diesen überraschenden Erfolg zu erzielen vermögen. Wir können dieselben Erfolge am splenektomierten Tier ebenfalls erreichen. Abermals sind es kleine Gewebstückchen der Milz, mit welchen bereits voller Erfolg zu erzielen ist oder eine einzige Injektion eines Milzhomogenates intraperitoneal oder intravenös verabreicht; ja es genügt lediglich die Kernfraktion eines Milzhomogenates, um in 80 bis 100% die besprochene Schutzwirkung und eine Beschleunigung der Erholung vor allem des betroffenen Knochenmarkes zu erzielen (*Cole* und Mitarb.).

Der Schutzfaktor dürfte ein thermolabiler Desoxyribonucleoprotein-komplex sein, dessen Ursprungsort die Kerne von Zellen des reticulo-histiocytären Systems sind bzw. Produkte ihres intracellulären, intermediären Stoffwechsels. Mehr noch als beim Bartonellenschutzstoff fallen bei dem gegen Röntgenstrahlen die Parallelen zum Anti-Jolly-Körper-Faktor auf. Vor allem sei auf die katalysatorähnliche Wirkung des Röntgenstrahlenschutzstoffes hingewiesen, von dem in 15 Minuten eine genügende Menge produziert ist, um einen Wochen und Monate währenden Regenerationsprozeß auszulösen. Wer dünkte hier nicht daran, daß bei der Anaemia perniciosa 30 γ Vitamin B₁₂ genügen, um in unkomplizierten Fällen die normale Erythroblastenreifung wieder in Gang zu bringen und in Gang zu halten?

4. Eine weitere, allerdings umstrittene Schutzwirkung der Milz ist die antiblastische. Es mag in der Natur der Sache liegen, daß die Milz als mesenchymales Organ kein geeigneter Boden für die Entwicklung von Karzinomen bzw. Karzinometastasen ist; Sarkome sind an sich seltener, so daß statistische Vergleichszahlen nur einen gewissen Wahrscheinlichkeitswert besitzen, auch wenn die Milz – abgesehen vom malignen Granulom – für leukämische Wucherungen als embryonal blutbildendes und daher blutbildungsbereites Organ besonders anfällig ist. Immerhin fiel bereits *v. Eiselsberg* auf, daß Karzinome post splenectomiam ein besonders rasches Wachstum einschlagen können. Ebenso wird der Widerstand gegen Impftumoren durch die Milzexstirpation beseitigt oder doch merklich herabgesetzt. Die Splenektomie ermöglicht daher nicht nur homo-, sondern auch heteroplastische Geschwulstverimpfungen. Tumorexplantate wachsen besonders gut im Plasma entmilzter Tiere. Darin liegt bereits der Hinweis, daß auch die antiblastische Funktion der Milz an einen humoralen Wirkstoff gebunden sein dürfte. *Brüda* und *Pfeiffer* machten entsprechende Versuche an Parabiosetieren und fanden, daß die Milz des einen Tieres das Haften einer Impfgeschwulst auch am andern, milzlosen Partner verhindert. Im Experiment kann man durch Milzextrakte oder Milzgewebe sowohl das Angehen von Impftumoren erschweren als auch ihr Wachstum hemmen (*Fischer-Wassels*). Es liegen sogar Berichte von gelegentlichem Verschwinden von Impftumoren durch Milzgewebe oder Milzextrakt vor. In der Krebstherapie allerdings fand *Druckrey* die Blockade des reticulo-histiocytären Systems ebenso wirkungslos wie Milzgewebsüberpflanzungen und -verfütterungen bzw. Therapieversuche mit Milzextrakten und Milztrockensubstanz.

Die Milz bzw. ihr lymphatischer und reticulo-histiocytärer Anteil hat als Abwehr und Schutzorgan folgende Aufgaben zu erfüllen:

1. die als Filter- und Auffangorgan,
2. Makro- und Mikrophagocytose,
3. Toxin-, Komplement-, Infekteisenspeicherung,
4. Antikörper- und Agglutininproduktion,
5. Immunitätsstabilisierung,
6. Schutzstoffbildung durch spezielle Eiweißkörper und, wie wir nun hinzufügen können, durch Produktion humoraler Wirkstoffe, die teils hormonähnlich, teils wie Katalysatoren oder Enzyme bzw. Fermente in den Zellstoffwechsel eingreifen. Die Frage der Milzspezifität solcher Wirkstoffe ist noch nicht abgeklärt.

IV

Man müßte sich fast wundern, wenn es nicht gelänge, solche merkwürdige Wirkstoffe auch für die Hämokaterese in der Milz nachzuweisen. Daß das Organ bei diesem Vorgang eine wichtige Rolle spielt, darüber ist man sich bereits seit langem klar. Man glaubt zu wissen, daß bei der Lymphocytolyse Fermente und Antikörper freigesetzt werden und bringt sie mit der Antikörperproduktion und der Immunitätsstabilisierung in der Milz in Zusammenhang. In neuerer Zeit wies man ferner bei Anämiekranken mit Splenomegalie hämolysierende Antikörper, Hämolysine, Lysolecithine bzw. vermehrte Protease nach. Ebenso auch beim konstitutionellen, familiären Icterus haemolyticus; die Milzexstirpation kann bei dieser und anderen hämolytischen Anomalien nicht nur die übermäßige Blutzerstörung mit ihren Folgen beseitigen, sondern unter Umständen sogar Symptome der hämolytischen Konstitution, wie Hypogenitalismus oder Infantilismus, beheben und kann auch die überschießende Knochenbildung zum Stillstand bringen. Das alles aber vermochte noch nicht das Geheimnis des normalen Unterganges der Blutkörperchen, besonders der roten, zu lösen. *Lauda* lehnt bekanntlich eine aktive Hämolyse durch die Milz ab; selbst in dem Sinne, daß die Erythrocyten in der Milz für die Hämolyse reif gemacht werden, etwa während sie vom Plasma abfiltriert, zusammengepreßt in den Sinus verweilen müssen. Dabei könnte man sich eine mechanische und fermentative Beeinflussung doch sehr gut vorstellen. Über die passive Hämolyse in der Milz besteht kein Zweifel. Geschädigte oder fragmentierte Erythrocyten fängt die Milz auf und baut sie ab. Es ist aber doch merkwürdig, daß nach *Mieschers* Versuchen, mit Cr^{51} markierte alte oder geschädigte Erythrocyten bzw. ihre Stromata ausschließlich in der Milz und in der Leber abgelagert und dort offenbar aufgearbeitet werden. Die Milz – mit der Leber – ist das Grab der Erythrocyten. Deren Auflösung (an eine Fragmentierung in der Peripherie kann ich nicht glauben) geht so still und heimlich vor

sich, daß man zu dem Gedanken einer fermentativen Andauung in Milz und Leber gedrängt wird. Der große Anteil der letzteren daran erklärt die Tatsache, daß die Lebensdauer der Erythrocyten beim normalen Menschen durch die Splenektomie nur vorübergehend, wenn überhaupt, verlängert werden kann.

V

Den Anlaß, von der Milz als Hormonproduzenten, eigentlich also von der Milz als einem Organ mit innerer Sekretion zu sprechen, bot ihr Einfluß auf das Knochenmark. Es sei aber streng unterschieden zwischen der vegetativen und der humoralen Beeinflussung des Knochenmarkes und bei letzterer zwischen der normalen und der pathologischen. Man möge sich vor Augen halten, daß mit dem Versiegen der (gegenüber der noch fortdauernden hepatalen) doch an sich unbedeutenden lienalen, embryonalen Myelopoese die Milz offenbar ihre humoralen Wirkstoffe zu produzieren beginnt. Die Einstellung der lienalen Myelopoese geschieht vielleicht unter dem Einfluß der beginnenden Lymphopoese und der die Knochenmarkbildung beeinflussenden Milzstoffe. Es mögen wohl dieselben Mesenchymzellen der Milz sein, welche, statt Blutzellen Ursprung zu geben, nunmehr zu Wirkstoffproduzenten werden.

1. Das erste solche aktive Prinzip dürfte die Riesenzellbildung anregen. Die Knochenmarksentwicklung beginnt ja mit dem Aufbau des Spongiosagerüsts. Dann sah *Knoll* die so entstandenen Markräume erfüllt von Megakaryocyten, ausschließlich Megakaryocyten. Die Spongiosabildung finden wir im Übermaß beim Erwachsenen wieder als Osteosklerose, die meist mit anderen embryonal anmutenden Störungen der Myelopoese verbunden ist und daher als Osteomyelosklerose bezeichnet wird. Es finden sich auch alle fließenden Übergänge zur sogenannten Megakaryocytenleukämie (ohne Osteosklerose), welche das oben erwähnte embryonale Bild der ausschließlich von Megakaryocyten erfüllten Markräume bieten kann. Das würde gleichzeitig bedeuten, daß «Megakaryocytenleukämie» nur ein splenogener Funktionszustand des Knochenmarkes ist, der demnach nicht nur als eine primäre Krankheit, sondern ebenso sekundär bedingt vorkommen kann. Dasselbe gilt sinngemäß von der Osteomyelosklerose. Auch die auffallende Häufigkeit, mit der Milzerkrankungen von Riesenzellvermehrungen bzw. vom Auftreten von Riesenzellen bzw. Megakaryocyten in den verschiedenen blutbildenden und blutbildungsbereiten Organen begleitet sind, ist hier zu erwähnen. Wir können demnach aus der Physiologie und Pathologie der Milz eine Reihe von Gründen anführen, welche es wahrscheinlich erscheinen lassen, daß in der embryonalen, noch myelopoetisch tätigen

Milz vorübergehend ein die Osteoblasten-, dann die Megakaryocytenbildung aktivierender Stoff produziert wird.

2. Es folgen die Knochenmarkshemmstoffe. Es ist schwer nachzuweisen, ob man zwei Gruppen davon unterscheiden darf, deren Wirkungsmaximum in der Embryonalzeit sich ebenfalls ablöst: die eine Myelopoese durch Bildungshemmung, die andere durch Reifungshemmung. Eines jedenfalls charakterisiert jede splenogene Markhemmung, daß sie sich nicht gegen die Myelopoese überhaupt richtet, sondern nur gegen die Blutbildung im Knochenmark. Splenogene Markhemmung ist daher nicht selten mit extramedullärer Metaplasie vergesellschaftet, die nachweislich nichts mit vikariierender Blutbildung zu tun hat. Für die Annahme zweier solcher Wirkstoffgruppen bietet die Pathologie Unterlagen. Es gibt Fälle von krankheitsdominant gewordener Milz, in denen die Knochenmarkshemmung nicht in der für den Hypersplenismus typischen Weise, durch Behinderung der Zellreifung, bedingt ist, sondern durch ein Versiegen der Zellbildung. Statt des hyperplastischen, zellreichen Markbildes findet sich ein zellarmes, manchmal sogar aplastisches Mark. Das Experimentum crucis, die Splenektomie, bringt in beiden Fällen die Enthemmung des Markes mit sich. Und wiederum ist es vor allem die Pathologie, welche uns lehrt, daß die Milz für die Thrombo-, Erythro- und Granulopoese je einen eigenen Hemmstoff bildet. Die sich daraus ergebende Mannigfaltigkeit pathologischer Zustände demonstrieren am besten die durch Splenektomie günstig zu beeinflussenden bzw. heilbaren Störungen der Thrombopoese. Dem eingangs dieses Abschnittes Angeführten entsprechend gibt es – außer der Megakaryocytenleukämie – auch eine splenogene Thrombocytose einerseits und eine splenogene Thrombopenie mit Megakaryocytopenie im Mark und eine andere mit Megakaryocytose andererseits. Der Morbus maculosus Werlhofii mit Megakaryocytenreifungshemmung und mit morphologischen Zeichen der Megakaryocytenentwicklungsstörung gehört zur letzteren Gruppe.

Über splenogene Erythrocytosen und Granulocytosen liegen ebenfalls Berichte vor.

3. Eine interessante Kombination solcher Hemmstoffwirkungen bot eine 28jährige Patientin, bei welcher im Januar 1954 anlässlich einer Ohnmacht eine hochgradige Anämie entdeckt und in der Folge durch zwei Jahre mit Bluttransfusionen behandelt wurde, ohne daß sich ein Erfolg eingestellt hätte. Bei der Klinikaufnahme Ende Januar 1956 fand sich eine hyperchrome Anämie mit 1,41 Millionen Erythrocyten pro mm^3 und 30–40% Reticulocyten. Kein embryonaler Typ der Anämie. Hoher Serumeisenspiegel! Leukopenie 2700, davon 1000 Lymphocyten, vereinzelte Myelocyten. Thrombocyten zwischen 600 000 und mehr als

900 000/mm³. Knochenmarkspunktion (Darmbeinkamm); stellenweise sehr zellreiches Punktat, vereinzelt Osteoblasten, reichlich Megakaryocyten, auch Promegakaryocyten und Megakaryoblasten. Erythropoese auf Kosten der Granulopoese um 10% vermehrt, einige Makroblasten. Milzpunktat: viele Thrombocyten, aber keine Zeichen lienaler Myelopoese.

3. Februar 1956 Exstirpation der 305 g schweren Milz, die histologisch keine faßbaren Veränderungen zeigt.

Ergebnis: Zunächst Normalisierung der Leukocyten, dann der Thrombocyten und langsame Zunahme der Erythrocyten. Subjektiv gesund. Es handelte sich um eine splenogene Thrombocytose, eine leicht hämolytische, hyperchrome Anämie mit Zellreifungsstörung und eine Granulocytopenie mit Zellbildungsstörung.

Von den für die embryonale Entwicklung des Knochenmarkes notwendigen Wirkstoffen bleiben auch postnatal jene erhalten, welche die Blutbildung im Mark, Reifungskurven nach, die Mitosen hemmen. Die Exstirpation normaler Milzen mit der bekannten Enthemmung des Markes, vor allem aber wiederum Parabioseversuche besagen, daß es sich bei diesen Hemmfaktoren der Milz um humorale Wirkstoffe, offenbar aus der Zeit des Funktionswechsels der embryonalen Milz, handelt. Die Häufigkeit des Vorkommens von Störungen mit Aktivierung dieser Hemmstoffe bei Splenomegalie erklärt sich wohl daraus, daß die Milz nicht, wie etwa die Leber, beim Funktionswechsel ein spezifisches Parenchym bildet, sondern Mesenchymorgan bleibt, das sich seine embryonalen Potenzen bewahrt. Deshalb kommt es auch so leicht zu lienaler Myelopoese, um so leichter, je jünger und damit näher dem Embryonalstadium ein Individuum ist. Schon geringfügige, etwa entzündliche Reize können nach *Moeschlin* ausreichend sein, um lienale Myelopoeseherde wieder aufleben zu lassen. Daß es sich tatsächlich so verhält, das geht am deutlichsten aus dem morphologischen Bild der extramedullären Blutbildung bzw. des peripheren Blutbildes hervor, das dem des Embryo zur Zeit der hepatolienalen Myelopoese sehr ähnlich wird. Nach Anisocytose, mit eventuellem Vorkommen von Megalocyten, Polychromasie, basophiler Punktierung bzw. Jolly-Körperchen, Normoblastenauschwemmung und Erscheinen von Myelocyten und Myeloblasten gleicht das Blutbild einmal mehr dem des Beginnes, ein andermal dem des Endes der lienalen Myelopoese.

VI

Die Frage, ob diese Wirkstoffe der Milz wirklich Hormoncharakter haben, die Milz also eine innersekretorische Drüse ist, kann wohl kaum

bejaht werden. *Lauda* berichtete über dieses Thema ausführlich am Innsbrucker Milzsymposion. Man wird diese lienalen Wirkstoffe von den Hormonen abgrenzen müssen, wenn auch zwischen Milz und innersekretorischen Drüsen sehr enge Beziehungen bestehen. Ich erinnere diesbezüglich an den splenogenen Infantilismus, an Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen bei Splenomegalie und nach Splenektomie in der Pubertät. Die für den Gesamtorganismus bedeutungsvollsten Zusammenhänge bestehen jedoch zwischen Milz und dem endokrinen Leitorgan der Hypophyse. *Dameshek* spricht von einem Regulationssystem: Hypophyse–Nebennierenrinde–Milz–Knochenmark. Er hält die Steuerung der Reifung der Knochenmarkszellen und die Ausschüttung der reifen Zellen in das strömende Blut für einen hormonal geregelten Mechanismus, der von der Aktivität des Hypophysenvorderlappen–Nebennierenrindensystems abhängt und über das Erfolgsorgan Milz auf das Knochenmark einwirkt. Das würde nach unserer bisherigen Erfahrung bedeuten, daß der hormonelle Mechanismus in der Milz auf einen humoralen umgeschaltet wird. *Patriarca* und *Riberi* glauben, daß dabei das aktive Prinzip der Milz auf das Knochenmark in kleinen Dosen stimulierend, in großen hemmend und schließlich sogar toxisch wirke.

VII

Das aber lenkt unser Augenmerk auf das neurovegetative Nervensystem und berechtigt zur Frage, ob nicht in der Milz eine Umschaltung vom hormonellen Mechanismus auf neurovegetative Bahnen erfolgen kann. Hier stoßen wir bereits bei der Funktion der Milz als Blutspeicher auf die Bildung eines aktiven Wirkstoffes, welcher nach *Ruhenstroth-Bauer* als steuerndes Prinzip über die Leber einen Einfluß auf die zirkulierende Blutmenge ausübt. Die Bildung des sich erhöhenden Stoffes wird nach *Mitsufuji* vom Nervus splanchnicus gefördert, vom Nervus vagus gehemmt. Auch *Reins* Hypoxylienin wirkt erst über die Leber und nicht über die Speicherfunktion der Milz. Das Regulationssystem Zwischenhirn–neurovegetatives Nervensystem–Milz–Knochenmark studierten in jahrzehntelanger Arbeit *Komiya* und Mitarb. Im Zwischenhirn befindet sich bekanntlich das Zentrum, welches die individuelle Blutkörperchenzahl bestimmt und einreguliert. Von diesem Zentrum führen Fasern durch den Nervus splanchnicus major und minor in das Ganglion coeliacum. Aus diesem treten ein Leber- und ein Milzast aus. Die beiden, von diesen Ästen nervös versorgten Organe, erwiesen sich als maßgeblich beteiligt an der Erythrocyten- und Granulocytenverteilung, und zwar die Leber in wesentlich stärkerem Maße als die Milz. Die Lymphocytenmobilisierung in der Peripherie wird vom Parasympaticus

gesteuert. Versuche mit Milzextrakten nach Vagus- und Splanchnicusdurchschneidung ergaben, daß die Milz überdies Stoffe bildet, welche unter Splanchnicuseinwirkung die Myelopoese im Knochenmark anregen, während sie sie unter Vaguseinfluß hemmen.

Komiya nennt diese Wirkstoffe Poetine und unterscheidet für die Erythrocyten und für jede einzelne Granulocytenart je ein eigenes Poetin, ebenso ein solches für die Thrombopoese. *Kanda* wies die Wirkung dieser humoralen Wirkstoffe in Durchströmungsversuchen am Knochenmark nach. *Fujino* durchtrennte den Milzast des Ganglion coeliacum, worauf eine Myelopoesehemmung eintrat, welche durch Splenektomie wieder behoben werden konnte. Anämie kann man erzeugen durch einen markhemmenden und durch einen die Erythrocyten im Mark nur zurückhaltenden Stoff (Ausschwemmungshemmung). Nach Versuchen mit *Ankylostoma duodenale* wird der anämisierende Reizstoff von der Milz aufgenommen und dem Zentralnervensystem zugeleitet, welches daraufhin die Bildung des humoralen Anämiestoffes in der Milz veranlaßt.

Nach Splanchnicusdurchtrennung gewonnener Milzextrakt ruft Anämie hervor, nach Vagusdurchschneidung bereiteter Milzextrakt Polyglobulie und Reticulocytose. Schon die einfache Durchschneidung des Milzastes des Ganglion coeliacum führt zu Anämie, während Vagusdurchtrennung das myeloische Blutbild nicht beeinflußt, dafür aber läßt sich dann keine Lymphocytose mehr erzielen. Damit mögen die merkwürdigen Erfolge der Sympathektomie nach *Kux* bei chronischen Lymphadenosen zusammenhängen, über die *Kellermann* berichten konnte und die ebenso überraschenden und verhältnismäßig lang anhaltenden Erfolge der Splenektomie bei der lienalen Form der lymphatischen Leukämie (*Hittmair*). Wir sehen demnach die Milz als Produzenten von humoralen Steuerungstoffen, welche in direkter Abhängigkeit stehen vom neurovegetativen Nervensystem. Neurovegetative Reize werden in der Milz in humorale Wirkstoffe umgesetzt.

VIII

Die Beziehungen zwischen Milz und vegetativem Nervensystem reichen noch viel weiter in die Tiefe, so daß *Schliephake* die Milz als ein bzw. *das* Regulationsorgan bei vegetativen Gleichgewichtsstörungen bezeichnet. Das Endocrinium beeinflußt maßgeblich den vegetativen Tonus und damit die neurovegetativen Reaktionen. Während das neurovegetative System den Organismus mit Sofortreaktionen an äußere Reizeinwirkungen oder Umweltsänderungen anzupassen hat, veranlassen die Hormone die entsprechende Einstellung der betroffenen Organe und Organsysteme bzw. des gesamten Organismus und erhalten diese Umstellung aufrecht.

In dieser untrennbaren Einheit von Neurovegetativum und Endocrinium spielt die Milz mit ihren verschiedenen Wirkstoffen offenbar eine sehr wichtige Rolle eines Transformers, die der Umschaltstelle. Der Nachweis hiefür ist nicht ganz einfach zu erbringen, denn die dazu nötigen Milzhomogenate und -extrakte sind nach Herstellungsart und Haltbarkeit in ihrer Wirkung sehr verschieden. So dürfen z. B. die für Strahlenschutzversuche verwendeten Milzhomogenate nicht in Wasser zubereitet werden, sonst verlieren sie ihre Wirksamkeit. Ebenso werden ungereinigte Milzextrakte im allgemeinen schon nach wenigen Tagen unwirksam. Ich erinnere dazu noch an die bekannte Tatsache, daß bereits in der Agone die Zellen der Milz morphologische Veränderungen und damit sicherlich auch Schaden in ihrer funktionellen Tätigkeit (insbesondere was die humoralen Wirkstoffe anbelangt) erleiden. Daraus mag die Schwierigkeit erhellen, voll wirksame Milzextrakte herzustellen, geschweige denn die aktiven Wirkstoffe der Milz rein darzustellen. So ist z. B. das Splenin A und B *Ungers* sehr umstritten; lediglich das erstere soll stets im Blut vorhanden und ein hormonähnlicher Wirkstoff sein. Splenin wird über die Histaminproduktion und -freisetzung eine Wirkung auf die Kapillarfestigkeit und die Hämolyse in begünstigendem oder in hemmendem Sinne zugeschrieben, also eine typische Regulatorwirkung. Versuche mit Milzhomogenaten und Versuche mit *Schliephakes* Prosplen zeigten zunächst eine Abhängigkeit der Wirkung von der vegetativen Ausgangslage. Sie aber ist bedingt durch die verschiedene Ansprechbarkeit der cholinergischen bzw. adrenergischen Endapparate. Bei starken Abweichungen vom vegetativen Gleichgewicht wirkt der Milzextrakt normalisierend. Prosplen ist ein enteiweißter, histamin- und lipoid- bzw. cholinfreier Milzextrakt. Es erwies sich nach *Schliephake*, daß Prosplen bei Anämien die Erythrocytenzahl erhöhen, bei Erythrocytose (Polycythämie) sie verringern kann. Die Magensaftresektion wird von der Milz bei Subacidität angeregt, bei Hyperacidität gehemmt. Diese Zügelwirkung zeigt sich bei vielen vegetativ regulierten Vorgängen; *Haenlein* stellte sie für die Blutgerinnung fest, *Heppe* für den Blutzuckerspiegel, *Gillissen* für die durch Kälte oder Durst pathologisch veränderten Eiweißwerte des Blutes. Daß Milzextrakte auch die überschießenden Reaktionen der Allergosen zu dämpfen vermögen, erscheint nach dem bisher Ausgeführten nicht mehr verwunderlich. Auch nicht, daß es wiederum humorale Wirkstoffe der Milz sind, welche alle diese vielfältigen Reaktionen hervorzurufen haben bzw. so mannigfache Regulationsmechanismen auslösen. Und die Zellen des reticulo-histiocytären bzw. mesenchymalen Systems der Milz sind es, in denen diese ungeheuren Energien, diese vielfältigen Potenzen schlummern.

IX

Daraus aber ergibt sich die Notwendigkeit, die klinischen Begriffe bzw. Krankheitsbezeichnungen Hyper- und Hyposplenismus einmal zu-rechtzurücken, wie dies unlängst *Gelin* in vorzüglicher Weise tat, und sie zum mindesten durch den Begriff des Dyssplenismus zu ergänzen. Hypersplenismus ist nach *Dameshek* eine Vervielfachung der normalen Milzfunktionen. Tatsächlich aber pflegt man als Hypersplenismus eine Knochenmarks-Zellreifungshemmung mit peripherer Cytopenie (Erythro- oder/und Granulocytopenie) mit Milztumor zu bezeichnen bzw. eine Splenomegalie mit erworbener, gesteigerter Erythrohämolysen. Die Milz kann aber

1. über das vegetative Nervensystem,
2. über das hormonelle Hypophysen-Nebennierenrindensystem sowie
3. direkt hemmend auf das Knochenmark einwirken, überdies noch
4. direkt durch embryonal hemmende oder erregende Dysfunktion und
5. durch Autoantikörperbildung.

In der Vielfalt der Milzwirkungen liegt die Schwierigkeit der Diagnose Hypersplenismus begründet, die sich oftmals nur auf den Erfolg oder Mißerfolg der Milzexstirpation stützt. Der letztere besagt jedoch meines Erachtens nur, daß der Hypersplenismus lediglich ein sekundärer war, bei dem die Impulse zur Überfunktion nicht von der Milz selbst ausgingen. Dyssplenismus beruht meist auf der postnatalen Aktivierung embryonaler Tätigkeiten der Milz. Sie kann gleichfalls primär oder sekundär ausgelöst sein. Lienale Myelopoese mit embryonalem Blutbild, Knochenmarksmegakaryocytose, Spongiosawucherung oder Hemmung der Zellbildung im Knochenmark, das sind die hervorstechendsten Symptome des Dyssplenismus. Nicht selten kommen Hyper- und Dyssplenismus miteinander vergesellschaftet vor; die Mannigfaltigkeit der einzelnen Milzfunktionen und ihre verhältnismäßig große Selbständigkeit ermöglichen gemischte Störungen.

Zusammenfassung

Physiologie, experimentelle und klinische Pathologie bieten uns eine sehr große Anzahl von Befunden über mannigfache Funktionen und Einflüsse, welche die Milz offenbar auszuüben vermag. Lange nicht alles aus diesem Mosaik mag signifikant bewiesen sein. Die Menge der Einzelheiten und die grundsätzliche Übereinstimmung im Wirkungsspektrum auch verschiedenartigster Experimente gestatten den Versuch, ein Bild von der Rolle zusammenzusetzen, welche die Milz im menschlichen Organismus spielt. Sie scheint in der Bildung von Antikörpern und anderen humoralen Wirkstoffen zu liegen, welche die Milz einerseits als embryo-

nal-hämopoetisches Organ und als Schutz- und Abwehrsystem und andererseits als Umschaltorgan produziert für hormonelle Steuerungs- und für neurovegetative Regulations- oder Ausgleichsvorgänge. Der Wirkungsmechanismus einiger solcher aktiver Milzstoffe erinnert sehr an den von Enzymen, Fermenten und Katalysatoren. Demnach wäre die Stellung der Milz im Gesamtorganismus die eines zentralen Produzenten und Verteilers mannigfachster humoraler Wirkstoffe.

Résumé

La physiologie et la pathologie expérimentale ou clinique nous révèlent un grand nombre de tableaux anatomo-pathologiques, qui montrent les fonctions et effets innombrables que la rate semble en état d'exercer. Et bien des aspects de cette mosaïque n'ont pas encore été nettement reconnus. Le grand nombre des détails et la concordance des résultats obtenus dans les expériences les plus diverses nous permettent de tenter de définir le rôle qu'exerce la rate dans l'organisme humain. La rate semble jouer un rôle important dans la formation des anticorps et d'autres substances humorales, comme organe hématopoïétique embryonnaire et comme organes protecteur défenseur, et autre part elle joue un rôle de commutateur dans les phénomènes de régulation et de compensation hormonales et neurovégétatives. Le mécanisme d'action de certaines de ces substances spléniques actives rappelle beaucoup celui d'enzymes, de ferments et de catalysateurs. Par conséquent, la rate jouerait dans l'organisme le rôle d'un producteur central et de répartisseur de substances.

Riassunto

La fisiologia, la patologia sperimentale e clinica ci permettono di osservare un grande numero di fatti provanti le molteplici funzioni e influenze che la milza può, a quanto sembra, esercitare. Non è di gran lunga possibile attribuire ad ognuno degli elementi che compongono questo mosaico un significato preciso. La folla dei particolari e la concordanza fondamentale dei più disparati fatti sperimentali riguardanti l'insieme delle attività di quest'organo permettono di tratteggiare un quadro dell'azione che la milza esplica nell'organismo. Quest'azione sembra consistere nella formazione di anticorpi ed altre sostanze ad azione umorale, che la milza produce da un lato quale organo emetopietico embrionale e quale sistema di protezione e di difesa, dall'altro lato quale organo commutatore per influssi ormonali e processi di regolazione e compensazione neuro-vegetativa. Il meccanismo d'azione di

alcuni di questi principi attivi della milza ricorda da vicino quello degli enzimi, dei fermenti e dei catalizzatori. Con questo la milza viene ad assumere nell'organismo la funzione di organo produttore e distributore di complesse sostanze ad azione umorale.

Summary

A very large number of findings from the fields of physiology and experimental and clinical pathology are available about the various functions and influences which the spleen can exert. By no means all of these findings are found to be significant. The amount of details and the basic agreement in the range of action gathered from the most different sort of experiment, justify the attempt to make a picture of the role of the spleen in the human organism. This appears to lie in the formation of antibodies and other humoral substances which the spleen produces, on the one side, as an embryonal-hæmatopoetic organ and as a defensive and protective system, and, on the other side, as a switch-organ for hormonal and neuro-vegetative regulatory or equilibrising processes. The effective mechanism of such an active spleen product is reminiscent of enzymes, ferments and catalysors. The position of the spleen in the total organism would thus be that of a central producer and distributor of the most various active humoral substances.

Brüda und Pfeiffer: Z. ges. exp. Med. **68** (1929). – *Cole und Mitarb.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **80** (1952); *Amer. J. Physiol.* **173** (1953); *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **39** (1953); *Cancer Res.* **14** (1954). – *Dameshek: Int. Kongr. Hämat. Paris 1954*, in Hittmair, Milzsymposium. Karger, Basel/New York 1955. – *Fujino: Acta haemat. Jap. Z.* **1943**. – *Gelin, G.: Schweiz. Ges. int. Med. Interlaken 1956*. – *Gillissen: Pharmazie* **8** (1953). – *Haenlein: s. Schliephake*. – *Heilmeyer: Klin. Wschr.* **33** (1955); *Acta med. patav.* **1954**. – *Heppe: s. Schliephake*. – *Hittmair: Schweiz. med. Wschr.* **82**, Nr. 47 (1952); *Acta med. patav.* 1954; Milzsymposium, Karger, Basel 1955. – *Kanda: Igaku Chuo Zassi* **11** (1953). – *Kellermann: Dtsch. med. Wschr.* **11** (1955). – *Knoll: Handb. d. allg. Hämat. von Hirschfeld-Hittmair. Urban & Schwarzenberg, Berlin/Wien 1933*. – *Komiya: Europ. Kongr. Hämat. Freiburg 1955; Zentral nervöse Regulation des Blutbildes. Thieme, Leipzig 1956*. – *Lauda: Milzsymposium. Karger, Basel 1955; Physiologie der Milz. Urban & Schwarzenberg, Berlin/Wien 1933*. – *Miescher: Klin. Wschr.* **34** (1956). – *Mitsufuji: Igaku Kumamoto Zassi* **12** (1938). – *Moeschlin, S.: Milzpunktion. Benno Schwabe & Co., Basel 1947; Schweiz. Ges. inn. Med. Interlaken 1956*. – *Ponticaccia: G. Med.* 1925. – *Ruhenstroth-Bauer, G., und Meier, K. H.: Arch. exp. Path. Pharmak.* **214** (1952); *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **58** (1952). – *Schliephake, E.: Wien. med. Wschr.* **102** (1952). – *Schliephake, E., und Haenlein: Klin. Wschr.* 1953. – *Schliephake, E., und Heppe: Z. ges. exp. Med.* 1931. – *Walter, O.: Folia haemat. (Lpz.)* **73** (1955).