

DIE ANAEMIE.

I. ABTHEILUNG.

NORMALE UND PATHOLOGISCHE HISTOLOGIE
DES BLUTES.

VON

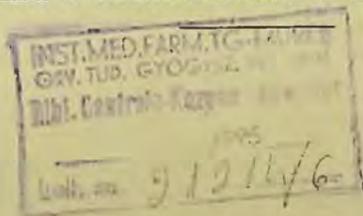
GEH. MED.-R. PROF. DR. P. EHRLICH



DR. A. LAZARUS
IN CHARLOTTENBURG.

20 DEC 1960

MIT 3 ABBILDUNGEN UND 1 CURVE.



WIEN 1898.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER
I., ROTHENTHURMSTRASSE 15.

ALLE RECHTE, INSBESONDERE AUCH DAS DER ÜBERSETZUNG, VORBEHALTEN.



I n h a l t.

	Seite
Einleitung. Begriffsbestimmung. Die klinischen Methoden der Blut- untersuchung	1
Die Blutmenge	2
Zahl der roten Blutkörperchen	3
Grössenverhältnisse der roten Blutkörperchen	9
Haemoglobingehalt des Blutes	10
Specifisches Gewicht des Blutes	12
Hygraemometrie	15
Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen	15
Alkalescenz des Blutes	16
Gerinnungsfähigkeit des Blutes	16
Abscheidung des Blutserums	17
Resistenz der roten Blutkörperchen	18
Die Morphologie des Blutes	18
A) Untersuchungsmethode	18
Gewinnung des Trockenpräparates	20
Fixation des Trockenpräparates	22
Färbung des Trockenpräparates	23
Theorie der Färbung	24
Combinationsfärbungen	25
Die Triacidlösung	26
Andere Farblösungen	27
Glycogennachweis im Blut	30
Die mikroskopische Feststellung der Alkaliverteilung im Blut	30
B) Normale und pathologische Histologie des Blutes	31
Die roten Blutkörperchen	31
Verringerung des Haemoglobingehalts	32
Anaemische oder polychromatophile Degeneration	33
Die Poikilocytose	35
Kernhaltige rote Blutkörperchen	36
Normoblasten und Megaloblasten	37
Die Kernschicksale der Erythroblasten	38
Die klinischen Unterschiede der Erythroblasten	41

	Seite
Die weissen Blutkörperchen	45
I. Normale Histologie und Eintheilung der weissen Blutkörperchen	45
Die Lymphocyten	45
Die grossen mononucleären Leucocyten	49
Die Uebergangsformen	49
Die polynucleären Leucocyten	49
Die eosinophilen Zellen	50
Die Mastzellen	51
Pathologische Formen der weissen Blutkörperchen	51
Die neutrophilen Myelocyten	51
Die eosinophilen Myelocyten	52
Die neutrophilen Pseudolymphocyten	53
Die Reizungsformen	53
II. Ueber die Entstehungsorte der weissen Blutkörperchen	54
α) Die Milz	56
β) Die Lymphdrüsen	67
γ) Das Knochenmark	71
III. Ueber die Darstellung und Bedeutung der Zellgranula	81
Geschichte der Granulaforschung seit Ehrlich	81
Darstellungsmethoden	83
Die vitale Färbung der Granula	84
Die Bioblastentheorie (Altmann)	87
Die Granula als Stoffwechselproducte der Zellen (Ehrlich)	88
Secretionsvorgänge an granulirten Zellen	91
IV. Die Leucocytose	93
Die biologische Bedeutung der Leucocytose	94
Die Morphologie der Leucocytosen	96
α ₁) Die polynucleäre neutrophile Leucocytose	97
Definition	97
Klinisches Vorkommen	98
Entstehung	100
α ₂) Die polynucleäre eosinophile Leucocytose einschliesslich der Mastzellen	101
Definition	101
Klinisches Vorkommen	102
Entstehung	105
β) Die Leukaemie („gemischte Leucocytose“)	115
Lymphatische Leukaemie	117
Myelogene Leukaemie	117
Morphologischer Charakter	119
Entstehung	127
V. Die Leucopenie	130
Die Blutplättchen. Die Haemokonien	131
Literaturverzeichniss	135

Einleitung. Begriffsbestimmung. Die klinischen Methoden der Blutuntersuchung.

Der Begriff „Anaemie“ hat im Gebrauch der praktischen Heilkunde nicht völlig denselben Inhalt als in der Abgrenzung, die die wissenschaftliche Forschung ihm gegeben hat. Die erstere sieht als das Charakteristische anaemischer Zustände einige auffallende äussere Symptome an: Blässe der Haut und eine im Vergleich zur Norm geringere Rötung der Schleimhäute der Augen, der Lippen, der Mundhöhle und des Rachens. Nach dem Vorhandensein dieser Erscheinungen wird nicht nur eine Anaemie angenommen, sondern aus ihrer grösseren und geringeren Stärke werden auch Schlüsse auf den Grad der Blutarmut gezogen.

Es ist von vornherein einleuchtend, dass eine Begriffsbestimmung, die auf einem so häufigen und elementaren Symptomencomplex sich aufbaut, manches nicht Zusammengehörige aneinanderreihen, vielleicht aber auch Dinge, die ihrem Wesen nach von ihr getroffen werden müssten, bei Seite lassen wird. In Wahrheit sind denn auch eine Reihe von Unklarheiten und Widersprüchen auf diesen Umstand zurückzuführen.

Die erste Aufgabe einer wissenschaftlichen Betrachtung der anaemischen Zustände ist daher, ihr Gebiet sorgfältiger abzustecken. Dazu werden die erwähnten äusseren Symptome wenig geeignet erscheinen, so sehr an der richtigen Stelle ihre praktische Bedeutung anzuerkennen sein wird.

Nach seiner Bildung bezieht sich das Wort „Anaemie“ auf einen Blutgehalt, der geringer ist als der der Gesunden. Diese Abnormität kann eine „allgemeine“ sein und den ganzen Organismus betreffen oder als eine „locale“ auf einen umschriebenen Bezirk, ein einzelnes Organ sich beschränken. Die letztere Art, die localen Anaemien haben wir von vornherein aus unserer Betrachtung auszuschalten.

Es kann nun a priori der Blutgehalt eines Organismus in zweierlei Hinsicht geringer sein als der eines Gesunden: quantitativ und qualitativ. Es kann eine Verringerung der Blutmenge ohne Änderung der Blutzusammensetzung, eine „Oligaemie“, bestehen. Die Verringerung der Blutqualität kann ihrerseits wiederum völlig unabhängig von der Blutmenge sein und muss sich in erster Reihe in einer Verminderung

der physiologisch wichtigsten Bestandtheile des Blutes ausdrücken. Demnach unterscheiden wir als Haupttypen der Blutveränderungen: die Verminderung des Haemoglobingehaltes (Oligochromaemie) und die Verminderung der roten Blutkörperchen (Oligocythaemie).

Alle Zustände, in denen eine Verminderung des Haemoglobingehaltes nachzuweisen ist, sehen wir als anaemische an; in den weitaus meisten Fällen, wenn auch nicht constant, bestehen gleichzeitig, in geringerem oder höherem Masse, Oligaemie und Oligocythaemie.

Auf die Erkenntnis dieser Veränderungen richten sich mittelbar oder unmittelbar die wichtigsten Methoden der klinischen Haematologie.

Für die **Bestimmung der gesamten Blutmenge** steht bisher allerdings noch keine klinische brauchbare Methode zur Verfügung. Einen gewissen Anhaltspunkt finden wir in der Beobachtung der eingangs erwähnten Symptome der Röthe oder Blässe von Haut und Schleimhäuten. Doch sind ja diese in hohem Masse auch von der Blutbeschaffenheit und nicht allein von dem Füllungszustand der peripherischen Gefässe abhängig. Will man daher letzteren als Massstab für die gesammte Blutmenge gebrauchen, so empfiehlt es sich, mit blossem Auge sichtbare, isolierte Gefässe, z. B. der Sclera, zu betrachten. Am zweckmässigsten ist es jedoch, ophthalmoskopisch die Weite der Gefässe am Augenhintergrund zu beobachten. Raehlmann hat gezeigt, dass in 60% von Fällen chronischer Anaemie, wo Haut und Schleimhäute sehr blass sind, Hyperaemie der Netzhaut besteht; ein Beweis, dass in solchen Fällen zwar blasses, aber keineswegs weniger Blut als normal in den Gefässen circuliert. Einen wichtigen Aufschluss giebt ferner, wenn auch nur bei erheblicher Verminderung der Blutmenge, die Beschaffenheit des Pulses, dessen besondere Kleinheit und Weichheit stets bei starker Oligaemie gefunden wird.

Ein weiteres Kriterium für die Blutmenge giebt, mit gewissen Einschränkungen, die besonders von der Gerinnungsfähigkeit des Blutes abhängen, das Bluten frischer Stichwunden. Wer häufig Blutuntersuchungen bei Anaemischen gemacht hat, hat erfahren, dass in dieser Beziehung ganz ausserordentliche Schwankungen vorkommen: in einzelnen Fällen gelingt es auf die gewöhnliche Weise kaum, einen Tropfen Blut zu gewinnen, während in anderen das Blut reichlich entströmt. Man wird nicht fehlgehen, in dem ersten Fall eine absolute Verminderung der Blutmenge anzunehmen. Immer aber liefert der Füllungszustand der peripherischen Gefässe nur Kennzeichen von relativem Wert, da ja der Blutgehalt der inneren Organe ein ganz anderer sein kann.

Die Aufgabe, die Blutmenge eines Körpers genau, wenn möglich zahlenmässig, zu bestimmen, ist stets als eine dringende anerkannt worden; ihre Lösung würde einen ganz wesentlichen Fortschritt der Blutlehre bedeuten. Von den für die Klinik in Betracht kommenden Me-

thoden, die hierfür bisher vorgeschlagen worden sind, rührt die eine von Tarchanoff her. Tarchanoff schlägt vor, durch Bestimmung des Wasserverlustes bei energischen Schwitzcuren und vergleichenden Zählungen der roten Blutkörperchen vor und nach dem Schwitzen ein Urteil über die Blutmenge herzustellen. Abgesehen von mannigfachen theoretischen Bedenken, ist diese Methode viel zu umständlich, als dass sie praktisch angewandt werden kann.

Quincke hat bei Gelegenheit therapeutischer Bluttransfusionen durch Rechnung die Blutmenge zu ermitteln gesucht. Aus der Zahl der roten Blutkörperchen des Blutempfängers vor und nach der Bluttransfusion, der Menge des eingespritzten Blutes und der Zahl der roten Blutkörperchen in diesem könne man mittels einer einfachen mathematischen Formel die Blutmenge des Blutempfängers bestimmen. Auch diese Methode ist nur in besonderen Fällen praktisch durchführbar und unterliegt mancherlei theoretischen Einwänden. Zuerst ist sie ja natürlich abhängig von dem relativen Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen, insofern als z. B. die Transfusion von normalem Blut in normales gar keine Veränderung in der Zahl hervorbringen würde. Schon dieser Hinweis zeigt, dass theoretisch dies Verfahren nur in einigen besonderen Fällen verwendbar ist. Es ist zwar bewiesen, dass bei einem Individuum mit sehr geringer Blutkörperchenzahl, dem normales Blut injiziert wird, eine Vermehrung der roten Blutkörperchen im mm^3 zu stande kommt; aber es ist doch sehr gewagt, daraus das Volumen des praexistierenden Blutes bestimmen zu wollen, da zweifellos dem Akt der Transfusion unmittelbar ausgleichende Flüssigkeitsströmungen und Änderungen in der Blutverteilung folgen.

Viel aussichtsreicher dürfte es sein, in die Blutbahn direct chemische gelöste Körper einzuführen, die zunächst im Serum verbleiben und nicht so leicht die Gefässbahn verlassen („serotrope Stoffe“). Besonders kämen hier die Antikörper in Betracht, von denen ja insbesondere durch die Untersuchungen Behring's bekannt ist, dass sie längere Zeit im Serum zurückgehalten werden. Es ist nun verhältnismässig einfach, den Grad der Verdünnung zu ermitteln, den ein solcher Körper in der Blutbahn erfährt. Man spritzt z. B. in die Blutbahn eines Individuums 1 cm^3 Tetanus-Antitoxin-Lösung von genau bekannter Stärke, wartet eine Reihe von Blutumläufen ab, die eine gleichmässige Mischung des Antitoxins mit dem Gesamtblut herbeiführen müssen, und entzieht nun durch Punktion einer Armvene einige cm^3 Blut. Entfaltet dieses, beziehungsweise sein Serum, z. B. nur den 3000sten Teil der antitoxischen Fähigkeiten der unverdünnten Substanz, so muss das in der Blutbahn kreisende Serum 3000 cm^3 , also das Gesamtblut über 6000 cm^3 , betragen. Bei Anaemischen ist natürlich dazu das Volumverhältniss von Serum zu roten Blutkörperchen für jeden Einzelfall noch zu bestimmen. Durch diese

Methode liesse sich möglicherweise das Ziel erreichen, die Blutmenge am Lebenden ohne erhebliche Schwierigkeiten recht genau zu bestimmen.

Es giebt keine Eigenschaft des Blutes, die so genau und vielfältig geprüft worden ist, als **die Zahl der roten Blutkörperchen im *mm*³ Blut**. Die ziemlich bequeme Handhabung der Zählapparate und die Gewährung eines anscheinend absoluten Masses haben den Zählmethoden schnell Eingang in die Klinik verschafft. Allgemein dienen jetzt zur Zählung der Blutkörperchen der Thoma-Zeiss'sche oder ähnlich construierte Apparate, deren Princip und Anwendungsweise als bekannt vorauszusetzen ist. Zur Verdünnung des Blutes können hierbei eine ganze Reihe von Flüssigkeiten dienen, die insgesamt die Aufgabe erfüllen, die roten Blutkörperchen in ihrer Gestalt und Farbe zu conservieren, ihr Zusammenballen zu verhindern und ihr rasches Sedimentieren zu ermöglichen. Von den bekannteren Lösungen seien hier die Pacini'sche und die Hayem'sche Flüssigkeit angeführt:

Pacini'sche Flüssigkeit:	Hydrarg. bichlor.	2·0
	Natr. chlor.	4·0
	Glycerin	26·0
	Aquae destillat.	226·0
Hayem'sche Flüssigkeit:	Hydrarg. bichlor.	0·5
	Natrii Sulfur.	5·0
	Natrii chlorat.	1·0
	Aquae destill.	200·0

Die Zählung der weissen Blutkörperchen, die mit demselben Instrument, nur in der Regel am 10fach statt am 100fach verdünnten Blut ausgeführt wird, erfordert eine Verdünnungsflüssigkeit, welche die roten zerstört, dagegen die weissen durch Hervorhebung der Kerne leichter erkennen lässt. Es empfiehlt sich dazu am besten die schon von Thoma angegebene ca. 0·5 procentige Essigsäurelösung, der man noch eine Spur Methylviolett zusetzt. *)

Die Resultate dieser Zählungsmethoden sind hinlänglich genau, indem sie nach den Arbeiten von R. Thoma und I. F. Lyon, die zahlreiche Bestätigung erfahren haben, nur geringe Fehlerwahrscheinlichkeiten haben, und zwar 5^o/₁₀₀ bei der Zählung von 200 Zellen, 2^o/₁₀₀ bei 1250, 1^o/₁₀₀ bei 5000, 0·5^o/₁₀₀ bei 20.000 gezählten Zellen.

Was die praktische Ausführung der Methoden anbetrifft, so kommen hier Momente in Betracht, die die Genauigkeit der Zahlen nach anderer Richtung ungünstig beeinflussen. Von Cohnstein und Zuntz u. A. ist der Nachweis erbracht, dass das Blut der grösseren Gefässstämme eine constante Zusammensetzung hat, dass aber in den Gebieten der kleineren Gefässe und Capillaren die körperlichen Elemente bei sonst normalem

*) Über die Bestimmung des Zahlenverhältnisses der weissen zu den roten Blutkörperchen, sowie der einzelnen Formen zu einander vgl. den morphologischen Abschnitt.

Blut erhebliche Schwankungen in ihrer Zahl erleiden. So differiert z. B. bei einem halbseitig Gelähmten das Capillarblut beider Seiten, so erhöhen Stauung, Kälte u. a. local die Zahl der roten Blutkörperchen. Es ergibt sich hieraus die Regel, dass man zu Zwecken der Zählung das Blut nur aus Körperteilen entnehmen soll, die frei von auffälligen Veränderungen sind; dass man alle Eingriffe vermeidet, welche, wie starkes Reiben, Frotieren u. a., die Capillarcirculation ändern; dass man die Untersuchung in eine Zeit verlegen soll, in welcher die Zahl der roten Blutkörperchen nicht durch Nahrungsaufnahme oder Arzneistoffe künstlich beeinflusst ist.

Es ist allgemeiner Brauch, das Blut der Fingerbeere zu entnehmen und nur ausnahmsweise, z. B. bei Oedemen der Finger, andere Orte, wie Ohrläppchen, grosse Zehe (diese namentlich bei Kindern), zu wählen. Es ist unzweckmässig, den Stich mit einer spitzen Nadel oder etwa gar mit besonders dazu construierten, offenen oder verdeckten Lancetten auszuführen; am meisten empfiehlt es sich, statt aller complicierten Apparate mit einer neuen Stahlschreibfeder, deren eine Zinke abgebrochen ist, die Punction auszuüben. Man kann solche Feder leicht durch Glühendmachen desinficieren und erzielt mit ihr nicht eine Stich-, sondern eine besser brauchbare Schnittwunde, aus der das Blut ohne stärkeren Druck ausgiebig hervorströmt.

Das Material, das über Zählungen der roten Blutkörperchen an Gesunden in der Litteratur niedergelegt ist, erscheint fast unübersehbar. Nach den ausführlichen neuen Zusammenstellungen von Reinert und v. Limbeck gelten folgende Zahlen (auf den mm^3 berechnet und abgerundet) als physiologisch:

M ä n n e r :

Maximum	Minimum	Durchschnitt
7,000.000	4,000.000	5,000.000

F r a u e n :

Maximum	Minimum	Durchschnitt
5,250.000	4,500.000	4,500.000

Dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht jedoch erst von der Pubertät des Weibes ab; bis zum Eintritt der Menstruation ist sogar beim weiblichen Geschlecht die Zahl der roten Blutkörperchen ein wenig grösser (Stierlin). Sonst scheint das Lebensalter nur insofern einen Unterschied in der Zahl der roten Blutkörperchen zu bedingen, als bei Neugeborenen regelmässig Polycythaemie (bis zu $8\frac{1}{2}$ Millionen am ersten Lebenstage) beobachtet wird (E. Schiff). Doch schon

von der ersten Nahrungsaufnahme ab tritt, wenn auch staffelförmig, eine allmähliche Abnahme zur Normalzahl ein, die nach etwa 10—14 Tagen erreicht ist. Dagegen ist die hie und da im hohen Lebensalter beobachtete Oligocythaemie nach Schmaltz nicht regelmässig und kann daher nicht als physiologische Eigentümlichkeit des Greisenalters gelten, sondern muss durch allerlei in diesem Alter wirksame Nebenumstände bedingt sein.

Der Einfluss, den die Nahrungsaufnahme auf die Zahl der roten Blutkörperchen zu haben pflegt, ist im wesentlichen auf die Flüssigkeitszufuhr zu schieben und so unbedeutend, dass die Abweichungen zum Teil noch innerhalb der Fehlerweiten der Zählmethoden liegen.

Andere physiologische Momente: Menstruation (d. h. die einmalige), Gravidität, Lactation, verändern die Blutkörperchenzahl nicht in nachweisbarem Grade; ebenso wenig bestehen Unterschiede zwischen arteriellem und venösem Blut.

Alle diese Schwankungen der Blutkörperchenzahl, die innerhalb der physiologischen Grenzen liegen, sind nach Cohnstein und Zuntz abhängig von vasomotorischen Einflüssen. Reize, unter denen die peripherischen Gefässe enger werden, vermindern die Zahl der roten Blutkörperchen an Ort und Stelle; die Erregung der Vasodilatoren bewirkt das Gegenteil. Daraus geht auch hervor, dass die physiologischen Schwankungen der Zahl in der Raumeinheit nur der Ausdruck einer veränderten Verteilung der roten Elemente innerhalb der Blutbahn sind und ganz unabhängig von Neubildung und Untergang der Zellen.

Von grossem Einfluss auf die Blutkörperchenzahl sind anscheinend klimatische Verhältnisse. Diese für die Physiologie, Pathologie und Therapie gleich wichtige Frage ist gerade in den letzten Jahren in den Vordergrund getreten, seitdem Viault durch seine Untersuchungen auf der Höhe der Cordilleren die Anregung dazu gegeben hat. Aus seinen Untersuchungen, wie aus denen von Mercier, Egger, Wolff, Koeppe, v. Jaruntowski und Schröder, Miescher, Kündig u. a. geht hervor, dass bei einem gesunden Manne mit der normalen Durchschnittsziffer von 5,000.000 im mm^3 sich unmittelbar, nachdem er an einen Ort von erheblich grösserer Seehöhe gelangt ist, die Zahl der roten Blutkörperchen zu erhöhen beginnt. Unter staffelförmigem Anstieg wird innerhalb 10 bis 14 Tagen eine neue Durchschnittsziffer constant, die die ursprüngliche erheblich übertrifft, und zwar um so mehr, je grösser die Höhendifferenz des früheren und des gegenwärtigen Aufenthaltsortes ist. Auch die auf der Höhe Geborenen und Angewohnten haben ein physiologisches Mittel der Blutkörperchenzahl, das das der Ebene bedeutend übertrifft, und das in der Regel sogar noch um einiges grösser ist als das der Acclimatisierten, beziehungsweise nur vorübergehend auf der Höhe sich Aufhaltenden.

In welchem Masse der Aufstieg in grössere Seehöhen die Blutkörperchenzahl vom normalen Durchschnitt (5,000.000) abweichen lässt, sei durch folgende kleine Scala veranschaulicht.

A u t o r	O r t	Seehöhe	Vermehrung um
v. Jaruntowski:	Görbersdorf	561 m.	800.000
Wolff und Koeppe:	Reiboldsgrün	700 m.	1,000.000
Egger:	Arosa	1800 m.	2,000.000
Viault:	Cordilleren	4392 m.	3,000.000

Genau der entgegengesetzte Vorgang ist zu beobachten, wenn ein Acclimatisierter mit dieser hohen Blutkörperzahl wieder an einen Ort mit geringerer Seehöhe kommt. Hier bildet sich alsbald der entsprechend niedrigere physiologische Durchschnitt aus.

Diese hochinteressanten Vorgänge haben zu verschiedenen Deutungen und Hypothesen Anlass gegeben. Einerseits sah man in der geringeren Sauerstoffspannung der Höhenluft die unmittelbare Veranlassung zur Vermehrung der roten Blutkörperchen. Namentlich Miescher bezeichnete den O-Mangel als einen spezifischen Anreiz zur Neubildung der Erythrocyten. Abgesehen von der physiologischen Unwahrscheinlichkeit einer so rapiden und umfassenden Neubildung muss man auch von dieser Deutung abstehen, weil das histologische Blutbild keinerlei Beweis (z. B. Normoblasten) für sie darbietet. Koeppe, der einen Teil seiner Untersuchungen speciell auf die morphologischen Befunde während der Acclimatisation an die Höhenluft gerichtet hat, konnte zeigen, dass bei der Vermehrung der Zahl zwei völlig von einander unabhängige und verschiedene Prozesse zu unterscheiden sind. Er sah, wenn schon wenige Stunden nach der Ankunft in Reiboldsgrün die Zahl der roten Blutscheiben erhöht war, gleichzeitig reichlich Poikilocyten und Mikrocyten auftreten. Also ist die anfängliche Vermehrung durch Abschnürung und Teilung aus den bereits im circulierenden Blut vorhandenen roten Blutkörperchen erklärt. Koeppe sieht in Anlehnung an Ehrlich's Auffassung der Poikilocytose in diesem Vorgange eine physiologische Anpassung an den niedrigeren Luftdruck und die dadurch erschwerte Sauerstoffaufnahme. Die Erschwerung der Function des Haemoglobins wird gewissermassen dadurch ausgeglichen, dass der gesamte Haemoglobinvorrat eine grössere Oberfläche als vorher erhält und so einer gesteigerten Respiration fähig wird. So ist auch die auffallende Thatsache, dass mit der so schlagend eintretenden Erhöhung der Körperchenzahl anfänglich keine Erhöhung des Haemoglobingehaltes und des Gesamtvolumens der roten Blutkörperchen einhergeht, leicht verständlich. Diese Werte werden erst erhöht, wenn der zweite Process einsetzt, der zu seiner Entwicklung naturgemäss eines grösseren Zeitraumes bedarf: die erhöhte Neubildung normaler roter

Blutscheiben. In demselben Masse, in dem diese Neubildung zu Stande kommt, verschwinden wieder die Poikilocyten und Mikrocyten, und es ergibt sich zuletzt ein Blut, welches durch eine erhöhte Zahl normaler roter Blutkörperchen und entsprechende Erhöhung des Haemoglobingehaltes und der Volumprocente der körperlichen Elemente ausgezeichnet ist.

Andere Autoren nehmen jedoch überhaupt nur eine Vermehrung der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit, jedoch nicht eine absolute im ganzen Organismus an. E. Grawitz z. B. hat die Meinung ausgesprochen, dass die erhöhte Körperchenzahl sich lediglich durch vermehrte Concentration des Blutes erklären lasse, die die Folge gesteigerter Wasserabgabe des Körpers in diesen Höhen sei. Ähnlich verhielten sich auch Versuchstiere, die Grawitz in entsprechend verdünnter Luft leben liess. v. Limbeck, sowie Schumburg und Zuntz wenden gegen diese Erklärung ein, dass, wenn der Wasserverlust solch erhebliche Erhöhungen der Zahl bedinge, auch eine entsprechende Herabsetzung des Körpergewichtes zur Beobachtung kommen müsse, was keineswegs der Fall sei.

Auch Schumburg und Zuntz sehen die Vermehrung der roten Blutkörperchen im Hochgebirge nur als eine relative an und erklären dieselbe durch eine veränderte Verteilung der körperlichen Elemente innerhalb des Gefässsystems. Schon in früheren Arbeiten hatten Cohnstein und Zuntz bewiesen, dass die Blutkörperchenzahl im Capillarblut erheblich wechselt, je nach der Weite der Gefässe und der Geschwindigkeit der Strömung in ihnen. Wenn man bedenkt, wie mannigfachen Einflüssen diese beiden Momente physiologisch schon unterliegen, wird man auch die Veränderungen der Blutkörperchenzahl nicht ohne deren Berücksichtigung deuten. Auch bei dem Aufenthalt im Höhenklima bewirken verschiedene Factoren Veränderungen der Gefässweite und der Circulation. Dazu gehören die intensive Belichtung (Fülles), die Temperaturerniedrigung, Muskelanstrengungen, erhöhte Atemthätigkeit. Es ist demnach nicht zu bezweifeln, dass auch ohne Mikrocytenbildung und ohne Neubildung die Zahl der roten Blutkörperchen im Capillarblut erhebliche Veränderungen erfahren kann.

Der Gegensatz, in dem nach dem Gesagten die Ansichten von Grawitz, Zuntz und Schumburg einerseits, die der erstgenannten Autoren andererseits stehen, findet wohl darin seine Lösung, dass die Momente der veränderten Blutverteilung und des Wasserverlustes eine grössere Rolle in den acuten Veränderungen spielen. Sie treten aber um so mehr zurück, je länger der Aufenthalt in der grösseren Seehöhe dauert (Viault). Wir glauben daher aus dem vorliegenden Material den Schluss ziehen zu können, dass bei längerem Aufenthalt in hochgelegenen Orten die Zahl der roten Blutkörperchen sich absolut erhöht, ein Einfluss, dessen therapeutische Wichtigkeit auf der Hand liegt.

Neben dem Höhenklima ist auch der Einfluss der Tropen auf die Blutbeschaffenheit, im besonderen die Körperchenzahl geprüft worden; jedoch fanden sowohl Eykmann als Glogner keine Abweichungen von der Norm, obwohl das fast regelmässig blassere Aussehen der Europäer in den Tropen darauf hinwies. Auch hier scheinen lediglich Änderungen der Blutverteilung eine Rolle zu spielen, die ohne qualitative Veränderungen des Blutes einhergehen. — — —

Nicht ebenso grosse Zuverlässigkeit wie für normales Blut, in dem im allgemeinen alle roten Blutzellen von gleicher Grösse und gleichem Haemoglobingehalt sind, kann der Thoma-Zeiss'schen und den verwandten Zählmethoden für anaemisches Blut beigemessen werden. In diesem sind, wie wir später zeigen werden, die roten Blutkörperchen unter sich sehr ungleich. Es kommen einerseits haemoglobinarmer, andererseits sehr kleine Formen vor, die bei der feuchten Zählung überhaupt nicht gesehen werden können.

Selbst wenn wir von diesen extremen Formen absehen, so entsprechen durchaus nicht 1000 rote Blutkörperchen der Anaemischen der gleichen Menge des normalen Blutes in ihrem physiologischen Wert. Es ergibt sich aus all diesem die Notwendigkeit, das Resultat der Zählung der roten Blutkörperchen nicht ohne engen Zusammenhang mit haemoglobinometrischen und histologischen Bestimmungen zu verwerten. Von diesen losgelöst ist gerade in pathologischen Fällen die blosse Zahl häufig irreführend.

Es ist deshalb zuweilen wünschenswert, die Angaben der Zahl durch **die Bestimmungen der Grösse des einzelnen roten Blutkörperchens** zu ergänzen. Dieselben geschehen durch directe Messung der Durchmesser mittels Ocularmikrometers, die sowohl am trockenen (s. unten) als am feuchten Präparat vorgenommen werden kann, obwohl im allgemeinen wegen der weit bequemeren Ausführung das erstere vorzuziehen sein wird. Allerdings erfordert die Ausführung dieser Methode eine besondere Sorgfalt der Technik. Man überzeugt sich leicht an normalem Blut, dass die roten Blutkörperchen in den dicken Schichten des Trockenpräparates kleiner erscheinen als in den dünneren Partien. Dieser Unterschied erklärt sich daraus, dass in den dicken Schichten die roten Scheiben vor dem Eintrocknen noch im Serum schwimmen, während sie an den dünnen Stellen durch eine capillare Schicht des Serums mit der Unterlage verbunden sind. Hier erfolgt nun die Eintrocknung fast momentan, und zwar von der Peripherie der Scheibe aus, so dass eine Gestalt oder Grössenveränderung nicht mehr zu Stande kommen kann. Dagegen läuft der Vorgang der Trocknung in den dickeren Partien langsamer ab und wird deshalb von einer Schrumpfung der Scheiben begleitet.

Schon beim Gesunden zeigt eine derartige Betrachtung des Blutes geringe Unterschiede in den einzelnen Blutscheiben. Der physiologische Durchschnitt des Durchmessers der grössten Fläche ist nach Laache, Hayem, Schumann u. a. bei Männern und Frauen 8.5μ , (max. 9.0μ , min. 6.5μ). Im anaemischen Blut werden die Unterschiede zwischen den einzelnen Elementen erheblicher, so dass man die Durchschnittswerte erhält, indem man Maxima und Minima und die Masse einer grossen Zahl von Zellen, deren Auswahl „blind“ zu treffen ist, feststellt. Bei hochgradiger Ungleichheit der Scheiben untereinander entbehrt aber diese mikroskopische Messung jedes wissenschaftlichen Wertes. — —

So wertvoll auch die Kenntnis der absoluten Zahl für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes sei, sie giebt uns keinen Anhalt über den **Haemoglobingehalt des Blutes**, den entscheidenden Gradmesser der Anaemien. Für die Beurteilung des letzteren dienen eine Reihe klinischer Methoden: einmal directe, wie die colorimetrische Ermittlung des Haemoglobingehaltes, zweitens indirect verwertbare, wie die Bestimmung des specifischen Gewichtes, des Volumens der roten Blutkörperchen und etwa noch die Ermittlung der Trockensubstanz des Gesamtblutes.

Unter den directen Methoden der Haemoglobinbestimmung, welche durch die Messung der Färbekraft des Blutes ihr Ziel zu erreichen suchen, wollen wir zunächst eine erwähnen, welche zwar auf grössere klinische Genauigkeit keinen Anspruch erhebt, die aber zu einer schnellen Orientierung am Krankenbett uns häufig gute Dienste geleistet hat. Man kann nämlich wesentlich schärfer als in dem aus dem Fingerstich quellenden Tropfen den Unterschied der Farbe anaemischen und gesunden Blutes erkennen, wenn man etwas Blut mit Leinwand oder Filtrierpapier abfängt und so in dünner Schicht spontan sich verteilen lässt. Bei einiger Erfahrung kann man auf diese Weise Schlüsse auf den Grad der etwa bestehenden Anaemie erheben. Würde diese einfache, so bequem selbst in der Sprechstunde auszuführende Methode sich mehr einbürgern, so könnte das allein schon dazu beitragen, die so beliebte Aushülfsdiagnose: „Anaemie“ erheblich an Boden verlieren zu lassen. Auch für neurasthenische Patienten, die, wie so häufig, anaemisch zu sein sich einbilden und auch anaemisch aussehen, genügt häufig solche demonstratio ad oculos, sie vom Gegenteil zu überzeugen.

Von den die Färbekraft des Blutes messenden Apparaten ist wohl der schärfste die „Hoppe-Seyler'sche colorimetrische Doppelpipette“, bei der eine genau titrierte Lösung von Kohlenoxyd-Haemoglobin als Vergleichungsobject dient. Die zuverlässige Bereitung und Erhaltung einer solchen Normallösung ist jedoch mit solchen Schwierigkeiten verknüpft, dass auch diese Methode nicht zu den klinisch verwendbaren, die wir

hier ausschliesslich zu berücksichtigen haben, zu zählen ist. Im letzten Jahre hat Zangemeister, ein Schüler Kühne's, einen Apparat für colorimetrische Zwecke angegeben und auch für Haemoglobinbestimmungen in erster Reihe verwertet. Der Apparat beruht auf dem Princip, dass aus der Dicke der Schicht, in welcher die zu prüfende Lösung dieselbe Farbenintensität hat wie eine Normallösung, der Farbstoffgehalt berechnet werden kann. Als Normallösung benützt Zangemeister eine aus Schweineblut hergestellte Methaemoglobin-Glycerinlösung. Eine klinische Würdigung dieser Methode ist unseres Wissens bisher nicht erfolgt, muss aber als eine wichtige Aufgabe bezeichnet werden. Denn die Praxis muss sich vorläufig mit weniger exacten Apparaten begnügen, in denen gefärbtes Glas oder haltbare Farblösungen den Massstab für die Färbekraft des Blutes abgeben. Darauf beruhen eine ganze Anzahl von Apparaten, von denen besonders der „Haemometer“ von Fleischl und der unter anderem auch durch seinen geringen Preis sich auszeichnende „Haemoglobinometer“ von Gowers in der Klinik Anwendung finden. Beide Apparate geben an, wie viel Procent Haemoglobin des Normalen das untersuchte Blut besitzt, und sind in ihren Resultaten für praktische Zwecke und die Angabe relativer Werte hinlänglich genau, wenn auch bei ungeübten Untersuchern Fehler bis zu 10% und darüber vorkommen (cf. K. H. Mayer). In der jüngsten Zeit hat Biernaeki gegen die colorimetrischen Methoden der quantitativen Haemoglobinbestimmung Bedenken ausgesprochen, indem er hervorhebt, dass die Färbekraft des Blutes nicht allein von seinem Haemoglobingehalt, sondern auch von der Färbung des Plasmas und dem grösseren oder geringeren Eiweissgehalt des Blutes abhängt. Diese Einwände werden aber für die erwähnten Apparate völlig hinfällig durch die Überlegung, dass das Blut hier so stark mit Wasser verdünnt wird, dass die ursprünglich etwa vorhandenen Differenzen dadurch auf Null reducirt werden.

Unter den Methoden, welche indirect die Haemoglobinmenge im Blut bestimmen wollen, ist diejenige der Berechnung aus dem Eisengehalt des Blutes scheinbar ganz exact, da das Haemoglobin einen constanten Fe-Gehalt von 0.42% besitzt. Für normales Blut ist die Berechtigung dieser Methode allenfalls zuzugeben; hier besteht wirklich eine genaue Proportion zwischen Haemoglobin- und Eisengehalt. Vor kurzem hat A. Jolles einen Apparat zur quantitativen Bestimmung des Bluteisens, „Ferrometer“, ausgegeben, der eine schnelle und genaue Bestimmung des Eisens aus geringen Blutmengen ermöglicht.

Für pathologische Fälle ist jedoch diese Methode der Bestimmung des Haemoglobin aus dem Eisen nicht empfehlenswert. Prüft man nämlich unter dem Mikroskop Blut eines Anaemischen mit Fe-Reagentien, so findet man schon direct an zahlreichen roten Blutkörperchen Fe-Reaction; das be-

deutet den Nachweis von Eisen, welches gar keinen Bestandteil des Haemoglobins bildet. Anderes Eisen kann noch in einer nicht direct nachweisbaren Eisenalbuminatverbindung in den morphotischen Elementen, auch in den weissen enthalten sein. Es ist ferner bekannt, dass bei Anaemien der Eisengehalt aller Organe sehr stark erhöht ist (Quincke), offenbar vielfach als Ausdruck der erhöhten Zerstörung von Haemoglobin („Schlackeneisen“, „spodogenes Eisen“). In zahlreichen Fällen könnte man auch daran denken, dass die Eisentherapie die Menge des Eisens im Blut und in den Organen vermehrt. Aus diesen Hinweisen ergibt sich, wie unzuverlässig die Berechnung des Haemoglobingehaltes aus dem Eisengehalt in pathologischen Fällen ist.

Zu diesen Bemerkungen sind wir besonders durch die Arbeit Biernacki's veranlasst worden, den das Verfahren, aus dem Eisengehalt auf den Haemoglobingehalt zu schliessen, zu ganz sonderbaren Schlüssen geführt hat. Z. B. fand er unter anderem in zwei leichteren und einem schweren Fall von Chlorose Fe ganz normal. Daran knüpft er die Folgerung, dass die Chlorose — auch andere Anaemien — keine Verminderung, sondern sogar relative Erhöhung des Haemoglobins aufwies; dagegen seien andere Eiweissstoffe des Blutes herabgesetzt. Selbst wenn diese Fe-Bestimmungen, die mit den Angaben anderer Autoren auf das schärfste contrastieren, ganz rein von Versuchsfehlern sein sollten, was man bei so heiklen Untersuchungen erst nach den sorgfältigsten Nachprüfungen wird annehmen können, so zeigen doch die obigen Auseinandersetzungen, dass jedenfalls die weitgehenden Schlüsse, die Biernacki an seine Resultate geknüpft hat, hinfällig sind. Gerade für diese Fragen sind ausführliche Bestimmungen mit Hilfe des Ferrometers von A. Jolles wünschenswert.

Der Untersuchung des **specifischen Gewichtes** des Blutes ist von jeher eine grosse Bedeutung beigelegt worden, weil man in der Blutdichte einen Massstab für die Körperchenzahl und ihren Haemoglobingehalt gewinnen kann. Ausgiebige Erfahrungen in diesen Beziehungen konnten um so leichter gesammelt werden, als gerade in den letzten Jahren zwei Methoden sich einbürgerten, die nur wenig Untersuchungsmaterial erforderten und auch nicht zu umständlich für praktisch-klinische Zwecke erschienen. Die eine ist die von R. Schmaltz ausgearbeitete, nach welcher kleine Blutmengen in Glascapillaren exact gewogen werden („capillarypknometrische Methode“); die andere die von A. Hammerschlag, der, ein zuerst wohl von Fano angegebenes Princip variierend, dasjenige Mischungsverhältnis von Chloroform und Benzol ausfindig macht, in welchem ein Tropfen des zu untersuchenden Blutes schwimmt, d. h. also welches genau das specifische Gewicht des betreffenden Blutes repräsentiert.

Nach der Untersuchung dieser Autoren und zahlreicher anderer, die sich ihrer Methode bedient haben, ist das specifische Gewicht des

Gesamtblutes physiologisch 1058 bis 1062 oder im Durchschnitt: 1059 (bei Frauen nur 1056); das spezifische Gewicht des Serums beträgt 1029—1032, im Durchschnitt: 1030. Schon daraus ergibt sich, dass im wesentlichen die roten Blutkörperchen die grosse Schwere des Blutes bedingen müssen. Verringert sich also deren Zahl, oder bleiben sie zwar normal an Zahl, büssen aber an Haemoglobingehalt oder Volumen ein, so werden diese Veränderungen auch das spezifische Gewicht entsprechend herabsetzen. So werden wir auch bei allen anaemischen Zuständen geringere Zahlen des spezifischen Gewichtes zu erwarten haben. Umgekehrt tritt bei erhöhter Körperchenzahl und höherem Haemoglobingehalt auch eine Erhöhung der Dichte des Gesamtblutes auf.

Hammerschlag hat in grossen Untersuchungsreihen nachgewiesen, dass weit enger als zwischen spezifischem Gewicht und Blutkörperchenzahl die Beziehungen zwischen spezifischem Gewicht und Haemoglobingehalt sind; die letzteren sogar so constant, dass sich eine Tabelle dieser Relationen aufstellen lässt.

Spec. Gewicht:	Haemoglobingehalt (nach Fleischl)
1033—1035	25—30%
1035—1038	30—35%
1038—1040	35—40%
1040—1045	40—45%
1045—1048	45—55%
1048—1050	55—65%
1050—1053	65—70%
1053—1055	70—75%
1055—1057	75—85%
1057—1060	85—95%

In einer jüngst erschienenen Arbeit hat Dieballa diesen Relationen besonders eingehende Untersuchungen gewidmet, deren Ergebnisse zum Teile die Hammerschlag'schen berichtigen, zum Teile ergänzen. Dieballa gewann aus seinen vergleichenden Bestimmungen einen Durchschnittswert: Differenzen von 10% Haemoglobin (Fleischl) entsprechen im allgemeinen Differenzen von 4.46 pro mille des spezifischen Gewichtes (Hammerschlag'sche Methode). Jedoch können bei gleichem Haemoglobingehalt Differenzen des spezifischen Gewichtes bis zu 13.5 pro mille nachweisbar sein, und zwar sind die Abweichungen um so grösser, je haemoglobinreicher das Blut ist. Regelmässige Unterschiede bestehen zwischen Männern und Frauen; diese haben bei gleichem Haemoglobingehalt ein um 2—2.5 geringeres spezifisches Gewicht. Ist der Parallelismus zwischen der Zahl der roten Blutkörperchen und dem Haemoglobingehalt erheblich gestört, so wird auch der Einfluss des Strömas der roten Scheiben auf das spezifische Gewicht des Blutes erkennbar. Dieballa berechnet, dass das

Stroma, bei gleichem Haemoglobingehalt zweier Blutproben, Differenzen des specifischen Gewichtes bis zu 4—5 pro mille bewirken könne.

Häufig kann daher für die Untersuchung eines Blutes auf seinen relativen Haemoglobingehalt die Bestimmung des specifischen Gewichtes genügen. Nur bei Nephritis und bei Circulationsstörungen, sowie Leukæmie sind die Beziehungen zwischen specifischem Gewicht und Haemoglobingehalt zu sehr durch andere Einflüsse verdeckt.

Die physiologischen Schwankungen, die das specifische Gewicht bei demselben Individuum, unter dem Einfluss von Flüssigkeitszufuhr und -Abscheidung erfährt, übersteigen nicht 0.003 (Schmaltz). Alle Abweichungen müssen nach dem Gesagten den Schwankungen entsprechen, denen Haemoglobingehalt und Körperchenzahl unterliegen, und unter ähnlichen Bedingungen zu Stande kommen wie jene.

Neuere Arbeiten, besonders die von Hammerschlag, v. Jaksch, v. Limbeck, Biernacki, Dunin, E. Grawitz, A. Loewy haben eine von vielen früheren Untersuchern begangene Unterlassung vermieden, indem sie neben Untersuchung des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes noch diejenige wenigstens eines seiner Bestandteile, der Körperchen oder des Serums durchführten. Übereinstimmend erwiesen sich nun die roten Blutkörperchen fast ausschliesslich als die Träger der Schwankungen des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes, theils durch ihre Schwankungen in der Zahl oder Veränderungen ihrer Localisation, theils durch ihre chemische Labilität: Wasserverlust und Wasseraufnahme, Schwankungen des Eiweissgehaltes. Die Blutflüssigkeit dagegen — und zwar besteht hierin kein wesentlicher Unterschied zwischen Plasma und Serum (Hammerschlag) — besitzt eine viel grössere Constanz. Selbst in schweren pathologischen Zuständen, in denen das Gesamtblut specifisch viel leichter geworden ist, bewahrt sich das Serum seine physiologische Zusammensetzung oder erleidet nur verhältnismässig geringe Concentrationsschwankungen. Grössere Herabsetzungen des specifischen Gewichtes des Serums werden viel weniger bei eigentlichen Erkrankungen des Blutes als bei chronischen Nierenerkrankungen und Kreislaufstörungen beobachtet. Neuerdings hat jedoch E. Grawitz auch für gewisse Anaemien, besonders die posthaemorrhagischen und diejenigen post inanitionem angegeben, dass das specifische Gewicht des Serums eine merkbare Einbusse erleidet. Sind somit noch manche Widersprüche vorhanden, so ergibt sich jedenfalls aus diesen Erfahrungen die Notwendigkeit, bei wissenschaftlichen Untersuchungen an die Bestimmung des specifischen Gewichtes des Gesamtblutes stets noch die des Serums oder der Körperchen anzuschliessen.

Eine der Bestimmung des specifischen Gewichtes nahe verwandte Methode, deren Einführung in die Klinik wir Stintzing und Gum-

precht verdanken, wird zuweilen die bisher erwähnten wirksam ergänzen können, zumal auch sie an kleinen, in der Klinik beliebig oft erhältlichen Blutmengen ausgeführt werden kann: die directe Bestimmung der Trockensubstanz des Gesamtblutes „**Hygraemometrie**“. Kleine Mengen Blutes werden in Wiegegläschen aufgefangen, gewogen, 24 Stunden bei 65—70% getrocknet und dann wieder gewogen. Es zeigt sich, dass so gewonnene Zahlen der Trockensubstanz eine gewisse selbständige Bedeutung haben, da sie denen des specifischen Gewichtes, des Haemoglobingehaltes oder der Körperchenzahl nicht ganz parallel laufen. Die normalen Werte sind für Männer 21·6%, für Frauen 19·8%.

Ein weiteres Verfahren, indirect Aufschluss über die im Blute enthaltene Haemoglobinmenge zu erhalten, ist die **Ermittlung, wie viel Volumprocente des Gesamtblutes auf die roten Blutkörperchen kommen**. Zur Bestimmung dieser Grösse wird eine Methode wünschenswert sein, welche die Trennung der Körperchen von der Blutflüssigkeit in möglichst unverändertem Blut erfolgen lässt. Die älteren Methoden erfüllten diesen Anspruch nicht, denn entweder schrieben sie vor, das Blut zu defibrinieren (was bei den klinisch in der Regel zur Verfügung stehenden Blutmengen nicht einmal möglich ist), oder es durch Zusätze von Natriumoxalat, beziehungsweise anderen die Gerinnung hemmenden Substanzen flüssig zu erhalten. Die Trennung der beiden Blutbestandteile geschah durch einfaches Absetzenlassen oder mit Hilfe von Centrifugen, die für das Blut von Blix-Hedin und Gärtner besonders construiert wurden („Haematokrit“).

Auch die zu diesen Untersuchungsmethoden verwandten mannigfachen Verdünnungsflüssigkeiten, wie physiologische Kochsalzlösung, 2·5%ige Lösung von Kalium bichromicum u. a. m. sind nach H. Koeppe für das Volumen der roten Blutkörperchen nicht indifferent, und eine die Zellen gar nicht alterierende Lösung müsste für jedes Blut erst besonders ermittelt werden. Daher ist dem Verfahren von M. Herz erhöhte Beachtung zuzuwenden, in welchem die Blutgerinnung in der Pipette durch Herstellung absolut glatter Wandungen mittels Leberthran vermieden wird. Koeppe hat dasselbe etwas abgeändert; er füllt seine praktisch construierte, auf das sorgfältigste gereinigte Pipette mit Cedernöl und saugt mit der so gefüllten das aus der Fingerstichwunde hervorquellende Blut an, welches dann, das Öl vor sich verdrängend, nur mit völlig glatten Wandungen in Berührung kommt und deshalb flüssig bleibt. Nun wird mit Hilfe der sehr zweckmässig abgeänderten Centrifuge das Öl als leichter Körper völlig aus dem Blut entfernt und auch das Plasma von den Körperchen getrennt. Man sieht dann drei scharf abgegrenzte Schichten: die obere Ölschicht, die Plasmaschicht und die Schicht der roten Blutkörperchen. Da der Apparat calibriert ist, kann man ohne weiteres das Volumverhältnis

von Plasma und Körperchen bestimmen. Alterationen der letzteren sind mikroskopisch nicht zu constatieren.

Wenn dieses Verfahren auch sehr schwierig in der Ausführung zu sein scheint, so ist es doch bisher das einzige, von welchem die klinische Pathologie wesentliche Förderung erwarten kann. Die von Koeppel erhaltenen, noch nicht sehr zahlreichen Resultate geben das Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen von $51.1-54.8\%$, im Durchschnitt 52.6% an.

Auf indirectem Wege suchten M. und L. Bleibtreu das Verhältnis des Volumens der roten Blutkörperchen zu dem des Plasmas zu ermitteln. Sie stellten sich verschieden construierte Mischungen des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung her, bestimmten in jeder den Stickstoffgehalt der von dem Körperchen durch Sedimentieren abgeschiedenen Flüssigkeit und berechneten mit Hilfe der so gewonnenen vergleichbaren Grössen mathematisch das Volumen des Blutserums, beziehungsweise der roten Blutkörperchen. Abgesehen davon, dass auch für diese Methode eine Verdünnung des Blutes mit einer Salzlösung Voraussetzung ist, ist sie zu compliciert und erfordert zu grosse Mengen Blut, als dass sie klinisch verwendbar werden könnte. Th. Pfeiffer hat bei geeigneten Fällen ihre Einführung in die Klinik versucht, ohne bisher scharfe Ergebnisse erzielt zu haben. Dass aber die Beziehungen zwischen Volumprocenten der roten Blutkörperchen und dem Haemoglobingehalt durchaus keine constanten sind, lehrt der Hinweis auf Zustände, in denen wie z. B. in der acuten Anaemie, eine „acute Schwellung“ der einzelnen roten Blutscheiben (M. Herz) eintritt, so dass es also zu einer Vermehrung ihres Gesamtvolumens kommt, ohne eine dem entsprechende Erhöhung des Haemoglobingehaltes. Dieselbe Folgerung knüpft sich an die neuen Beobachtungen von v. Limbeck, dass bei katarrhalischem Icterus unter dem Einfluss der gallensauren Salze eine beträchtliche Volumenzunahme der roten Blutkörperchen zu stande kommt.

Wie wir mehrfach hervorgehoben haben, ist mit der Schätzung des Haemoglobingehaltes der wichtigste Gradmesser für die Schwere eines anaemischen Zustandes geliefert. Diejenigen Untersuchungsmethoden des Blutes, die weder direct noch indirect über den Haemoglobingehalt Aufschluss verschaffen, haben nur insofern ein Interesse, als sie uns möglicherweise für die specielle Pathogenese der einzelnen Blutkrankheiten Aufschluss verschaffen könnten. Zu diesen gehört die **Bestimmung des Alkalescenzgrades des Blutes**, die jedoch trotz ausgedehnter Untersuchungen eine Bedeutung für die Pathologie der Blutkrankheiten bisher nicht hat gewinnen können.

Eine Bestimmung, die vielleicht noch grössere Aufmerksamkeit, als ihr bisher seitens der Kliniker zu Teil geworden ist, finden wird, ist die der **Schnelligkeit der Blutgerinnung**, über die sich namentlich mit

Hilfe des handlichen Apparates von Wright „Coagulometer“ unter einander vergleichbare Resultate erzielen lassen. Bei gewissen Zuständen besonders bei acuten Exanthenen, sowie bei den verschiedenen Formen der haemorrhagischen Diathese ist die Gerinnungszeit deutlich herabgesetzt, ja es kann zur Aufhebung der Gerinnung kommen. Zuweilen ist aber auch eine deutliche Beschleunigung der Gerinnung im Vergleich zur Norm zu constatieren. Wright hat in seinen ausgezeichneten Untersuchungen ausserdem nachgewiesen, dass man medicamentös die Gerinnbarkeit beeinflussen kann: Calciumchlorid, Kohlensäure erhöhen, Citronensäure, Alkohol, auch gesteigerte Respiration vermindern die Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Enge Beziehungen zu der Veränderlichkeit der Gerinnbarkeit des Blutes hat vielleicht ein Zustand, auf den in neuester Zeit Hayem wiederholt hingewiesen hat. Trotz eingetretener Gerinnung erfolgt nämlich zuweilen die **Trennung des Serums vom Blutkuchen** nur sehr spärlich oder auch gar nicht. Hayem giebt an, solches Blut bei Purpura haemorrhagica, Anaemia perniciosa protopathica, Malariakachexie und einigen Infectiouskrankheiten gefunden zu haben.

Zu solchen Beobachtungen gehören grössere Mengen Blutes, die in der Klinik nicht häufig zur Verfügung stehen werden. Gewisse Cautelen, die sich namentlich aus den bei der Herstellung des Diphtherieserums gesammelten Erfahrungen ergeben haben, müssen übrigens jederzeit beachtet werden, damit die Ausbeute an Serum eine möglichst grosse wird. Dazu gehört, dass man das Blut in länglichen Gefässen auffängt, die besonders sorgfältig gereinigt, vor allem von allen Fetts Spuren befreit sein müssen. Retrahiert sich der Blutkuchen nicht spontan, so muss man ihn, ohne ihn zu verletzen, mit einem flachen papiermesserartigen Instrument von der Glaswand ablösen. Erfolgt in der Kälte keine Abscheidung, so kann man vielleicht noch in der Brutwärme Erfolg haben.

Trotz aller Kunstgriffe und aller Sorgfalt gelingt es aber hin und wieder, unter pathologischen Verhältnissen, doch nicht, auch nur eine Spur Serums aus grossen Mengen Blutes zu gewinnen. So konnte Ehrlich bei einem Pferde, welches gegen Diphtherie immunisiert war und sonst ausserordentlich viel Serum geliefert hatte, aus 22 kg Blut kaum 100 cm³ Serum gewinnen, als das Tier wegen einer Tetanuserkrankung entblutet wurde.

Auch diesen Dingen ist vielleicht noch beschieden, gerade in der Lehre von den Blutkrankheiten eine grössere Rolle zu spielen. Hayem will schon jetzt die mangelhafte Serumbildung zur Unterscheidung der prothopatischen perniciosen Anaemie von anderen schweren anaemischen Zuständen verwerten. Auch eine üble Prognose lasse sich stellen, wenn z. B. in kachektischen Zuständen diese Erscheinung zu beobachten ist.

Zu erwähnen bleiben nun noch einige Methoden, die **die Resistenz der roten Blutkörperchen** gegen äussere Schädlichkeiten mannigfacher Art prüfen.

Landois, Hamburger und v. Limbeck ermitteln zum Beispiel diejenige Concentration einer Salzlösung, in welcher die roten Blutkörperchen sich erhalten („isotonische Concentration“, Hamburger), beziehungsweise diejenigen, welche einen Austritt des Haemoglobins aus dem Stroma bewirken. Die Erythrocyten sind um so resistenter, je dünner die Concentration ist, welche sie noch unversehrt lässt.

Laker prüft die roten Blutkörperchen auf ihre Widerstandsfähigkeit gegen die elektrischen Entladungen aus einer Leydener Flasche und misst sie nach der Zahl der Schläge, bis zu der die betreffende Blutprobe sich unversehrt erhält.

Die klinische Beobachtung hat durch diese Methoden noch nicht viel gewonnen. Nur so viel ist sicher, dass bei gewissen Erkrankungen: Anaemie, Haemoglobinurie, nach manchen Vergiftungen, die auf die angedeutete Weise messbare Resistenz der roten Blutkörperchen beträchtlich herabgesetzt ist.

Die Morphologie des Blutes.

A. Untersuchungsmethode.

Ein Blick auf die Geschichte der Mikroskopie des Blutes zeigt, dass diese in zwei Abschnitte zerfällt. In dem ersten, der besonders durch Virchow's und Max Schultze's Arbeiten ausgezeichnet ist, wurde rasch eine Summe von positiven Kenntnissen gewonnen, insbesondere die verschiedenen Formen der Leukaemie erkannt. Aber bald darauf trat ein Stillstand ein, der Jahrzehnte hindurch anhielt, und der darin begründet war, dass man sich auf die Untersuchung des frischen Blutes beschränkte. Was mit Hülfe dieser einfachen Methoden überhaupt zu sehen war, hatten die ausgezeichneten Untersucher bald völlig erschöpft. Dass aber diese Methoden unzureichend waren, lehrt am besten die Geschichte der Leucocytose, die nach Virchow's Vorgang allgemein auf eine vermehrte Production von Seiten der Lymphdrüsen zurückgeführt wurde, und weiterhin die so mangelhafte Scheidung von Leucocytose und beginnender Leukaemie, die fast ausschliesslich auf rein zahlenmässige Bestimmungen gestellt wurde. Erst als von Ehrlich die neuen Methoden der Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates eingeführt wurden, hat die Histologie des Blutes eine zweite Periode des Aufschwunges erfahren. Dieser verdanken wir die genaue Unterscheidung der einzelnen Arten des weissen Blutkörperchen, eine rationelle Definition der Leukaemie, die polynucleäre Leucocytose, die Kenntnis der Degene-

rations- und Regenerationserscheinungen an den roten Blutkörperchen, ihre Entartung bei haemoglobinaemischen Processen. Es spielt sich also in der Mikroskopie des Blutes derselbe Vorgang ab, welchen wir auch in den anderen Abschnitten der normalen und pathologischen Histologie sich vollziehen sehen: durch die Fortschritte der Technik bedeutungsvolle Fortschritte in der Erkenntnis. Es ist daher wenig verständlich, wenn in jüngster Zeit ein Autor wiederum die Rückkehr zu den alten Methoden empfiehlt und mit Emphase angiebt, dass er in allen Fällen auch mit der Untersuchung des frischen Blutes zur Stellung der Diagnose ausgekommen sei. Das ist ja jetzt, nachdem eben die wichtigsten Punkte durch die neuen Methoden geklärt sind, für die überwiegende Mehrzahl der Fälle keine überraschende Leistung. Für irgendwie schwierigere Fälle (z. B. die frühzeitige Erkennung des malignen Lymphoms, gewisser seltener Formen der Anaemie u. a. m.) ist, wie gerade der Erfahrene weiss, das gefärbte Trockenpräparat immer noch unentbehrlich. Überhaupt ist ja der Zweck der Blutuntersuchung nicht die Stellung einer Schnelldiagnose, sondern die genaue Erforschung der Blutbilder in seinen Einzelheiten, die nie an frischem Blut ausgeführt werden können. Wir können heute nur den Standpunkt einnehmen, dass man alles, was man im frischen Präparat sehen kann — von der klinisch ganz belanglosen Geldrollenbildung und den amoeboiden Bewegungen etwa abgesehen — auch ebenso gut und viel besser am gefärbten Trockenpräparat studieren kann; dass es aber viele wichtige Einzelheiten giebt, die nur mit Hilfe des letzteren, nie im feuchten Präparat, sichtbar gemacht werden können.

Was die rein praktisch-technische Seite der Frage anbetrifft, so ist zweifellos die Untersuchung des gefärbten Trockenpräparates weit bequemer als die des frischen. Ersteres lässt uns völlig unabhängig in Ort und Zeit: wir können das angetrocknete Blut unter geringen Cautelen monatelang aufbewahren, bevor wir die weitere mikroskopische Technik anwenden; die Untersuchung desselben Präparates kann beliebig lange dauern und jederzeit wiederholt werden. Dagegen ist die Untersuchung des frischen Blutes nur am Krankenbett selbst möglich, und die Untersuchung einer Blutprobe muss sich wegen der Veränderlichkeit des Blutes, der Gerinnung, Zerstörung der weissen Blutkörperchen u. s. w., innerhalb so kurzer Zeit abspielen, dass eingehende Prüfungen gar nicht vorgenommen werden können. Kommt nun noch dazu, dass die Herstellung und Färbung der Blut-trockenpräparate zu den einfachsten und bequemsten Methoden gehört, die die klinische Histologie überhaupt kennt, so wird es im Interesse ihrer Weiterverbreitung berechtigt sein, sie hier ausführlicher zu schildern.

An dieser Stelle sei noch auch die Verwendung des fertigen Trockenpräparates zur Bestimmung des wichtigen Zahlenverhältnisses

der roten zu den weissen Blutkörperchen, sowie des Procentgehaltes der einzelnen weissen Blutkörperchen beschrieben.

Unbedingte Voraussetzung sind dazu tadellos ausgeführte, besonders gleichmässig ausgestrichene Präparate. Erforderlich sind quadratische Ocularblenden (Ehrlich-Zeiss), die entweder einen ganzen Satz darstellen, so dass die Quadratseiten sich wie $1:2:3 \dots :10$, also die Gesichtsfeldausschnitte wie $1:4:9 \dots :100$ verhalten, oder das noch bequemere, nach Ehrlich's Angaben von Leitz gefertigte Ocular, in dem durch einen sehr handlichen Mechanismus centrale quadratische Gesichtsfeldausschnitte in bekannten Grössenverhältnissen gewonnen werden. Man durchmustert nun z. B. ein normales Präparat in der Weise, dass man zuerst in einem beliebigen Gesichtsfeld mit der Blende Nro. 10, d. h. mit dem Ocularausschnitt 100 die weissen Blutkörperchen zählt; ohne das Gesichtsfeld zu verschieben, wird dann die Ocularblende Nro. 1—2, die also nur noch den 100ten Teil des Gesichtsfeldes freilässt, eingesetzt und hier die roten Blutkörperchen gezählt. Dann wird „blind“ verschoben und stets die roten Blutkörperchen in einem den hundertsten bezw. fünfundzwanzigsten Teil tragenden Ausschnitt des Gesichtsfeldes der weissen gezählt. Ungefähr 100 solche Zählungen sind an einem Präparat zu machen; dann wird die Summe des roten mit 100 multipliciert und in Proportion zur Summe der weissen gesetzt. Sind die weissen Blutkörperchen sehr zahlreich, so dass die Zählung jedes einzelnen in grossem Gesichtsfeld zu umständlich wird, so nimmt man einen der kleineren Ocularausschnitte 81, 64, 49 u. s. w.

Die wichtige Bestimmung des procentualen Verhältnisses der verschiedenen Leucocytenformen erfolgt durch einfaches Rubricieren mehrerer Hundert Zellen, eine Zählung, die der Geübte in weniger als einer Viertelstunde vollendet.

a) Gewinnung des Trockenpräparates.

Eine Notwendigkeit zur Erzielung tadelloser Präparate sind vor allem Deckgläschen von besonderer Beschaffenheit. Dieselben dürfen nicht dicker als 0.08 bis 0.10 mm sein, ihr Glas darf nicht spröde sein, noch Schlieren haben und muss in dieser Dicke sich leicht ganz erheblich biegen lassen, ohne zu brechen. Jede Unebenheit eines Gläschens macht dasselbe für unsere Zwecke unbrauchbar. Daher müssen die Gläser auch einer besonders sorgfältigen Reinigung und absoluten Entfettung unterzogen werden. Für gewöhnlich reicht es aus, wenn man die Gläser circa eine halbe Stunde, einander nicht deckend, in Aether liegen lässt, jedes einzelne noch feucht vom Aether mit weichem, nicht faserndem Leinenläppchen oder Josefpapier abreibt. Darauf kommen die Gläser für wenige Minuten in Alkohol, werden von diesem ebenso wie vom Aether getrocknet und am besten in staubsicheren Glasdosen bis zur Verwendung aufbewahrt. Wenn man sich erinnert, dass diese Deckgläschen nicht aus einer planen Fläche, sondern aus einem Kugelmantel herausgeschnitten werden, so sieht man ein, dass nur bei so vorbereiteten Gläsern erwartet werden kann, dass zwei von ihnen zwischen sich einen capillaren Raum

bilden, in dem sich das Blut leicht spontan ausbreitet; denn bei der geringsten Unebenheit oder Sprödigkeit des Glases ist es eine Unmöglichkeit, dass das eine jeder Biegung des anderen folgt. Auch nur unter dieser Voraussetzung lassen sich die Gläser leicht, ohne Anwendung von zerstörender Gewalt von einander abziehen.

Um die Gläser nicht von neuem zu verunreinigen, vor allem aber um die Berührung des Blutes mit der vom Finger ausgehenden Feuchtigkeit zu vermeiden, werden die Deckgläschen zur Blutaufnahme mit Pincetten*) gefasst. Für das untere Deckglas empfehlen wir eine Schieberpincette *a*, mit ganz glatten breiten Branchen, deren Enden noch für circa 3 *cm* innen mit Leder oder englischem Löschpapier beklebt werden können, für das andere eine sehr leicht federnde Pincette *b* mit glatten, vorne fast messerscharfen Branchen, mit denen man ein Deckglas leicht selbst von einer ganz glatten Unterlage aufheben kann. Das untere Deckglas wird nun mit dem einen Rande in die Schieberpincette geklemmt und in der linken Hand bereit gehalten; die rechte Hand bringt die Pincette *b* mit dem oberen Glase an den aus der Stichwunde hervorquellenden Tropfen und hebt diesen ab, ohne dabei den Finger selbst zu streifen. Man führt jetzt schnell die Pincette *b* an *a* und lässt das Gläschen mit dem Blutropfen leicht auf das andere fallen; dann verteilt sich, bei Gläsern von der erforderlichen Beschaffenheit, der Tropfen ganz von selbst in völlig gleichmässiger capillarer Schicht. Nun zieht man mit zwei Fingern der rechten Hand an den Kanten des oberen Glases dieses vom unteren, das in dem Schieber gespannt bleibt, vorsichtig ab, ohne zu drücken oder zu heben. Oft zeigt dann nur das eine, untere, einen völlig gleichmässigen Belag, zuweilen sind aber auch beide brauchbar. Während des Trocknens an der Luft, das in 10—30 Secunden beendet ist, müssen die Präparate natürlich vor jeder Feuchtigkeit (z. B. dem Atem umstehender Patienten) geschützt werden.

In wie grosser Fläche man die Deckgläser zur Deckung bringt, hängt von der Grösse des aufgefangenen Tropfens ab; je kleiner derselbe ist, auf eine desto kleinere Fläche wird man ihn zu verteilen haben. Ganz unbrauchbar sind zu grosse Tropfen, bei denen das eine Deckglas weniger an dem anderen zu kleben als auf ihm zu schwimmen scheint.

Wenn auch die schriftliche Erläuterung dieser Handgriffe die Methode etwas verwickelt erscheinen lässt, so erfordert es doch nur geringe Übung, um sie mit Leichtigkeit und Sicherheit zu beherrschen. Wir haben uns veranlasst gesehen, das Technische so genau zu erörtern, weil wir häufig zahlreiche Präparate zu Gesicht bekommen, die als technisch ganz unzureichend zu bezeichnen sind, obgleich sie von Forschern herrühren, die sich speciell mit haematologischen Untersuchungen beschäftigen.

Die so gewonnenen Präparate werden, nachdem sie vollkommen lufttrocken geworden sind, zwischen Filtrierpapierlagen in gut geschlossenen Gefässen bis zur Weiterbehandlung aufbewahrt. Bei wichtigen Fällen, deren Präparate man auf längere Zeit zu erhalten wünscht, dürfte es sich empfehlen, einen Teil der Präparate durch Überziehen mit einer Paraffinschicht vor dem Zutritt atmosphärischer Schädlichkeiten zu schützen. Vor der Weiterbehandlung muss dann die Paraffindecke durch Toluol aufgelöst werden. Selbstverständlich müssen die Präparate im Dunkeln gehalten werden.

*) Klönne und Müller, Berlin, liefern dieselben nach Ehrlich's Vorschrift.

β) Die Fixation des Trockenpräparates.

Alle beim Blut anwendbaren Färbungsmethoden erfordern Fixierung der Eiweisskörper des Blutes. Eine allgemeine Vorschrift für die Fixation lässt sich nicht geben, da deren Intensität abhängig von der gewählten Färbungsart gemacht werden muss. Für die Färbung in einfach wässerigen Lösungen, z. B. in Triacidlösung, genügen verhältnismässig geringe Grade der Härtung, die sich schon durch eine kurze und nicht zu intensive Einwirkung verschiedener Agentien erzielen lässt. Für andere Methoden, bei denen starke Säurelösungen oder solche, die freies Alkali enthalten, angewendet werden, ist es jedoch notwendig, durch weit stärkere Einwirkung der Fixationsmittel die Structur zu festigen. Aber auch hier ist ebenso vor einem Zuviel, als vor einem Zuwenig zu warnen. Es ist ja leicht, bei der geringen Zahl der zur Verwendung kommenden Farblösungen für jede das Optimum zu erproben.

Folgende Fixationsmittel kommen in Betracht:

1. Die trockene Hitze.

Man bedient sich zur Anwendung derselben einer einfachen Kupferplatte auf einem Stativ, unter deren einem Ende eine Bunsenflamme brennt. Nach längerer Einwirkung der Flamme ist eine gewisse Constanz in der Temperatur der Platte erzielt, natürlich derart, dass die der Flamme nächsten Teile am heissesten, die entfernteren weniger heiss sind. Durch Auftropfen von Wasser, Toluol, Xylol u. ä. kann man ziemlich leicht diejenigen Punkte ermitteln, wo die Platte etwa den Siedepunkt der betreffenden Flüssigkeit besitzt.

Viel zweckmässiger ist der von den Chemikern vielfach benützte Viktor Meyer'sche Apparat. Dieser stellt in einer für unsere Zwecke geeigneten Modification einen kleinen Kupferkessel dar, dessen Decke eine dünne, nur von der Öffnung für das Siederohr durchbrochene Kupferplatte bildet. Lässt man in diesem Kessel kleine Mengen von Toluol einige Minuten sieden, so nimmt auch bald die Kupferplatte selbst etwa eine Temperatur von 107—110° an.

Für die gewöhnlichen Färbungsmittel (in wässerigen Lösungen) ist es ausreichend, die lufttrockenen Präparate für eine halbe bis zwei Minuten einer Temperatur von ca. 110° auszusetzen. Für differente Farbgemische, z. B. das Eosin-Aurantia-Nigrosin-Gemisch, ist jedoch eine Einwirkung von zwei Stunden oder die höherer Temperaturen notwendig.

2. Chemische Mittel.

a) Um eine gute Triacidfärbung zu erhalten, kann man nach Niki-foroff die Präparate in einem Gemisch von Alkohol absolutus und

Aether zu gleichen Teilen zwei Stunden lang härten. Doch wird die Schönheit der durch Hitze fixierten Präparate nicht ganz erreicht.

b) Absoluter Alkohol fixiert die Trockenpräparate schon innerhalb fünf Minuten ausreichend, um sie nachher mit der Chenzinsky'schen Lösung oder Haematoxylin-Eosinlösung färben zu können. In manchen Fällen, in denen die Untersuchung besonders schnell geschehen soll, ist es vorteilhaft, in einem Reagenzglas das getrocknete Präparat eine Minute in Alkohol absolutus zu sieden.

c) Formol ist zuerst von Benario in 1% alkoholischer Lösung zur Fixation von Blutpräparaten verwendet worden. Die Fixation ist in einer Minute vollendet und ermöglicht auch die Darstellung der Granulationen. Besonders empfiehlt Benario diese Fixation für Haematoxylin-Eosinfärbung.

Es ist selbstverständlich, dass diese Methoden nur für die Blutuntersuchung im allgemeinen als die geeignetsten bezeichnet werden sollen. Für specielle Zwecke, z. B. die Darstellung von Mitosen, Blutplättchen u. a., können auch die anderen üblichen Fixierungsmittel: Sublimat, Osmiumsäure, Sol. Flemming u. s. w., mit Vorteil verwendet werden.

γ) Die Färbung des Trockenpräparates.

Die Färbungsmethoden kann man je nach dem Zweck, den sie verfolgen, classificieren.

Wir wenden zunächst solche an, die einfache Übersichtsbilder zur schnellen Orientierung zu liefern bestimmt sind. Für diese sind solche Lösungen, die gleichzeitig das Haemoglobin und die Kerne färben, ausreichend (Haemotoxylin-Eosin, Haemotoxylin-Orange).

Ferner wird zuweilen eine Färbung wünschenswert, die nur eine bestimmte spezifische Zellart, z. B. die eosinophilen Zellen, die Mastzellen, Bacterien, charakteristisch hervorhebt, „singuläre Färbung“, die nach dem Princip der maximalen Entfärbung erzielt wird (cf. E. Westphal).

Schliesslich haben wir die panoptische Färbung, d. h. solche Färbungen, die möglichst viele Elemente, und zwar in möglichst verschiedenen Farben hervortreten lassen. Diese Färbungsmethoden beanspruchen natürlich für eingehendere Untersuchungen ein besonderes Interesse. Wenn ihre Anwendung auch die Betrachtung der Präparate durch stärkere Vergrösserungen voraussetzt, so gewinnen wir dafür eine auf keine andere Weise im selben Grade erreichbare Analyse der Blutbefunde. Man wird also, um recht weitgehende Differenzierung zu erzielen, sich im allgemeinen nicht mit einer Doppelfärbung begnügen, sondern mindestens drei möglichst von einander differente Farben zur Anwendung bringen. Früher hat man fast allgemein dieses Ziel auf dem Wege der successiven Fär-

bung zu erreichen gesucht. Doch weiss jeder, der dieser Methoden sich bedient hat, wie schwer es ist, mit ihnen constante Resultate zu erzielen, die selbst durch die genaueste Beobachtung der detaillierten Vorschriften über die Dauer der Einwirkung und die Concentration der Farblösung nicht verbürgt werden.

Dem gegenüber bietet die Methode der gleichzeitigen Combinationsfärbung unleugbare technische Vorteile, die ihr schon an und für sich eine grosse Bedeutung für die Fortentwicklung der Histologie verleihen. Da jedoch über das Princip derselben vielfach Unklarheiten herrschen, sei es hier gestattet, in kurzen Zügen die Theorie der differentiellen Simultanfärbung auseinanderzusetzen.

Wir gehen hierzu von einem möglichst einfachen Beispiel aus: der Anwendung des Picrocarmins, d. h. eines Gemisches von neutralem Carmin-Ammoniak und pikrinsaurem Salz. Färbt man mit einer Carminlösung protoplasmareiche Gewebe, so färbt das Carmin ziemlich diffus, allerdings unter deutlicher Hervorhebung der Kerne. Fügt man aber einer gleich concentrirten Lösung pikrinsaures Ammoniak hinzu, so gewinnt die Färbung ausserordentlich an Distinction, indem nun gewisse Teile rein gelb, andere rein rot werden. Das bekannteste Beispiel ist die Färbung des Muskels durch Picrocarmin, bei welcher die Muskelsubstanz rein gelb, die Kerne rot erscheinen. Fügt man aber statt des pikrinsauren Ammonsalzes einen anderen Nitrofarbstoff hinzu, welcher mehr Nitrogruppen enthält als die Pikrinsäure, beispielsweise das Ammonsalz des Hexanitrodiphenylamin, so wird die Carminfärbung völlig aufgehoben; es färben sich alle Teile rein in den Ton des Aurantia, völlig unabhängig davon, wie lange die Dauer der Färbung bemessen ist. Die Erklärung dieser Erscheinung liegt auf der Hand: Das Myosin hat eine grössere Verwandtschaft zum pikrinsauren Ammoniak als zum Carminsalz und verbindet sich deshalb aus einem Gemisch von beiden Componenten mit dem gelben Farbstoff. Durch diese Verbindung wird er ausser Stande gesetzt, auch noch Carmin chemisch zu fixieren. Die Kerne haben wiederum eine grössere Verwandtschaft zum Carmin und färben sich daher bei diesem Process rein rot. Setzt man aber zu der Carminlösung Nitrofarbstoffe, die grössere chemische Affinität zu allen Geweben und auch zu den Kernen haben, so wird die Wirkungssphäre des Carmins immer mehr eingeengt und schliesslich bei dem Zusatz des stärkst wirkenden Nitrokörpers, der Hexanitroverbindung, ganz aufgehoben. Anders verhält sich allerdings das Bindegewebe, die Knochensubstanz und entsprechende Gewebe gegenüber dem Picrocarmingemisch, indem hier die diffuse Färbung ausschliesslich von der Concentration des Carmins abhängt und gar nicht durch die Anwendung eines chemischen Gegenmittels beeinflusst wird. Es gelingt nur auf dem Wege der Verdünnung, diese Färbung zu be-

schränken, nicht aber durch den Zusatz von entgegengesetzten Farbstoffen. Wir haben also die letztere Art der Gewebefärbung nicht als eine chemische Bindung, sondern als eine mechanische Anziehung der Farbe seitens des Gewebes anzusehen. Wir können auch sagen: man erkennt chemische Färbungen daran, dass sie auf chemische Gegenmittel, mechanische Färbungen, dass sie auf physikalische Modificationen reagieren, selbstverständlich immer unter der Voraussetzung, dass rein neutrale Farblösungen zur Anwendung kommen, und dass alle Zusätze, die wie Alkalien und Säuren das chemische Verhalten des Gewebes ändern, ausgeschlossen sind, ebenso wie alle anderen Zusätze, die die Verwandtschaft des Farbstoffes zu den Geweben erhöhen oder beschränken. Eine weitere Consequenz dieser Anschauung ist auch, dass alle Doppelfärbungen, die durch successive Färbung erreicht werden können, zweckmässig durch gleichzeitige Combinationsfärbung zu ersetzen sind, wenn die chemische Natur des Färbungsvorganges feststeht. Im Gegensatz hierzu spielen bei allen Doppelfärbungen, die ausschliesslich auf dem Wege der successiven Färbung zu erreichen sind, mechanische Momente mit.

Für die Färbung des Bluttrockenpräparates handelt es sich ausschliesslich um rein chemische Färbungsvorgänge, und daher ist hier die Anwendung der polychromatischen Combinationsfärbung in allen Fällen möglich.

Folgende Combinationen sind für das Blut möglich:

1. Combinationsfärbung mit sauren Farbstoffen. Das bekannteste Beispiel hiefür ist das Eosin-Aurantia-Nigrosingemisch, in dem sich das Haemoglobin orange, die Kerne schwarz und die acidophilen Granulationen in rotem Farbenton tingieren.

2. Gemische basischer Farbstoffe: Es gelingt ohne weiteres, Gemische zu construieren, die aus zwei Farbbasen bestehen. Als geeignet sind besonders zu erwähnen das Fuchsin, Methylgrün, Methylviolett, Methylenblau. Dagegen ist die Construction eines Gemisches aus drei Farbbasen ziemlich schwer und erfordert genaue Berücksichtigung quantitativer Verhältnisse. Zu solchen Gemischen lassen sich verwenden: Fuchsin, Bismarckbraun, Chromgrün.

3. Neutrale Gemische. Diese spielen, nachdem sie zuerst durch Ehrlich in die Bluthistologie eingeführt worden sind, in neuester Zeit auch in der allgemeinen Histologie eine bedeutende Rolle und verdienen vor allen anderen erhöhte Beachtung.

Die neutrale Färbung beruht auf der Thatsache, dass fast alle basischen Farbstoffe (i. e. Salze der Farbbasen, z. B. essigsäures Rosanilin) mit sauren Farbstoffen (i. e. Salzen der Farbsäuren, z. B. pikrinsaures Ammoniak) zu Verbindungen zusammentreten, die, wie das pikrinsaure

Rosanilin, als neutrale Farbstoffe zu bezeichnen sind. Die Anwendung derselben wird in hohem Masse dadurch erschwert, dass sie im Wasser äusserst schwer löslich sind. Eine praktische Verwendung konnten sie daher erst finden, als Ehrlich nachgewiesen hatte, dass bestimmte Reihen der neutralen Farbstoffe in einem Überschuss der sauren Farbstoffe leicht löslich sind und so die Herstellung beliebig concentrirter, leicht haltbarer Lösungen ermöglicht wird. Von den basischen Farbstoffen, die hierzu geeignet sind, sind es besonders gewisse Farbstoffe, die die sogenannte Ammoniumgruppe enthalten, besonders das Methylgrün, das Methylenblau, das Amethystviolett*) (Tetraethylsafraninchlorid) und in gewissem Masse auch Pyronin, Rhodamin. Im Gegensatz hierzu sind mit der erwähnten Ausnahme des Methylgrün die Glieder der Triphenylmethanreihe, z. B. Fuchsin, Methylviolett, Bismarckbraun, Phosphin, die Indazine im allgemeinen weniger für den Zweck geeignet. Von den sauren Farbstoffen sind es insbesondere leicht lösliche Salze der Polysulfosäuren, die für die Bildung löslicher neutraler Farbstoffe geeignet sind, während es die Salze der Carbonsäuren und die anderen sauren Phenolfarbstoffe nur in geringerem Masse sind; am allerwenigsten aber die Nitrofarbstoffe. Zu erwähnen sind besonders aus der Reihe der sauren Farbstoffe, die zur Herstellung neutraler Verwendung finden können: das Orange G, das Säurefuchsin, das Narcein (ein leicht löslicher, gelber Farbstoff, das Natriumsalz der Sulfanilsäurehydrazo- β -naphtholsulfosäure).

Lässt man also z. B. in eine Lösung von Methylgrün tropfenweise eine Lösung von saurem Farbstoff, z. B. Orange G, einträufeln, so entsteht zunächst eine grobe Fällung, die sich bei weiterer Zufügung der Orangelösung völlig auflöst; und zwar werden die Lösungen in zweckmässigster Weise so bereitet, dass nicht mehr Orange zugefügt wird, als zur völligen Auflösung notwendig ist. Eine derartig hergestellte Lösung ist der Typus einer einfachen neutralen Farbstofflösung. Chemisch lässt sich das angeführte Beispiel so erklären, dass in diesem Gemisch alle drei basischen Gruppen des Methylgrün mit dem sauren Farbstoff verbunden sind, dass wir es also mit einer **triaciden** Verbindung des Methylgrün zu thun haben.

Einfache neutrale Gemische, die einen Componenten gemeinschaftlich haben, lassen sich ohne weiteres mit einander combinieren. Es ist dies eine sehr wichtige Thatsache für die praktisch so wertvolle Dreifachfärbung. Diese kann man nur erreichen, indem man zwei einfache, d. h. aus zwei Componenten bestehende Neutralgemische unter einander vermischt; eine chemische Zersetzung ist dabei nicht zu befürchten. So gelangt man ohne weiteres zu den praktisch bedeutsamen Färbeflüssigkeiten, die drei

*) Badische Anilin- und Sodafabrik, Kalle & Comp.

und mehr Farben enthalten. Theoretisch sind besonders zwei Möglichkeiten solcher Combinationen vorhanden:

1. Farbstoffgemische aus 1 sauren und 2 basischen Farbstoffen,
z. B. Orange — Amethyst — Methylgrün;
Narcein — Pyronin — Methylgrün;
Narcein — Pyronin — Methylenblau.

2. Farbstoffgemische aus 2 Säuren und 1 Base, insbesondere das später ausführlich zu beschreibende Gemisch von

Orange G — Säurefuchsin — Methylgrün;

ferner Narcein — Säurefuchsin — Methylgrün;

und die entsprechenden Combinationen mit Methylenblau und Amethystviolett.

Die Bedeutung dieser neutralen Farblösungen beruht darauf, dass derartige neutrale Gemische bestimmte Dinge isoliert färben, die von den einzelnen Componenten durchaus nicht dargestellt werden können, und die wir deshalb als neutrophile bezeichnen.

Elemente, die, wie die Nucleinsubstanzen, zu basischen Farbstoffen Verwandtschaft haben, färben sich in derartigen neutralen Gemischen rein in der Nuance des basischen Farbstoffes, acidophile Elemente in einem der beiden sauren Farbstoffe, während diejenigen Gewebsteile, welche durch bestimmte Gruppen gleichzeitig Verwandtschaft zu sauren und basischen Farbstoffen besitzen, den Complex des neutralen Farbstoffes als solchen anziehen und demnach sich im Mischton desselben färben.

In einem gewissen Gegensatze zu den gewöhnlichen Farbstoffmischungen stehen die Eosin-Methylenblaucompositionen insofern, als es bei ihnen möglich ist, wenigstens für kurze Zeit wirksame Farbstofflösungen zu erhalten, in denen bei einem Überschuss des basischen Methylenblau genügend Eosin in Lösung ist, dass beide zur Geltung kommen können. Ein Übelstand derartiger Mischungen ist aber der, dass in ihnen äusserst leicht sich Niederschläge bilden, die das Präparat leicht ganz unbrauchbar machen. Diese Gefahr ist besonders bei frisch bereiteten Lösungen, in denen die Componenten eben erst zusammengeworfen sind, am grössten, während bei Lösungen, die, wie die Chenzinsky'sche, länger brauchbar erhalten werden können, dies weniger der Fall ist. Dementsprechend färben aber auch frische Lösungen weit intensiver und vielfältiger als die alten und verdienen daher in besonderen Fällen angewendet zu werden (s. S. 29, 5). Ist die Färbung gelungen, so ist das Bild äusserst instructiv. Die Kerne sind blau, das Haemoglobin rot, die neutrophile Körnung violett, die acidophile rein rot, die Mastzellenkörnung intensiv blau; eines der schönsten mikroskopischen Bilder, das man sehen kann.

Für die **praktische** Verwendung kommen ausser der weiter unten beschriebenen Jod- und Jod-Eosinlösung (S. 30 u. 31) besonders zur Geltung:

1. Haemotoxylinlösungen mit Eosin oder Orange G.

Rp. Eosin (cryst.) 0·5
 Haematoxylin 2·0
 Alkoh. absol.
 Aqu. dest.
 Glycerin $\tilde{a}a.$ 100·0
 Acid. acet. glac. 10·0
 Alaun im Überschuss.

Die Lösung muss einige Wochen reifen. Die in Alkohol absolutus oder durch kurze Hitzeeinwirkung fixierten Präparate färben sich in einer halben bis zwei Stunden, und zwar das Haemoglobin und die acidophilen Körner rot, die Kerne in der Farbe des Haematoxylins. Die Farb- lösung muss sehr sorgfältig abgespült werden.

2. Bei der praktischen Verwendung der Triacidlösung ist besonders zu beachten, dass die Farben, die verwandt werden, chemisch rein sein müssen, worauf zuerst M. Heidenhain hingewiesen hat.*)

Der Vorzug der mit diesen Farbstoffen hergestellten Lösungen erhellt daraus, dass man früher in den weissen Blutkörperchen, besonders in der Gegend der Kerne häufig scheinbar basophile Granulationen beobachten konnte, die selbst von sehr erfahrenen Untersuchern (z. B. Neusser) nicht als Kunstproducte erkannt, sondern als präformiert angesehen und als perinucleäre Gebilde beschrieben wurden. Seit Anwendung der reinen Lösungen kommen diese Dinge, deren Deutung auch uns lange Zeit grosse Schwierigkeiten bereitet hat, nur selten noch zur Erscheinung.

Von den drei Farbstoffen werden nun gesättigte wässrige Lösungen hergestellt und durch längeres Stehenlassen geklärt. Es werden nun gemischt:

13—14 cm^3 Orange G-Lösung
 6—7 " Säure-Fuchsinlösung.
 15 " Aqu. dest.
 15 " Alkohol
 12·5 " Methylgrün
 10 " Alkohol
 10 " Glycerin.

Diese werden in der vorgeschriebenen Reihenfolge mit Hülfe ein und desselben Massgefässes abgemessen und vom Zusatz des Methylgrün ab die Flüssigkeit gründlich durchgeschüttelt. Die Lösung ist sofort brauchbar und hält sich für lange Zeit gut. Die Färbung des Blutpräparates

*) Auf M. Heidenhain's Veranlassung hat deshalb die Actiengesellschaft für Anilinfarbstoffe in Berlin die drei Farbstoffe krystallisiert hergestellt.

in Triacid verlangt nur eine geringe Fixation, vgl. S. 22. Die Färbung ist in höchstens fünf Minuten beendet.

Die Kerne sind dann grünlich, die roten Blutkörperchen orange, die acidophile Granulation kupferfarben, die neutrophile violett. Die Mastzellen treten durch „negative Färbung“ als eigentümlich helle, fast weisse Zellen mit blassgrün gefärbter Kernsubstanz deutlich hervor.

Die Triacidfärbung ist also von grosser technischer Bequemlichkeit. Sie ist für gute Übersichtspräparate sehr zu empfehlen; sie ist unentbehrlich in allen Fällen, in denen das Studium der neutrophilen Granulation in Betracht kommt.

3. Basische Doppelfärbung. Gesättigte, wässrige Methylgrünlösung wird mit etwas alkoholischer Fuchsinlösung versetzt.

Die Färbung, die ebenfalls nur geringe Fixation verlangt, ist in wenigen Minuten beendet und färbt die Kerne grün, die roten Blutkörperchen rot, das Protoplasma der Lymphocyten fuchsinfarben. Sie eignet sich daher besonders für Demonstrationspräparate der lymphatischen Leukaemie.

4. Eosin-Methylenblaumischungen, z. B. Chenzinsky'sche Lösung:

conc. wässr. Methylenblaulösung	40 cm^3
$\frac{1}{2}\%$ Eosinlösung in 70 $\%$ Alk.	20 „
Aqua dest.	40 „

Die Lösung ist ziemlich haltbar, vor dem Gebrauch jedoch stets zu filtrieren. Sie verlangt nur eine Fixation des Blutpräparates in Alkohol für 5 Minuten. Dauer der Färbung 6—24 Stunden in luftdicht verschlossenem Blockschälchen in Brutwärme.

Es färben sich die Kerne und die Mastzellengranulation intensiv blau, Malariaplasmodien zart himmelblau, die roten Blutkörperchen und die eosinophile Granulation schön rot.

Daher empfiehlt sich diese Lösung besonders zum Studium der Kernverhältnisse, der baso- und eosinophilen Körnelungen, und man verwendet sie mit Vorliebe bei anaemischem Blut, sowie bei der lymphatischen Leukaemie!

5. 10 cm^3 1procentige wässrige Eosinlösung werden mit 8 cm^3 Methylal und 10 cm^3 einer gesättigten wässrigen Lösung von Methylenblau medicinale gemengt und sofort verwendet, vgl. S. 27 u. Färbungsdauer 1, höchstens 2 Minuten. Die Färbung gelingt in charakteristischer Weise nur an sehr sorgfältig durch Hitze fixierten Präparaten. Es färbt sich dabei die Mastzellenkörnung rein blau, die eosinophile rot, die neutrophile im Mischton.

Bevor wir zur Darstellung der Histologie des Blutes übergehen, seien noch zwei wichtige Methoden geschildert, zu denen das Bluttrockenpräparat direct, ohne vorangegangene Fixation, verwendet werden kann: 1. der Nachweis von Glycogen im Blut; 2. die mikroskopische Prüfung der Verteilung des Alkali im Blut.

1. Glycogennachweis im Blut.

Diese kann in zweierlei Weise ausgeführt werden. Das ursprüngliche Verfahren bestand darin, dass man das Präparat in einem Tropfen dicker, geklärter Jodgummilösung unter das Mikroskop brachte, wie es von Ehrlich schon für den Glycogennachweis empfohlen wurde. Noch besser ist aber folgende Methode: Man legt das Präparat in ein geschlossenes, Jodkrystalle enthaltendes Gefäss, in dem es binnen wenigen Minuten eine dunkelbraune Farbe annimmt, und bettet es dann mit Hülfe einer gesättigten Laevuloselösung, die bekanntlich einen sehr hohen Brechungsindex besitzt, ein. Zur Conservierung derartiger Präparate ist die Umrahmung mit Hülfe eines Deckglaskittes notwendig.

Bei der Anwendung beider Methoden treten die roten Blutkörperchen, die die Jodfärbung angenommen haben, hervor, ohne irgendwelche morphologische Veränderungen zu erleiden. Die weissen Blutkörperchen sind nur sehr schwach gefärbt. Dagegen werden alle glycogenhaltigen Teile, sei es, dass das Glycogen innerhalb der weissen Blutkörperchen enthalten ist, oder extracellulär in den Zerfallskörperchen sich vorfindet, durch eine schöne mahagonibraune Farbe scharf charakterisiert. Besonders wegen der stark aufhellenden Wirkung des Laevulosesyrops ist die zweite Modification der Methode zu empfehlen, während bei der Anwendung der Jodgummilösung ein geringerer Glycogengehalt der Zellen durch die opake Beschaffenheit des Gummis, zuweilen auch durch dessen eigene Färbung der Beobachtung sich entziehen kann. Es dürfte sich dabei empfehlen, diese zweite schärfere Untersuchungsmethode in ausgedehntem Massstabe bei der Untersuchung von Diabetesfällen und anderen Erkrankungen heranzuziehen.*)

2. Die mikroskopische Prüfung der Verteilung des Alkali im Blut.

Diese Methode beruht auf einem von Mylius zum Nachweis von Alkaligehalt des Glases ausgearbeiteten Verfahren. Das Jodeosin ist eine in Wasser mit roter Farbe leicht lösliche Verbindung, die sich in Aether,

*) Diese Methode ist auch für den Nachweis von Glycogen in Secreten ausserordentlich zu empfehlen, z. B. zeigt gonorrhoeischer Eiter stets eine erhebliche Glycogenreaction der Eiterzellen; ausserdem findet es sich in Zellen, die aus Tumoren stammen, sei es, dass dieselben in Exsudaten vorhanden, sei es, dass dieselben durch Abstrich gewonnen sind.

Chloroform, Toluol nicht löst. Im Gegensatz hierzu ist die freie Farbsäure, wie sie aus dem Salz durch Ansäuern der Lösung ausgefällt wird, in Wasser nur sehr schwer löslich, dagegen in organischen Lösungsmitteln sehr leicht, derartig, dass sie beim Schütteln vollkommen in die ätherischen Lösungsmittel unter Gelbfärbung übergeht. Lässt man eine derartige Lösung auf Glasflächen fallen, auf denen sich durch Zersetzung des Glases Alkalibeschläge gebildet haben, so treten diese infolge Bildung der intensiv gefärbten Salzverbindung durch schöne Rotfärbung hervor.

Bei der Anwendung auf das Blut müssen natürlich alle zur Färbung dienenden Gefässe, auch die Deckgläschen, durch vorhergehende Anwendung von Säuren von etwa anhaftenden Salzbeschlägen gereinigt sein. Es wird das trockene Präparat unmittelbar nach der Gewinnung in ein Glasgefäss geworfen, welches eine Chloroform- oder Chloroform-Toluollösung von freiem Jodeosin enthält. In solcher wird es binnen kurzer Zeit dunkelrot. Es wird dann schnell in ein anderes Gefäss mit reinem Chloroform übertragen, dasselbe noch einmal gewechselt und sodann das Präparat noch feucht von Chloroform in Canadabalsam gebettet. In derartigen Präparaten haben die morphotischen Elemente ihre Form vollkommen unverändert erhalten. Das Plasma weist eine deutlich rote Farbe auf, während die roten Blutkörperchen keinen Farbstoff aufgenommen haben. Die weissen Blutkörperchen zeigen eine rote Färbung des Protoplasmas, aus dem die Kerne, weil ungefärbt, als Lücken hervortreten (negative Kernfärbung). Die Zerfallskörperchen zeigen intensive Rotfärbung, ebenso auch das sich bildende Fibrin. Diese Färbungen sind ausserordentlich instructiv und zeigen vielfach Feinheiten, die bei den anderen Präparationsmethoden, welche mehr auf die Schönheit der Bilder abzielen, nicht zu Tage treten. Gerade auch in der Beziehung ist das Studium dieser Präparate von grösstem Werte, dass sie die Artefacte des Trockenpräparates und jeden Kunstfehler in der zuverlässigsten Weise hervortreten lassen und so eine Art Selbstcontrole ermöglichen. Der wissenschaftliche Wert dieser Methode besteht darin, dass sie uns über die Topik der Alkaliverteilung des Blutes auf seine einzelnen Elemente Aufschluss giebt. Es scheint, dass freies, auf Jodeosin reagierendes Alkali nicht in den Kernen vorhanden ist; diese müssen demnach neutral oder sauer reagieren. Dagegen ist das Protoplasma der Leucocyten stets alkalisch, und zwar weist den stärksten Alkaligehalt das Protoplasma der Lymphocyten auf. Auch auf die starke Alkalinität der Blutplättchen machen wir hier besonders aufmerksam.

B. Normale und pathologische Histologie des Blutes.

Im technisch zureichenden Trockenpräparat bewahren die **roten Blutkörperchen** ihre natürliche Grösse und Form und lassen auch deutlich ihre Dellung erkennen. Sie stellen isolierte, runde, homogene Ge-

bilde von ca. 7.5μ im Durchmesser dar. Am intensivsten sind sie in einer breiten peripherischen Schicht gefärbt, am schwächsten in dem der Delle entsprechenden Centrum. Bei allen oben angegebenen Färbungen wird das Stroma gar nicht gefärbt, sondern ausschliesslich das Haemoglobin zieht die verwandten Farbstoffe an, so dass schon die Intensität der Färbung dem Geübten einen Anhaltspunkt für den Haemoglobingehalt der einzelnen Zelle bildet, einen bessern als die natürliche Haemoglobinfärbung im frischen Präparat. Haemoglobinarne Blutkörperchen sind äusserst leicht durch die schwächere Färbung, namentlich durch die noch grössere Helligkeit der centralen Zone zu erkennen. In etwas höheren Graden stellen sie durch die alleinige Färbung der Peripherie Gebilde dar, die Litten sehr zutreffend als „Pessarformen“ bezeichnet hat. Die schwächere Färbbarkeit eines roten Blutkörperchens kann nicht, wie E. Grawitz annimmt, durch eine geringere Affinität des vorhandenen Haemoglobins zum Farbstoff erklärt werden. Derartige qualitative Änderungen des Haemoglobins, die sich in einem veränderten Verhalten gegenüber den Farbstoffen ausdrückt, giebt es überhaupt nicht, auch nicht in anaemischem Blut. Wenn sich in diesem die Blutscheiben geringer färben, so beruht dies ausschliesslich auf der geringeren Haemoglobinmenge.

Eine Verringerung des Haemoglobingehaltes kann man auf solche Weise in allen anaemischen Zuständen, besonders in den posthaemorrhagischen, secundären und chlorotischen feststellen. Dagegen findet man bei der perniciosösen Anaemie, worauf wohl zuerst Laache aufmerksam gemacht hat, einen erhöhten Haemoglobingehalt der einzelnen Scheibe.

Um die pathologischen Verhältnisse richtig zu würdigen, muss man sich stets erinnern, dass schon im normalen Blut die einzelnen roten Blutkörperchen einander durchaus nicht gleichwertig sind. Fort und fort wird physiologisch ein Teil der Zellen verbraucht und durch neue ersetzt. Jeder Blutstropfen enthält mithin die verschiedensten Alterstufen fertiger Erythrocyten nebeneinander. Es ist leicht einzusehen, dass demnach auch Schädigungen, die das Blut betreffen — wenn ihre Intensität ein gewisses Mass nicht übersteigt — nicht auf alle roten Blutkörperchen gleichmässig wirken können. Diejenigen Elemente, die am wenigsten widerstandsfähig sind, d. h. die ältesten, werden unter dem Einfluss von Schädlichkeiten zu Grunde gehen, auf welche andere lebenskräftigere zweckmässig reagieren.

Zu derartigen Reizen mässiger Intensität gehört ohne Zweifel die anaemische Beschaffenheit des Blutes als solche, deren Wirkung nach dieser Richtung man am besten in Fällen von acuter posthaemorrhagischer Anaemie untersucht.

In allen anaemischen Zuständen beobachten wir einige charakteristische Veränderungen der Blutscheibe.

A. Die anaemische oder polychromatophile Degeneration. Diese zuerst von Ehrlich beschriebene, von Gabritschewski später mit dem zweiten Namen belegte Veränderung der roten Blutkörperchen ist ausschliesslich am gefärbten Präparat erkennbar. Sie besteht darin, dass die roten Blutscheiben, die sich gewöhnlich normaler Weise im reinen Haemoglobinton färben, nunmehr eine Mischfarbe annehmen. Z. B. sind in Präparaten normalen Blutes, die mit Haematoxylin-Eosinmischung gefärbt sind, die roten Blutkörperchen rein rot. Betrachtet man aber mit der gleichen Lösung gefärbte Präparate vom Blute einer chronischen Anaemie, in welcher leicht alle Grade der fraglichen Degeneration vorkommen, so sieht man rote Scheiben mit einem leisen Stich ins Violette; in der Mitte stehen solche, die nur als blaurot richtig zu bezeichnen sind, und am Ende der Reihe Gebilde, die, ziemlich intensiv blau gefärbt, kaum noch eine Spur rötlichen Scheines erkennen lassen und auch durch ihre eigentümlich zerklüfteten Umrisse ohne Zwang als absterbende Elemente gedeutet werden.

Ehrlich hat die Theorie aufgestellt, dass dieses auffallende Verhalten gegenüber den Farbstoffen ein allmähliches Absterben der roten Blutkörperchen, und zwar der älteren Formen andeutet, die zu einer Coagulationsnekrose des Discoplasma führe. Dieses belädt sich dabei, wie es bei der Coagulationsnekrose der Fall ist, mit Eiweissstoffen des Blutes und gewinnt dadurch die Fähigkeit, sich mit Kernfarbstoffen zu verbinden. Gleichzeitig verliert das Discoplasma seine Fähigkeit, das Haemoglobin innerhalb seiner Grenzen zurückzuhalten, und giebt es entsprechend den Veränderungen in immer erhöhtem Masse an die Blutflüssigkeit ab. Damit verliert die Scheibe auch immer mehr die spezifische Haemoglobin-färbung.

Von verschiedenen Seiten, insbesondere zuerst von Gabritschewski, nachher von Askanazy, Dunin u. A., ist gegen diese Anschauungen Widerspruch erhoben worden. Die polychromatophilen Scheiben seien nicht absterbende Gebilde, sondern entsprächen im Gegenteil jungen Elementen. Massgebend für diese Auffassung war insbesondere der Umstand, dass bei gewissen Anaemien die Vorstufen der kernhaltigen roten Blutkörperchen vielfach in ihrem Leibe polychromatisch sind.

Bei der grossen theoretischen Bedeutung, die diesem Gegenstande zukommt, seien die Gründe, die für den Degenerationscharakter dieser Veränderung sprechen, hier kurz angeführt.

1. Das Aussehen derjenigen Erythrocyten, die die höchsten Grade der Polychromatophilie aufweisen. Durch die Zerklüftung ihrer Begrenzungen erscheinen sie jedem in der Beurteilung morphologischer Verhältnisse geübten Auge gleichsam in der Auflösung begriffen, als ausgesprochenste Degenerationsformen.

2. Die Thatsache, dass man sie im Thierexperiment z. B. durch Inanition in erheblicher Zahl im Blute auftreten lassen kann, also gerade in Zuständen, bei denen von einer Neubildung roter Blutkörperchen am wenigsten die Rede sein kann.

3. Die klinische Erfahrung, dass man nach acuten Blutverlusten beim Menschen schon innerhalb der ersten 24 Stunden diese Färbungsanomalie an zahlreichen Zellen beobachten kann, während nach unseren, in diesem Punkte sehr umfangreichen, mehrere hundert Fälle betreffenden und mit erhöhter Sorgfalt ausgeführten Untersuchungen man in dieser Frist keine kernhaltigen roten Blutkörperchen beim Menschen findet. *)

4. Häufig lassen kernhaltige rote Blutkörperchen, besonders Megaloblasten die polychromatophile Degeneration erkennen. Das ist eine so leicht festzustellende Thatsache, dass sie selbst einem ungeübten Beobachter nicht leicht entgehen kann, und sie war auch Ehrlich, der diesen Verhältnissen seine Aufmerksamkeit zuerst zugewendet hatte, genügend bekannt. Massgebend für ihre Deutung war aber der Umstand, dass gerade die Typen der normalen Regeneration, die Normoblasten, für gewöhnlich frei von polychromatophiler Degeneration sind; ebenso auch die kernhaltigen roten Blutkörperchen von Tieren. Wenn Askanazy behauptet, dass die kernhaltigen roten Blutkörperchen des Knochenmarkes, welches er in einem Falle von Empyem sofort nach der Rippenresection untersuchen konnte, sämtlich Polychromatophilie zeigten, so hängt dies vielleicht mit Besonderheiten dieses Falles zusammen oder mit der Unsicherheit der angewendeten Färbungsmethode: Eosin-Methylenblaufärbung, die gerade nach dieser Richtung als sehr unzuverlässig zu bezeichnen ist, indem leicht Überfärbungen nach Blau hin vorkommen. (Wir raten ausdrücklich, zum Studium der anaemischen Degeneration sich der Triacidlösung oder des Haematoxylin-Eosinmischtes zu bedienen.)

Nach dem Angeführten halten wir in Übereinstimmung mit neueren Arbeiten von Pappenheim, Maragliano daran fest, dass die Erscheinung der Polychromatophilie ein Zeichen der Degeneration der von ihr betroffenen Zellen ist. Das Vorkommen von derartig veränderten Erythroblasten muss darauf zurückgeführt werden, dass diese Elemente bei schweren Schädigungen des Blutes nicht als normale produziert werden, sondern schon von Beginn an krankhaft verändert sind. Analogien hierzu finden sich ja in der allgemeinen Pathologie in genügender Anzahl.

*) Wenn im Gegensatz hierzu Dunin ein Vorkommen von kernhaltigen roten Blutkörperchen innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Blutverlust als etwas Normales, der Regel Entsprechendes bezeichnet, so müssen wir eine solche Anschauung als den Thatsachen nicht entsprechend bezeichnen und können nur zugeben, dass einmal ein einzelner Fall eine derartige Rarität darbieten kann.

B. Eine zweite Veränderung, die wir bei den roten Blutkörperchen der Anaemien finden, ist die Poikilocytose. Mit diesem Namen ist eine Veränderung belegt, die das mikroskopische Blutbild dadurch erfährt, dass neben den normal grossen roten Blutkörperchen in der Mehr- oder Minderzahl sich grössere, kleinere und kleinste rote Elemente finden. Man findet übergrosse Zellen bei der Biermer'schen Anaemie, worauf zuerst Laache aufmerksam gemacht hat, und was seither allgemein bestätigt worden ist; dagegen bei allen anderen, schweren oder mittelschweren anaemischen Zuständen verringert sich durchweg Volumen und Haemoglobingehalt der roten Blutkörperchen. Dieser Widerspruch, den Laache zuerst betont hat, aber nicht hat erklären können, hat seine befriedigende Lösung in Ehrlich's Untersuchungen über die kernhaltigen Vorstufen der Megalocyten und Normocyten (s. u.) gefunden.

Noch vielgestaltiger wird das Blutbild der Anaemien dadurch, dass die verkleinerten Zellen auch nicht die normale Gestalt bewahren, sondern die bekannten unregelmässigen Formen: Birnen-, Luftballon-, Schiffchen-, Hantelformen annehmen. Dabei sieht man an guten Trockenpräparaten, dass selbst die kleinsten Formen gewöhnlich noch die centrale Dellung zeigen. Eine Ausnahme hiervon bilden die sogenannten „Microcyten“, kleine kugelige Gebilde, denen man in der ersten Zeit der mikroskopischen Haematologie besondere Bedeutung für die schweren Anaemien beige-messen hat. Dieselben sind jedoch nichts anderes als Contractionsformen der Poikilocyten; oder mit anderen Worten, die Mikrocyten verhalten sich zu den Poikilocyten wie die Stechapfelformen zu den normalen roten Blutkörperchen. Dementsprechend findet man auch im Trockenpräparat nur selten Microcyten, während sie im feuchten Präparat bei längerer Beobachtung sehr bald zu sehen sind.

Von Bedeutung ist es ferner zu wissen, dass die Poikilocyten in frischem Blut gewisse Bewegungen erkennen lassen, die schon vielfach zu Täuschungen Anlass gegeben haben. So wurden die Poikilocyten im Anfang der Forschung für die Erreger der Malaria gehalten; etwas grössere Formen wurden noch in neuerer Zeit von Klebs, Perles als Amöben und ähnliche Gebilde gedeutet. In Übereinstimmung mit Hayem, der diese Formen als Pseudoparasiten schon von Anfang an beschrieben hat, ist davor zu warnen, einen parasitären Charakter dieser Gebilde anzunehmen.

Die Entstehung der Poikilocytose, die früher vielfach zu Discussionen Veranlassung gegeben hat, wird jetzt wohl allgemein so gedeutet, wie es von Ehrlich geschehen ist. Schon aus der Thatsache, dass es durch vorsichtige Erhitzung in jedem Blute gelingt, Poikilocytose experimentell zu erzeugen, wird man zu der Annahme gedrängt, dass die Poikilocyten Producte einer Fragmentation der roten Blutkörperchen sind

(„Schistocyten“, Ehrlich). Dem entspricht es auch, dass selbst die kleinsten Fragmente im Trockenpräparat die Dellenform zeigen; denn sie enthalten auch das spezifische Protoplasma der Blutscheibe, das Discoplasma, „dem die Tendenz innewohnt, im Ruhezustand die typische Dellenform anzunehmen“.

Sonstige qualitative Veränderungen des Protoplasmas der Poikilocyten werden auch durch Färbung nicht nachweisbar. Man kann ihnen deshalb volle Functionsfähigkeit beimessen und ihre Entstehung als eine zweckmässige Reaction gegen die Verminderung der Blutkörperchenzahl auffassen. Denn durch den Zerfall eines grösseren Blutkörperchens in eine Reihe homologer kleinerer wird die respirierende Oberfläche erheblich vergrössert.

C. Eine dritte Abweichung im morphologischen Verhalten, die anaemisches Blut bei höheren Graden der Krankheit zu zeigen pflegt, ist das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen.

Ohne an dieser Stelle auf die letzten Fragen über die Entstehung der Blutelemente eingehen zu wollen, müssen wir den gegenwärtigen Stand der Lehre von den kernhaltigen roten Blutkörperchen kurz kennzeichnen.

Seit den grundlegenden Arbeiten von Neumann und Bizzozero sind als die Jugendformen der normalen roten Blutkörperchen kernhaltige Gebilde allgemein anerkannt. Hayem's Theorie dagegen, die die Entstehung der Erythrocyten aus den Blutplättchen hartnäckig behauptet, ist wohl ausser von dem Autor selbst und seinen Schülern allgemein fallen gelassen.

Auf die klinische Bedeutsamkeit der kernhaltigen roten Blutkörperchen hat Ehrlich im Jahre 1880 aufmerksam gemacht, indem er nachwies, dass bei den sogenannten secundären Anaemien und bei Leukaemie solche von normaler Grösse „Normoblasten“, bei der Biermer'schen Anaemie übergrosse Elemente „Megaloblasten, Gigantoblasten“ vorkämen. Dass die Megaloblasten auch eine hervorragende Rolle bei der embryonalen Blutbildung spielen, betonte Ehrlich gleichzeitig. 1883 stellte auch Hayem eine entsprechende Zweiteilung der kernhaltigen roten Blutkörperchen auf. 1. die „globules nucléés géantes“, die er ausschliesslich im Embryonalzustande fand, 2. die „globules nucléés de taille moyenne“, die in den späteren Stadien des Embryonallebens und beim Erwachsenen stets vorhanden sind. Ferner fand W. H. Howell (1890) bei Katzenembryonen zwei Arten von Erythrocyten: 1. eine sehr grosse, den Blutzellen der Reptilien und Amphibien gleichende („ancestor corpuscles“) und 2. eine von der gewöhnlichen Grösse der Säugetierblutkörperchen. Ebenso haben neuere Autoren, H. F. Müller, C. S. Engel, Pappenheim u. a. diese Einteilung der Haematoblasten in Normo- und Megaloblasten beibehalten. Insbesondere ist allgemein anerkannt, dass physiologisch die Normoblasten, als

die Vorstufen der kernlosen Erythrocyten, stets im Knochenmark des Erwachsenen vorkommen, die Megaloblasten jedoch normaler Weise hier nie gefunden werden, sondern nur in embryonalen Stadien und in den ersten Jahren des extrauterinen Lebens.

S. Askanazy hat dagegen die Ansicht ausgesprochen, dass die Normoblasten aus den Megaloblasten hervorgehen könnten, und damit ihre principielle Verschiedenheit geleugnet. Auch Schaumann hält die Trennung in die beiden Arten nicht für unzweifelhaft begründet, weil zuweilen die einzelne Zelle im Zweifel darüber lässt, ob sie zu den Normoblasten oder Megaloblasten gehört.

Wir unterscheiden drei Arten kernhaltiger roter Blutkörperchen auf Grund folgender Eigenschaften:

1. Die Normoblasten. Diese sind rote Blutkörperchen von der Grösse der gewöhnlichen kernlosen Scheiben, deren Protoplasma in der Regel reine Haemoglobinfarbe zeigt und die durch einen Kern — zuweilen sind es auch 2—4 Kerne — ausgezeichnet sind. Gewöhnlich liegt der scharf umrissene Kern concentrisch, nimmt den grösseren Teil der Zelle ein und fällt vor allem durch seine intensive Färbung mit den Kernfarbstoffen auf, die bei weitem noch diejenige der Leukocytenkerne, überhaupt aller bekannten Kerne, übertrifft. Diese Eigenschaft ist so charakteristisch, dass sie die Erkennung freier, von Haemoglobin gar nicht oder nur in Spuren umgebener Kerne, die zuweilen bei Anaemien, besonders häufig im leukaemischen Blut vorkommen, als Normoblastenkerne ermöglicht.

2. Die Megaloblasten. Diese sind 2—4fach so gross als normale rote Blutkörperchen. Ihr Haemoglobin, das bei weitem die Hauptmasse des Zelleibes ausmacht, ist sehr häufig, in leichterem oder schwererem Grade, anaemisch degeneriert. Der Kern ist zwar grösser als der der Normoblasten, nimmt jedoch nicht einen so erheblichen Bruchteil der Zelle ein wie dieser. Er ist in seinen Begrenzungen häufig unscharf und von plumper Gestalt. Vor allem aber unterscheidet er sich vom normoblastischen Kern durch die erheblich geringere Affinität zu den Kernfarbstoffen, die vielfach so gering sein kann, dass weniger geübte Untersucher überhaupt keinen Kern entdecken.

Zuweilen kommen Zellen der eben beschriebenen Art von ganz besonderer Grösse vor, die deshalb als Gigantoblasten bezeichnet werden, ohne aber von den Megaloblasten im übrigen getrennt werden zu müssen.

Es ist nun nicht zu leugnen, dass öfters die Entscheidung schwierig ist, ob ein besonders kleiner Megaloblast oder ein grösserer Normoblast in einer bestimmten Zelle zu sehen ist. Man wird in solchen Fällen das Präparat natürlich nach besonders ausgeprägten Haematoblastenformen und auf das Vorkommen von freien Kernen oder Megalocyten durchsuchen,

um so noch indirect zu Schlüssen bezüglich der zweifelhaften Zellen zu gelangen.

3. **Die Microblasten.** Diese kommen zuweilen, z. B. bei traumatischen Anaemien vor, bilden jedoch immerhin einen äusserst seltenen Befund und haben die besondere Aufmerksamkeit der Forscher bisher nicht anzuregen vermocht.

Die Frage der Bedeutung von **Normoblasten** und **Megaloblasten** hat äusserst lebhaft und inhaltreiche Erörterungen veranlasst, die mit gewichtigen Gründen teils für, teils gegen die principielle Verschiedenheit dieser beiden Zellformen kämpften. Wenn wir das vorliegende Material überschauen, so ergibt sich für uns die Notwendigkeit, Megaloblasten und Normoblasten zu trennen, einerseits aus den weiteren Schicksalen und den Besonderheiten der Kerne, andererseits aus der klinischen Beobachtung.

α) **Die Kernschicksale.** Über die Art der Umbildung der kernhaltigen Erythroblasten zu den kernlosen Erythrocyten standen lange Zeit zwei Anschauungen fast unvermittelt einander gegenüber. Der Hauptvertreter der einen, Rindfleisch, lehrte, dass der Kern der Erythroblasten die Zelle verlasse, die hierdurch zum fertigen Erythrocyten werde, während der Kern selbst mit Hülfe eines geringen ihm anhaftenden Protoplasma-restes aus dem umgebenden Plasma neue Substanz aufnehme, mit Haemoglobin imbibierte und sich so von neuem zum Erythrocyten ergänze. Dieser Lehre steht die andere schroff gegenüber, wonach die Erythroblasten sich zu kernlosen Scheiben dadurch umwandeln, dass ihr Kern innerhalb des Zelleibes zerfällt und sich auflöst („Karyorrhesis, Karyolysis“). Die Autoren, die in zahlreichen Publicationen diese Anschauung vertreten und auch als die ausschliesslich vorkommende Art der Erythrocytenbildung bezeichneten, sind vor allen Kölliker und E. Neumann.

Rindfleisch ist zu seiner Theorie gelangt auf Grund directer Beobachtung des bezeichneten Vorganges, den er sich abspielen sah, wenn er Blut von Meerschweinchenembryonen und Zupfpräparate von Knochenmark in physiologischer Kochsalzlösung untersuchte.

E. Neumann erklärt Rindfleisch's Lehre deshalb für unhaltbar, weil der von ihm beobachtete Vorgang lediglich die Folge einer starken Läsion des Blutes durch die Kochsalzlösung und das Zerzupfen sei. Wähle man eine möglichst schonende, jede chemische und mechanische Alteration des Blutes vermeidende Präparationsmethode, so käme der Kernaustritt nach Rindfleisch nicht zustande.

Die Kölliker-Neumann'sche Ansicht, dass der Kern allmählich im Innern der Zelle seinen Untergang findet, stützte sich nicht auf die Beobachtung eines Vorganges, sondern darauf, dass in geeignetem Objecte,

z. B. foetalem Knochenmark, Leberblut, auch leukaemischem Blut, der Übergang vom Erythroblasten zum Erythrocyten in allen Phasen der Kernmetamorphose sich zeigen lässt. v. Recklinghausen wollte aber am Kaninchenblut, das in der feuchten Kammer überlebend gehalten wurde, diese Kernauffösung innerhalb der Zelle direct beobachtet haben. Pappenheim's Hinweis, dass es sich hierbei wohl um Vorgänge handle, wie sie Maragliano und Castellino als künstliche Blutnecrobiose beschrieben haben, erscheint aber hierzu beachtenswert.

Gleichwie die Ansichten über Erythrocytenbildung differieren auch die über die Bedeutung der in zahlreichen Objecten zur Beobachtung gelangenden „freien“ Kerne. Schon Kölliker hat gelehrt, dass diese Kerne nicht völlig frei von Protoplasma, sondern stets von einem ganz schmalen Saum von Protoplasma umgeben seien. Während Rindfleisch nun diese Kerne als aus den Erythroblasten ausgewandert oder ausgestossen ansieht, erklärt Neumann sie für Jugendformen der Erythroblasten.

Zwischen den beiden unvermittelt einander gegenüberstehenden Ansichten Rindfleisch's und Neumann's hat zuerst Ehrlich eine Verständigung anzubahnen gesucht. Er lehrte, dass beide Arten der Bildung fertiger Blutscheiben vorkommen. An Blutpräparaten, welche reichlich Normoblasten enthielten, z. B. bei „Blutkrise“ (s. unten S. 41) oder Leukaemie, lässt sich leicht eine ununterbrochene Serie von Bilder zusammenstellen, die zeigt, wie der Kern des Erythroblasten die Zelle verlässt, um schliesslich als sogenannter freier Kern zu imponieren. Es muss ausdrücklich betont werden, dass diese Bilder auch in solchen Präparaten sich finden, bei deren Herstellung jeder Druck auf das Blut vermieden worden ist. So reich ferner ein Blut an Normoblasten sein mag, so gut wie nie gelingt es, an ihnen die Neumann'sche Metamorphose des Kernes zu beobachten. Ganz anders bei Megaloblasten; unter ihnen sind im Gegenteil nur wenige Exemplare, bei denen sich nicht schon deutlich die Spuren des Kernzerfalles und der Kernauffösung zeigten, und in einem Blutpräparat von Biermer'scher Anaemie, das nicht allzu spärlich Megaloblasten enthält, wird man genau nach Neumann's Vorgang die ununterbrochene Reihe vom Megaloblasten mit völlig intactem Kern durch alle Stadien der Karyorrhesis und Karyolysis hindurch bis zum Megalocyten construieren können.*)

Aus Ehrlich's Befunden geht demnach hervor: die Normoblasten werden zu Normocyten durch Kernausstossung oder Kernauswanderung; die Megaloblasten zu Megalocyten durch Kernuntergang innerhalb der Zelle.

*) Producte eines solchen Kernzerfalles sind wahrscheinlich auch die punktförmigen und körnerartigen, mit Methylenblau färbbaren Einlagerungen in roten Blutkörperchen, welche Askanazy und A. Lazarus in zahlreichen Fällen von perniciosöser Anaemie gesehen haben.

Auch M. B. Schmidt nimmt nach seinen Untersuchungen an Schnittpräparaten vom Knochenmark extrauterin lebender Tiere an, dass beide Arten der Erythrocytenbildung vorkommen, ohne sich der principiellen Scheidung Ehrlich's zu bedienen.

In jüngster Zeit hat Pappenheim, zum Teil gemeinsam mit O. Israel, gerade diesem Gegenstande besonders eingehende Untersuchungen gewidmet. Als Untersuchungsobject wählte er embryonales Blut von Mäusen. Er konnte zunächst durch Zusatz von „physiologischer“ Kochsalzlösung zum frischen Blut wie Rindfleisch den Kernaustritt aus den Zellen hervorrufen und nimmt für embryonales Blut überhaupt an, dass Kernaustritt aus den Erythroblasten nur artefiziell zu Stande komme. Die Umbildung zu Erythrocyten erfolge in embryonalem Blut ausschliesslich durch Kernzerfall und Kernauflösung innerhalb der Zelle, gleichviel ob es sich um Megalo- oder Gigantoblasten oder um Zellen von der Grösse eines normalen roten Blutkörperchens handelt. Die beobachteten freien Kerne, deren Auftreten Pappenheim durch eine vorausgegangene Auflösung des Protoplasma („Plasmolyse“) erklärt, sieht er im Gegensatz zu Rindfleisch und Neumann nicht als Anfangspunkt einer Entwicklungsreihe an, sondern als den schliesslich übrigbleibenden Rest der degenerierten, absterbenden Blutzelle. Die klinische Beobachtung am kranken Blut spricht allerdings nicht für diese Auffassung Pappenheim's, insofern als man bei geeigneten Fällen mit zahlreichen freien Kernen (Leukaemie, Blutkrise) Übergangsformen, wie sie nach Pappenheim notwendig vorhanden sein müssten, gar nicht findet. Übrigens giebt auch dieser Autor selbst bei Erwähnung eines derartigen Falles von Leukaemie zu, dass hier das Auftreten freier Kerne durch Kernaustritt erklärt werden könnte.

Trotzdem Pappenheim nach dem Gesagten einen Unterschied zwischen Megaloblasten und Normoblasten im embryonalen Blut bezüglich des Kernschicksales nicht anerkennt, hält er dennoch die Ehrliche Trennung der Erythroblasten in diese beiden Gruppen als zwei haematogenetisch verschiedene Zellgattungen entschieden aufrecht. Die unterscheidenden Merkmale sieht er nur nicht in der Grösse und dem Hämoglobingehalt der Zellen; zwar verhielten sich auch diese im allgemeinen in Normo- und Megaloblasten derart verschieden, wie wir es oben geschildert haben, aber diese beiden Eigenschaften unterlägen zu grossen Unregelmässigkeiten, die unter Umständen die Bestimmung einer einzelnen Zelle sehr erschwerten. Das Hauptmerkmal bilde, worauf Ehrlich ebenfalls schon immer besonders hingewiesen hat, die Beschaffenheit des Kernes. Die Kerne der sicher zu den Normoblasten zu zählenden Zellen zeichnen sich durch ihre Structurlosigkeit, scharfe Abgrenzung und intensive Affinität der Kernfarbstoffe aus, d. h. Eigenschaften, die die Histologie (Pfitzner) unter dem Namen: Pyknose zusammenfasst und als

Alterszeichen anspricht. Die Megaloblastenkerne sind plump, zeigen reiche Struktur und färben sich weit weniger intensiv.

β) **Die klinischen Unterschiede.** Die Normoblasten findet man fast regelmässig bei allen schwereren Anaemien, die die Folge eines Traumas, von Inanition oder einer anderweitigen organischen Erkrankung sind. Zumeist sind sie allerdings ziemlich spärlich, so dass man erst nach längerem Durchmustern des Präparates ein Exemplar findet; zuweilen aber, und zwar am ehesten bei acuten, aber auch bei chronischen Anaemien, ja selbst bei kachektischen Zuständen zeigt jedes Gesichtsfeld einen oder mehrere Normoblasten.

v. Noorden hat zuerst einen Fall beschrieben, in dem Normoblasten in so überaus grosser Zahl im Verlauf einer haemorrhagischen Anaemie vorübergehend in dem strömenden Blute erschienen, dass das mikroskopische Bild, da gleichzeitig eine starke Hyperleukocytose bestand, fast dem einer myelogenen Leukaemie glich. Da an diesen Vorgang nahezu eine Verdoppelung der Blutkörperchenzahl sich anschloss, hat v. Noorden denselben mit dem bezeichnenden Namen „Blutkrise“ belegt.

Zu einer genauen Bestimmung der Blutkrise empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

1. Bestimmung der absoluten Zahl der roten Blutkörperchen.
2. Bestimmung des Verhältnisses der weissen Blutkörperchen zu den roten.
3. Bestimmung des Verhältnisses der kernhaltigen roten zu den weissen mittels quadratischer Ocularblende (s. S. 20) am Trockenpräparat.

Finden wir z. B. in einem Fall von Anaemie $3\frac{1}{2}$ Mill. rote Blutkörperchen, das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen $= \frac{1}{100}$, und das der kernhaltigen roten zu den weissen $= \frac{1}{10}$, so sind im mm^3 3500 kernhaltige rote Blutkörperchen enthalten, d. h. auf 1000 fertige Blutkörperchen kommt 1 kernhaltiges.

Die Megaloblasten dagegen werden bei den traumatischen Anaemien niemals gefunden; auch bei chronischen Anaemien schwersten Grades, wie sie z. B. durch alte Syphilis, Carcinoma ventriculi u. a. herbeigeführt werden, sucht man sie fast immer vergeblich, während man sie bei Leukaemie zuweilen findet. Dagegen sind schon scheinbar viel leichtere Zustände, bei denen Anamnese, Aetiologie und allgemeiner objectiver Befund eine essentielle progressive Anaemie vermuten lassen, fast ausnahmslos auch noch durch das Auftreten von Megaloblasten im Blut gekennzeichnet. Jedoch kommen sie selbst in sehr späten Stadien der Krankheit immer nur spärlich vor, und es gehört oft ein sehr langwieriges Durchmustern eines oder mehrerer Präparate dazu, sie zu constatieren. Daraus ergibt sich die Regel, dass man die Untersuchung eines Falles von schwerer Anaemie nie für abgeschlossen halten soll, bevor man nicht mit Hilfe der Ölimmersion mindestens 3 bis 4 Präparate genau auf Megaloblasten untersucht hat.

Dieser klinische Unterschied der beiden Formen von Haematoblasten, lässt nur eine ungezwungene Deutung zu, die die zur Zeit besonders discutierte Frage, ob Megalo- oder Normoblasten ineinander übergehen können, zunächst ganz unberührt lässt. Normoblasten finden wir in allen den Fällen von Anaemie, in denen die Neubildung nach dem normalen Typus und nur in einem erhöhten Massstabe, energischer, stattfindet. Fast alle Anaemien mit erkannter Ursache: acute Blutungen, chronische Blutungen, Blutarmut durch Inanition, Kachexien, Blutgifte, Haemoglobinaemie u. s. w., kurz alle Zustände, die man wohl unter dem Namen: secundäre, symptomatische Anaemien zusammenzufassen pflegt, können diese Steigerung der normalen Blutbildung zeigen. Bei den Zuständen, die Biermer auf Grund ihrer klinischen Besonderheiten als „essentielle, perniciöse Anaemie“ abgezweigt hat, finden sich dagegen Megaloblasten, welche einen embryonalen Entwicklungstypus repräsentieren. Wie stark diese Form an der Blutbildung bei der perniciosen Anaemie beteiligt ist, geht am einfachsten daraus hervor, dass in allen Fällen von pernicioser Anaemie, wie zuerst Laache gezeigt hat, Megalocyten vorhanden sind, die in manchen Fällen sogar den überwiegenden Teil der Blutscheiben darstellen. Während wir also bei den einfachen Formen der Anaemie die Neigung der roten Blutkörperchen zur Bildung kleiner Formen finden, sehen wir gerade bei dieser, und ausschliesslich bei dieser Form die entgegengesetzte Tendenz. Dieser constante Unterschied kann nicht das Spiel eines Zufalls sein, sondern muss notwendiger Weise auf Gesetzmässigkeit beruhen: es müssen bei der perniciosen Anaemie übergrosse Blutkörperchen gebildet werden. Dieser logischen Forderung ist durch Ehrlich's Nachweis der Megaloblasten Genüge geschehen. Alle Versuche, den Unterschied zwischen Megaloblasten oder Normoblasten verwischen oder gar völlig leugnen zu wollen, scheitern eben an der groben klinischen Thatsache, dass das Blut der perniciosen Anaemie ein megalocytisches ist.

Das Auftreten der Megaloblasten und Megalocyten ist also der Beweis, dass die Regeneration des Blutes im Knochenmark nicht in normaler Weise erfolgt, sondern in einem sich mehr dem embryonalen nähernden Typus vollzieht. Die extremen Fälle, wie der von Rindfleisch, in dem das ganze Knochenmark erfüllt von Megaloblasten gefunden wird, sind natürlich selten; es ist schon hinlänglich beweisend für den perniciosen Charakter, „wenn nicht das gesamte Mark, sondern nur beträchtliche Teile desselben der megaloblastischen Degeneration verfallen“.*)

*) Es erscheint nicht überflüssig an dieser Stelle noch ausdrücklich hervorzuheben, dass das über die diagnostische Bedeutung der Megaloblasten Gesagte sich nur

Man kann nun sagen, dass die megaloblastische Umbildung einen höchst unzweckmässigen Vorgang darstellt, und zwar aus folgenden Gründen: 1. Weil offenbar die Neubildung roter Blutkörperchen nach dem Megaloblastentypus eine weit langsamere ist. Dafür spricht besonders, dass die Megaloblasten immer nur in geringer Anzahl im Blute vorkommen, während die Normoblasten, wie oben erwähnt, häufig in sehr grosser Menge gefunden werden. Demgemäss kommen „Blutkrisen“ bei megaloblastischen Anaemien nicht zur Beobachtung. 2. Weil die aus den Megaloblasten entstehenden Megalocyten im Verhältnis zu ihrem Volumen eine relativ geringe respirierende Oberfläche besitzen und demnach einen bei anaemischen Zuständen unzweckmässigen Typus darstellen. Dies leuchtet umsomehr ein, wenn wir uns daran erinnern, dass die Bildung der Poikilocyten umgekehrt einen zweckmässigen Vorgang darstellt.

Die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes ist wohl darauf zurückzuführen, dass das Knochenmark unter chemischen Einflüssen steht, die den Regenerationstypus in unzweckmässiger Weise ändern. Die Erreger der toxischen Vorgänge kennen wir zumeist noch nicht; wir können demnach dem Process kein Ende bereiten, und der Ausgang ist letal. Gegen diese Auffassung sprechen auch die Bothriocephalusanaemien nicht, die bekanntlich im allgemeinen eine gute Prognose bieten. Sie nehmen unter den Anaemien mit megaloblastischem Typus diese bevorzugte Stellung eben nur ein, weil ihre Ursache uns bekannt ist und von uns beseitigt werden kann. Wie bei vielen Infectionskrankheiten reagieren die verschiedenen Individuen auf die Anwesenheit des Bothriocephalus ganz verschieden. Einige verhalten sich völlig normal, andere zeigen die Erscheinungen einfacher Anaemie, eventuell mit Normoblasten, während eine dritte Gruppe das typische Bild der perniciösen Anaemie darbietet, die auch nach ihren klinischen Erscheinungen viele Jahre, so lange ihre Ätiologie nicht bekannt war, von der Biermer'schen Krankheit durchaus nicht abgezweigt worden ist. Man geht also nicht fehl, wenn man die schwere Bothriocephalusanaemie als eine perniciöse Anaemie mit bekannter und entfernbare Grundursache bezeichnet. Ganz beweisend für diese Auffassungsart ist ein Fall von Askanazy, der eine schwere perniciöse Anaemie beschreibt, mit typischen Megaloblasten, bei der nach vollendeter Abtreibung des Bothriocephalus der megaloblastische Charakter der Blutbildung rasch verschwand, durch den normoblastischen ersetzt wurde und schnell zur völligen Heilung überging. Diese Beobachtung ist so eindeutig, dass es Wunder nehmen muss, wie Askanazy daraus den flies-

auf das Blut Erwachsener bezieht. Über die Befunde des Kinderblutes, das vielfach von dem des Erwachsenen abweicht, berichten wir in dem speciellen Teil (Anaemia pseudoleukaemica infantum).

senden Übergang zwischen Megaloblasten und Normoblasten herleiten will, während sie doch klar und bestimmt darauf hinweist, dass Megaloblasten nur unter dem Einfluss einer specifischen Intoxication gebildet werden. In dieser Art ist auch das Vorkommen der Megaloblasten bei der perniciosösen Anaemie aufzufassen. Die megaloblastische Degeneration des Knochenmarkes beruht sicher nur auf der Anwesenheit bestimmter Schädlichkeiten, die wir leider noch nicht kennen. Würde es möglich sein, dieselben zu entfernen, so ist es a priori ganz sicher, dass — in nicht zu vorgeschrittenen Stadien der Krankheit — das Knochenmark dann wieder seinen normalen normoblastischen Regenerationstypus annehmen würde. Hierfür spricht auch die klinische Beobachtung mancher Fälle. Es kommen nämlich gar nicht so selten scheinbare Heilungen der megaloblastischen Anaemie vor, die jedoch nach grösseren oder kleineren Fristen wieder auftritt, um dann schliesslich sicher zum exitus letalis zu führen. Es ist durch diese Fälle, die jedem Beobachter bekannt sind, sicher nachgewiesen, dass die megaloblastische Degeneration als solche zurückgehen kann, und dass in einigen Fällen zur Herbeiführung dieses Erfolges schon die übliche Arsenikbehandlung ausreichend ist. Eine definitive Heilung wird aber unter diesen Umständen doch nicht erreicht, weil wir eben das aetiologische Agens nicht kennen, geschweige denn es auszuschalten vermögen, und daher ist die megaloblastische Anaemie als solche, von der Gruppe der Bothriocephalusanaemie abgesehen, von einer durchaus schlechten Prognose.

Die weissen Blutkörperchen.

Die biologische Bedeutung der weissen Blutkörperchen ist eine so vielseitige, dass sie unstreitig das interessanteste Capitel der Blutlehre darstellen. Die Erkenntnis, dass die weissen Blutkörperchen für die Physiologie und Pathologie des menschlichen Organismus eine bedeutende Rolle spielen, hat sich nur langsam entwickelt, offenbar aus dem Grunde, weil man zunächst Anstand nahm, Elementen, die nur in so relativ geringer Anzahl im Blute vorkommen, bedeutsame Functionen zuzuschreiben. Erst durch Virchow's Entdeckung der Leukaemie wurde den weissen Blutkörperchen eine Rolle in der Pathologie gesichert. Brennend wurde die Frage der Leucocyten sodann durch Cohnheim's Entdeckung, dass die Entzündung und die Eiterung auf die Auswanderung der weissen Blutkörperchen zurückzuführen sind und gerade die Befunde bei den Entzündungsprocessen waren geeignet, auch auf die normalen Verhältnisse ein helles Licht zu werfen. Drängte doch der Umstand, dass bei diffusen Entzündungen häufig grosse Eitermengen in kurzer Zeit producirt werden, ohne dass dabei eine Verarmung des Blutes an Leucocyten eintritt, ja dass

oft sogar das Gegenteil stattfindet, geradezu die Vermutung auf, dass die Quelle für die Neubildung der Leucocyten ausserordentlich ergiebig sein müsse, und dass demgemäss, im Gegensatz zu den roten Blutkörperchen, ihre geringe Anzahl durch eine eminente Regenerationsfähigkeit völlig ausgeglichen werde.

Dennoch hat es längerer Zeit bedurft, bis aus dem mächtigen, von Cohnheim ausgehenden Impulse für die klinische Histologie Früchte erwachsen. Wie wir schon früher erwähnt haben, lag dies daran, dass die bis dahin gebräuchlichen Methoden der Blutuntersuchung eine genaue Differenzierung der verschiedenen Leucocytenformen äusserst erschwerten. Wenn auch so hervorragende Untersucher wie Wharton Jones, Max Schultze die verschiedenen Typen der weissen Blutkörperchen aufstellen konnten, so blieb diese Anregung für die Klinik unfruchtbar, weil die von ihnen angegebenen Kriterien viel zu subtil für klinische Untersuchungen waren. Hat doch selbst Virchow, der Entdecker der Leucocytose, diese als eine Vermehrung der Lymphocyten gedeutet, während doch lediglich die polynucleären Zellen zu ihrer Entstehung beitragen. Erst als mit Hülfe des Trockenpräparats und der Färbungen die Unterscheidung leicht geworden war, hat sich das Interesse an den weissen Blutkörperchen bis zum heutigen Tage progressiv gesteigert, wie die so ausserordentlich umfangreiche haematologische Literatur, insbesondere die der Leucocytose, beweist.

Trotz dieser Fortschritte hat sich gerade in den letzten Jahren überraschender Weise eine eigentümliche rückschrittliche Bewegung in der Leucocytenlehre Geltung zu verschaffen gesucht. Während es seit Virchow's Aufstellung der Lymphocyten das Bestreben war, verschiedene Arten der weissen Blutkörperchen von einander zu sondern und, wenn möglich, diese verschiedenen Arten auf verschiedene Ursprungsstellen zurückzuführen, tritt jetzt auf einmal wieder ein Bemühen hervor, alle weissen Blutkörperchen unter einen Hut zu bringen und die verschiedenen Formen nur als verschiedene Entwicklungsstadien derselben Zellart aufzufassen. Die folgenden Abschnitte mögen das Unberechtigte und Unzweckmässige dieser Richtung darthun.

I. Normale und pathologische Histologie der weissen Blutkörperchen.

Da von den meisten Autoren die von Ehrlich aufgestellte Einteilung der weissen Blutkörperchen des normalen Blutes des erwachsenen Menschen acceptiert worden ist, lassen wir eine kurze Charakteristik desselben, unter Zugrundelegung des gefärbten Trockenpräparates, folgen:

1. Die Lymphocyten. Dieselben sind kleine, in der Regel den roten Blutkörperchen an Grösse nahestehende Zellen, deren Leib von einem grossen, runden, homogen gefärbten, concentrisch gelagerten Kern

eingenommen ist, während das Protoplasma als ein schmaler Saum den Kern concentrisch umschliesst. Häufig findet man, besonders bei grösseren Formen, zwischen Kern und Protoplasma einen schmalen, wohl auf arteficieller Retraction beruhenden Hof. Kern und Protoplasma sind basophil, jedoch so, dass bei vielen Färbungsarten das Protoplasma eine weit stär-

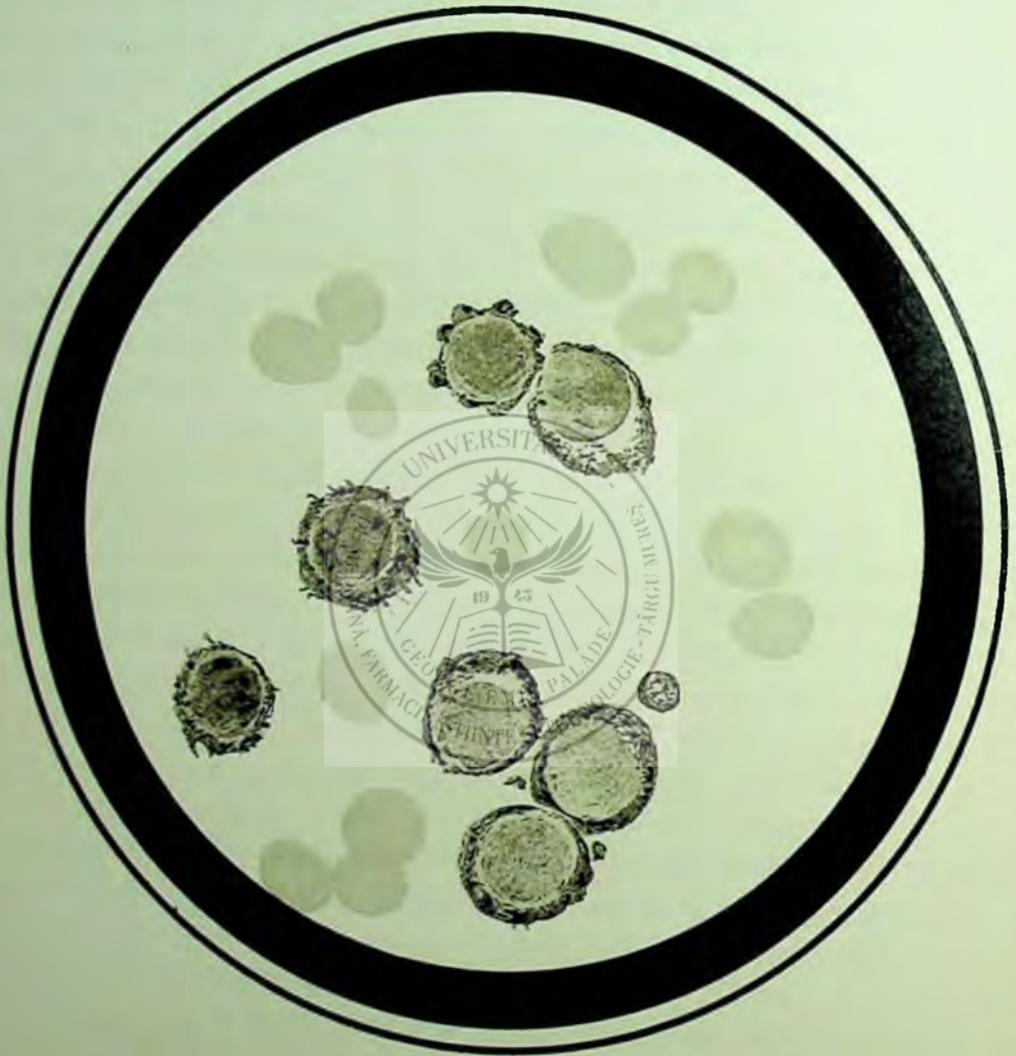


Fig. 1.

Auffaserung des Protoplasmasaumes grosser Lymphocyten; abgeschnürte freie Plasmaelemente („Plasmolyse“).

(Nach der Photographie eines Präparates von chronischer lymphatischer Leukaemie.)

kere Affinität zu den basischen Farbstoffen besitzt als der Kern; die Kernfigur tritt dann als ein relativ heller Fleck aus der intensiv, eigenartig netzig gefärbten Protoplasma-masse hervor. Man erkennt häufig innerhalb des Kernes ein bis zwei Nucleoli mit einer relativ dicken, kräftig gefärbten Membran (Fig. 2). Das Protoplasma zeigt bei Methylenblau- und



Fig. 2.

Nucleoli in grösseren Lymphocyten.

(Nach der Photographie eines Präparates von chronischer lymphatischer Leukaemie.)



Fig. 3 (aus Rieder's Atlas).

Kernumbildungen der Lymphocyten.

(Combinirtes Bild aus einem Präparat von acuter Leukaemie.)

ähnlichen Färbungen eine ungleichartige intensive Färbung, die nicht, wie Ehrlich zuerst angenommen hat, als der Ausdruck einer Körnelung, sondern vielmehr als der einer netzartigen Structur betrachtet werden muss. Nach aussen hin ist die Contour der Lymphocyten, wenigstens bei den grösseren Formen, gewöhnlich nicht ganz glatt, sondern etwas aufgefaserf, zackig, höckerig (Fig. 1). Mehrfach, und zwar besonders bei ganz grossen Formen, können Teile von dem peripheren Saume sich ab-schnüren und als kleine freie Plasmaelemente im circulierenden Blute vorhanden sein. In gefärbten Präparaten, zumal von lymphatischer Leukaemie, sind diese durch ihre Färbung, die vollkommen mit der Protoplasma-färbung der Lymphocyten sich deckt, leicht in ihrem Wesen und ihrer Abkunft erkennbar.

Was die weitere Umbildung des Kernes anbetrifft, so findet man — immerhin ziemlich selten — eine scharfe Einkerbung des Kernes in seinem inneren Rande; die weiteren Schicksale erhellen aus der umstehenden Abbildung (Fig. 3, nach Rieder), aus der ersichtlich ist, dass hier ganz andere Kernformen resultieren als die, welche für die polynucleären Elemente charakteristisch sind.

Für saure und neutrale Farbstoffe besitzt das Protoplasma keine besondere Verwandtschaft, und daher sieht man die kleinen Lymphocyten in Triacid- und Haematoxylin-Präparaten lediglich in der Form schwach gefärbter, anscheinend freier Kerne. Bei grösseren Zellen ist das Protoplasma auch in diesen Präparaten schwach gefärbt erkennbar. Die Reaction des Protoplasma der Lymphocyten erweist sich mit Hülfe der Jodeosinmethode als stark alkalisch. Glycogen enthält dasselbe nicht.

Die Gesamtheit dieser Eigenschaften ergibt ein völlig charakteristisches Bild der Lymphocyten, das es möglich macht, diese Elemente als solche zu diagnosticieren und von anderen zu trennen, selbst bei Schwankungen in der Grösse. Für gewöhnlich, wie oben betont, sind diese Zellen im Blute des gesunden Erwachsenen durch ihre Kleinheit, die der roten Blutkörperchen nahesteht, ausgezeichnet. Dagegen findet man schon im Blute der Kinder unter ganz normalen Verhältnissen grössere Formen und bei lymphatischer Leukaemie ganz besonders grosse Formen, die vielfach von nicht geübten Untersuchern verkannt werden. So haben Troje's „Markzellen“, die noch immer in der Literatur eine Rolle spielen, absolut nichts mit dem Knochenmark zu thun, sondern sind grosse Lymphocyten, wie auch nach Jahren von A. Fränkel bestätigt worden ist.

Im normalen Blute des Erwachsenen beträgt die Zahl der Lymphocyten etwa 22—25% der farblosen Elemente.

Einseitige Vermehrungen der Lymphocyten kommen vor, sind aber im Verhältnis zu denen der anderen Formen viel seltener und werden zweckmässig mit dem besonderen Namen „Lymphocytose“ oder „Lymphaemie“ bezeichnet.

2. Streng von den Lymphocyten zu trennen ist die zweite Gruppe: die „Grossen mononucleären Leucocyten“. Es sind dies voluminöse Zellen von der circa zwei- bis dreifachen Grösse der Erythrocyten, die einen grossen ovalen, meist excentrisch gelagerten und schwach färbbaren Kern, dabei ein relativ mächtiges Protoplasma besitzen. Letzteres ist frei von Granulationen, schwach basophil, und zwar im Gegensatz zu dem Lymphocytenprotoplasma schwächer als der Kern. Diese Gruppe ist im normalen Blut nur in geringer Zahl (ungefähr 1%) vorhanden. Ihre Trennung von den Lymphocyten ist darin begründet, dass sie in ihrer ganzen Erscheinungsform durchaus von diesem Typus abweichen und Übergänge zwischen beiden nicht zu beobachten sind. Aus welchen blutbildenden Organen diese Zellform stammt, ob aus Milz oder Knochenmark, ist bis jetzt nicht zu entscheiden, wenn auch viele Gründe dafür sprechen, als ihren Ursprungsort ebenfalls das letztere anzusehen.

Diese grossen mononucleären Leucocyten verwandeln sich innerhalb des Blutes zu der folgenden Art:

3. „Die Uebergangsformen“. Es sind dies Gebilde vom Habitus der vorhergehenden, durch grosse Einbuchtungen des Kernes unterschieden, die ihm häufig die Form eines Zwerchsackes verleihen, ferner durch eine etwas grössere Affinität des Kernes zu den Kernfarbstoffen, sowie durch das Auftreten spärlicher neutrophiler Granulationen im Protoplasma. Die Gruppe 2 und 3 zusammen machen etwa 2–4% sämtlicher weissen Blutkörperchen aus.*)

4. Die (sogenannten) „polynucleären Leucocyten“. Diese entstehen, wie später ausführlich besprochen werden wird, zum kleinen Teil innerhalb der Blutbahn aus der eben geschilderten Nr. 3, der erheblich grössere Teil wandert, fertig im Knochenmark gebildet, in die Blutbahn über. Diese Zellen sind etwas kleiner als Nr. 3 und 2 und durch folgende Besonderheiten ausgezeichnet: zunächst durch eine besonders eigentümliche polymorphe Kernfigur, die den relativ langen und unregelmässig ausgebuchteten und eingeschnürten Kernstab in der Form eines S, Y, E, Z erscheinen lässt. Der völlige Zerfall dieses Kernstabes in drei bis vier kleine, rundliche Einzelkerne kann schon im Leben als ein natürlicher Vorgang sich abspielen: Ehrlich hat ihn zuerst in einem Fall haemorrhagischer Pocken gefunden: häufig findet man ihn in frischen Exsudaten. Früher sah man unter der üblichen Anwendung mancher Reagentien, z. B. Essigsäure, diesen Zerfall des Kernes in mehrere Teile öfter, und deshalb hat Ehrlich auch die eigentlich nicht ganz zutreffende Bezeichnung „poly-

*) Bei Zählung der Blutkörperchen kann man 2 und 3 getrennt oder zu einer Gruppe vereint berechnen.

nucleär“ für diese Zellform gewählt. Da dieser Name nun aber überall aufgenommen ist und Missverständnisse nicht erwartet werden können, ist es wohl besser, ihn beizubehalten. Genauer wäre der Ausdruck „Zellen mit polymorpher Kernfigur“.

Der Kern färbt sich mit allen Kernfarbstoffen sehr stark an; das Protoplasma besitzt eine lebhaft Anziehung für die Mehrzahl der sauren Farbstoffe und ist unverkennbar charakterisiert durch die Anwesenheit einer dichten neutrophilen Granulation. Die Reaction des Protoplasmas ist alkalisch, jedoch in geringerem Maasse als bei den Lymphocyten. In der gewöhnlichen polynucleären Zelle ist kein freies Glycogen vorhanden; jedoch werden bei bestimmten Krankheiten stets Zellen gefunden, die lebhaft Jodreaction geben. Zuerst wurde auf diese Weise das Auftreten glycogenhaltiger Zellen bei Diabetes nachgewiesen. (Ehrlich, Gabritschewsky, Livierato.) Weiterhin wurde Jodreaction der weissen Blutkörperchen beobachtet bei schweren Contusionen und Fracturen, zwei bis drei Tage nach dem Trauma, bei Pneumonien, bei rapid fortschreitenden Streptococcen- und Staphylococcen-Phlegmonen, nach langdauernden Narkosen (Goldberger und Weiss). Nach der Ansicht von Ehrlich erklärt sich das Auftreten von Glycogen in den Leucocyten dadurch, dass in jeder Zelle das Glycogen zwar nicht als solches enthalten ist, sondern in einer nicht färbbaren Verbindung, die sehr leicht Glycogen abspaltet und dann Jodreaction giebt.*)

Die von Neusser beschriebenen „perinucleären“ grünen Körnchen der polynucleären Zellen können wir nicht als praeformierte Gebilde auffassen (s. S. 28).

Die Zahl der polynucleären Leucocyten im Blute des gesunden Erwachsenen beträgt etwa 70—72% aller weissen (Einhorn).

5. Die eosinophilen Zellen. Diese sind durch eine grobe, kugelige, in den sauren Farbstoffen intensiv färbbare Granulation gekennzeichnet und gleichen im übrigen etwa den polynucleären neutrophilen.

Bei schwächerer Färbung sieht man gelegentlich, dass eine dünne, periphere Schicht des eosinophilen Kornes sich stärker färbt als der Inhalt. Der Kern ist in der Regel nicht so intensiv gefärbt wie in den polynucleären neutrophilen, gleicht ihm aber sonst in seiner ganzen Färbung durchaus. Beide Formen haben auch das Gemeinsame, dass eine erhebliche Contractilität ihre Auswanderung aus den Gefässen und ihren Übertritt in Exsudate und Eiter ermöglicht. Die Grösse der eosinophilen

*) Die Annahme von Czerny, dass die jodempfindlichen Zellen aus Eiterherden einwandern, entbehrt jeder Begründung, und es genügt eine einfache Untersuchung eines frischen entzündlichen Gewebes, um zu zeigen, dass die aus der Blutbahn auswandernden Zellen rasch glycogenhaltig werden.

übertrifft häufig die der neutrophilen gekörnten. Ihre Zahl ist normalerweise etwa 2—4% der weissen.

6. Die Mastzellen. Sie sind, wenn auch äusserst spärlich, in jedem normalen Blut vorhanden; 0.5% der weissen dürfte schon das Maximum ihrer Zahl sein.

Bei ihnen ist eine intensiv basophile Granulation von sehr unregelmässiger Grösse und ungleichmässiger Verteilung hervorzuheben. Die Granulation hat noch die Besonderheit, dass sie in der Mehrzahl der Farbbasen sich nicht im reinen Farbton, sondern metachromatisch färbt, am intensivsten mit Thionin. Die Abweichung von der Nuance der Farbe ist, wie Dr. Morgenrot fand, fast noch stärker bei Anwendung von Kresyl-Violett-R (Extra) (Farbwerke Mühlheim), in welchem sich die Körner fast rein braun färben.

Die Tinctionsfähigkeit der Kerne ist eine sehr geringe, und daher fällt es schwer, ohne schwierigere Färbemethoden ein Urteil über die Kernfigur abzugeben. In Triacidpräparaten ist die Granulation ungefärbt, und die Mastzellen erscheinen in ihnen als helle, polynucleäre, granulationsfreie Zellen.

So viel über die farblosen Zellen im normalen Blute des Erwachsenen.

In pathologischen Fällen treten die bisher erwähnten nicht nur in veränderter Zahl auf, sondern es erscheinen auch einige Formen, die normalerweise überhaupt nicht gefunden werden. Dazu gehören:

1. Mononucleäre Zellen mit neutrophiler Granulation („Myelocyten“, Ehrlich). Zumeist sind sie voluminös, mit einem relativ grossen, schwach färbaren Kern, der häufig ziemlich central gelegen und von dem Protoplasma gleichmässig umgeben ist. Ein durchgreifender Unterschied gegenüber den grossen mononucleären Leucocyten des normalen Blutes besteht darin, dass das Protoplasma mehr weniger zahlreiche neutrophile Granulation aufweist. Ausser den grossen Formen der Myelocyten findet man jedoch auch weit kleinere, fast der Grösse der Erythrocyten sich nähernde; alle Übergänge zwischen diesen beiden Stufen werden ebenfalls angetroffen.

Im Gegensatz zu den polynucleären neutrophil gekörnten Elementen zeigen diese mononucleären auf dem heizbaren Objecttionstisch keine amoeboide Beweglichkeit.

Bei der myelogenen Leukaemie bilden sie einen regelmässigen und charakteristischen Befund und kommen hier auch zumeist in grosser Anzahl vor. Reinbach hat sie in einem Fall von Lymphosarkom mit Knochenmarkmetastasen gefunden, A. Lazarus sie in mässiger Anzahl bei einer

4*

schweren posthaemorrhagischen Anaemie vorübergehend auftreten sehen; M. Beck constatierte sie im Blut einer Patientin mit schwerer medicamentöser Quecksilbervergiftung. Ausserdem findet man sie häufig bei Erkrankungen der Kinder, namentlich der Anaemia pseudoleukaemica infantum; K. Elze stellte sie bei einem 15 Monat alten Knaben, der an torpider Scrophulose litt, fest.

Ein besonderes Interesse bietet das Auftreten von Myelocyten bei den Infektionskrankheiten. Nachdem schon Rieder darauf hingewiesen hatte, dass bei acut entzündlichen Leucocytosen Myelocyten erscheinen können, ist neuerdings von C. S. Engel eine eingehende Arbeit über Myelocyten bei Diphtherie erschienen. Engel fand die interessante Tatsache, dass bei diphtheriekranken Kindern sehr häufig Myelocyten im Blut nachweisbar sind, und machte ferner die wichtige Beobachtung, dass ein hoher Myelocytengehalt (3·6—16·4⁰/₀ der weissen Elemente) nur bei schweren Fällen vorkommt und auf eine ungünstige Prognose hinweist. Bei leichten Fällen kommen Myelocyten ebenfalls, wenn auch nicht regelmässig und in weit geringerer Anzahl vor. Neuerdings hat Türk das Vorkommen dieser Gebilde bei Infektionskrankheiten einer sehr genauen und eingehenden Analyse unterzogen, indem er fortlaufend täglich genaue Bilanzierungen der weissen Blutkörperchen in einer grossen Zahl von Fällen vornahm. Besonders charakteristisch sind die Resultate, die er bei Pneumonien erhoben hat, indem Myelocyten zu Anfang der Erkrankung gar nicht oder nur sehr spärlich gesehen werden, um erst zur Zeit der Krisis und unmittelbar nach derselben besonders zahlreich zu werden. In einzelnen Fällen ist die Vermehrung zu diesem Zeitpunkt eine sehr erhebliche, und betrug einmal fast 12⁰/₀ aller neutrophilen Zellen.

2. Mononucleäre eosinophile Zellen („eosinophile Myelocyten“), auf deren Bedeutung zuerst H. F. Müller aufmerksam gemacht hat. Diese stellen das eosinophile Analogon der vorigen Gruppe dar und sind vielfach weit grösser als die polynucleären Eosinophilen; mittlere und kleinere Exemplare findet man oft bei Leukaemie. Die eosinophilen Myelocyten kommen fast regelmässig bei myelogener Leukaemie und bei Anaemia pseudoleukaemica infantum vor. Von diesen beiden Krankheiten abgesehen, findet man sie nur sehr selten; Mendel sah sie z. B. in einem Fall von Myxoedem, Türk ganz vereinzelt in einigen Fällen von Infektionskrankheiten.

3. Kleine neutrophile Pseudolymphocyten. Diese sind ungefähr so gross wie die kleinen Lymphocyten, besitzen einen rundlichen, intensiv gefärbten Kern und eine schmale, von neutrophiler Granulation durchsetzte Protoplasmahülle. Die relativ starke Färbung des Kernes und der geringe Anteil des Protoplasmas am gesamten Zellkörper sichert vor einer Verwechslung mit kleinen Formen von Myelocyten, die überhaupt

zu so geringer Grösse nicht hinabsteigen. Die neutrophilen Pseudolymphocyten sind ausserordentlich selten und stellen Teilungsproducte der polynucleären Zellen dar; sie sind zuerst von Ehrlich bei einem Fall von haemorrhagischen Pocken beschrieben worden. Der Teilungsvorgang spielt sich im Blute so ab, dass zunächst der Kernstab in drei bis vier Einzelkerne und dann die ganze Zelle in eben so viel kleine Fragmente zerfällt. Auch in frischen pleuritischen Exsudaten finden sich diese Zellen. In weiterem Verlauf wird der Kern dieser Zellen frei, und die abgeschnürten Protoplasmaklumpchen werden besonders von der Milzsubstanz aufgenommen. Der freigewordene Kern scheint ebenfalls der Zerstörung anheimzufallen.

Es wäre äusserst wichtig, wenn diese Zellen, die bisher von keiner anderen Seite beschrieben worden sind, grössere Beachtung fänden, denn sie müssen besonders für die Frage der transitorischen Hyperleukocytose von wesentlicher Bedeutung sein, die ja von den einen auf eine Zerstörung von weissen Blutkörperchen, von anderen auf veränderte Localisation der weissen Blutkörperchen bezogen wird.

4. „Reizungsformen.“ Diese sind zuerst von Türk beschrieben worden und stellen einkernige ungranulierte Zellen dar. Sie besitzen ein verschieden mächtiges, in jedem Fall aber mit der Triacidlösung ausserordentlich intensiv sattbraun sich färbendes Protoplasma und ferner einen runden einfachen, oftmals excentrisch gelagerten, mässig intensiv blaugrün gefärbten Kern, der aber kein deutliches Chromatingerüst darbietet. Die kleinsten Formen stehen zwischen den Lymphocyten und den grossen mononucleären Leucocyten, nähern sich jedoch am meisten in ihrer Grösse und dem ganzen Habitus den erstgenannten. Nach Türk's Untersuchungen finden sich diese Zellen häufig gleichzeitig und unter denselben Bedingungen wie die Myelocyten. Welche Bedeutung ihnen zukommt, lässt sich zur Zeit noch nicht mit Schärfe bestimmen. Möglicherweise stellen sie ein früheres Entwicklungsstadium der kernhaltigen roten Blutkörperchen dar, worauf das intensiv färbbare und homogene Protoplasma hindeuten scheint.

Mit der Beschreibung dieser abnormen Formen weisser Blutkörperchen sind keineswegs alle überhaupt vorkommenden erschöpft. Wir sehen hier ganz ab von den Variationen in der Grösse, die besonders häufig die polynucleären und die eosinophilen Zellen betreffen und zu Zwerg- und Riesenformen derselben führen. Denn bei noch so erheblicher Grössendifferenz haben diese Zellen immer noch des Charakteristischen genug, um allemal eine genaue Definition des einzelnen Exemplares zu ermöglichen. Ausserdem findet man aber, besonders in leukaemischem Blut, vereinzelt Zellen von besonders grosser Art, über deren Bedeutung und Zugehörigkeit wir bisher im Unklaren sind.

II. Über die Entstehungsorte der weissen Blutkörperchen.

Für die Auffassung der gesamten Bluthistologie ist es von einschneidender Bedeutung, dass man einen genauen Einblick gewinnt, ob und in welchem Masse die drei Systeme: Lymphdrüsen, Knochenmark, Milz, die mit dem Blut zweifellos in engsten Beziehungen stehen, zur Bildung desselben beitragen.

Der nächstliegende Weg, die Frage experimentell, durch Ausschaltung der betreffenden Organe zu entscheiden, ist leider nur für die Milz gangbar. Wir können daher die Bedeutung von Lymphdrüsen und Knochenmark, deren Ausschaltung in toto nicht möglich ist, lediglich durch anatomische und klinische Untersuchungen zu erkennen uns bemühen. Aber nur durch eine sorgfältige Combination von Tierexperimenten, anatomischen Untersuchungen und insbesondere klinischen Beobachtungen an einem grossen Material ist es möglich, Klarheit über diese und ähnliche höchst schwierige Fragen zu schaffen. Es kann nicht scharf genug betont werden, wie wichtig es ist, dass Jeder, der haematologische Arbeiten leisten will, zunächst sich an der Hand einer grossen Reihe von Untersuchungen allgemeine Erfahrungen sammeln muss, da sonst Irrtümern Thür und Thor geöffnet wird. So ist zum Teil vielfach versucht worden, den Mangel eigener Erfahrungen durch sorgfältige literarische Studien zu ersetzen; auf diese Weise geräth aber die Bluthistologie geradezu in einen *circulus vitiosus*, für den die neue Phase der Bluthistologie viele Beispiele liefert. Bezeichnend für diese Art zu arbeiten ist es auch, aus den Untersuchungen eines einzigen seltenen Falles sofort die weitgehendsten Schlüsse über die gesamte Pathologie des Blutes zu ziehen. (Beispiel: Troje's Veröffentlichung, der bei dem von ihm beschriebenen Fall nicht den lymphocytischen Charakter der Leukaemie erkannte und daher in der Ansicht, eine myelogene Leukaemie vor sich zu haben, alles, was bis dahin über diese Art festgestellt war, negierte und völlig umkehrte.) Ebenso schwer sind Irrtümer zu vermeiden, wenn man sich ausschliesslich auf Tierversuche ohne die Ergänzung durch klinische Erfahrung beschränkt, wie zahlreiche Arbeiten von Uskoff beweisen. Nicht der Anatom, nicht der Physiologe, sondern nur der Kliniker ist im Stande, Aufschluss über diese Fragen zu geben.

Schon in der Einführung zu diesem Capitel haben wir darauf hingewiesen, dass zur Zeit eine retrograde Bewegung in der Haematologie auffällt, die darauf ausgeht, die weissen Blutzellen sämtlich als Derivat der Lymphocyten hinzustellen. Wenn wir von diesbezüglichen embryologischen Untersuchungen (Saxer) ganz absehen, so haben sowohl Anatomen, als Physiologen, als auch Kliniker einen ähnlichen Standpunkt eingenommen.

Von den anatomischen Arbeiten heben wir die Gulland's hervor, nach welchem alle Varietäten der Leucocyten nur verschiedene Entwicklungsstadien ein und desselben Elementes sein sollen. Er unterscheidet hyaline, acidophile und basophile Zellen und leitet alle von den Lymphocyten ab. Ähnliche Anschauungen, wenn auch in negativer Form, vertritt Arnold, der sagt, dass eine Unterscheidung der sogenannten Lymphocyten und der polymorphkernigen Leucocyten nach ihrer Provenienz auf Grund der Zellformen und des Verhaltens der Kerne zur Zeit nicht möglich ist. Auch eine Einteilung auf Grund der verschiedenen Granula sei nicht statthaft, weil dieselben Granula in verschiedenen Zellen und verschiedene Granula in derselben Zelle vorkämen. Gulland's und Arnold's Arbeiten berücksichtigen vielfach die differentielle Färbung der Granula; dass wir jedoch für ihre Befunde nicht auf die von ihnen gegebenen Erklärungen angewiesen sind, werden wir bei der speciellen Besprechung der granulierten Zellen und der Granula auseinanderzusetzen haben.

Experimentelle Arbeiten in diesem Bereich der Haematologie hat in neuerer Zeit (seit 1889) besonders Uskoff publiciert. Dieselben haben ihn dazu geführt, in den weissen Blutkörperchen die Entwicklungsreihe einer Zellform zu sehen und hierbei drei Altersstufen zu unterscheiden: 1. „junge Zellen“, die unseren Lymphocyten entsprechen; 2. „reife Zellen“ (globules mûrs), grosse Zellen mit ziemlich grossem und unregelmässig gestaltetem Kern, die somit wohl unsere grossen mononucleären und Übergangsformen sind; 3. „alte Zellen“ (globules vieux), die unsere polynucleären Zellen repräsentiren. Die eosinophilen Zellen fallen demnach vollständig aus dem Rahmen dieser Einteilung.

Von Klinikern hat neuerdings A. Fränkel dieselben Bahnen beschritten und auf Grund seiner später ausführlich zu besprechenden Erfahrungen bei der acuten Leukaemie der Uskoff'schen Lehre sich angeschlossen, dass die Lymphocyten als junge Zellen und Vorstufen der anderen Leucocyten anzusehen sind. Nur wenige Autoren (z. B. C. S. Engel, Ribbert) haben gegen diese Vermischung aller Zellformen des Blutes Einspruch erhoben und an der alten Ehrlich'schen Einteilung festgehalten. Da jedoch in so zahlreichen Arbeiten im Bereich der verschiedenen medicinischen Disciplinen die nahe Verwandtschaft auf das eindringlichste gelehrt wird, seien hier die Gründe, die für die scharfe Trennung der Lymphocyten von der Knochenmarkgruppe sprechen, kurz zusammengefasst und die grosse Bedeutung, welche diese scheinbar rein theoretischen Fragen für die klinische Beobachtung haben, hervorgehoben. Die wichtigsten Aufschlüsse über diesen Punkt werden wir erhalten, wenn wir den Anteil, den die verschiedenen Provinzen des haematopoëtischen Systems an der Bildung des Blutes, speciell der farblosen Elemente, haben, etwas genauer besprechen.

α) Die Milz.

Die Frage, ob die **Milz** weisse Blutkörperchen erzeuge, spielt schon seit den ersten Zeiten der Haematologie eine grosse Rolle.

Die Beteiligung der Milz an der Bildung der weissen Blutkörperchen suchte man anfänglich durch Zählung der weissen Blutkörperchen in den zu- und abführenden Gefässen der Milz zu ergründen und wollte sogar aus einer Vermehrung in der Vene gegenüber der Arterie die blutbildenden Fähigkeiten der Milz schon bewiesen haben. Aber die Resultate dieser Zählungen sind sehr schwankende; den Untersuchern, die eine Vermehrung in der Vene fanden, stehen ebenso gewichtige entgegen, und nach den heutigen Erfahrungen wird man diesen so groben Untersuchungsmethoden überhaupt keinen Wert beimessen wollen.

Aus den späteren Untersuchungen ist als sichere Thatsache hervorzuheben, dass nach Exstirpation der Milz eine Vergrösserung verschiedener Lymphdrüsen sich ausbildet, während die Veränderungen der Schilddrüse, die von manchen beobachtet wurden, nicht als constant bezeichnet werden können.

Ferner sind hier Blutuntersuchungen zu erwähnen, die Mosler, Robin, Winogradow, Zesas u. a. bei entmilzten Tieren und Menschen angestellt haben und die eine nach längerer Zeit sich einstellende Leucocytose bereits nachwiesen. Ausführliche Untersuchungen hat im Jahre 1888 Prof. Kurloff in Ehrlich's Laboratorium angestellt und das Verhalten des Blutes nach Milzextirpation sorgfältig studiert. Da die Arbeit von Prof. Kurloff bisher nur russisch erschienen ist, seien ihre wichtigen Resultate hier ausführlicher dargestellt. Kurloff benutzte zu seinen Versuchen das Meerschweinchen, weil dieses durch eine ganz einzig dastehende Eigenart des Blutes sich ganz besonders hierzu eignet.

Um die wichtigen Untersuchungen und Ergebnisse systematisch darstellen zu können, ist es unerlässlich, die normale Histologie des Meerschweinchenblutes nach Kurloff kurz zu skizzieren.

Im Blute des gesunden Meerschweinchens finden sich folgende Elemente.

I. Körnchenführende Zellen.

1. Polynucleäre mit pseudoeosinophiler Granulation. Diese Granulation, die von Ehrlich schon früher beim Kaninchen gefunden worden ist, ist leicht von der wahren eosinophilen zu unterscheiden, da sie viel feiner ist und in Eosin-Aurantia-Nigrosin-Gemischen sich ganz anders färbt. Einen principiellen Unterschied dieser beiden Zellformen haben wir darin zu sehen, dass nach Kurloff diese Körnelung von säurehaltigen Lösungen äusserst leicht gelöst wird, während sie in alkalischen bestehen bleibt; wohl ein Hinweis darauf, dass die Granulation aus einem schwer löslichen basischen Körper besteht, der mit Säuren lösliche Salze bildet. Die wahre eosinophile Körnelung bleibt hingegen unter solchen Versuchsbedingungen völlig unverändert.

Diese pseudoeosinophilen, polynucleären Zellen entsprechen in ihrer Function den neutrophilen polynucleären des Menschen; ihre Zahl beträgt 40—50% aller weissen Zellen. Als die Ursprungsstätte dieser Zellart ist das rote Knochenmark anzusehen, das ausserordentlich zahlreiche pseudoeosinophile Zellen birgt, und zwar findet man in ihm alle Übergänge von mononucleären Körnchen führenden Zellen bis zu den ausgebildeten polynucleären.

2. Die typischen eosinophilen Leucocyten, die völlig den beim Menschen gefundenen entsprechen und etwa 1% der Menge der weissen betragen.

3. Die von Kurloff so bezeichneten „nigrosinophilen Zellen“; diese entsprechen in ihrer allgemeinen Erscheinung, in der Grösse der Zelle und der Granulation vollkommen der eosinophilen Zelle. Ein Unterschied wird nur durch eine chemische Differenz der Körnung herbeigeführt, indem diese in dem Aurantia-Eosin-Nigrosin-Gemisch sich im Tone des Nigrosin färben, während die eosinophilen Zellen rot werden. Auch im Triacidpräparat zeigen die beiden Körnelungen stets verschiedene Nuancierungen, indem die nigrosinophilen Zellen sich in einem mehr schwärzlichen Farbenton tingieren.

II. Körnchenfreie Zellen.

α) Zellen mit Vacuolen.

Hier finden wir eine ganz besondere, für das Meerschweinchenblut charakteristische Zellgruppe, die im Blute die Umwandlung von grossen mononucleären zu Uebergangsformen und polynucleären zeigen, sich aber, wie betont, durch den Mangel jeglicher Granulation auszeichnen. Dafür finden wir in diesen Zellen im Protoplasma ein rundliches, kernähnliches Gebilde, das sich auch mit Kernfarbstoffen anfärbt und möglicher Weise in das Gebiet des Nebenkernes zu rechnen ist. Wir haben den Eindruck erhalten, dass es sich hier um eine Vacuole handelt, die mit Secretstoff der Zellen ausgefüllt ist. An einer grösseren Serie von Präparaten kann man über die Entwicklung und das Schicksal dieser Gebilde einigen Aufschluss erhalten. Zunächst erscheinen sie als einzelne mit dem Zellkern in keinem Zusammenhang stehende punktförmige Kerne im Protoplasma; allmählich vergrössern sie sich und gewinnen einen bedeutenden Umfang. Wenn sie etwa die Grösse des Zellkernes erreicht haben, scheinen sie, beziehungsweise ihr Inhalt, die Protoplasmahülle der Zelle zu durchbrechen und die Zelle zu verlassen.

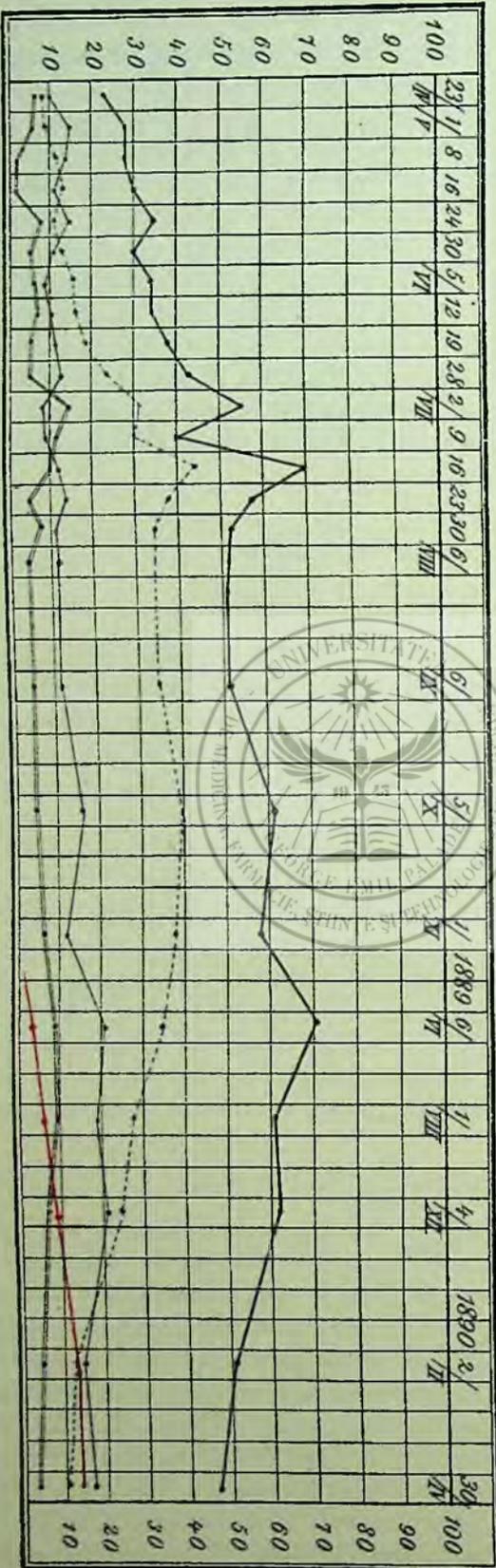
Die Anzahl dieser vacuolenhaltigen Zellen ist 15—20% der farblosen Blutkörperchen.

β) Typische Lymphocyten.

deren Habitus völlig dem der oben geschilderten menschlichen Lymphocyten entspricht und die 30—35% der Gesamtmenge der Leucocyten ausmachen.

Kurloff hat nun in äusserst sorgfältigen und mühseligen Untersuchungen die Gesamtzahlen der Leucocyten und dann durch die Procentzahlen auch die absolute Menge der pseudoeosinophilen, neutrophilen, der eosinophilen und der Gruppe der vacuolenhaltigen Zellen, sowie der Lymphocyten bestimmt und konnte so zahlenmässig beweisen, dass in uncomplicierten Fällen von Entmilzung, bei denen entzündliche, mit einer Vermehrung der polynucleären, neutrophilen Körperchen einhergehende Processe vermieden sind, im Laufe der Zeit eine einseitige, allmählich ansteigende Vermehrung der Lymphocyten aufs Doppelte und Dreifache ergeben, während die Menge aller anderen Elemente vollkommen unverändert bleibt.

Kurloff stellte seine Zählungen in folgender Weise an: Er bestimmte zunächst an einer grossen Anzahl von Zellen (500 bis 1000) das gegenseitige Verhältnis der einzelnen weissen Blutkörperchen zu einander. Eine derartige Zählung gibt aber gar keinen Aufschluss darüber, ob die eine oder andere Zellform eine absolute Vermehrung, beziehungsweise Verminderung erfahren hat. Es kann z. B. eine Herabsetzung des Procentgehaltes der Lymphzellen durch zwei ganz verschiedene Factoren bedingt sein: 1. durch eine verminderte Production von Lymphocyten, 2. durch einen erhöhten Import polynucleärer Gebilde, der naturgemäss die relative Zahl der Lymphocyten herunterdrückt. Es war also ein dringendes Bedürfnis nach einer Untersuchungsmethode vorhanden, welche Veränderungen der absoluten Zahl der einzelnen Formen von Leucocyten anzeigt. Kurloff bediente sich hiezu des „Vergleichsfeldes“; d. h. er zählte mit Hilfe eines verschiebbaren Objectives die auf eine bestimmte Fläche des Bluttrockenpräparates



Curve zu Versuch I (cf. Tabelle I, S. 60. In die Curve sind die Zahlen der Vergleichsflächen eingetragen).

Die dicke Linie bedeutet die Zahl der Leucocyten im allgemeinen.
Die dünne Linie — die Zahl der kernhaltigen, eigentlich pseudoeosinophilen Zellen.

Die blasser Linie bedeutet die Lymphocyten.
Die doppelte Linie — die grossen mononucleären Zellen.
Die rote Linie — die eosinophilen Zellen.

(0.22 mm²) fallenden einzelnen Formen. Dieses Verfahren liefert sehr genaue Resultate, wenn für dasselbe nur tadellos ausgeführte gleichmässig ausgebreitete Präparate benützt werden. Folgende Zahlen (aus Versuch II) mögen die Art und das Resultat dieser Methode veranschaulichen:

Am 12. April gezählt: 52% pseudoeos., 10% Lymphocyten
 „ 2. Sept. (ein Monat nach der Operation) 22% „ 58% „

Mit Hilfe der Vergleichsfläche wurden diese Zahlen durch folgende Durchschnittswerte ergänzt. Es fanden sich auf der Vergleichsfläche:

12. April 38 weisse Blutk., davon 19.8 pseudoeos., 10.6 Lymphocyten
 2. Sept. 81 „ „ „ 18.0 „ 46.9 „

Aus diesem Beispiel geht unzweideutig hervor, dass die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen sich ungefähr verdoppelt hatte, dass aber bei dieser Vermehrung ausschliesslich die Lymphocyten beteiligt waren, und die pseudoeosinophilen Zellen nicht die mindeste Zunahme erfahren hatten.

Die Resultate, welche Kurloff mit Hilfe dieser Methode bei entmilzten Tieren erzielt hat, mögen in einem seiner Originalversuche und der zugehörigen Curve und Tabelle veranschaulicht werden.

Versuch I. Junges weibliches Tier, Gewicht 234 gr. Zahl der rothen Blutkörperchen in einem Cubikcentimeter Blut vor der Operation 5,780.000, Zahl der weissen 10.700. Am 19. April 1888 wurde die Milz exstirpiert, die Wunde heilte per primam. Die Ergebnisse der weiteren Blutuntersuchungen finden sich in der folgenden Tabelle (Tabelle I).

Aus der Tabelle und Curve kann man sich überzeugen, dass die Zahl der weissen Blutkörperchen in den ersten sieben Monaten auf der Vergleichsfläche des Präparates sich mehr als verdoppelt hat, und dass diese Vermehrung ganz und gar von der Überfüllung des Blutes mit Lymphocyten abhängig war, da die kernhaltigen oder Knochenmarkselemente und die grossen mononucleären Zellen während der ganzen Zeit fast auf derselben Höhe blieben. Etwas anders verhalten sich die Veränderungen der procentualen Verhältnisse. Letztere steigen für die Lymphocyten nur von 35 auf 66%, während sie für die übrigen deutlich fallen: für die kernhaltigen von 44% auf 22% und für die grossen mononucleären von 18 auf 9%. Erst im Laufe des zweiten Jahres tritt eine sehr erhebliche relative und absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen ein; die Werte steigen allmählich von circa 1.0% auf 28.9%, beziehungsweise von 0.5 der Vergleichsfläche auf 13.9. Die letzte Blutuntersuchung wurde bei diesem Tiere am 30. April 1890 angestellt, d. h. zwei Jahre nach Entfernung der Milz. Das Tier ist völlig gesund, warf vier gesunde Junge von einem entmilzten Vater erzeugt — die Jungen haben eine völlig normale Milz, das Blut derselben weist ebenfalls keine Abnormitäten auf.

Tabelle I.

Datum	Leukoeyten		Pseudo-eosinophile Zellen		Lymphocyten		Grosse mono-nucleäre Zellen		Eosinophile Zellen		Nigrosinophile Zellen	
	gezählt	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche	%	auf der Vergleichsfläche
1888												
19. April.	500	—	44·7	—	35·4	—	18·4	—	1·1	—	0·5	—
23.	990	24	40·4	9·7	35·6	8·5	21·6	5·2	1·9	0·4	0·4	0·09
1. Mai.	858	28	47·0	13·6	32·6	9·1	18·0	5·0	0·9	0·2	0·3	0·08
8.	934	28	45·2	12·6	40·3	11·3	14·3	4·0	0·6	0·2	0·4	0·1
16.	1122	30	38·4	11·5	47·7	14·3	10·3	3·1	3·3	0·9	0·2	0·06
24.	1722	35	40·1	14·0	35·0	12·2	23·6	8·3	1·0	0·3	0·1	0·03
30.	900	30	36·6	10·9	44·4	13·3	18·4	5·5	0·1	0·03	0·3	0·09
5. Juni.	825	33	28·4	9·4	49·8	16·2	20·0	6·6	1·7	0·6	0·4	0·1
12.	1314	33	28·0	9·3	49·0	16·2	20·0	6·6	2·2	0·7	0·8	0·3
19.	917	37	32·4	11·9	52·3	19·3	14·5	5·4	0·6	0·3	0·2	0·07
28.	802	42	30·5	12·8	56·4	23·7	11·7	4·9	0·7	0·3	0·4	0·2
2. Juli.	1062	56	16·5	9·2	57·1	31·9	25·6	10·3	1·2	0·7	1·2	0·7
9.	1245	51	17·6	8·9	59·1	30·1	21·8	11·1	0·8	0·4	0·8	0·4
16.	974	69	17·5	12·0	66·4	45·8	15·7	10·8	0·2	0·1	0·2	0·1
23.	1156	58	21·7	12·6	67·2	38·9	9·5	5·5	1·5	0·9	0·2	0·1
30.	802	54	20·2	10·7	65·4	34·6	12·8	6·8	1·4	0·7	—	—
6. Aug.	910	52	21·7	11·3	67·3	34·9	9·7	4·9	1·0	0·5	0·3	0·2
6. Sept.	815	51	23·0	11·7	65·8	33·5	9·8	4·9	0·9	0·5	0·4	0·2
5. Oct.	625	62	26·4	16·3	64·4	39·9	8·5	5·2	0·6	0·4	—	—
4. Nov.	800	58	22·5	13·0	66·4	38·5	9·6	7·3	0·9	0·5	0·5	0·2
1889												
10. April.	700	—	29·8	—	53·3	—	14·8	—	1·2	—	0·6	—
6. Juni.	900	71	28·2	20·0	50·1	35·6	12·9	9·1	8·2	5·8	0·6	0·4
1. Aug.	670	62	30·6	18·9	44·2	27·4	15·2	9·4	9·6	5·9	0·4	0·2
4. Dec.	731	63	36·0	22·0	38·3	24·1	11·3	7·1	13·8	8·7	0·6	0·4
1890												
2. Febr.	622	51	32·3	16·5	30·1	15·3	11·1	5·6	26·0	13·2	0·5	0·2
30. April.	500	48	36·5	17·5	24·5	11·7	9·4	4·5	28·9	13·9	0·6	0·3

Dass es sich bei diesem Versuch Nr. 1 nicht etwa um eine abnorme Erscheinung bei einem einzelnen Tier handelt, mögen die Resultate weiterer Versuche beweisen, die wir hier kurz in Tabellenform wiedergeben.

Nr. der Versuche	Anzahl der weissen Blutkörperchen		
	vor Ausschaltung der Milz	Am Schlusse des ersten Jahres	Am Schlusse des zweiten Jahres
1	10.700	14.200	18.000
2	12.000	27.600	32.000
4	15.000	19.200	19.000
Durchschnitt	12.600	20.333	23.300

Indem Kurloff weiterhin das Procentverhältnis der einzelnen Arten der weissen Blutkörperchen feststellte, erhielt er folgendes Resultat:

Nr. der Versuche	Vor der Operation				Am Schlusse des ersten Jahres				Am Schlusse des zweiten Jahres			
	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile	Polynucleäre körnige Zellen	Lymphocyten	Mononucleäre	Eosinophile
1	4782	3788	1969	117	4232	7568	2101	170	6570	4410	1692	5202
2	6276	3360	2244	72	5464	16615	2980	2539	5824	20861	2688	2240
4	6715	5250	2595	450	6568	10041	3686	96	7108	3009	2138	7543

Aus diesen Untersuchungen entnehmen wir also Folgendes:

1. Für das Meerschweinchen ist die Milz kein unumgänglich lebenswichtiges Organ, da die Thiere die Splenectomie ohne weiteres ertragen, sich weiter normal entwickeln und auch an Gewicht gut zunehmen.

2. Der nach der Operation sich entwickelnden Hypertrophie und Hyperplasie der Lymphdrüsen, besonders der Mesenterialdrüsen entspricht eine Lymphocytose, die im Verlaufe des ersten Jahres nach der Operation so constant auftritt, dass sie als charakteristisches Merkmal für das Fehlen der Milz gelten kann. Diese Vermehrung kann das Doppelte desselben und mehr betragen. Wir müssen daraus annehmen, dass der Ausfall der Milzfunction vom Lymphdrüsen system gedeckt wird. Diese Periode der Lymphaemie kann wohl bei einigen Thieren 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 produciert werden.

3. Im Gegensatz hiezu zeigen die Knochenmarkzellen, die polynucleären pseudoeosinophilen Zellen im Laufe des ersten Jahres nicht die mindeste Schwankung. Berücksichtigt man, dass diese normalerweise

sich ausschliesslich im Knochenmark vorfinden, und dass die Entzündung bei entmilzten Tieren genau wie bei normalen mit einer acuten pseudo-eosinophilen Hyperleucocytose einhergeht, so muss man zugeben, dass die Production und Function dieser Zellart ganz unabhängig von der Milz sind und demnach an ihrer myelogenen Natur nicht zu zweifeln ist.

4. Besonders wichtig ist, dass die Gruppe der sogenannten mononucleären und der mit ihnen zusammenhängenden Leucocyten keine deutliche Vermehrung erfährt. Da normalerweise diese Zellen sowohl in der Milz als im Knochenmark vorkommen, werden wir annehmen müssen, dass das Knochenmark auch in der Norm die Hauptmasse derselben ins Blut wirft, und dass daher der Ausfall des Milzanteiles leicht durch wenig erhöhte Thätigkeit des Knochenmarkes gedeckt werden kann. Wäre die Milzquote eine bedeutende, so müsste nach allgemeinen biologischen Erfahrungen sogar eine Überproduction der betreffenden Zellart im vicariierenden Organ eintreten.

5. Höchst interessant ist die Vermehrung der eosinophilen Zellen, die constant im zweiten Jahre nach der Operation auftritt und zu einer ganz kolossalen Erhöhung ihrer absoluten und relativen Zahlen führt. Der Procentgehalt stieg einmal bis zu 34.6%, und ihre absolute Menge betrug am Ende des zweiten Jahres durchschnittlich das 30—50 fache der Anfangszahl (s. Tabelle).

Aus Kurloff's Untersuchungen geht also hervor, dass die Milz des Meerschweinchens eine ganz unbedeutende Rolle bei der Bildung der weissen Blutkörperchen spielt, und dass nach Splenectomie compensatorische Functionen im ersten Jahre nur seitens der Lymphdrüsen eintreten; im zweiten Jahre findet sich dann eine hochgradige Vermehrung der eosinophilen Zellen. Besonders hervorzuheben ist noch einmal, dass die Milz gar nichts mit der Bildung der pseudoeosinophilen polynucleären Zellen, die das Analogon der polynucleären neutrophilen des Menschen sind, zu thun hat. — — —

Wie verhalten sich nun zu diesen Kurloff'schen Beobachtungen, die man ja als Eigentümlichkeiten der betreffenden Tierart auffassen kann, die Beobachtungen am Menschen?

Völlig analoges Material gewähren Fälle, wo bei gesunden Leuten infolge eines Traumas die Splenectomie notwendig geworden ist. Leider ist das diesbezügliche Material äusserst selten, aber es wäre von allergrösstem Wert, wenn bei einem derartigen Fall systematisch durch Jahre hindurch die Blutveränderungen studiert würden. Wir haben selbst bei zwei Patienten unmittelbar nach der Operation unsere Untersuchungen begonnen, aber nicht fortführen können, weil schon innerhalb der ersten Woche nach der Extirpation der exitus letalis eintrat. Bis jetzt sind

im Ganzen nur sieben Fälle von Milzruptur mit nachfolgender Splenectomie veröffentlicht, wie aus der Zusammenstellung von v. Beck hervorgeht. Von diesen sieben Fällen sind nur zwei, und zwar einer von Riegner (Breslau), der andere von v. Beck (Karlsruhe) zur Genesung gelangt. Durch die Liebenswürdigkeit der genannten Herren war es uns möglich, selbst Präparate von den beiden betreffenden Patienten zu untersuchen.

Der Fall von v. Beck wurde am 15. Juni 1897 operiert. Wir erhielten ein Bluttrockenpräparat ungefähr 6 Monate post operationem. Die Untersuchung desselben, bei der aus äusseren Gründen eine genaue zahlengemässe Analyse nicht vorgenommen werden konnte, ergab eine erhebliche Lymphaemie; die Lymphocyten gehörten in überwiegender Anzahl den grösseren Formen an; die Eosinophilen waren sicher nicht vermehrt. Es wird uns hoffentlich möglich sein, das Schicksal dieses Falles weiter zu verfolgen.

Von dem zweiten Fall (G.), am 17. Mai 1892 von S.-R. Dr. Riegner in Breslau wegen Trauma operiert und später beschrieben, haben wir Zählungen an älteren und frischen Präparaten gemacht. Bemerkenswert ist, dass dieser Fall nicht uncompliziert ist, da wegen einer Gangrän eine Amputation des Oberschenkels kurze Zeit nach der Splenectomie gemacht worden war.

Wir fanden folgende Zahlen:

Präparate vom	Polynucleäre	Lymphocyten	Eosinophile	Grosse Mononucleäre
12. Juni 1892	81.9%	15.9%	1.3%	—
11. October 1892	80.0%	13.7%	4.0%	1.7%
September 1897	56.8%	33.1%	3.5%	1.5%

Es ist sehr zu bedauern, dass uns Trockenpräparate nur aus dem Beginn und dem Ende der fünfjährigen Beobachtungsperiode zur Verfügung standen. Es scheint nach Riegner's Mitteilung, als ob in diesem Falle die Lymphocytose einen Monat nach der Operation eingesetzt und sehr lange andauert hat, ähnlich wie dies Kurloff bei einigen Tierversuchen gefunden hat. So wenig eine Vermehrung der polynucleären Zellen im Sinne einer Abnormität zu bedeuten hat, so beachtenswert ist jede Vermehrung der Lymphocyten, die in diesem Falle nach Ablauf des fünften Jahres nachweisbar war. Die eosinophilen Zellen bewegten sich zu dieser Periode an der oberen Grenze des Normalen. Es ist nach allen Erfahrungen wahrscheinlich, dass ihre Zahl in der Zwischenzeit eine intercurrente Erhöhung erfahren hatte.

Häufiger sind diejenigen Fälle, bei denen eine Splenectomie wegen Erkrankungen der Milz vorgenommen worden ist. Unter diesen lassen von vornherein die Milzcysten die reinsten Resultate erwarten, weil häufig die

von der Cystenbildung nicht betroffene Milzpartie ganz normale Structur zeigt und demgemäss auch physiologische Functionstüchtigkeit besitzt. Dagegen kann die Ectomie chronischer Milztumoren insofern für den Blutbefund belanglos bleiben, als durch die pathologischen Veränderungen die Function der Milz schon lange vorher ausgeschaltet gewesen sein kann.

Von den hierzu gehörigen Fällen ist an erster Stelle der bekannte und so sorgfältig beobachtete Fall von B. Credé zu erwähnen. Bei einem 44 Jahre alten Manne wurde wegen einer grossen Milzcyste die Milz exstirpiert. Nach der Operation entwickelte sich innerhalb zweier Monate eine geradezu leukämische Beschaffenheit des Blutes, die ausschliesslich durch die Vermehrung der Lymphocyten bedingt war, wie aus Credé's Angaben und der dem Aufsatz beigefügten Tafel hervorgeht. Ferner ist bemerkenswert, dass vier Wochen nach der Operation eine schmerzhaft teigige Schwellung der ganzen Schilddrüse eintrat, welche in Schwankungen fast vier Monate bestand. Dieselbe bildete sich bis auf einen geringen Rest gleichzeitig mit der allgemeinen Wiederherstellung des Patienten zurück. Wir bemerken noch, dass die Schwellung der Thyreoidea, die zweifellos im engsten Zusammenhange mit der Splenectomie steht und das höchste Interesse erheischt, doch nicht eine ganz regelmässige Begleiterscheinung dieser Operation ist, wie sie denn z. B. in dem Fall von v. Beck nicht eingetreten ist.

Die neuesten Arbeiten über Exstirpation bei Milzerkrankungen rühren von Hartmann und Vaquez her. Aus den Untersuchungen dieser Autoren hat sich Folgendes ergeben: 1. Eine leichte postoperative Vermehrung der roten Blutkörperchen und eine echte acute Hyperleucocytose gehen rasch vorüber. 2. Der Haemoglobingehalt sinkt anfänglich, stellt sich jedoch langsam wieder her. 3. Nach 4—8 Wochen stellt sich eine Lymphocytose ein von wechselnder Dauer. 4. Sehr spät erst, nach vielen Monaten, zeigt sich eine mässige Eosinophilie.

Wir selbst haben drei einschlägige Fälle untersuchen können.

Der erste betraf eine Patientin, die wir durch das Entgegenkommen des Herrn Oberarztes Dr. A. Neumann selbst untersuchen konnten. Derselben (Frau St.), war die Milz von E. Hahn wegen eines Echinococcus am 5. Februar 1895 herausgenommen worden. Man kann wohl annehmen, dass schon vor der Operation die Milz nicht mehr normal functioniert hat. Am 2. September 1897 fanden wir folgende Zahlenverhältnisse:

Polynucleäre neutrophile	76.5 ⁰ / ₀
Lymphocyten	18.4 ⁰ / ₀
Eosinophile	3.4 ⁰ / ₀
Grosse Mononucleäre	1.1 ⁰ / ₀
Mastzellen	0.4 ⁰ / ₀

Also ein fast normaler Befund. In Betracht ist dabei zu ziehen, dass z. Z. eine beginnende Phthisis pulmonum besteht, auf deren Rechnung wohl eine rela-

tive Vermehrung der polynucleären Elemente gesetzt werden muss, ohne welche die Procentzahlen der Lymphocyten und Eosinophilen vielleicht höher ausgefallen wären.

Die Kenntnis zweier anderer Fälle verdanken wir der Güte des Herrn Professor Dr. Jonnescu in Bukarest. Der eine Fall betraf einen Mann von ungefähr 40 Jahren, bei dem die Milzexstirpation wegen Megalosplenie am 27. September 1897 vorgenommen wurde. Heilung per primam. Die weissen Blutkörperchen waren andauernd vermehrt. Das Verhältniss der weissen zu den roten 1 : 120 bis 1 : 130, die Zahl der roten durchschnittlich 3,000.000. Unsere eigene Blutuntersuchung aus Präparaten, die etwa zwei Monate nach der Operation gewonnen waren, zeigte uns eine ganz entschiedene Lymphaemie, und zwar ebenfalls ein Vorwiegen der grösseren Lymphzellen; die eosinophilen und Mastzellen waren deutlich vermehrt. Genauere Zahlenangaben hierüber wollen wir nicht machen, weil die uns übersandten Präparate nicht genügend gleichmässig ausgestrichen waren.

Von dem zweiten Fall, der ebenfalls wegen Megalosplenie operiert worden ist, bekamen wir leider nur stark beschädigte Präparate in die Hand. Immerhin liess sich soviel mit Sicherheit feststellen, dass keine erhebliche Vermehrung der Lymphocyten bestand. Dagegen waren die eosinophilen deutlich, die Mastzellen in geringerer Masse vermehrt. Es ist wahrscheinlich, dass die Vermehrung der beiden letzten Zellarten nicht eine Folge der Milzexstirpation als solcher ist, sondern eher der Ausdruck der reactiven Veränderungen, die durch den Ausfall der Milzfuction schon vor der Operation angeregt worden waren.

Solche Fälle von Splenectomie bilden für unsere Untersuchungen den Übergang zu den chronischen Erkrankungen der Milz. Hier ist die Beurteilung sehr schwierig, da man nie weiss, wie weit bei den meist chronischen Erkrankungen durch das Allgemeinleiden die einzelnen Organsysteme in ihrer Function geschädigt oder beeinflusst sind. Eine Vermehrung der Lymphocyten würde, falls Lymphdrüsenerkrankungen auszuschliessen sind, auf functionelle Ausschaltung der Milz bezogen werden dürfen.

Finden wir dagegen bei chronischen Milztumoren eine Vermehrung der eosinophilen Zellen, so wird man diese auf die Kurloff'sche secundäre Reaction des Knochenmarkes zu beziehen haben. Solche Fälle finden sich in der Literatur mehrfach; z. B. führen Müller und Rieder drei Fälle von Tumor lienis an, die durch Lues congenita, Cirrhosis hepatis, Neoplasma der Schädelhöhle bedingt waren, und bei denen die Werte der Eosinophilen 12.3%, 7.0%, 6.5% betragen, während in drei Fällen von acutem Milztumor bei Typhus abdominalis die Zahlen von 0.31% bis maximal 0.82% gefunden wurden. Diese Autoren haben schon in der erwähnten Arbeit die Frage aufgeworfen, „ob die Vermehrung der eosinophilen Zellen mit dem Milztumor in Beziehung stände oder mit einer Beteiligung des Knochenmarkes, etwa gesteigerten Function desselben, infolge Vicariierens für die mehr oder weniger an der Blutbildung ausgeschaltete Milz, nachdem Ehrlich entschieden die Behauptung aufgestellt hatte, die wahr-

scheinliche Bildungsstätte der eosinophilen Zellen sei das Knochenmark“.

Nach dem Angeführten dürfte nunmehr kein Zweifel übrig bleiben, dass die Frage ganz in Ehrlich's Sinne zur Entscheidung gekommen ist.

Welches sind nun aber die physiologischen Functionen der Milz, wenn sie auch für die Erhaltung des Lebens entbehrlich sind? Wir haben ihre Hauptaufgabe wohl darin zu sehen, dass sie zum grossen Teil die innerhalb der Blutbahn zerfallenden Fragmente der roten und der weissen Blutkörperchen in sich aufnimmt, so dass das wertvolle Material nicht ganz dem Organismus verloren geht. So hat Ponfick nachgewiesen, dass sie bei Zerstörung der roten Blutkörperchen einen Teil der „Schatten“ aufnimmt, und deshalb den Milztumor als spodogenen Milztumor (*σπόδος*, Trümmer) bezeichnet. Einen entsprechenden Nachweis hat Ehrlich für die Zerfallsproducte der weissen Blutkörperchen erbracht und nachgewiesen, dass der Milztumor, der bei vielen Infectionskrankheiten und bei Phosphorvergiftung entsteht, zum grossen Teil dadurch bedingt ist, dass die Trümmer des neutrophilen Protoplasmas vom Milzparenchym aufgenommen werden.

Die Frage über die Beziehungen der Milz zur Neubildung der roten Blutkörperchen gehört zu den Aufgaben der vergleichenden Anatomie. Die Erfahrungen, die in dieser Hinsicht bei der einen Tierart gemacht worden sind, dürfen durchaus nicht für andere Geltung beanspruchen. Bei den niederen Wirbeltieren, wie bei Fischen, Fröschen, Schildkröten, auch noch bei den Vögeln, ist die blutbildende Fähigkeit der Milz ausgesprochen und von grosser Bedeutung. Bei den Säugetieren dagegen ist dies teils gar nicht, teils nur in sehr geringem Masse zu erweisen. In relativ grosser Menge sehen wir kernhaltige rote Blutkörperchen in der Milz normaler Mäuse; spärlicher und oft nur bei genauerer Untersuchung sind sie in der von Kaninchen zu finden. Beim Hunde treten sie nur dann auf, wenn durch Aderlässe eine Anaemie herbeigeführt worden ist, physiologisch fehlen sie. In der menschlichen Milz sind aber weder in der Norm, noch bei Fällen schwerer Anaemie, sondern ausschliesslich bei leukaemischen Erkrankungen kernhaltige rote Blutkörperchen zu finden. Auch U. Gabbi in seiner jüngst erschienenen Arbeit über die haemolytische Function der Milz hebt den Unterschied zwischen den verschiedenen Tierclassen hervor. Beim Meerschweinchen fand er den Charakter der Milz als Einschmelzungsorgan für die roten Blutkörperchen sehr ausgeprägt, beim Kaninchen nur angedeutet. Bei entmilzten Meerschweinchen stieg dementsprechend die Zahl der roten Blutkörperchen um durchschnittlich 377.000 im mm^3 , der Haemoglobingehalt um 8·2%; nach der Splenectomie der Kaninchen blieben diese Werterhöhungen aus.

Fassen wir aus den voranstehenden Auseinandersetzungen das Ergebnis kurz zusammen, so müssen wir sagen, dass die Bedeutung der Milz für die Production der weissen Blutkörperchen keineswegs erheblich sein kann, und dass, wenn wirklich Zellen von ihr produziert werden, dies körnchenfrei sein müssen. Die Milz steht somit in ihrer Function in engerer Beziehung zum Lymphdrüsen-system, als zum Knochenmark. Sicherlich hat die Milz zu der gewöhnlichen Leucocytose nicht die geringste Beziehung*).

β) Die Lymphdrüsen.

Da es unmöglich ist, experimentell sämtliche Lymphdrüsen von der Beteiligung an der Blutbildung auszuschalten, sind wir fast ganz auf klinische und anatomische Untersuchungen angewiesen, um uns über diese Frage Aufschluss zu suchen.

Dass die Lymphocyten des Blutes vollkommen mit denen der Lymphdrüsen, beziehungsweise des sonstigen lymphatischen Apparates identisch sind, und zwar sowohl die kleineren als die grösseren Zellformen, ist seit Virchow's Aufstellung des Lymphocytenbegriffes unbestritten und geht für jedermann aus der vollkommenen Übereinstimmung im allgemeinen morphologischen Charakter, in den färberischen Eigenschaften des Protoplasmas und des Kernes und der Abwesenheit von Granulationen hervor.

Dafür, dass die Lymphocyten des Blutes nun auch wirklich dem lymphatischen Apparat entstammen, sprechen reichliche klinische Erfahrungen. Ehrlich hat schon früher darauf aufmerksam gemacht, dass dann, wenn ausgedehnte Partien des Lymphdrüsen-systems durch Neubildungen und ähnliches ausgeschaltet sind, die Zahl der Lymphocyten ganz erheblich vermindert sein kann. Diese Erfahrungen sind seitdem von verschiedenen Autoren bestätigt worden. Z. B. beschreibt Reinbach mehrere Fälle maligner Tumoren, besonders von Sarcomen, in denen der Procentgehalt der Lymphocyten, der normal ca. 25% beträgt, ganz erheblich herabgesetzt war; in einem Falle von Lymphosarcoma colli machten

*) C. S. Engel hat jüngst vorgeschlagen, analog der klinischen Aufstellung einer lienalen Leukaemie, die acute Leucocytose als „lienale Leucocytose“ zu bezeichnen. Diese Benennung wäre doch nur angebracht, wenn in der That die polynucleären Zellen der Milz entstammten, eine Annahme, welcher Engel selbst nicht einmal zu folgen scheint, da er sich ausdrücklich dagegen verwahrt, dass aus dieser Bezeichnung irgend welche Schlüsse bezüglich der Herkunft gezogen werden sollten. Da nun aber, wie wir im nächsten Abschnitt nachweisen werden, die acuten Leucocytosen ausschliesslich auf das Knochenmark zu beziehen sind, scheint uns die Bezeichnung der lienalen Leucocytose ganz verfehlt, da sie folgerichtig zu einer den thatsächlichen Verhältnissen genau entgegengesetzten Vorstellung über die Herkunft der Leucocyten führen muss.

sie z. B. nur 0.6% der Gesamtzahl aus. Diese Befunde erklären sich durch die Ausschaltung der Lymphdrüsen ganz ungezwungen und natürlich. Wie aber die Vertreter der Anschauung, die Lymphocyten seien die Vorstufen aller weissen Blutkörperchen, mit dieser Thatsache sich abfinden wollen, ist schwer zu sagen. Nach ihrem Schema müsste man die geringe Zahl der Lymphocyten in solchen Fällen dadurch erklären, dass dieselben ungewöhnlich rasch in die Altersformen, die polynucleären Elemente, übergehen, oder dass, um uns Uskoff's Ausdrucksweise anzueignen, ein überschnelles Altern der Lymphocyten stattfindet.

Weitere Beweise für den Ursprung der Blutlymphocyten aus den Lymphdrüsen sind aus den Fällen herzuleiten, in denen wir eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute finden. Diese „Lymphocytosen“ stellen ja im Verhältnis zu den anderen Leucocytosen ein vergleichsweise seltenes Ereignis dar. Wir sehen hier zunächst, dass mit gewissen Zuständen, bei denen eine Hyperplasie des Lymphdrüsenapparates eintritt, häufig auch eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute einhergeht. Ehrlich und Karewski haben in einer bisher nicht veröffentlichten Arbeit gemeinschaftlich eine grössere Zahl typischer Fälle von Lymphoma malignum untersucht und regelmässig eine Lymphocytose nachweisen können, die in einigen Fällen sogar hochgradig war und beinahe leukaemischen Charakter trug.

Gestützt auf diese Thatsache haben Ehrlich und Wassermann (Dermatolog. Zeitschr., Bd. 1, 1894) in einem Falle einer seltenen Hauterkrankung lediglich aus der einseitigen absoluten Vermehrung der Lymphocyten in vivo die Diagnose eines malignen Lymphoms gestellt, obwohl keine Drüsenschwellungen palpabel waren. Die Section ergab als Hauptbefund, dass die retroperitonealen Lymphdrüsen zu faustdicken Paketen geschwollen waren.

Auch die Lymphocytose nach Milzexstirpation (s. oben) gehört hierher, da ja dabei stets eine vicariierende Vergrösserung der Lymphdrüsen zu constatieren ist.

Wenn wir nun die Bedingungen untersuchen, unter denen schon beim Gesunden eine grössere Zahl von Lymphocyten in die Blutbahn tritt, so werden wir hier an erster Stelle den Verdauungscanal zu berücksichtigen haben, dessen Wand ja von einer mächtigen Lage lymphatischen Gewebes durchsetzt ist. Bei der Verdauungsleucocytose ist nach den Angaben von Rieder die Proportion der Lymphocyten und Polynucleären so gut wie normal, sie verschiebt sich sogar ein wenig zu Gunsten der Lymphocyten. Dagegen zeigt sich hier eine starke procentuale Herabsetzung der Eosinophilen. Es unterscheiden sich demnach die Verdauungsleucocytosen ganz wesentlich von den sonstigen, bei denen ja lediglich die neutrophilen Elemente vermehrt sind. Die gleichzeitige Vermehrung von Lymphocyten und Polynucleären kommt wohl so zu stande, dass sich eine

erhöhte Einfuhr von Lymphocyten und eine durch assimilierte Stoffwechselproducte bedingte gewöhnliche Leucocytose superponieren.

Noch deutlicher tritt der Einfluss des Verdauungstractus bei gewissen Erkrankungen zutage, insbesondere bei Darmerkrankungen der Säuglinge. Hier ist eine erhebliche Vermehrung der Lymphocyten in der Blutbahn zu constatieren. So fand Weiss bei einfachen Magen- und Darmkatarrhen eine erhebliche Vermehrung der weissen Blutkörperchen, die im wesentlichen als eine Lymphocytose anzusehen war.

Zu der kleinen Zahl von Krankheiten, die mit einer ausgesprochenen Lymphaemie einhergehen, gehört ferner nach den neuen Beobachtungen von Meunier der Keuchhusten. In der convulsiven Periode dieser Erkrankung sind sowohl die polynucleären Zellen als auch die Lymphocyten, letztere in überwiegender Masse, vermehrt; bei den ersteren beträgt die Erhöhung der Zahl das Doppelte, bei den Lymphzellen das Vierfache der Normalwerte. Man wird wohl nicht fehlgreifen, wenn man mit Meunier annimmt, dass auch in diesen Fällen die Lymphocytose der Reizung und Schwellung der tracheo-bronchialen Drüsen zuzuschreiben ist.

Eine Vermehrung der Lymphocyten auf chemische Reize hin ist eine äusserst seltene, während bekanntlich eine Unzahl von Stoffen (Bakterienproducte, Proteine, Nucleine, Organextracte u. s. w.) die gewöhnliche polynucleäre Leucocytose hervorzurufen im stande sind. In ganz vereinzelt Fällen ist eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute als eine Folge von Tuberculinjectionen bei tuberculösen Individuen gesehen worden (E. Grawitz). Es ist bei der Seltenheit dieser Fälle kaum zu bezweifeln, dass hier eine latente tuberculöse Drüsenerkrankung mitspielt, so dass der erhöhte Übertritt der Lymphocyten durch ausgedehnte spezifische Reaction der erkrankten Drüsen, nicht durch die chemische Eigenschaft des Tuberculins herbeigeführt wird.

Nur ein einziger Stoff ist bisher in der Literatur erwähnt, der an und für sich Lymphocytose zu erzeugen im stande sei. Waldstein giebt an, durch Pilocarpinjectionen eine Lymphaemie erzeugt zu haben, die mit steigender Zahl der Injectionen eine progressive Zunahme erfährt.

Es tritt also auch die Entstehung der Lymphocytose in einen scharfen Gegensatz zu der gewöhnlichen, in der Vermehrung der neutrophilen Elemente bestehenden Leucocytose. Während die letztere unbestritten der Ausdruck chemotaktischer Functionen ist und durch Fernwirkung gelöster Substanzen auf das Knochenmark entsteht, trägt die Lymphocytose ausgesprochen den Charakter einer localen Reizung bestimmter Drüsengebiete. So führen wir sie bei der Verdauungsleucocytose, bei den Darmerkrankungen der Kinder auf Erregung der lymphatischen Apparate des Darmes zurück, in der Tuberculinlymphaemie erkennen wir lediglich die

Reaction der erkrankten Lymphdrüsen. Wir kommen daraus ungezwungen zu der Vorstellung, dass eine Lymphocytose auftritt, wenn in mehr oder minder ausgedehnten Lymphdrüsenbezirken eine erhöhte Lymphcirculation stattfindet, und dass infolge der gesteigerten Durchströmung mehr Elemente mechanisch aus den Lymphdrüsen geschwemmt werden. Die Pilocarpinlymphocytose steht hierzu nicht im Widerspruch; denn Pilocarpin bewirkt schnell vorübergehende ausserordentliche Schwankungen des gesamten Wassergehaltes, wodurch sehr leicht eine erhöhte Zufuhr von lymphzellenhaltiger Flüssigkeit in das Blut herbeigeführt wird. Wir fassen daher die Lymphocytose als die Folge eines mechanischen Vorganges auf; die Leucocytose ist jedoch der Ausdruck einer selbstständigen chemotactischen Reaction der polynucleären Elemente.

Die beste Stütze findet diese Auffassung in der Thatsache, dass die polynucleären Leucocyten lebhaft amoeboider Beweglichkeit besitzen, die den Lymphocyten völlig abgeht.

Entsprechend dem Mangel der Contractilität der Lymphocyten constatirt man auch, dass dieselben bei entzündlichen Vorgängen, im Gegensatz zu den polynucleären neutro- und oxyphilen, nicht im Stande sind, die Gefässwand zu verlassen. Ein diesbezüglicher, höchst interessanter Versuch ist vor Jahren schon von Neumann beschrieben worden. Neumann erzeugte bei einem Patienten mit lymphatischer Leukaemie, bei dem das Blut nur eine sehr geringe Zahl von polynucleären Zellen enthielt, eine Eiterung. Die Untersuchung des Eiters zeigte, dass derselbe ausschliesslich aus polynucleären Zellen bestand und dass kein einziger der im Blut so zahlreich vorhandenen Lymphocyten in das Exsudat eingetreten war.

Zu übereinstimmenden Resultaten führt auch die histologische Untersuchung aller frischen Entzündungsvorgänge, bei denen man ebenfalls lediglich polynucleäre Elemente im entzündlichen Gewebe antrifft. Dass im späteren Verlauf der Entzündung kleinzellige Infiltration auftritt, die anscheinend aus Lymphzellen besteht, ist bekannt; jedoch beweist dies noch nicht im mindesten, dass diese Lymphocyten aus der Gefässbahn hier eingewandert sind. Es ist hier nicht der Ort, auf die diesbezüglichen, sehr umfangreichen Controversen einzugehen; wir begnügen uns hier damit, auf den neuesten, sehr eingehenden Aufsatz von Ribbert hinzuweisen. Ribbert sieht in diesen Herden kleinzelliger Infiltration Analoga der Lymphknötchen und führt ihre Bildung nur auf eine Grössenzunahme von Herden lymphatischer Substanz zurück, die schon normaler Weise, wenn auch in wenig entwickeltem Zustand, vorhanden sind.

Mithin ergibt sich aus den klinischen und den morphologischen Untersuchungen, sowie aus den Erfahrungen über entzündliche Vorgänge

übereinstimmend, dass die Lymphocyten in keiner Correlation zu den polynucleären Leucocyten stehen. In dem folgenden Abschnitt werden wir auf einem anderen Wege zu demselben Resultat gelangen.

γ) Das Knochenmark.

Nachdem zunächst ausschliesslich die Milz und die Lymphdrüsen als die Bildungsstätten der Blutkörperchen angesehen worden waren, hatten erst die fast gleichzeitigen Untersuchungen von Neumann und von Bizzozero auf die Bedeutung des Knochenmarkes die allgemeine Aufmerksamkeit gelenkt, indem sie nachwiesen, dass in ihm die Vorstufen der roten Blutkörperchen sich bilden; eine Entdeckung, die rasch allgemein anerkannt und bald durch Cohnheim's und anderer Befunde auch für die Pathologie nutzbar gemacht wurde. In dieser Beziehung war der Nachweis besonders wertvoll, dass nach schwerem Blutverlust das Fettmark der grösseren Röhrenknochen wieder in rotes Mark umgewandelt werde, als ein Beweis der erhöhten Inanspruchnahme der regenerativen Function des Knochenmarkes.

Eine zweite Bildungsstätte für die roten Blutkörperchen kennen wir beim Menschen nicht. Bei anderen Säugetieren kann allerdings, wie wir oben hervorgehoben haben (s. S. 66), auch die Milz einen geringen Anteil an der Erythrocytenbildung nehmen. Der Typus, nach welchem die normale Blutbildung beim Erwachsenen erfolgt, und die Abweichungen, die sich hiervon bei der perniciosen Anaemie zeigen, sind im Capitel über die roten Blutkörperchen genau besprochen worden; dort fand auch die Ehrlich'sche Anschauung, dass die Blutbildung bei der Biermer'schen Anaemie nach einem anderen Typus erfolgt, der dem embryonalen analog ist, ihre Kennzeichnung.

In diesem Abschnitte haben wir uns daher vorwiegend mit den weissen Blutkörperchen und ihrer Abhängigkeit vom Knochenmark zu beschäftigen. Sowohl beim Menschen, als bei einer grossen Zahl von Tieren (z. B. dem Affen, Meerschweinchen, Kaninchen, Taube u. v. a.) zeigt das Knochenmark die Eigentümlichkeit, dass die von ihm producierten Zellen Träger specifischer Granulationen sind, in scharfem Gegensatz zum Lymphdrüsen-system, das in der ganzen Tierreihe körnchenfreie Elemente führt.

Unter den granulierten Zellen des Knochenmarkes können wir eine höchst bedeutungsvolle Trennung in zwei Gruppen wahrnehmen.

Die erste Gruppe der „Special-Granula“ ist vor Allem dadurch hervorragender Beachtung wert, dass sie für bestimmte Thierspecies ein charakteristisches Merkmal darstellen. Sie zeigen je nach den Thierclassen verschiedenes tinctorielles und morphologisches Verhalten. So

haben z. B. Mensch und Affe die neutrophile Körnelung; Meerschweinchen und Kaninchen die von Kurloff beschriebene pseudoeosinophile Granulation; bei den Vögeln finden wir zwei neben einander vorkommende spezifische Granulationen, die beide oxyphil sind und von denen die eine in Krystallform, die andere in Körnchen dem Protoplasma eingelagert ist. Die bisher untersuchten Arten der Special-Granula haben das Gemeinsame, dass sie sich in sauren, beziehungsweise neutralen Farbstoffen färben, zu den Farbbasen jedoch eine weit geringere Verwandtschaft zeigen. Für die hohe Dignität dieser Granula spricht die Thatsache, dass sie bei allen Thierclassen an Zahl die anderen Knochenmarkelemente weit überragen.

Die zweite Gruppe der Knochenmarkzellen enthält Granula, die wir in der ganzen Wirbelthierreihe vom Frosch bis zum Menschen finden, die also nicht für eine einzelne Thierspecies charakteristisch sind. Es sind dies: 1. die eosinophilen Zellen, 2. die basophilen Mastzellen.

Die körnchenfreien Gebilde des Knochenmarkes stellen zumeist mononucleäre Zellen von verschiedenem Typus dar; sie treten an Menge und Bedeutung hinter den granulierten, namentlich der vorherrschenden ersten Gruppe weit zurück.

Eine besondere Erwähnung verdienen unter diesen körnchenfreien Gebilden die Riesenzellen, da sie in der Säugetierklasse ein fast constanter Bestandteil des Knochenmarkes sind. Nach den neuen Untersuchungen von Pugliese vermehren sich beim Igel nach Exstirpation der Milz, die bei diesem Tiere ganz ausserordentliche Dimensionen einnimmt und demgemäss wohl auch bedeutsamere haematopoëtische Functionen erfüllt, die Riesenzellen des Knochenmarkes erheblich. Pugliese giebt an, dass beim splenectomierten Igel die kernhaltigen Riesenzellen durch amitotische Kernteilung in Leucocyten übergehen. Leider fehlt in dieser vorläufigen Mitteilung jede Notiz über das Verhalten der Granula in den Knochenmarkzellen.

Untersucht man ein gefärbtes Trockenpräparat des Knochenmarkes, etwa vom Meerschweinchen, Kaninchen, Menschen u. a., so sieht man, dass die charakteristischen feingekörnten Zellen in allen Entwicklungsstadien vorhanden sind, von den mononucleären durch die Übergangsformen zu den polynucleären (polymorphkernigen), wie wir sie auch im circulierenden Blut antreffen. Ein Blick in ein derartiges Präparat beweist, dass das Knochenmark offenbar die Brutstätte ist, wo fortwährend aus körnchenhaltigen mononucleären Zellen die typischen polynucleären gebildet werden.

Dieselbe Art der Reifung kann man hier auch für die polynucleären eosinophilen Leucocyten beobachten.

Ehrlich hat durch besondere Differentialfärbungen den Nachweis erbringen können, dass während der Umbildung der mononucleären Zellen zu den polynucleären auch die Beschaffenheit der Körnelung sich ändert. Bei den jungen Granulis herrscht nämlich eine basophile Quote noch vor, die, je reifer die Zelle wird, desto mehr in den Hintergrund tritt. So färben sich z. B. die pseudoeosinophilen Granula der mononucleären Zellen des Meerschweinchens nach länger dauernder Fixierung in überhitztem Wasserdampf in Eosin-Methylenblau bläulichrot; in den Übergangsstadien verliert sich diese Beimengung allmählich, um schliesslich bei den im reinen Rot sich färbenden Granulis der polynucleären Leucocyten ganz verschwunden zu sein. Ganz analoge Beobachtungen lassen sich bei den eosinophilen Zellen des Menschen und der Tiere und bei den neutrophilen des Menschen machen. Daher ist es sogar möglich, an einem isolierten Granulum zu entscheiden, ob es einer jungen oder alten Zelle angehört hat.

Mit welcher Geschwindigkeit die Reifung der mononucleären Zellen zu den polynucleären sich vollzieht, ob ferner die Reifung der Granula derjenigen der ganzen Zelle immer zeitlich genau parallel verläuft, entzieht sich noch unserer sicheren Beurteilung. Jedoch möchten wir auf Grund unserer Beobachtungen immerhin annehmen, dass für gewöhnlich beide Vorgänge gleichmässig verlaufen, dass aber in besonderen Fällen die morphologische Zellreifung in einem schnelleren Tempo erfolgen kann als die der Granula. Besonders leicht kann man diesbezügliche Beobachtungen an eosinophilen Zellen machen. Hier ist es schon von Ehrlich in seiner ersten Arbeit (1878) hervorgehoben worden, dass neben den typischen eosinophilen Granulis sich häufig vereinzelt Körnchen finden, die ein abweichendes tinctorielles Verhalten zeigen; z. B. färben sie sich in Eosin-Aurantia-Nigrosin mehr schwärzlich, in Eosin-Methylenblau blaurot bis rein blau. Schon in dem erwähnten Aufsätze hat Ehrlich diese Elemente als jugendliche bezeichnet. Bei Leukaemie findet man dieselben Unterschiede auch im kreisenden Blut mit grosser Schärfe ausgebildet, sowohl bei der neutrophilen als bei der eosinophilen Gruppe. Wiederholt hat Ehrlich im leukaemischen Blute polynucleäre eosinophile Zellen gefunden, deren Körnchen fast ausschliesslich als Jugendformen gedeutet werden mussten*).

Ehrlich sah darin den Ausdruck einer typischen Beschleunigung des morphologischen Reifungsprocesses im Vergleich zu der langsamen Entwicklung der Granula.

*) Diese Doppelfärbung der eosinophilen Granula ist von vielen Autoren, z. B. Arnold, so gedeutet worden, dass in einer Zelle eosinophile und Mastzellen-Granulation neben einander vorkämen. Dass dies sicher nicht der Fall ist, erhellt daraus, dass bei metachromatischen Färbungen die „basophile“ Granulation der eosinophilen Zellen nicht die für die Mastzellen charakteristische Metachromasie erkennen lassen.

Von den im Knochenmark befindlichen specifischen granulierten Leucocyten finden wir nur die reifen Formen im normalen Blute vor, während die mononucleären und die Übergangsformen der neutrophilen Gruppe unter normalen Verhältnissen nicht in die Blutbahn übertreten.

Da diese also ausschliesslich im Knochenmarke, niemals in Milz und Lymphdrüsen gefunden werden, hat Ehrlich die mononucleären, neutrophil granulierten Zellen als am meisten charakteristisch für das Knochenmark angesehen und sie daher „Myelocyten“ *κατ' ἐξοχήν* genannt*). Wo Myelocyten, gleichgültig welcher Grösse, beim Erwachsenen im Blute in erheblicher Zahl auftreten, ist eine Leukaemie myelogener Natur fast immer vorhanden. (Die sehr seltenen Ausnahmen hiervon, die übrigens niemals Anlass zu einer Verwechslung mit Leukaemie geben können, s. S. 51 und 52.)

Ganz entsprechende Verhältnisse gelten für die eosinophilen Zellen, indem auch hier einkernige, die man als eosinophile Myelocyten bezeichnen kann, fast ausschliesslich im leukaemischen Blute auftauchen. Diese Gebilde, die zuerst H. F. Müller gewürdigt hat, stellen jedoch einen weniger verwertbaren Nebebefund dar, da die Hauptmasse der fremdartigen Beimischung des Blutes bei myelogener Leukaemie vorwiegend durch die Ehrlich'schen Myelocyten bedingt ist.

Sehr wichtige Schlüsse lassen sich aus diesen Beobachtungen für die brennende Frage der Leucocytose ziehen. Berücksichtigen wir, dass nur im Knochenmarke polynucleäre neutrophile Zellen sich entwickeln

*) Vor Kurzem hat A. Fränkel über histologische Untersuchungen berichtet, nach denen es ihm in einem Fall gelungen war, echte Myelocyten innerhalb entzündeter Lymphdrüsen nachzuweisen. Er sagt (XV. Congress f. innere Medicin): „Ich habe vor einiger Zeit durch einen meiner Assistenten, Herrn Dr. Japha, bei einer grösseren Anzahl von Infectiouskrankheiten, welche mit acuter Lymphdrüsenanschwellung einhergehen, wie Scharlach, Diphtherie, Typhus, methodische Untersuchungen über die Granulationen der in den Drüsen enthaltenen Leucocyten anstellen lassen. Dieselben wurden in der Weise vorgenommen, dass aus dem Saft der bald nach dem Tode entnommenen Drüsen Deckglastrockenpräparate hergestellt und diese in der üblichen Weise mit der Ehrlich'schen Triacidmischung gefärbt wurden. Unter einer grossen Anzahl so untersuchter Fälle gelang es nur in einem einzigen Falle von Scharlach — in diesem aber ganz unzweifelhaft — die Anwesenheit mononucleärer Zellen mit neutrophiler Körnelung darzuthun.“ Die ausserordentliche Seltenheit dieses Befundes beweist unseres Erachtens, dass die Bildung der neutrophilen mononucleären Elemente als eine normale Lymphdrüsenfunction nicht angesehen werden kann. Polynucleäre neutrophile Zellen kommen stets in entzündeten Lymphdrüsen vor, natürlich als ein hier eingewandertes Product der Entzündung. Dass die polynucleären neutrophilen Leucocyten sich im Gewebe in mononucleäre umwandeln können, lehrt jedes Eiterpräparat, und ebenso dürften sich die vereinzelt Befunde von Japha erklären lassen.

und aufstapeln, dass bei der gewöhnlichen Leucocytose in der Blutbahn nur die polynucleären Formen einseitig vermehrt sind, so erhellt daraus, dass die Leucocytose eine reine Function des Knochenmarkes ist, wie dies Ehrlich immer mit aller Schärfe betont hat. Nur auf dieser Basis lässt sich das oft plötzliche Einsetzen der Leucocytose, wie es in Krankheitszuständen und Experimenten so häufig constatirt wird, ausreichend erklären. Hier ist die Zeitspanne, die oft nur Minuten zählt, viel zu kurz, um eine Neubildung der Leucocyten überhaupt denkbar erscheinen zu lassen; es müssen Orte vorhanden sein, in denen diese Zellen schon fertig gebildet sind und fähig, auf jeden geeigneten Reiz hin anzuwandern. Dieser Ort ist einzig und allein das Knochenmark. Hier reifen allmählich alle mononucleären Gebilde zu den polynucleären contractilen Zellen heran, die jedem chemotaktischen Reiz mit Emigration gehorchen und so die acute Leucocytose bewerkstelligen.

So erfüllt das Knochenmark neben anderen Aufgaben noch die höchst bedeutungsvolle eines Schutzorganes, von dem aus bestimmte Schädlichkeiten, die den Organismus treffen, schnell und energisch bekämpft werden können. Wie in einem Feuerwehrdepot sind fortwährend reiche Hilfskräfte in Bereitschaft, dem Rufe zur Bekämpfung einer Gefahr unverzüglich Folge zu leisten und an Ort und Stelle in den Kampf einzutreten.

Wir möchten noch hervorheben, dass auch die grossen mononucleären Leucocyten und die Übergangsformen des normalen Blutes bei der gewöhnlichen Leucocytose an der Vermehrung nicht beteiligt sind; bei hochgradiger Leucocytose kann ihr Procentgehalt sogar herabgesetzt sein, infolge der einseitigen Vermehrung der polynucleären Zellen. Es scheint also, dass diese Elemente nicht den chemotaktischen Reizen folgen, und wahrscheinlich überhaupt auf andere Weise als die polynucleären in das Blut gelangen.

Wir glauben, dass diese nicht gekörnten mononucleären Zellen des Menschen mit den von Kurloff beim Meerschweinchen beschriebenen (s. S. 57) in Analogie zu setzen sind. Während aber die Kurloff'schen Zellen bei ihrer Metamorphose körnchenfrei bleiben, verwandeln sich die mononucleären Zellen des Menschen schliesslich in die neutrophil granulierten polynucleären Zellen. Bei der acuten Leucocytose des Meerschweinchens sind nur die pseudoeosinophilen polynucleären Zellen, die als solche aus dem Knochenmarke auswandern, vermehrt, nicht aber die polynucleären körnchenfreien Gebilde, die nur langsam im Blute heranreifen. So lichten die besonderen Eigenschaften des Meerschweinchenblutes, in welchen zwei Arten polynucleärer Zellen erkennbar bleiben, das Dunkel der entsprechenden Verhältnisse im menschlichen Blute, in welchem die Erkenntnis deshalb schwieriger ist, als hier den fertigen polynucleären neutrophilen Leucocyten nicht mehr anzusehen ist, dass sie eine zweifache Genese haben: denn die Hauptmasse wandert fertig gebildet aus dem Knochenmarke in das Blut über, nur ein erheblich kleinerer Teil bildet sich erst innerhalb der Blutbahn aus den mononucleären und Übergangsformen heran.

Über die Bildungsstätte der nicht gekörnten grossen mononucleären Leucocyten kann man sich bisher nicht mit Sicherheit aussprechen.

Von Kurloff ist nachgewiesen worden, dass beim Meerschweinchen diese Zellen sich sowohl im Knochenmark als in der Milz vorfinden, dass aber nach Milzexstirpationen ihre absolute Zahl sich nicht ändert. Das Knochenmark ist also jedenfalls im stande, beim Meerschweinchen die normale Bilanz der grossen mononucleären, granulationslosen Zellen im Blute zu halten.

Auch die Zahlen, die wir für diese Zellgruppe in unseren Blutuntersuchungen beim Menschen nach Splenectomie fanden, waren normal. Wir können also wohl annehmen, dass auch die grossen mononucleären körnchenfreien Zellen des menschlichen Blutes grösstenteils dem Knochenmark entstammen.

Hier sind sie, bei ihrer geringen Zahl, ihren wenig charakteristischen Eigenschaften und in dem Gewirr der verschiedenen Zellarten nur äusserst schwierig herauszufinden. Eine genaue Erforschung ihrer Herkunft begegnet sonach grossen Schwierigkeiten und dürfte vermutlich erst dann von Erfolg begleitet sein, wenn es gelingt, experimentell Krankheiten zu erzeugen, in denen gerade diese Gebilde bedeutende Vermehrung erfahren. Ganz aussichtslos ist diese Forderung nicht, da beim Menschen wenigstens in dem postfebrilen Stadium der Masern eine absolute Vermehrung der grossen mononucleären Zellen beobachtet wird.

So kommen wir denn schon auf Grund der mikroskopischen Untersuchungen zum Schluss, dass das Knochenmark von den blutbildenden Organen weitaus das wichtigste ist, welchem sowohl die ausschliessliche Bildung der roten Blutscheiben, als die der Hauptgruppe der weissen, der polynucleären, neutrophilen obliegt.

Die physiologisch-experimentelle Untersuchung der Knochenmarkfunctionen bereitet unüberwindliche Schwierigkeiten. Eine Ausschaltung des gesamten Knochenmarkes oder auch nur grösserer Partien desselben ist eine unmögliche Operation. Auch den Versuchen, durch vergleichende Zählungen des arteriellen und venösen Blutes eines Knochenmarkbezirkes zum Ziele zu gelangen, kann gar kein Wert zuerkannt werden. J. P. Roietzky, der unter Uskoff's Leitung arbeitete, hat noch neuerdings derartige Zählungen beim Hunde aus der Arteria nutritia der Tibia und der correspondierenden Vene gemacht. Er fand, dass die Quantität der weissen Blutkörperchen der Vene ein wenig grösser ist, dass dagegen die absolute Menge der „jungen Blutkörperchen“ (Uskoff), i. e. der Lymphocyten, sich erheblich vermindert habe, während die Zahl der „reifen“, die zum grössten Teil unseren polynucleären entsprechen, erheblich gewachsen sei. Er giebt folgende Tabelle:

Gesamtmenge	Junge Körperchen	Reife Körperchen	Alte Körperchen
Arter. Blut 15.000	1950 (13 0%)	840 (5·6%)	12.210 (81 0%)
Venös. „ 16.400	656 (4·0%)	2788 (17·0%)	12.956 (79·0%)

Die unerlässliche Voraussetzung für den Wert solcher vergleichenden Zählungen bildet die Annahme einer continuierlichen Function des Knochenmarkes, wie sie Uskoff denn auch zu machen scheint. Wenn aber das Knochenmark in continuo in solchem Grade die Lymphocyten absorbiert, so ist bei der Ausdehnung des Knochenmarkes und der Schnelligkeit des Blutumlaufes gar nicht zu verstehen, wie dann noch der normale Status des Blutes aufrecht erhalten werden kann. Alle Gründe sprechen ja auch dafür, dass das Knochenmark im Gegenteil discontinuierlich functioniert, insofern als, wie wir oben ausführlich auseinandergesetzt haben, im Knochenmark fortdauernd Elemente heranreifen, welche aber nur zu gewissen Zeiten, auf chemische Reize hin, auswandern. Auch aus dieser Überlegung folgt schon a priori, wie wenig scharfe Ergebnisse von Versuchsanordnungen wie der von Roietzky getroffenen zu erwarten sind.*)

Weit wichtiger für die Erkenntnis der Bedeutung des Knochenmarkes sind die klinischen Erfahrungen über Fälle, in denen erhebliche Teile des Knochenmarkes durch andersartiges Gewebe ersetzt worden sind. Die hierher gehörigen Befunde teilen wir am besten in zwei Gruppen: 1. maligne Tumoren des Knochenmarkes, 2. die sogenannte acute Leukaemie.

Über die erste Gruppe liegen leider bisher nur wenig brauchbare Beobachtungen vor. Noch spärlicher sind die Fälle, in denen, wie notwendig, das gesamte Knochenmark einer erschöpfenden Untersuchung unterzogen worden ist, die allein eine genügende Vorstellung von der Ausdehnung des Defectes bieten kann.

Unter den durch Tumoren gesetzten Knochenmarksveränderungen kann man je nach der Art des Blutbefundes zwei Gruppen unterscheiden. Der erste Typus wird durch einen von Nothnagel in seiner bekannten Arbeit über Lymphadenia ossium veröffentlichten Fall repräsentiert. Hier

*) Den Untersuchungen Roietzky's wird überdies dadurch jeder Boden entzogen, dass die Tibia des Hundes, an der der Verfasser seine Experimente angestellt hat — nach der freundlichst gegebenen Auskunft des Herrn Geh. Rath Prof. Dr. Schütz — bei allen Hunderassen kein rotes Mark, sondern Fettmark enthält, das ja, wie bekannt, nicht die geringste haematopoetische Function ausüben kann.

zeigte das Blut bei Lebzeiten lediglich die Zeichen einer einfachen schweren Anaemie, daneben ganz vereinzelt Normoblasten, keine Markzellen, mässige Leucocytose. Die Autopsie, bei der das ganze Skelett systematisch einer genauen Untersuchung des Markes unterworfen wurde, ergab einen vollständigen Schwund des Knochenmarks und Ersatz desselben durch die Tumormassen. So ist in diesem Fall der Blutbefund in vivo ausreichend durch den Ausfall der Knochenmarkfunction erklärt. Nothnagel spricht die Vermuthung aus, dass die Bildung der spärlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen vicariierend in der Milz, die der Leucocyten in den Lymphdrüsen erfolgt ist.

In der zweiten Reihe, zu welcher derjenige von Israel und Leyden, sowie der von J. Epstein aus der Neusser'schen Klinik jüngst veröffentlichte Fall gehört, zeigt das Blut neben den gewöhnlichen anaemischen Veränderungen noch Anomalieen, die zum Teil der perniciosösen Anaemie, zum Teil der myelogenen Leukaemie eigentümlich sind. In Epstein's Fall von metastatischem Carcinom des Knochenmarkes findet sich eine erhebliche Anaemie mit sehr zahlreichen kernhaltigen roten Blutkörperchen, sowohl vom normo- als vom megaloblastischen Typus; ihre Kernformen zeigen die abenteuerlichsten Figuren, die nicht nur der typischen Kernteilung, sondern auch dem Kernzerfall ihren Ursprung verdanken. Die weissen Blutkörperchen sind stark vermehrt; ihre Zahl verhält sich zu der der roten wie $\frac{1}{25-40}$; die Vermehrung betrifft vorwiegend die grossen mononucleären Formen, die grösstenteils neutrophile Granulation tragen, also als Myelocyten zu bezeichnen sind. Eosinophile Zellen finden sich in sämtlichen Präparaten nur zwei.*)

Die Deutung eines solchen Blutbildes ist, wie Epstein mit viel Recht hervorhebt, abgesehen von den rein anaemischen Veränderungen, keine leichte. Das Auftreten der Myelocyten dürfte wohl am ungezwungensten auf eine directe Reizung des restierenden Knochenmarksgewebes durch die umgebenden Geschwulstmassen zu erklären sein, wobei zunächst weniger das mechanische Moment als die chemischen Stoffwechselproducte der Tumormassen in Betracht kommen dürften, die in besonders starker Concentration zunächst ja die Umgebung treffen und hier auf die auswanderungsfähigen Zellen in negativ chemotactischem Sinne wirken. Eine Stütze für diese Anschauung findet sich auch in Reinbach's sorgfältiger Arbeit über das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren. Unter 40 untersuchten Fällen fanden sich nur in einem einzigen Falle, einem mit Tuberculose complicierten Lymphosarkom, Myelocyten im Blute,

*) Wir machen auf die geringe Zahl der eosinophilen Zellen besonders aufmerksam, weil nach den Ehrlich'schen Postulaten dieser Mangel an eosinophilen Zellen mit der Diagnose einer Leukaemie unvereinbar ist.

welche etwa 0·5—1·0% der weissen Blutkörperchen betrogen. Die Autopsie zeigte vereinzelte gelbweisse, bis 5 Pfennig-grosse Geschwulstherde im Knochenmark. Bedenkt man, dass in keinem der anderen 39 Fälle Myelocyten festgestellt wurden, so wird man keinen Anstand nehmen, ihre Anwesenheit im Blute in diesem einen Falle aus den Knochenmarkmetastasen zu erklären. Die geringe Ausdehnung der letzteren bedingt auch den geringen Procentsatz der Myelocyten.

Zur Erklärung der Anwesenheit der Megaloblasten im Blute des in Rede stehenden Falles haben wir zu berücksichtigen, was wir an anderer Stelle über Wesen und Bedeutung dieser Zellart gesagt haben. Im normalen Knochenmark finden sie sich nicht vor; sie entstehen dagegen nach unserer Annahme, wenn spezifische Noxen, wie wir sie bei den perniciosösen Formen der Anaemie voraussetzen müssen, auf das Knochenmark wirken. In den Fällen von Tumorenaemie, in denen wir Megaloblasten in grosser Menge im Blute finden, werden wir daher gleichfalls annehmen, dass von den Geschwülsten chemische Reize ausgehen, die die Bildung der Megaloblasten im Knochenmark anregen.

Die Anwesenheit der Megaloblasten im Knochenmark bedingt aber noch nicht ihr Auftreten im Blute, wie wir in der Regel bei der perniciosösen Anaemie sehen, bei welcher das Knochenmark von Megaloblasten dicht erfüllt sein kann und im Blute doch nur ungemein spärliche Exemplare zu finden sind. Ob der Übertritt der Megaloblasten aus dem Knochenmark in die Blutbahn im allgemeinen sowohl, als besonders in dem Epstein'schen Falle auf chemische Reize zurückzuführen oder durch mechanische Ursachen, z. B. Ausschwemmung, bedingt ist, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Ausser durch die Substanz maligner Tumoren kann das Knochenmark durch typisches lymphatisches Gewebe ersetzt sein. Solches findet, entsprechend den bekannten, seither allgemein bestätigten Angaben Neumann's regelmässig bei der lymphatischen Leukaemie statt. In diesen Fällen sind umfangreiche Gebiete des Knochenmarks nicht durch maligne Tumormassen, sondern durch ein sozusagen adaequates Gewebe ersetzt, das nicht im stande ist, die oben beschriebenen Reizwirkungen auf das restierende Myeloidgewebe auszuüben. Diesen Umständen ist es zu verdanken, dass wir gerade in diesen Fällen der lymphatischen Entartung des Knochenmarks die Ausfallerscheinungen in ihrer reinsten Form beobachten können.*)

*) Als das Gegenstück zu dieser lymphatischen Metamorphose des Knochenmarkes findet man bei der myelogenen Leukaemie eine myeloide Umwandlung der anderen blutbereitenden Organe, insbesondere der Lymphdrüsen, die durch die Anwesenheit von Myelocyten, Eosinophilen, kernhaltigen roten Blutkörperchen genügend als solche charakterisiert ist.

Die überzeugendsten Resultate gewinnen wir aus dem Studium der Fälle von acuter (lymphatischer) Leukaemie, auf deren häufigeres Vorkommen zuerst von Ebstein aufmerksam gemacht und die in letzter Zeit besonders eingehend von A. Fränkel bearbeitet worden ist. Für die hier in Betracht kommenden Zwecke ist die acute Leukaemie gerade dadurch hervorragend geeignet, dass die abnorme Wucherung des lymphatischen Gewebes sehr rasch vor sich geht und daher, wie in einem Experimente, eine schnelle und uncomplicirte Ausschaltung des Knochenmarkgewebes bewirkt. Unter ihren Einflüssen schwinden daher die neutrophilen Elemente des Knochenmarkes rapide und in manchen Fällen so vollständig, dass es z. B. in einem Fall Ehrlich's einiger Mühe bedurfte, einen einzigen Myelocyt aufzufinden. Dass in diesem Falle das Blut eine hochgradige, absolute Verringerung der polynucleären Leucocyten erfahren musste, folgt ohne weiteres aus dem Umstand, dass diese Zellen ja dem Knochenmark entstammen und demgemäss, falls dasselbe zerstört ist, auch nicht mehr im Blut erscheinen können.

Auch Dock ist, wie wir aus einem vorläufigen Referat ersehen, zu ähnlichen Resultaten gelangt und erklärt in entsprechender Weise den Mangel an neutrophilen Zellen bei lymphatischer Leukaemie aus dem Ersatz des Myeloidgewebes durch lymphatisches Gewebe.

Somit bildet die lymphatische Leukaemie einen schlagenden Beweis dafür, dass die Lymphocyten Zellen besonderer Art darstellen, die in keiner Weise mit den polynucleären in Beziehung gebracht werden dürfen und völlig unabhängig von dieser Zellgruppe sind. Es muss daher in höchstem Grade überraschen, dass A. Fränkel, der acht Fälle acuter lymphatischer Leukaemie genau untersucht und analysiert hat, gerade in ihnen zwingende Gründe für die Annahme zu finden glaubte, dass die Lymphocyten in die polynucleären Zellen übergehen. Es ist dies nur zu erklären durch die Verwirrung, die Uskoff's Lehre von den „jungen Zellen“ angerichtet hat. Wir definieren die Lymphocytose als eine Vermehrung der Lymphocyten des Blutes; Fränkel sieht in ihnen, ganz in Uskoff's Sinn, den Übertritt der Jugendformen der weissen Blutkörperchen ins Blut. Folgerichtig schliesst er daher aus der Abnahme der polynucleären Zellen bei dieser Krankheitsform, „dass die Bedingungen für die Umwandlung der Jugendformen eine Störung erfahren haben“. Nimmt man aber überhaupt die Lymphocyten als Jugendformen, die polynucleären als ihre Altersstufen, so entspricht es vielmehr den Thatsachen, bei der lymphatischen Leukaemie nicht nur von einer Störung, sondern von einer absoluten Hemmung des Reifeprocesses zu sprechen. So leicht man sich jedoch vorstellen kann, dass irgendwelche Reize, beziehungsweise Schädlichkeiten im Sinne einer Beschleunigung des normalen Vorganges, also eines frühzeitigen Alterns, einwirken, so schwer ist es, sich Bedingungen klarzu-

machen, die das natürliche Altern der Elemente aufhalten, beziehungsweise vollkommen verhindern. Die Entdeckung solcher Bedingungen wäre ja für die ganze Biologie und Therapie von geradezu epochaler Bedeutung. Der einzige Ausweg aus diesem Dilemma wäre die Annahme eines sehr frühzeitigen Absterbens der Lymphocyten, wofür aber nicht der geringste Anhaltspunkt, auch nicht in der Fränkel'schen Monographie, zu finden ist. Fränkel sieht den Unterschied zwischen der acuten Form der Leukaemie und der chronischen darin, „dass bei ersterer die neugebildeten Elemente mit ausserordentlicher Schnelligkeit aus ihren Bildungsstätten in die Blutbahn übertreten, daher es an Zeit für ihre weitere Metamorphose an jenen Orten fehlt. Bei chronischer Leukaemie vollzieht sich der Übertritt höchst wahrscheinlich viel langsamer“. Diese Gegenüberstellung enthält einen erheblichen Widerspruch mit den Thatsachen, da es auch chronische Formen der lymphatischen Leukaemie giebt, deren mikroskopisches Bild sich mit dem der acuten Leukaemie deckt. Hierdurch wird aber der Ausgangspunkt der gesamten Deductionen Fränkel's hinfällig.

III. Über die Darstellung und Bedeutung der Zellgranula.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die histologische, biologische und auch die klinische Forschung in immer wachsendem Masse und mit immer reicheren Erfolge mit der Frage der Bedeutung der Zellgranula beschäftigt. Insbesondere hat die Haematologie diesen Arbeiten wesentliche Förderung zu verdanken, und eine Reihe wichtiger Aufgaben, deren Lösung ihr noch obliegt, sind nur im engsten Anschluss an die Granulaforschung zu erledigen. Es erscheint daher notwendig, an dieser Stelle auf die Geschichte, die Methoden und die bisherigen Resultate der die Zellgranula betreffenden Arbeiten in zusammenfassender Darstellung einzugehen.

Das Verdienst, auf die Granula als höchst bedeutsame Elemente der Zellen zuerst hingewiesen und durch systematische, jahrelange Forschung auf diesem Gebiet praktische Ergebnisse erzielt zu haben, gebührt unstreitig Ehrlich. Es ist nötig, dies hier zu betonen, weil Altmann wiederholt und trotz ausdrücklicher Berichtigungen das Gegenteil behauptet hat. Nachdem Ehrlich den Prioritätsanspruch Altmann's in einem besonderen Aufsätze vom Jahre 1891*) sachlich zurückgewiesen hat, giebt Altmann trotzdem in der 1894 erschienenen zweiten Auflage seiner „Elementarorganismen“ wiederum an, dass vor ihm niemand die

*) Vgl. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen XII, zur Geschichte der Granula, S. 134.

specifische Bedeutung der Granula erkannt habe, sondern dass sie von einigen Autoren zwar beobachtet, aber nur „als Specialitäten und vereinzelte Erscheinungen“ aufgefasst worden seien. In Folgendem mögen daher aus den Arbeiten Ehrlich's einige markante Punkte hervorgehoben werden.

Schon aus einer der ersten Publicationen über diesen Gegenstand, die im Jahre 1878,*) also zehn Jahre vor Altmann's Arbeiten, erschienen ist, geht hervor, dass Ehrlich weit davon entfernt war, die Granula der Zellen als „vereinzelte Erscheinungen“ u. s. w. anzusehen. Konnte doch auch nur die feste Überzeugung, dass es sich hier um biologisch äusserst wichtige Dinge handelt, einen Autor veranlassen, ihrer Erforschung etwa zehn Jahre seiner Hauptarbeit zu widmen.

An der erwähnten Stelle heisst es: „Zur Bezeichnung der Beschaffenheit zelliger Gebilde wird schon seit den Anfängen der Histologie das Wort ‚granuliert‘ mit Vorliebe gebraucht. Die Wahl dieses Ausdruckes ist keine ganz glückliche, da sehr viele Umstände den Schein einer Körnung des Protoplasmas hervorrufen können. So haben die modernen Untersuchungsmethoden gezeigt, dass viele Elemente, die von früheren Autoren als granuliert beschrieben wurden, diesen Eindruck der Anwesenheit eines netzartig gefügten Protoplasmagerüsts verdanken. Mit nicht mehr Recht darf man Zellen, in denen, sei es spontan bei der Starre, sei es unter dem Einflusse gewisser Reagentien (Alkohol), körnige Eiweissfällungen entstehen, als granuliert bezeichnen, sondern müsste diesen Namen für die Elemente reservieren, denen schon im lebenden Zustande in körniger Form Substanzen eingelagert sind, die sich chemisch von den normalen Eiweissstoffen der Zelle unterscheiden. Nur wenige dieser Körnungen sind wie Fett und Pigment leicht erkennbar; die bei weitem grösste Zahl liess sich durch die jetzt üblichen Mittel nur ungenau oder gar nicht charakterisieren. Man begnügte sich zumeist damit, die Anwesenheit von Granulis in gewissen Zellen festzustellen und dieselben, je nachdem sie mehr oder weniger lichtbrechend waren, bald als Fetttröpfchen, bald als Eiweisskörnchen anzusprechen.

„Frühere Erfahrungen, insbesondere die über Mastzellen, liessen mich erwarten, dass diese der chemischen Untersuchung wohl noch lange unzugänglichen Körnungen sich durch die Farbenanalyse, d. h. durch ihr Verhalten zu gewissen Tinctionsmitteln, in genügend scharfer Weise charakterisieren lassen würden. Ich fand in der That derartige Körnungen, die durch ihre Elektio für gewisse Färbemittel ausgezeichnet waren und hierdurch durch die Tier- und Organreihe mit Leichtigkeit verfolgt werden konnten. Weiterhin konnte ich nachweisen, dass gewisse der von

*) Farbenanalytische Untersuchung, S. 5 u. 6.

mir aufgefundenen Körnungen nur ganz bestimmten Zellelementen zukämen, und dieselben etwa in der Weise charakterisieren, wie das Pigment die Pigmentzellen, das Glykogen die Knorpelzelle (Neumann) u. s. w. Ebenso wie für die Diagnose der so vielgestaltig auftretenden Mastzellen nur der Nachweis der in Dahlia sich färbenden Körnung, d. h. eine mikrochemische Reaction, massgebend ist, ebenso gelang es, auf tinctorialem Wege andere gekörnte, morphologisch von einander nicht zu trennende Zellen in mehrere leicht zu definierende Untergruppen einzutheilen. In Beziehung auf diese differenzierenden Eigenschaften möchte ich vorschlagen, derartige Körnungen als spezifische Granulationen zu bezeichnen.

„Die Untersuchungen wurden nach Koch in der Weise angestellt, dass die Flüssigkeiten (Blut) oder das Parenchym der Organe (Knochenmark, Milz u. s. w.) in möglichst dünner Schicht auf Deckgläser ausgebreitet, bei Zimmertemperatur getrocknet und sodann nach beliebig langen Fristen gefärbt wurden. Ich hatte diese anscheinend etwas rohe Methode besonders in Rücksicht darauf gewählt, dass zum histologischen Nachweis von neuen, möglicherweise bestimmten chemischen Verbindungen entsprechenden Körnungen alle Stoffe, die wie Wasser oder Alkohol als Lösungs- oder, wie die Osmiumsäure, als Oxydationsmittel wirken können, vermieden werden müssen, und dass hier nur solche Verfahrensweisen gestattet seien, die wie das einfache Antrocknen die chemische Individualität möglichst ungeändert liessen.“

Ein weiteres Eindringen in dies höchst schwierige Gebiet der Histologie wurde aber erst ermöglicht durch ein genaues Studium des Färbenvorganges und der Beziehungen, die zwischen chemischer Constitution und Tinctionsvermögen bestehen. Die scharfe Definition von sauren, basischen und neutralen Farben und der entsprechenden oxy-, baso- und neutrophilen Körnchen, für die es an jeder Vorarbeit gefehlt hatte, war zunächst das Resultat dieser Forschungen. Insbesondere war es nur auf dem Wege hundertfältiger Combinationen möglich, die Triacidlösung zu finden, der es bis heute, in ihrer ursprünglichen Form oder in geringen Modificationen, beschieden ist, eine hervorragende Rolle auf den verschiedenen Gebieten der Histologie zu spielen.

Die mit Hilfe dieser Methoden aufgestellte Einteilung der Zellgranula des Blutes nach ihren verschiedenen chemischen Affinitäten gilt auch heute noch als das wertvollste und einzig brauchbare Gruppierungsmittel der Leucocyten. Von Anfang an hat Ehrlich mit allem Nachdruck betont, dass verschiedenen Zellarten verschiedene Granula zukämen, die nicht nur durch ihr färberisches Verhalten, sondern auch durch eine verschiedene Reaction gegenüber Lösungsmitteln auseinandergehalten werden können.

Gerade in dieser Beziehung bedeutet Altmann's Methode, die sich eines complicierten Härtungsverfahrens und einer einzigen, stets gleichartigen Färbung bedient, einen Rückschritt insofern, als sie geeignet ist, das Princip der specifischen Eigenart jeder Körnung zu verdecken.

Ein weiterer Nachteil des Altmann'schen Härtungsmodus beruht darin, dass durch dasselbe Eiweisskörper der Zellen in rundlicher Form ausgefällt werden, die sich bei der darauffolgenden Behandlung anfärben. Dadurch wird es ausserordentlich schwierig, zu unterscheiden, was präformiert, was Artefact ist. Seit der Publication A. Fischer's, in der die Entstehung von granulaförmigen Kunstproducten unter dem Einfluss verschiedener Reagentien experimentell dargethan wird, sind denn auch Zweifel an der Reellität der Altmann'schen Gebilde von verschiedenen Seiten lebhaft geltend gemacht worden. Im Gegensatz hierzu ist das von Ehrlich angewandte Trockenverfahren ganz einwandfrei. Granula können durch Eintrocknung nicht künstlich erzeugt werden, und es entsprechen die gefärbten Bilder ja auch genau dem, was man im frischen, lebenden Blute sieht. Der grösste Wert der Trockenmethode liegt aber darin, dass die chemische Individualität des einzelnen Kornes gänzlich unbeeinflusst bleibt, so dass alle chemischen Differenzierungsversuche an einem nahezu unveränderten Object geschehen.*)

Ein anderer Weg, einen Einblick in das Wesen der Granula zu erhalten, beruht auf dem Princip der vitalen Färbung. Die ersten Versuche, Granula im lebenden Tiere zu färben, wurden durch die besonders in der Neurologie zu so grosser Bedeutung gelangte „vitale Methylenblau-Färbung“ (Ehrlich) angeregt. Eine der ersten diesbezüglichen Veröffentlichungen ist wohl die von O. Schultze, der Froschlarven in dünne Methylenblaulösung setzte und nach kurzer Versuchsdauer Blaufärbung von Granulis, besonders des Darmes, der roten Blutkörperchen und anderer Zellarten fand. Jedoch auch diese Methode kann, wie Ehrlich bei seinen Methylenblaustudien vielfach erfahren hat, nicht als ganz einwandfrei gelten, insofern, als das Methylenblau bei längerer Versuchsdauer häufig körnige Niederschläge bildet, die mit Granulis verwechselt werden können. Auf diesen Punkt richteten sich ausführlichere Auseinandersetzungen Teichmann's, welcher die Mehrzahl der von Schultze beschriebenen Granula als Kunstgebilde bezeichnet.

In hervorragendem Masse für das Studium der vitalen Granulafärbung geeignet ist das von Ehrlich empfohlene und seitdem von Przesmycki, Prowazek, S. Mayer, Solger, Friedmann, Pappen-

*) Das Altmann'sche Ausfrierungsverfahren würde dieser von Ehrlich immer wieder aufgestellten Forderung entsprechen. Es bietet aber so grosse technische Schwierigkeiten, dass es sich bis jetzt keinen Eingang verschaffen konnte.

heim u. a. mit Erfolg verwendete Neutralrot. Dieser von O. N. Witt aus Nitrosodimethylanilin und Metatoluyldiamin hergestellte Farbstoff ist das salzsaure Salz einer Farbblase, das sich in reinem Wasser mit fuchsinroter Farbe löst, welches aber in schwach alkalischer Lösung — schon die Alkaleszenz des Brunnenwassers reicht hierfür aus — gelborange wird.

Das Neutralrot ist nun dadurch ausgezeichnet, dass es eine geradezu maximale Verwandtschaft zu der Mehrzahl der Granula besitzt. Selbst in einigen Pflanzenzellen gelang es Ehrlich, mit Hilfe dieses Farbstoffes Granula darzustellen. Dabei ist seine Anwendungsweise die denkbar einfachste, indem man bei höheren Tieren durch subcutane oder intravenöse Injection, ja durch Verfütterung mannigfaltige Granulafärbung erhält; bei Froschlarven und Weichtieren genügt es häufig, sie in dünnerer Lösung des Farbstoffes schwimmen zu lassen. Auch an „überlebenden“ Organen gelingt die Färbung, und zwar am besten in der Weise, dass man kleine Stückchen in physiologischer Kochsalzlösung, der eine Spur Neutralrot zugesetzt ist, unter reichem Luftzutritt einige Zeit schwimmen lässt. Ist das Object makroskopisch gerötet, so ist es zur Untersuchung fertig.

Die schönsten Resultate geben natürlich Organe, die sich leicht zerzupfen lassen, z. B. Eier von Fliegen, Malpighi'sche Canäle der Insecten. Die Farblösung ist so zu wählen, dass der Färbungsact sich nicht zu lange hinzieht, andererseits aber ist eine nicht zu hohe Farbconcentration zu verwenden, etwa $\frac{1}{50000}$ bis $\frac{1}{100000}$, so dass die Zellkerne keinen Farbstoff anziehen. Zu erstreben sind Bilder, in denen von der Zelle ausschliesslich die Granula gefärbt sich darbieten, während Protoplasma und Kern ganz ungefärbt geblieben sind. Kunstproducte sind auch bei dieser Methode nicht völlig auszuschliessen und sind z. B. bei gerbstoffhaltigen Pflanzenzellen durch die Bildung und den Niederschlag von gerbstoffsaurem Farbsalz zu erklären. Jedoch ist es für den Geübten im Einzelfalle nicht schwer, die Kunstproducte als solche zu erkennen. Die Art der Körnelung, ihre typische Verteilung, die Vergleichung mit benachbarten Zellen, die Combination verschiedener Methoden, die Vergleichung desselben Objectes bei rein vitaler und bei „überlebender“ Färbung, erleichtern das Urteil hierüber und sichern vor Missverständnissen.

Die Mehrzahl der Granula der Wirbeltiere wird durch das Neutralrot orangerot gefärbt, wie es dem schwach alkalischen Zustande dieser Gebilde entspricht. Viel seltener finden sich Körner, die sich im reinen Fuchsin ton färben, und die mithin wohl eine schwach saure Reaction besitzen müssen.

Als eine wertvolle Unterstützung der Neutralrotfärbemethode empfehlen sich ebenfalls Combinationsfärbungen. So hat Ehrlich eine Doppelfärbung mit Neutralrot und Methylenblau angewendet, indem er Froschlarven in einer Neutralrotlösung, der eine Spur Methylenblau zu-

gesetzt war, verweilen liess. Er fand dann fast ausschliesslich rote Körnelungen, nur die Granula der glatten Darmmuskulatur waren intensiv blau gefärbt. Mit Hilfe dreifacher Combinationen erzielte Ehrlich noch weitergehende Differenzierungen der lebenden Zellkörnchen. Es ist ganz zweifellos, dass ein eingehendes Studium dieser Neutralrotmethoden weitere wichtige Aufschlüsse über das Wesen und die Function der Granula fördern und in die feinsten Probleme des Zellebens einführen wird. Schon unsere bisherigen Kenntnisse lassen uns zu bestimmten und durch That-sachen zu begründenden Vorstellungen über die biologische Bedeutung der Zellgranula gelangen.

Schon in seiner ersten Publication hat Ehrlich die Granula als Stoffwechselproducte der Zellen bezeichnet, die sich innerhalb des Protoplasmas in fester Form ablagern, um zum Teil als Reservematerial zu dienen, zum Teil aus der Zelle ausgestossen zu werden. Nur vorübergehend hat Ehrlich diesen Standpunkt verlassen, und zwar auf Grund von Beobachtungen an Leberzellen, die in der bekannten Arbeit von Frerichs (1883, S. 43) ausführlich geschildert sind. Ehrlich hat hier gezeigt, dass in Trockenpräparaten von der glycogenreichen Leber eines Kaninchens die Leberzellen als voluminöse, polygone Elemente von gleichmässiger, homogen brauner Färbung erscheinen, die nach aussen durch eine schmale, scharf abgesetzte, rein gelbe Membran begrenzt sind. An Zellen, die nicht zu glycogenreich waren, konnte man sich überzeugen, dass in dem homogenen, glycogenbraunen Inhalt der Zelle kleine, runde, rein gelbe Partikelchen abgelagert waren, die offenbar protoplasmatischer Natur waren. „Die Anwendung von Färbemitteln ergab, dass die hyaline, glycogenführende Füllmasse der Zelle unter keinen Umständen tingibel sei, dass dagegen die Membran und die oben erwähnten in der Zelle vorhandenen Körnchen leicht sich in allen möglichen Farbstoffen anfärbten. Weiterhin gelang es, mit Hilfe von Farbstoffen nachzuweisen, dass die Membran chemisch von den Körnchen unterschieden sei, indem sich bei Anwendung von Eosin-Aurantia-Indulin-Glycerin die Membran schwärzlich, die Körnchen aber rotorange färbten.“

An diese Beobachtungen knüpfte Ehrlich damals wörtlich die Folgerung, „dass in Wirklichkeit in der gefütterten Leber die Zellen eine schmale, protoplasmatische Membran und einen homogenen, glycogenführenden Inhalt besitzen, dem der Kern und runde Körnchen (functionierenden?) Protoplasmas eingelagert sind.

„Vergleicht man nun diese Ergebnisse mit dem, was die neuere Forschung über Zellen festgestellt, so ist es leicht, den Ort des Glycogens aufs schärfste festzustellen. Kupffer hat — und dies ist jetzt als ein

allgemein gültiges Gesetz erkannt — zunächst für die Leberzelle constatirt, dass ihr Zellinhalt einen mikroskopisch einheitlichen Körper nicht darstelle. Am überlebenden Object fand er neben dem Kern zwei deutlich von einander unterscheidbare Substanzen, eine hyaline, der Masse nach überwiegende Grundsubstanz, und eine spärlichere, feinkörnig fibrilläre, die in die erstere eingebettet ist. Die erstere nennt Kupffer Paraplasma, die letztere Protoplasma. Bei Erwärmung der Objecte auf circa 22° C. traten im Netzwerk deutliche, wenn auch träge Bewegungen auf. Dass von den beiden geschilderten der körnig netzigen — dem Protoplasma — die grössere Bedeutung zukomme, kann gar nicht bezweifelt werden, und man dürfte nicht fehlgehen, wenn man in den Körnungen des Netzes das Centrum der eigentlichen (specifischen) Zellfunction annimmt. Auf jeden Fall dürfte es sich empfehlen, diese Gebilde, die in der Leberzelle in Form distincter runder oder ovaler, in Jod vergilbender und auch sonst leicht und intensiv anfärbbarer Körnchen nachweisbar sind, mit einem besonderen Namen, etwa dem der Mikrosomen (Hanstein) zu bezeichnen.“

Es war nötig, diese ältere Arbeit hier ausführlich zu citieren, um zu zeigen, dass Ehrlich schon im Jahre 1883 die Granula als die eigentlichen Träger der Zellfunction bezeichnet hat; eine Anschauung, die viele Jahre später Altmann unter dem Namen der „Bioplastentheorie“ vertreten hat. Mithin widerspricht Altmann's immer wiederholte Behauptung, dass vor ihm niemand den Granulis diese hohe Bedeutung beigegeben habe, dem durch das Vorgehende wohl zur Genüge aufgeklärten Sachverhalt.

Welche Bedeutung Altmann den Granulis, die er auch als „Ozonophoren“ bezeichnete, schliesslich beimass, ergibt sich aus seinen eigenen Worten (S. 39, 1. Aufl., „Die Elementarorganismen“):

„So haben wir in den Ozonophoren einen eigenthümlichen Begriff, welcher geeignet ist, den des lebenden Protoplasmas, wenigstens in Bezug auf seine vegetative Function, in sachlicher Weise zu ersetzen, und welcher im Stande ist, uns gegenüber den vielgestaltigen Vorgängen des organischen Stoffwechsels als Unterlage zu dienen. Fassen wir die Fähigkeiten der Ozonophoren noch einmal kurz zusammen, so vermögen sie durch Sauerstoffübertragung sowohl Reductionen wie Oxydation auszuführen und auf diese Weise die Spaltungen und Synthesen des Körpers zu erwirken, ohne dass sie selbst ihre Individualität einbüssen.“

Inzwischen hatte Ehrlich verschiedene Beobachtungen gemacht, die mit seiner eigenen früheren Hypothese und Altmann's weitgehenden Schlüssen sich durchaus nicht in Einklang bringen liessen. Besonders hatten ihn Untersuchungen über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus belehrt, dass „Ozonophoren“ ein integrierender Bestandteil der Zellen

überhaupt nicht sein könnten. Dazu kam die Thatsache, dass normalerweise Zellen vorkommen, in denen man mit den üblichen Methoden gar keine Granula erkennen kann. Schliesslich machte eine pathologische Beobachtung es unmöglich, die Anschauung von den Granulis als Trägern der Zellfunction aufrecht zu erhalten. Bei der Untersuchung eines Falles von pernicioser Anaemie (vergl. „Farbenanalytische Untersuchungen“) fand Ehrlich nämlich die polynucleären Zellen des Blutes und des Knochenmarkes und ihre Vorstufen frei von jeder neutrophilen Körnelung. Auf diesen Befund hin kehrte Ehrlich zu seiner ursprünglichen Annahme, die Granula seien Secretionsproducte der Zellen, zurück und präcisirte seinen Standpunkt damals mit folgenden Worten:

„Würden die neutrophilen Körnchen, wie dies Altmann will, wirklich Gebilde darstellen, die die Zelle mit Sauerstoff versorgen, so wäre ein Befund, wie wir ihn hier erhoben haben, ausgeschlossen, indem dann mit dem Verschwinden der Körnchen Tod der Zelle eintreten müsste. Vom Standpunkte der Secretionstheorie lässt sich dagegen der geschilderte Befund leicht erklären: ebenso wie unter bestimmten Bedingungen die Fettzelle ihren Inhalt vollständig einbüßen kann, ohne abzusterben, ebenso wird die Knochenmarkzelle gelegentlich, wenn etwa das Blut ihr die notwendigen Vorstufen nicht liefert, neutrophile Granula nicht mehr bilden können und so sich in eine körnchenfreie Zelle umwandeln müssen.“

Für die Auffassung der Granula als eigentliche Stoffwechselproducte der specifischen Thätigkeit der Zellen sprechen insbesondere die grossen chemischen Unterschiede, die die Granula gegeneinander besitzen. Ehrlich hat diese Verhältnisse besonders an den Blutzellen aufgedeckt und gefunden, dass die Granula derselben nicht nur durch ihre Farbenreactionen, sondern auch durch Form und Löslichkeit so sehr von einander sich unterscheiden, dass man scharfe Trennungen unter ihnen vornehmen muss.

Während z. B. die meisten Granula mehr weniger rundliche Gebilde darstellen, findet man bei manchen Tierclassen, z. B. bei Vögeln, als Analoga der Granula des Säugetierblutes Gebilde, die sich durch eine ausgesprochene Krystallform und starke Oxyphilie auszeichnen. Auch der in den Mastzellenkörnern enthaltene Stoff tritt bei manchen Tierspecies in rein krystallinischer Gestaltung auf.

Die Grösse des einzelnen Kornes ist für jede Art von specifischer Granulation — nur die Mastzellen bilden hiervon eine Ausnahme — bei jeder Tierspecies eine bestimmte. Die eosinophile Körnelung erreicht z. B. ihre bedeutendste Grösse beim Pferde, wo sich wahre Riesenexemplare vorfinden.

Das Vorkommen granulahaltiger farbloser Blutzellen ist bei den verschiedensten Tierclassen nachgewiesen, und selbst im Blute vieler wirbelloser Tiere, insbesondere bei Lamellibranchiaten, Polychaeten, Pedaten, Tunicaten, Cephalopoden werden sie, wie Knoll gezeigt hat, angetroffen.

Über die Wirbeltiere, namentlich der höheren Classen, liegen genaue und vielfältige Untersuchungen nach dieser Richtung vor. So kennen wir bei den Vögeln zwei oxyphile Körnelungen, von denen die eine in Krystallform, die andere in der gewöhnlichen Kornform den Zellen eingelagert ist. In der Säugetierclassen besitzt die Mehrzahl der untersuchten Tiere granulirte polynucleäre Zellen, und erst jüngst hat Hirschfeld diesem Gegenstande eine eingehende, viele bemerkenswerte Einzelheiten enthaltende Arbeit gewidmet. Auch er fand bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere die polynucleären Zellen mit neutrophilen Granulis ausgestattet, nur bei einem Tier, der weissen Maus, hat er diese, beziehungsweise ihnen analog zu setzende Granulationen gänzlich vermisst.

Nach den Untersuchungen, die Dr. Franz Müller vor einigen Jahren in Ehrlich's Laboratorium angestellt hat, müssen wir diese Angabe Hirschfeld's als nicht zutreffend bezeichnen. Nach vielen vergeblichen Bemühungen gelang es Dr. Müller, eine Methode zu finden (über die er seinerzeit berichtet wird), mittels deren es ihm gelang, in den polynucleären Zellen der Maus zahlreiche, wenn auch sehr feine Granula zu finden. Dieser Fall zeigt, dass es nicht gestattet ist, die Abwesenheit von Granulis anzunehmen, wenn die gewöhnliche Färbungsmethode nicht sofort zum Ziele führt. Denn ebensowenig wie für alle Bakterienarten giebt es für alle Granula eine Universalmethode der Darstellung. Müssen doch alle Körnchen, die aus leicht löslicher Substanz bestehen, bei der gewöhnlichen Triacidmethode scheinbar verschwinden und so ein homogenes Zellprotoplasma vortäuschen.

Mit diesen Ausführungen soll aber natürlich nicht das Vorkommen körnchenfreier polynucleärer Zellen bei gewissen Tierclassen in Abrede gestellt werden. Dass solche Zellen neben körnchenführenden z. B. beim Hunde vorkommen, giebt Hirschfeld an, indem er daran weitgehende Folgerungen über die Bedeutung der Granula knüpft. Auf Grund der Kurloff'schen Arbeit (siehe S. 56 ff.) müssen wir dem gegenüber betonen, dass nichts dafür spricht, dass die körnchenfreien polynucleären Zellen mit den körnchenhaltigen identisch sind. Wenigstens ist von Kurloff für das Meerschweinchenblut der Nachweis erbracht worden, dass diese beiden verschiedenartigen Elemente aufs schärfste von einander zu trennen sind und eine ganz verschiedene Genese haben.

Besonders wichtig für die Auffassung von dem Wesen der Granula ist der Umstand, dass sie im allgemeinen bei allen Tierspecies nur in

den Zellen des Blutes enthalten sind, welche zur Auswanderung bestimmt und befähigt sind. Dass der Emigration der granulierten Zellen ein gewisser nutritiver Charakter beizumessen ist, ist eine sehr naheliegende, kaum abzuweisende Annahme, und hierzu dürften naturgemäss gerade Zellen mit reichlichem Gehalt an Reservestoffen besonders geeignet sein. Dagegen entbehren die Lymphocyten, die nicht auswandern können, fast insgesamt der specifischen Granulationen.

Ein weiterer Hinweis, dass die Körnelungen wirklich im Zusammenhange mit einer specifischen Zellthätigkeit stehen, liegt in dem Umstande, dass eine Zelle immer nur Träger einer specifischen Granulation ist. Die gegenteiligen Angaben, dass neutrophile und eosinophile Granulation oder eosinophile und Mastzellenkörnung in einer und derselben Zelle vorkommen, weist Ehrlich auf Grund ausgedehnter, speciell auf diesen Gegenstand gerichteter Untersuchungen als unbegründet zurück; auch den Übergang einer pseudoeosinophilen Zelle des Kaninchens in eine wahre eosinophile hat Ehrlich nie eintreten sehen. *) Dass ein solcher Übergang nicht stattfindet, kann man am schärfsten durch die Benützung der Thatsache erweisen, dass die verschiedenen Granulationen gegenüber Lösungsmitteln sich durchaus verschieden verhalten. Man kann z. B. mit Hilfe von Säuren die pseudoeosinophilen Granula gänzlich aus den Zellen extrahieren, während die eosinophilen Körnchen bei diesem Vorgang sich intact erhalten und nun isoliert gefärbt werden können.

Den schärfsten Beweis dafür, dass die neutrophilen, die eosinophilen und die Mastzellen durch die originäre Verschiedenheit des Protoplasmas, für welche die Granulation nur einen, besonders greifbaren Ausdruck darstellt, von einander durchaus getrennt sind, liefert das Studium der verschiedenen Formen der Leucocytose. Hier zeigt sich, wie im folgenden Capitel ausführlich nachgewiesen werden wird, dass die neutrophilen und die eosinophilen Leucocyten sich in ihrer chemotactischen Reizempfänglichkeit ganz verschieden verhalten. Diejenigen Sub-

*) Die Veranlassung zu diesbezüglichen Missverständnissen bilden die tinctoriell verschiedenartigen Entwicklungsstadien der Granula, wie wir S. 73 ausführlich auseinandergesetzt haben. — Wie wenig die tinctoriellen Verschiedenheiten allein ausreichend sind, die chemische Identität einer Granulation zu bestimmen, leuchtet ohne weiteres ein, wenn man die Granula der anderen Organe in Betracht zieht. Es wird doch niemand behaupten wollen, dass gelegentlich einmal eine Leber-, Muskel- oder Gehirnzelle Pankreatin secernieren könnten, nur aus dem Grunde, weil bei verschiedenen Färbungsmethoden die Granula des Pankreas sich ähnlich und gleichartig färben wie die der genannten Zellen. — Wir wollen hier ausdrücklich hervorheben, dass wir einen einheitlichen Charakter jeder Art von Körnelung in voller Schärfe nur für die Zellen des Blutes annehmen, die ja eine verhältnissmässig einfache Function haben; dass aber in den höchst complicirten Drüsenzellen, die zu gleicher Zeit verschiedenen Functionen entsprechen müssen, mehrere Arten von Granulis enthalten sein können.

stanzen, welche für die eine Zellgruppe energisch positiv oder negativ chemotactisch wirken, sind für die andere in der Regel indifferent; häufig findet sich sogar ein geradezu gegensätzliches Verhalten, indem Stoffe, welche die eine Art chemisch anlocken, die andere abstossen. Noch grösser ist in dieser Beziehung der Abstand der Mastzellen von den beiden anderen Zellgruppen; denn sie werden, so weit bisher Untersuchungen vorliegen, durch die auf die neutrophilen oder eosinophilen Zellen chemotactisch einwirkenden Substanzen überhaupt nicht beeinflusst.

Entsprechend dem Charakter der Granula als spezifische Zellsecrete müssen die einzelnen Arten auch in ihren chemischen Eigenschaften von einander scharf zu scheiden sein. Die Granula der Blutkörperchen scheinen von einer relativ einfachen chemischen Zusammensetzung zu sein. Insbesondere haben wir Grund zu der Annahme, dass die krystallischen Körnungen wohl vorwiegend aus einer einzigen chemischen Verbindung bestehen, die gar nicht einmal hochorganisiert zu sein braucht, sondern ähnlich etwa wie Guanin, Fett, Melanin u. s. w. ein relativ einfacher Körper zu sein scheint. Die übrigen Granula werden allerdings wohl eine complexere Zusammensetzung haben und vielfach ein Gemenge chemisch verschiedenartiger Stoffe darstellen. Die compliciertesten Granula des Blutes sind wohl die eosinophilen, die, wie an anderer Stelle schon erwähnt, ja auch histologisch von höherer Structur sind, indem eine peripherische Randschicht deutlich vom centralen Teil des Körnchens zu unterscheiden ist. Zu erwähnen ist, dass nach Barker die eosinophilen Körnelungen auch eisenhaltig zu sein scheinen.

Den Schlussstein in der Begründung der Hypothese von der Secretatur der Granula würde die directe Beobachtung eines Secretionsvorganges an den granulaführenden Zellen bilden. Diese Untersuchungen bieten jedoch naturgemäss ausserordentliche Schwierigkeiten, insofern, als es nur durch das Zusammentreffen einer Reihe von glücklichen Umständen gelingen könnte, den Übertritt gelöster Granulamasse in die Umgebung zu verfolgen.

Am meisten Aussichten hierfür bieten noch die Mastzellen, da der spezifische Stoff derselben durch seine eigentümliche metachromatische Färbung sehr scharf charakterisiert und auch dadurch besonders leicht zu erkennen ist, als er durch seine grosse Verwandtschaft zu basischen Farbstoffen auch bei einem sonst fast völlig entfärbten Präparat deutlich gefärbt bleibt. In der That findet man denn auch bei Mastzellen gar nicht so selten Bilder, die auf derartige Ausscheidungsvorgänge bezogen werden müssen.

Erstens sieht man zuweilen, dass die Mastzellengranulation sich innerhalb der Zellen auflöst und in gelöster Form in den Kern diffundiert. An Stelle des gewöhnlichen bekannten Mastzellenbildes (s. S. 51),

eines farblosen Kernes, der von einer intensiv gefärbten metachromatischen Körnelung umgeben ist, bietet sich ein kräftig und homogen in dem Ton der Mastzellenkörnung gefärbter Kern dar, umgeben von einem Protoplasma, welches nur noch Spuren von Körnchen aufweist.

Noch beweisender ist eine zweite Beobachtungsreihe, das Vorkommen eigentümlicher Höfe der Mastzellen, die von verschiedenen Seiten beschrieben worden sind. Zuerst hat Ehrlich diese Höfe in seinem Buche über das Sauerstoffbedürfnis des Organismus kurz erwähnt. Vor einigen Jahren hat Unna, dem Ehrlich's Notiz darüber wohl entgangen war, den analogen Befund wie folgt geschildert: „An einigen neuerdings bearbeiteten, noch kleinen Knoten desselben Falles zeigen sich nämlich bei der neuen Mastzellenfärbung (polychromes Methylenblau, Glycerinäthermischung) die Mastzellen zum Theile über doppelt so gross wie gewöhnlich, und zwar durch Mitfärbung eines runden, grossen Hofes, in dessen Centrum die eigentliche, von jeher bekannte Mastzelle, bestehend aus blauem Kern und einem Hof tiefroter Körner, liegt. Stärkere Vergrösserung lehrt, dass der Hof, obwohl er genau dieselbe rote Farbe aufweist wie die Körner, nicht körnig, sondern äusserst fein spongiös ist. Es handelt sich mithin um ein diesen Mastzellen eigentümliches Spongoplasma.“

Die von Unna beschriebene Erscheinung an den Mastzellen kann man auch künstlich hervorrufen, wenn man die mit dem sauerstoffhaltigen Analogon des Thionin, dem Oxonin, gefärbten Praeparate einige Zeit in Laevulosesyrup oder wässerigem Glycerin liegen lässt. Offenbar wird hierbei ein Teil des gefärbten Mastzellenstoffes gelöst und von der nächsten Umgebung festgehalten. Da aber Unna speciell über Mastzellen grosse Erfahrungen besitzt und die Methode ihrer Darstellung genau beherrscht, muss man annehmen, dass die von ihm beschriebenen Höfe praeformiert waren und nicht durch die Präparation entstanden sind.

Man muss daher daraus folgern, dass ein analoger Process schon im Leben sich abspielen kann, dass diese Höfe demnach den Ausdruck einer vitalen Secretion des specifischen Mastzellenstoffes in die Umgebung darstellen. *)

In dem Sinne einer secretorischen Leistung der Mastzellen ist ferner ein Befund zu deuten, den Prus bei der sogenannten Blutfleckenkrankheit der Pferde erhoben hat. Er beschreibt aus den haemorrhagischen

*) Während der Correctur erhalten wir Kenntniss von einer Arbeit Calleja's über die Mastzellen, aus der hervorgeht, dass schon S. Ramon Cajal die Höfe der Mastzellen erkannt und in demselben Sinne, wie oben auseinandergesetzt, gedeutet hat. Auch Calleja beschreibt diese Höfe, sowie die Methode ihrer Darstellung (Thioninfärbung und Aufbewahrung der Schnitte in Glycerin) ausführlich. Wir müssen allerdings betonen, dass wir, nach den obigen Darlegungen, diese Methode zum Nachweis präformierter Höfe nicht für geeignet halten.

Herden der Darmwand junge Mastzellen, an deren Rande Gebilde verschiedener Grösse auftraten, die durch ihre Färbung von den Mastzellen selbst sich wesentlich unterscheiden. Jedoch geht aus der ganzen Configuration und der Lagerung der Gebilde hervor, dass sie in den Mastzellen selbst entstanden sind, und Prus kommt zu dem Schlusse, „dass die degenerierenden jungen Mastzellen eine flüssige, respective halbflüssige Substanz secernieren, die in der Regel erst später an der Oberfläche, seltener auch schon innerhalb der Zelle erstarrt.“

Auch an polynucleären neutrophilen oder eosinophilen Zellen kann man gelegentlich Beobachtungen machen, die dafür sprechen, dass die Substanz ihrer Granula nach aussen abgegeben wird. So fand Hankin im Kaninchenblut, in welchem er experimentell eine Leucocytose erzeugt hatte, eine deutliche progressive Abnahme der (pseudo-) eosinophilen Granula, wenn er die Blutproben einige Zeit im Thermostaten verweilen liess. Ferner lässt sich in Eiterherden beim Menschen, besonders wenn die Eiterung länger andauert oder der Eiter sich längere Zeit an der betreffenden Stelle befindet (Janowski), eine Rarefication der polynucleären neutrophilen Körnchen bis zum gänzlichen Verschwinden nachweisen, die ungezwungen nur durch die Abgabe der Körnchen an die Umgebung zu erklären ist.

Die Gesamtheit dieser Thatsachen und Überlegungen führt daher zu dem Schlusse, dass im allgemeinen die Granula der Wanderzellen dazu bestimmt sind, an die Umgebung abgegeben zu werden. Diese Elimination ist vielleicht eine der wichtigsten Functionen der polynucleären Leucocyten.

IV. Die Leucocytose.

Das Problem der Leucocytose gehört zu den am lebhaftesten erörterten Fragen der modernen Medicin. Eine erschöpfende Darstellung der ihr gewidmeten Arbeiten, Methoden und Ergebnisse könnte schon für sich allein einen ganzen Band füllen und würde den Rahmen einer Darstellung der Blutkrankheiten weit überschreiten. Wir können daher die wesentlichen Gesichtspunkte nur in einigen kurzen Zügen hervorheben und ausführlicher nur auf die rein haematologische Seite der Frage eingehen.

Virchow bezeichnete mit dem Namen „Leucocytose“ die vorübergehende Erhöhung der Zahl der Leucocyten im Blut und lehrte ihr Vorkommen in einer grossen Zahl von physiologischen und pathologischen Zuständen. In der Folgezeit schenkte man besonders dem Auftreten der Leucocytose bei den Infectionskrankheiten erhöhte Aufmerksamkeit, und

den Forschungen der letzten 15 Jahre auf diesem Gebiet verdanken wir die wichtigsten Aufschlüsse über die **biologische Bedeutung** dieses Symptoms. Vor allem ist es Metschnikoff's Verdienst, durch seine Phagocytentheorie in dieser Richtung bahnbrechend gewirkt zu haben, und wenn diese Theorie auch in vielen wesentlichen Punkten erschüttert worden ist, so hat sie doch anregend und befruchtend auf das ganze Forschungsgebiet gewirkt.

Wenn man die Metschnikoff'sche Lehre in wenigen Strichen zeichnen will, so kann es nur durch eine Umschreibung des überaus prägnanten Wortes „Phagocyten, Fresszellen“ geschehen. In diesem Ausdruck giebt sich die Anschauung kund, dass die Leucocyten den Körper gegen schädliche Mikroorganismen in der Weise verteidigen, dass sie die Bacterien mit Hülfe ihrer Pseudopodien einfangen, in sich aufnehmen und so der Möglichkeit, nach aussen zu wirken, berauben. Der Ausgang einer Infectiouskrankheit hänge lediglich davon ab, ob für diese Function eine der Invasion von Keimen entsprechende Menge von Leucocyten im Blut vorhanden sei.

Diese bestechende Theorie Metschnikoff's hat durch die weiteren Forschungen ganz wesentliche Einschränkungen erfahren. Denys, Buchner, Martin Hahn, Goldscheider und Jacob, Löwy und Richter und viele andere haben in zahlreichen Arbeiten dargethan, dass die wichtigste Waffe der Leucocyten nicht die mechanische der Pseudopodien ist, sondern dass ihre chemischen Producte („Alexine“, Buchner) dem Organismus das wirksamste Verteidigungsmittel liefern. Mit Hülfe der von ihnen abgesonderten bactericiden oder antitoxischen Stoffe paralisieren sie die von den Bacterien producierten Toxine und machen so den Gegner durch Zerstörung seiner Angriffswaffen unschädlich, selbst wenn sie ihn selbst nicht vernichten.

Die Erklärung dafür, dass die Leucocyten bei bacteriellen Erkrankungen fast immer im Blut vermehrt auftreten, sieht sowohl die chemische als die Phagocytentheorie der Leucocytose in dem von Pfeffer entdeckten Princip der Chemotaxis, nach welchem die Bacterien, beziehungsweise ihre Stoffwechselproducte, die in den blutbereitenden Organen aufgestapelten Zellen durch chemische Reizung anzulocken imstande sind („positive Chemotaxis“). In den Fällen, in denen eine Verminderung der Leucocyten im Blut gefunden wird, ist dies die Folge einer Abstossung der Zellen durch die genannten Körper: negative Chemotaxis.

Als man weiterhin an die experimentelle Erforschung der Leucocytose ging und sie ganz entsprechend der bei den Infectiouskrankheiten auftretenden auch durch Injection verschiedener chemischer Substanzen (Bacterienproteine, Albumosen, Organextracte u. s. w.) herbeiführen

lernte, ergab sich, dass die Erklärung der Vorgänge durch die Chemotaxis noch mancher Ergänzung bedurfte. Löwit wies nämlich nach, dass nach der Zuführung derartiger Stoffe zwei verschiedene Stadien in dem Verhalten der Leucocyten zu unterscheiden waren. Voran ging ein Stadium, in welchem sie vermindert waren („Leukopenie“, Löwit), und zwar derart, dass nur die polynucleären Zellen niedrigere Zahlen aufwiesen, während die Lymphocyten sich normal verhielten. Hieran schloss sich die Phase der Vermehrung der weissen Blutkörperchen, und zwar ebenfalls wieder ausschliesslich der polynucleären Zellen: die polynucleäre Leucocytose. Dieses Verhalten schien darauf hinzudeuten, dass die erste Periode der Ausdruck einer durch die fremden Stoffe herbeigeführten Zerstörung der weissen Blutkörperchen sei, und dass erst die aufgelösten Producte der letzteren chemotactisch die Einwanderung neuer Leucocyten veranlassten. Gegen diese Auffassung erhoben sich aber wieder neue Einwände. Insbesondere zeigten Goldscheider und Jacob durch exacte Versuche, dass die vorübergehende Leukopenie des Blutes gar nicht eine wahre, sondern nur eine scheinbare ist, bedingt durch eine veränderte Verteilung der weissen Blutkörperchen innerhalb des Gefässsystems. Während nämlich in den peripherischen Gefässen, aus denen das zu untersuchende Blut in der Regel gewonnen wird, in der That eine Herabsetzung der Leucocytenzahl, „Hypoleucocytose“, vorhanden war, fand sich in den Capillaren innerer Organe, besonders der Lungen, eine ausgesprochene Vermehrung der Leucocyten: „Hyperleucocytose“.

Noch andere gewichtige Momente sprechen gegen die grosse principielle Bedeutung, die Löwit der Leukopenie beigelegt hat. Es ist ja a priori gar nicht einzusehen, dass die verschiedenen Stoffe, die bei dem fundamentalen Röhrchenversuch eine deutliche chemotactische Wirkung auf die Leucocyten ausüben können, unter anderen Umständen dazu erst der Vermittlung der Zerfallsproducte der weissen Blutkörperchen bedürfen sollten. Ausserdem sprechen im allgemeinen klinische Erfahrungen gegen die Löwit'sche Theorie. Denn so häufig man bei Infectiouskrankheiten die Hyperleucocytose zu beobachten Gelegenheit hat, so selten sehen wir ein vorübergehendes leukopenisches Stadium.

Dieser Widerspruch mit den von Löwit im Experiment erhobenen Befunden klärt sich leicht auf, wenn man bedenkt, wie sehr sich die Versuchsanordnung von dem natürlichen Krankheitsprocesse unterscheidet. Dort wird mit einem Schlage das Versuchstier durch intravenöse Injection mit dem schädlichen Stoff überschüttet, und eine heftige acute Reaction des Gefäss- und Blutsystems ist die selbstverständliche Folge; bei der natürlichen Infection gelangen ganz allmählich sich einschleichende und anschwellende Giftmengen zur Wirkung, und wahrscheinlich deshalb ist die

Hypoleucocytose bei normalem Verlauf der Infektionskrankheiten viel seltener als bei der brüsken Anordnung des Experimentes.

Über die klinische Bedeutung der Leucocytose, besonders für den Verlauf der Infektionskrankheiten und die einzelnen Stadien derselben, ist ein ungeheures Beobachtungsmaterial zusammengetragen. Greifen wir aus diesem als das am besten studierte Beispiel die Pneumonie heraus, so ist das constante Vorkommen der Leucocytose beim typischen Ablauf dieser Krankheit unbestritten; etwa bis zur Krisis pflegt sie anzudauern, um von da ab wieder einer Verminderung der Leucocytenzahl bis unter die Norm Platz zu machen. Von eminenter Bedeutung sind die Beobachtungen über ein Ausbleiben der Leucocytose gerade in besonders schweren oder letal endigenden Fällen (Kikodse, Sadler, v. Jaksch, Tschistowitch, Türk u. a.).

Auch bei vielen anderen Krankheiten wurde die Beobachtung gemacht, dass die Hyperleucocytose in der Regel nur in den Fällen ausblieb, die als besonders schwer zu betrachten waren oder irgendwie atypisch in ihrem Verlauf sich verhielten. Durch das Experiment haben denn auch für verschiedene Infectionen mehrere Untersucher (Löwy und Richter, M. Hahn, Jacob) darthun können, dass die arteficielle Hyperleucocytose den Verlauf einer Infection in günstigem Sinne beeinflusst. Die Frage, in welcher Weise dieser Vorgang zum Schutze des Körpers beiträgt, ist gerade in der Gegenwart in lebhaftem Fluss und führt zu den schwierigsten Problemen der Biologie.

Der **morphologische Charakter der Leucocytose** ist durchaus kein einheitlicher, und wir müssen je nach der Art der Zellen, die eine Vermehrung aufweist, verschiedene Gruppen der Leucocytenvermehrung scharf von einander trennen.

Entsprechend den Anschauungen, die wir in den vorausgehenden Abschnitten vertreten haben, fassen wir bei jeder Vermehrung der farblosen Elemente im Blute den Gesichtspunkt als den wesentlichsten ins Auge, ob Zellarten vermehrt sind, die einer Eigenbewegung fähig sind und, chemotactischen Reizen folgend, activ in die Blutbahn einwandern können („**active Leucocytose**“), oder ob die Zahl solcher Zellen erhöht ist, denen eine selbständige Locomobilität nicht zuerkannt werden kann, die also nur passiv, durch mechanische Kräfte in die Blutbahn eingeschwemmt werden („**passive Leucocytose**“).

Die passive Form der Leucocytose entspricht den verschiedenen Formen der Lymphaemie, und zwar sowohl der im Verlauf verschiedener Erkrankungen, als der bei der Leukaemie vorkommenden Vermehrung der Lymphocyten. In dem Abschnitte über die Lymphdrüsen (siehe S. 70)

haben wir diese Anschauung eingehend begründet und besonders hervorgehoben, dass eine aus Lymphzellen bestehende Eiterung nicht existiert.

In scharfem Gegensatze hierzu giebt es als ein Analogon für jede spezifische Form der activen Leucocytose auch spezifische Entzündungsproducte (Eiter, Exsudate), die aus der gleichen Zellart zusammengesetzt sind.

Wir trennen die active Leucocytose in folgende Untergruppen:

α) polynucleäre Leucocytosen:

1. polynucleäre neutrophile Leucocytose,
2. polynucleäre eosinophile Leucocytose;

β) gemischte Leucocytosen mit Beteiligung körnchenführender mononucleärer Elemente: „Myelaemie“.

α 1) Die polynucleäre neutrophile Leucocytose.

Von den Formen der activen Leucocytose ist die bei weitem häufigste die erste, bei der die polynucleären neutrophilen Leucocyten vermehrt sind. Eine grosse Reihe der verschiedensten Zustände und Einflüsse führen zu ihrer Entstehung.

Virchow, der Entdecker der Leucocytose, hatte die Anschauung vertreten, dass dieselbe auf einer erhöhten Reizung der Lymphdrüsen beruht. Die Reizung der Lymphdrüsen bestehe darin, „dass dieselben in eine vermehrte Zellenbildung gerathen, dass ihre Follikel sich vergrössern und nach einiger Zeit viel mehr Zellen enthalten als vorher“. Die Schwellung der Lymphdrüsen habe eine Zunahme der Lymphkörperchen in der Lymphe zur Folge, und dadurch wieder eine Zunahme der farblosen Blutkörperchen im Blute.

Dass dieser Standpunkt notwendigerweise aufgegeben werden musste, bewirkten Ehrlich's Untersuchungen, aus denen zuerst hervorging, dass vorwiegend die Einwanderung der polynucleären neutrophilen Zellen die Leucocytose hervorrufe. Genauere Zahlenangaben hierüber sind zuerst von Einhorn, der unter Ehrlich arbeitete, gemacht und später allgemein bestätigt worden. Entsprechend der einseitigen Vermehrung der neutrophilen Blutkörperchen, zeigt sich der Procentgehalt der Lymphocyten stets herabgesetzt, und zwar häufig in so hohem Grade, dass er bis auf 2% und noch tiefer sinkt. Hierbei ist im Auge zu behalten, dass der Procentgehalt der Lymphzellen stark vermindert sein kann, ohne dass ihre absolute Zahl eine Veränderung erfahren hat. Es ist aber auch sicher nachgewiesen, dass gelegentlich mit der polynucleären Leucocytose auch eine Erniedrigung der absoluten Zahl der Lymphocyten einhergehen kann. Schon Einhorn hat einen derartigen Fall beschrieben, und jüngst

erst hat Türk durch eine Fülle zahlenmässiger Bestimmungen diese Thatsache erhärtet*).

Die eosinophilen Zellen sind bei der gewöhnlichen polynucleären neutrophilen Leucocytose in der Regel absolut vermindert, wie Ehrlich schon in seiner ersten Mitteilung über diesen Gegenstand hervorgehoben hat. Die Verminderung ist häufig eine sehr hochgradige, oft sogar absolute.

Einige wenige Erkrankungsformen zeigen aber neben der polynucleären neutrophilen Leucocytose eher eine Vermehrung der Eosinophilen, wie wir im nächsten Abschnitte im einzelnen besprechen werden.

Nach ihrem klinischen Vorkommen kann man die polynucleäre neutrophile Leucocytose — die Leucocytose *κατ' ἐξοχήν* — in mehrere Gruppen teilen. Wir unterscheiden:

A. Die physiologische Leucocytose,

die bei Gesunden als ein Ausdruck physiologischer Zustandsänderungen des Organismus auftritt. Hierher gehört die Verdauungsleucocytose, die Leucocytose nach körperlichen Anstrengungen (Schumburg und Zuntz) oder nach kalten Bädern, ferner die Schwangerschaftsleucocytose.

B. Die pathologische Leucocytose.

1. Die bei infectiösen Processen vorkommende Vermehrung der polynucleären Zellen, die man vielfach nach dem Princip: „a potiori fit denominatio“ als entzündliche bezeichnet hat. Besonders wichtig ist es, dass die Mehrzahl der fieberhaften Infectionskrankheiten, Pneumonie, Erysipel, Diphtherie, septische Zustände verschiedenster Ätiologie, Parotitis, Rheumatismus articularis acutus u. v. a., von einer ausgesprochenen, mehr weniger hochgradigen Leucocytose begleitet sind. Eine bemerkenswerte Sonderstellung nehmen in dieser Beziehung nur der uncomplicierte Typhus abdominalis und die Masern ein, bei denen die absolute Zahl der weissen Blutkörperchen vermindert ist, und zwar lediglich auf Kosten der polynucleären neutrophilen Zellen. Über die genannten Einzelheiten, sowie über den Verlauf und das Abklingen der Leucocytose bei den Infectionskrankheiten verweisen wir auf die eingehende Monographie Türk's. Hier sei aus Türk's Beobachtungen nur noch hervorgehoben, dass im Endstadium des leucocytären Processes, welches bei kritisch ablaufenden Krankheiten in die Zeit der Krisis fällt, häufig auch mononucleäre neutrophile Zellen und Reizungsformen im Blute auftauchen. In noch späteren

*) Es ist selbstverständlich, dass eine gewöhnliche Leucocytose sich auch mit einer Lymphaemie combinieren kann. Wir haben schon an anderer Stelle erwähnt (siehe S. 68), dass z. B. bei der Verdauungsleucocytose oder bei Darmerkrankungen des Kindes ein derartiges Zusammentreffen stattfindet.

Stadien, in denen das Blut wieder annähernd normal zusammengesetzt ist, findet man sehr häufig eine allmählich zunehmende und wieder abklingende Vermehrung der Eosinophilen mittleren Grades (Zappert u. a.). Stiénon, der dem Verhalten der Leucocytose bei den Infektionskrankheiten ebenfalls specielle Untersuchungen gewidmet hat, stellt dieses Verhalten sehr schön und anschaulich in seinen Curventafeln dar.

2. Die „toxische Leucocytose“, die sich besonders häufig bei Vergiftungen mit den sogenannten Blutgiften findet. Diese wichtige Gruppe hat in der Literatur noch nicht eine ausreichende Bearbeitung gefunden. Im allgemeinen scheint die Mehrzahl der Blutgifte, Kali chloricum, die Derivate des Phenylhydrazin, Pyrocin, Phenacetin, auch beim Menschen ausser der Zerstörung der roten Blutkörperchen eine erhebliche Vermehrung der Leucocyten hervorzurufen, wie experimentell auch von Rieder bestätigt worden ist. Wir sahen hochgradige Vermehrung der weissen Blutkörperchen nach Arsenwasserstoffvergiftung, nach Vergiftung durch Kali chloricum, ferner bei einem Fall von tödtlich endigender Haemoglobinurie (Sulfonalvergiftung?)*), sowie nach lang andauernder Chloroformnarkose.

3. Die Leucocytose, die acute und chronische anaemische Zustände, namentlich posthaemorrhagische, begleitet. (Genauerer hierüber vergleiche im speciellen Teil dieses Bandes.)

4. Die kachectische Leucocytose, bei malignen Tumoren, Phthise u. a. — — —**)

Es würde hier zu weit führen, wollten wir des genaueren auf die specielle klinische Bedeutung der Blutuntersuchung bei den verschiedenen Krankheitsformen eingehen, und verweisen hierbei auf die ausgezeichnete, eingehende monographische Darstellung der Leucocytose von Rieder und die Arbeiten von Zappert und Türk. Hier wollen wir nur die wichtigsten Punkte berühren.

α) Die differentialdiagnostische Bedeutung des leukopenischen Blutbefundes bei Typhus abdominalis gegenüber anderen Infektionskrankheiten und der Masern gegenüber Scharlach.

*) Die Präparate dieses Falles verdanken wir Herrn Prof. Stern (Breslau).

***) Die sogenannte agonale Leucocytose können wir jedoch nicht hierher rechnen, da wir in ihr überhaupt nicht eine echte Leucocytose sehen, sondern nur den Ausdruck eines durch den agonalen Zustand bedingten Darniederliegens der Circulation. Durch dieses wird besonders in den peripherisch gelegenen Körperteilen, die in der Regel zur klinischen Blutuntersuchung benutzt werden, eine Randstellung der weissen Blutkörperchen erzeugt, die das Bild einer Leucocytose vortäuscht.

β) Die prognostische Bedeutung der Zählung der weissen Blutkörperchen: so z. B. beeinflusst das Ausbleiben der Leucocytose die Prognose der Pneumonie ungünstig (Kikodse u. a.); hierher gehört auch das von C. S. Engel constatierte ominöse Auftreten zahlreicher Myelocyten bei Diphtherie (siehe S. 52).

Wenn wir schliesslich noch auf die **Entstehung der polynucleären neutrophilen Leucocytose** mit einigen Worten eingehen wollen, so können wir uns auf das an anderer Stelle über die Function des Knochenmarkes Gesagte beziehen.

An Kurloff's Untersuchungen anknüpfend, formulierte Ehrlich („Über schwere anaemische Zustände“ 1892) seine Anschauungen hierüber wie folgt: „Das Knochenmark ist eine Brutstätte, in der sich aus mononucleären Vorstufen massenhafte polynucleäre Zellen bilden. Diese polynucleären Zellen besitzen vor allen Elementen die Fähigkeit, auszuwandern. Diese Fähigkeit kommt sofort zur Geltung, sobald im Blute chemotactische Substanzen kreisen, die die weissen Elemente anlocken. So erklärt sich ungezwungen das schnelle und plötzliche Auftreten massenhafter Leucocyten, das so viele Stoffe, insbesondere aber die durch Buchner als Leucocytenreize erkannten Bakterienproteine bedingen. Ich sehe daher in Übereinstimmung mit Kurloff die Leucocytose als eine Function des Knochenmarkes an.“

Theoretisch von grossem Interesse ist das gegensätzliche Verhalten, das zwischen eosinophilen und neutrophilen Zellen besteht. Auf der Höhe der gewöhnlichen Leucocytose vermindert sich die Zahl der eosinophilen Zellen oft bis zum Verschwinden, während sie beim Ablassen derselben in einer gegen die Norm vermehrten Zahl auftreten. Es geht hieraus hervor, dass eosinophile und neutrophile Zellen eine ganz verschiedene, in gewisser Richtung entgegengesetzte Reaction auf Reizstoffe besitzen müssen. Es scheint, dass für gewöhnlich die bei Krankheiten der Menschen auftretenden Stoffwechselproducte der Bakterien, die für die polynucleären neutrophilen Zellen positiv chemotactisch sind, auf die eosinophilen negativ chemotactisch wirken und vice versa*).

*) Von Interesse ist es auch, das Verhalten der eosinophilen Zellen bei der passiven Form der Leucocytose, der Lymphaemie, zu beobachten. Schon a priori kann man annehmen, dass beide Zustände sich sehr gut combinieren können. Nach den Feststellungen von C. S. Engel findet man bei congenitaler Lues von Kindern eine gleichzeitige erhebliche Vermehrung der Lymphocyten und eosinophilen Zellen. Man wird

Die Erklärung der einzelnen klinischen Formen der Leucocytose ist aus den voranstehenden Ausführungen von selbst ersichtlich. Das Zustandekommen der physiologischen und der entzündlichen Leucocytose ist ausschliesslich auf das Princip der chemotactischen Anlockung zurückzuführen; bei den anderen Formen spielen aber noch andere Momente, insbesondere die erhöhte Thätigkeit des Knochenmarkes oder ausgedehnte Umbildung von Fettmark in rotes Mark, die eine massenhafte Neubildung zur Folge haben, eine mehr oder weniger bedeutende Rolle.

α 2) Die polynucleäre eosinophile Leucocytose (einschliesslich der Mastzellen).

Die Kenntnis der eosinophilen Leucocytose ist noch verhältnismässig jungen Datums. Nachdem Ehrlich die constante Vermehrung der eosinophilen Zellen bei der Leukaemie nachgewiesen hatte, dauerte es geraume Zeit, bis auch bei andersartigen Erkrankungen eine Eosinophilie gefunden wurde, die sich jedoch in ihren wesentlichen Zügen von der leukaemischen unterschied. Die ersten hieher gehörigen Forschungen angebahnt zu haben, ist das Verdienst Friedrich Müller's, auf dessen Anregung Gollasch das Blut der Asthmatiker untersuchte, worin er eine beträchtliche Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen konnte. Hieran schlossen sich Untersuchungen von H. F. Müller und Rieder, die die Häufigkeit der Eosinophilie bei Kindern, sowie ihr Vorkommen bei chronischen Milztumoren entdeckten; ferner die bekannte Arbeit von Edm. Neusser, der eine ganz auffällige Vermehrung der oxyphilen Elemente beim Pemphigus nachwies und ungefähr gleichzeitig analoge Beobachtungen Canon's bei chronischen Hautkrankheiten. Aus der Flut der weiteren Arbeiten über diesen Gegenstand wollen wir hier nur die zusammenfassende Darstellung dieses Gebietes von Zappert hervorheben. Aus dieser Monographie, die eine sorgfältige Sammlung des bis dahin vorliegenden Materials, sowie zahlreiche eigene Untersuchungen und Beobachtungen enthält, und die für jeden Forscher auf diesem Gebiete unentbehrlich ist, erhellt die grosse allgemeine und specielle klinische Bedeutung der eosinophilen Leucocyten.

Wir verstehen unter Eosinophilie eine einseitige Vermehrung der polynucleären eosinophilen Zellen im Blut. Eine Verwechslung dieser Form der Leucocytose mit der Leukaemie ist ganz un-

wohl kaum fehlgehen, wenn man in diesen Fällen die Lymphocytose auf die anatomischen Veränderungen der Lymphdrüsen schiebt und die Eosinophilie auf specifische chemotactische Anlockung zurückführt.

möglich, weil für die Annahme der letzteren noch eine ganze Reihe anderer charakteristischer Merkmale notwendig sind, wie wir im nächsten Abschnitt auseinandersetzen haben werden. Insbesondere darf man nicht, wie dies von mancher Seite geschehen ist, in der Anwesenheit mononucleärer eosinophiler Zellen im Blut einen absoluten Beweis für eine Leukaemie sehen, da sie auch in einzelnen Fällen gewöhnlicher Leucocytose gefunden werden.

Die Vermehrung der eosinophilen Zellen ist stets nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute. Die Procentzahl, die normal 2 bis 4% aller Leucocyten beträgt, steigt bei der Eosinophilie auf 10, 20, 30% und darüber; in einem von Grawitz beschriebenen Fall fanden sich sogar 90%. Über die absolute Zahl belehren uns besonders eingehende Untersuchungen Zappert's, der diese am feuchten Präparat nach einer eigenen Methode anstellte. Als niedrigste normale Werte bezeichnet er 50—100 eosinophile Zellen im mm^3 , als Mittelwerte 100 bis 200, als hochnormal 200—250. Die grösste absolute Zahl, die er überhaupt gefunden hat, betrug bei Leukaemie 29.000 im mm^3 , die höchste Zahl bei einfacher eosinophiler Leucocytose (in einem Fall von Pemphigus) 4800. Reinbach fand sogar einmal circa 60.000 eosinophile Zellen im mm^3 in einem Fall von Lymphosarcoma colli mit Knochenmarkmetastasen.

Die polynucleäre eosinophile Leucocytose finden wir, von der bei gesunden Kindern beobachteten abgesehen, in mannigfachen Zuständen und trennen sie der Übersicht halber in mehrere Gruppen. Wir unterscheiden die Eosinophilie

1. bei Asthma bronchiale. Zuerst von Gollasch, dann von vielen anderen Untersuchern ist bei dieser Krankheit eine oft sehr erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut bis zu 10 und 20% und darüber regelmässig gefunden worden. (Über den speciellen klinischen Verlauf der Eosinophilie beim Asthma s. w. u.)

2. Bei Pemphigus. Als erster berichtete Neusser, in manchen Fällen von Pemphigus eine ausserordentlich starke, geradezu spezifische Eosinophilie gefunden zu haben. Von mehreren Seiten, insbesondere von Zappert, der einmal 4800 oxyphile im mm^3 fand, ist diese interessante Beobachtung bestätigt worden.

3. Bei acuten und chronischen Krankheiten der Haut. Canon hat zuerst bei einer grösseren Zahl von Hautkrankheiten, besonders bei Prurigo und Psoriasis, die eosinophilen Zellen bis zu 17% vermehrt gesehen. Bemerkenswert ist der Hinweis von Canon, dass weniger die Art der Krankheit oder ihre locale Intensität, als der Grad der Ausdehnung des Processes in einer gewissen Proportion zu der Vermehrung der eosinophilen Elemente stehe. In einem Fall von acuter ausgedehnter

Urticaria fand A. Lazarus die Eosinophilen bis zu 60% der Leucocyten vermehrt, eine Zahl, die nach Verlauf von wenigen Tagen wieder der Norm wich.

4. Bei Helminthiasis. Die ersten Beobachtungen über das Vorkommen der Eosinophilie bei Helminthiasis verdanken wir Müller und Rieder, die bei zwei an *Ankylostomum duodenale* leidenden Männern ziemlich hohe Werte (8.2 und 9.7%) nachwiesen. Kurz darauf machte Zappert die Angabe, dass er bei zwei Fällen derselben Krankheit eine erhebliche Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut bis zu 17% gefunden habe; gleichzeitig constatirte er in den Faeces Charcot'sche Krystalle. In einem dritten Fall von *Ankylostomiasis* fand Zappert weder eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut, noch die Krystalle im Koth. Übereinstimmende Beobachtungen machte etwa gleichzeitig Seige.

Eine ausführliche Bearbeitung dieses wichtigen Abschnittes verdanken wir dem um die Parasitologie hochverdienten Leichtenstern, unter dessen Leitung Bücklers die interessante Thatsache feststellte, dass bezüglich der Eosinophilie die *Ankylostomiasis* keine besondere Stellung unter den Wurmerkrankungen einnehme, sondern dass alle im Kölner Krankenhause beobachteten Helminthenarten, von den allgemein für harmlos gehaltenen *Oxyuren* bis zu den perniciosösen *Ankylostomen*, eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blut, oft bis zu einer enormen Höhe, bewirken können*). Bücklers berichtet über Befunde von 16% Eosinophilen bei *Oxyuren*, von 19% bei *Ascariden*; und wie wir einer freundlichen privaten Mitteilung des Herrn Prof. Leichtenstern entnehmen, hat dieser in jüngster Zeit in einem Fall von *Ankylostomiasis* 72% eosinophile Zellen gefunden, in einem Fall von *Taenia medio-canellata* 34%.

Sehr bemerkenswert ist es, dass Leichtenstern zahlreiche eosinophile Zellen im Blut besonders in denjenigen Fällen nachweisen konnte, welche in den Faeces reichliche Charcot'sche Krystalle führten. Da eosinophile Zellen und Charcot'sche Krystalle auch sonst vielfach als conjugierte Erscheinungen beobachtet worden sind (z. B. beim Asthma bronchiale, in Nasenpolypen, im myelämischen Blut und Knochenmark), wird man sich Leichtenstern's Vermuthung anschliessen müssen, dass auch im Darmschleim bei *Ankylostomiasis* eosinophile Zellen zu finden sein dürften. Positive Beobachtungen hierüber liegen noch nicht vor.

Von T. R. Brown, welcher unter der Leitung von Thayer arbeitete, ist ferner jüngst der interessante Befund mitgeteilt worden, dass

*) Schauman in seiner Monographie über *Bothriocephalusanaemie* giebt über das Verhalten der eosinophilen Zellen an, sie bei dieser Krankheit stets nur in wenig Exemplaren gefunden zu haben.

bei der Trichinosis constant eine ausserordentliche, relative Vermehrung der oxyphilen Leucocyten im Blut, bis zu 68⁰/₀, vorliegt. Auch die absoluten Zahlen waren stark erhöht und erreichten Werte (z. B. 20.400), die selbst bei Leukaemien nicht allzu häufig sind.

Brown sieht die auffällige Erscheinung als pathognomonisch für Trichinosis an, so dass er sogar bei einem klinisch dunklen Fall aus der starken Eosinophilie die später als richtig bestätigte Diagnose auf Trichinosis stellte.

5. Postfebrile Form der Eosinophilie (nach dem Ablauf verschiedener Infectiouskrankheiten). In dem Abschnitt über die polynucleäre neutrophile Leucocytose haben wir schon erwähnt, dass auf der Höhe der meisten acuten Infectiouskrankheiten, mit der einzigen Ausnahme des Scharlach, die Eosinophilen eine relative Verminderung erfahren, sogar völlig verschwinden können. In der postfebrilen Periode treten aber häufig hochnormale Werte der eosinophilen Zellen oder sogar eine ausgesprochene eosinophile Leucocytose auf, die im allgemeinen nur mässige Grade erreicht. Türk fand z. B. bei Pneumonie eine postkritische Eosinophilie von 5·67⁰/₀ (430 absolut), nach Rheumatismus articul. acut. 9·37⁰/₀ (970 absolut); Zappert bei Malaria einen Tag nach dem letzten Anfall 20·34⁰/₀ (1486 im mm^3).

In Übereinstimmung mit Zappert möchten wir auch die Eosinophilie, die im Anschluss an Tuberculininjectionen beobachtet wird, in diese Gruppe der postfebrilen Leucocytose einreihen. Denn dieselbe tritt nur nach starken Temperatursteigerungen auf, und zwar in der Weise, dass während des eigentlichen Reactionsstadiums die Zahl der eosinophilen Zellen sinkt, um erst nach Ablauf des Fiebers wieder anzusteigen. Diese Steigerung kann eine sehr beträchtliche sein. In einem Fall von Zappert erhöhte sich die Zahl der Oxyphilen auf 26·9⁰/₀; in einem anderen Fall wurde von ihm als die höchste absolute Zahl nach Tuberculininjectionen 3220 pro mm^3 gefunden. Ganz ausserordentlich war die Eosinophilie in Grawitz' Fall. Hier fand sich die stärkste Veränderung des Blutes etwa drei Wochen nach Aussetzen der Tuberculininjectionen, deren im Ganzen acht (von 5 mg bis 38 mg) erfolgt waren. Die Untersuchung ergab im mm^3 4.000.000 rote Blutkörperchen, 45.000 weisse. Unter den letzteren kamen auf zehn eosinophile ein anderes weisses. Mithin betrug die Gesamtmenge der eosinophilen Zellen pro mm^3 etwa 41.000, während die anderen Zellen im ganzen etwa 4000 ausmachten. Da diese sich noch aus Polynucleären, Lymphocyten und anderen zusammensetzten, ergiebt sich, dass in diesem Fall die polynucleären neutrophilen nicht nur relativ, sondern auch absolut in hohem Grade vermindert sein mussten, so dass dieser Fall gerade das Gegenstück zu der gewöhnlichen Leucocytose, besonders der infectiösen, darstellt.

6. Bei malignen Tumoren. Von verschiedenen Autoren ist bei Tumorenkachexie eine Vermehrung der eosinophilen Zellen beobachtet worden, die jedoch mittlere Grade, etwa 7—10%, nicht überstieg. Reinbach fand bei 40 einschlägigen Fällen nur viermal die Eosinophilen vermehrt, und zwar bei je einem Fall von Sarcoma antebrachii, Sarcoma cruris, Tumor malignus abdominis 7·8, 8·4, beziehungsweise 11·6%. Ausserdem verzeichnet er noch einen Fall von Lymphosarcoma colli mit Knochenmarkmetastasen, in welchem sich eine beispiellose Vermehrung der weissen Blutkörperchen überhaupt und besonders der eosinophilen Zellen fand. Die absolute Menge der letzteren betrug an einem Tage etwa 60.000!, das ist eine Vermehrung um das 300fache des Normalen, die sonst wohl, abgesehen von Leukaemie, noch nie constatirt worden ist.

7. Compensatorische Eosinophilie (nach Ausschaltung der Milz). Auf diese Form sind wir in dem Capitel über die Milzfunction ausführlich eingegangen und haben dort schon erwähnt, dass auch die Vermehrung der Eosinophilen, die bei chronischen Milztumoren von Rieder, Weiss u. a. gefunden worden ist, auf die Ausschaltung der Milzfunction bezogen werden muss.

8. Medicamentöse Eosinophilie. Hierzu liegt nur eine einzige Beobachtung v. Noorden's vor, der bei zwei chlorotischen Mädchen nach innerlicher Verabreichung von Kampher eine Eosinophilie bis zu 9% eintreten sah. Bei anderen Patienten wiederholte sich dieses Vorkommnis nicht. Wahrscheinlich würden aber auf dieses pharmakologische Gebiet speciell gerichtete Untersuchungen noch manche interessante Thatsache zu unserer Kenntniss bringen.

Über die **Entstehung der polynucleären eosinophilen Leucoeytose** haben die Autoren verschiedene Theorien aufgestellt, die wir nacheinander hier kritisch erörtern wollen.

Ein häufig herangezogener Erklärungsversuch rührt von Müller und Rieder her. Diese Autoren leiten im Gegensatz zu Ehrlich die eosinophilen Zellen des Blutes nicht vom Knochenmark ab, sondern nehmen als höchst wahrscheinlich an, dass innerhalb der Blutbahn die fein granulierten Zellen zu den eosinophilen heranwachsen. Aus vielen Gründen erscheint dieser Entwicklungsprocess sehr unwahrscheinlich. Da die im Blute kreisenden polynucleären neutrophilen Zellen alle unter denselben Ernährungsbedingungen stehen, so ist a priori nicht abzusehen, warum nur ein verhältnismässig kleiner Teil von ihnen die erwähnte Umwandlung erfahren soll, und ganz unerklärlich ist es, warum bei der infectiösen Leucoeytose, wo doch die Zahl der polynucleären so ausser-

ordentlich vermehrt ist, ihre Reifung zu den eosinophilen völlig unterbleiben soll.

Entscheidend spricht aber der Umstand gegen die Rieder-Müller'sche Hypothese, dass man einen Übergang von neutrophilen Zellen in oxyphile thatsächlich niemals im Blute beobachten kann. Wäre die Hypothese richtig, so müssten ja in jedem Procent normalen Blutes mit Leichtigkeit Übergangsstufen zu finden sein. Auch Rieder und Müller selbst scheinen über derartige positive Befunde nicht zu verfügen. Sonst hätten sie sich wohl nicht darauf beschränkt, die Autorität Max Schultze's anzurufen, welcher Übergangsformen zwischen den fein- und den grobgranulierten Leucocyten im strömenden Blut nachgewiesen habe. So hoch man auch Max Schultze's Autorität in morphologischen Dingen mit vollem Recht hält, so darf man sich doch nicht auf sie stützen, wenn es sich im wesentlichen um histo-chemische Fragen handelt, die mit ihren eigenen Methoden gelöst sein wollen.

In consequenter Verfolgung ihrer Anschauung und in ausgesprochenem Gegensatz zu Ehrlich nehmen Müller und Rieder an, dass die eosinophilen Zellen des Knochenmarks „weniger der Ausdruck einer Neubildung dieser Zellen, als vielmehr der Ablagerung an diesem Orte seien. Das Knochenmark wäre somit in Bezug auf die grob granulierten Zellen des Blutes mehr als eine Ablagerungsstätte zu betrachten, in welcher diese Zellen anderen, vorläufig nicht näher zu bezeichnenden Zwecken dienen“.

Den Hauptgrund für diese Annahme sehen die Autoren in dem Umstand, dass die Mehrzahl der Eosinophilen im Knochenmark mononucleär sind, während die des normalen Blutes eine polymorphe Kernfigur besitzen. Müller und Rieder hätten sich selbst den auf der Hand liegenden Einwand machen müssen, dass ja die Kernverhältnisse bei den neutrophilen Zellen genau ebenso liegen wie bei den eosinophilen; es wäre ihnen dann das Gezwungene ihrer Theorie, nach welcher das wichtigste, blutbereitende Organ gewissermassen nicht die Wiege, sondern das Grab der Blutzellen darstellt, offenbar geworden. Die einfachste, nächstliegende und auf histologische Beobachtung zu gründende Erklärung ist doch die, dass sich im Knochenmark die mononucleären eosinophilen fortwährend zu polynucleären heranbilden, dass aber nur die letzteren vermöge ihrer Auswanderungsfähigkeit in das Blut gelangen. Da diese Anschauung seit Ehrlich's Vortrag „Über schwere anaemische Zustände“ von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren anerkannt worden ist, glauben wir uns mit den obigen Einwänden gegen die Müller-Rieder'sche Theorie begnügen zu können, wenn dieselbe auch noch in neuester Zeit Anhänger (z. B. Lenhartz) gefunden hat. Uebrigens nimmt auch H. F. Müller selbst in seinem Aufsätze über das Asthma bronchiale

(1893) einen Standpunkt ein, der von seinem früheren abweicht und sich demjenigen Ehrlich's nähert.

Für die Betrachtung, in welcher Weise die polynucleäre Eosinophilie entsteht, geht man am besten von einem Experiment aus, welches wir E. Neusser zu verdanken haben. Neusser fand bei einem Pemphigus-kranken, dessen Blut eine erhebliche Vermehrung der Eosinophilen zeigte, dass der Inhalt der Pemphigusblasen fast ausschliesslich aus eosinophilen Zellen bestand. Neusser erzeugte nun durch ein Vesicans eine nicht spezifische entzündliche Blasenbildung der Haut und fand, dass die zelligen Elemente in derselben ausschliesslich die bei allen banalen Entzündungen beteiligten polynucleären neutrophilen Eiterzellen waren.

Ganz analoge, im Krankheitsverlauf spontan sich herausbildende Verhältnisse haben Leredde und Perrin bei der sogenannten Dühring-schen Krankheit nachgewiesen. Die bei dieser Dermatose auftretenden Bläschen enthielten, so lange ihr Inhalt klar war, lediglich polynucleäre, eosinophile Zellen. In einem späteren Stadium drangen, wie es gewöhnlich der Fall ist, Bakterien in die Bläschen ein, und bald sah man dieselben nur noch von Zellen mit neutrophiler Granulation erfüllt.

Das Neusser'sche Experiment und die Leredde-Perrin'sche Beobachtung lassen sich nach den modernen Anschauungen über das Wesen der Eiterung nur so erklären, dass die eosinophilen und die neutrophilen Zellen, wie wir schon mehrfach betont haben, von verschiedener chemotactischer Reizbarkeit sind. Demgemäss wandern die eosinophilen Zellen nur an die Orte, welche einen für sie spezifischen Reizstoff besitzen. Von diesem Standpunkte aus lassen sich alle bisher bekannt gewordenen Experimente und klinischen Beobachtungen von Eosinophilie ohne Zwang erklären. So ist z. B. der Neusser'sche Versuch in folgender Weise zu analysieren: In den Blasen des Pemphigus ist ein Stoff vorhanden, der die Eosinophilen chemotactisch heranlockt; daher wandern die normalerweise im Blut vorhandenen Zellen hierhin aus und erzeugen das Bild einer eosinophilen Eiterung. Tritt die Krankheit von vornherein nur in geringer Ausdehnung auf, so ist das Wesentliche des Vorganges mit diesen localisierten Erscheinungen abgeschlossen. Ein ganz anderes Bild aber entwickelt sich, wenn die Erkrankung grosse Bezirke ergriffen hat; unter diesen Umständen geraten durch Resorption und Diffusion grosse Mengen des spezifischen, wirksamen Agens in die Blutbahn selbst und üben von hier aus starke chemotactische Wirkungen auf die physiologische Ablagerungsstätte der Eosinophilen, das Knochenmark, aus, die zu einer mehr weniger hochgradigen Vermehrung der Eosinophilen im Blut selbst führen. Das Knochenmark wird nun weiterhin, nach allgemeinen biologischen Grundsätzen, durch den vermehrten

Ausfall zu erhöhter Neubildung angeregt und bleibt dadurch befähigt, auch bei langer Krankheitsdauer die Eosinophilie zu unterhalten.

Eine ganz entsprechende Erklärung finden auf diese Weise auch andere klinische Erfahrungen. Wenn Gollasch gefunden hat, dass das Sputum der Asthmatiker neben den Charcot-Leyden'schen Krystallen fast ausschliesslich eosinophile Zellen enthält, so muss man annehmen, dass im Innern des Bronchialbaumes Anlockungsmittel für die eosinophilen Zellen existieren. Dafür spricht auch der enge Zusammenhang, welcher nach vielfachen Erfahrungen zwischen der Schwere der Erkrankung und der Eosinophilie besteht. So berichtet v. Noorden, dass in der unmittelbaren zeitigen Nähe eines Anfalles die eosinophilen Zellen reichhaltiger sind als in Zeiten, welche von einem Anfall fern abliegen. Besonders gross waren ihre Anhäufungen, nachdem Schlag auf Schlag mehrere Tage hintereinander Anfälle stattgefunden hatten. Dass hier die Vermehrung der eosinophilen Zellen in gerader Abhängigkeit von dem Anfälle steht und nicht etwa der Ausdruck einer dauernden Constitutionsanomalie ist, beweist ein Fall, bei welchem v. Noorden während des Anfalls 25% Eosinophile fand und wenige Tage darauf in zwölf Deckglaspräparaten nur ein einziges Exemplar, also sogar eine Verminderung dieser Zellgruppe nachwies.

Ganz ähnlich sind die Erfahrungen, die von Canon bei Hautkrankheiten gemacht worden sind, indem er zeigte, dass weniger die Intensität der Erkrankung, als ihre locale Ausdehnung für den Grad der eosinophilen Leucocytose massgebend ist, also derjenige Factor, der für die Mengen, welche von dem specifischen Agens in das Blut übertreten, direct bestimmend ist. —

Zu der Müller-Rieder'schen und der chemotactischen Theorie der eosinophilen Leucocytose ist neuerdings eine dritte getreten, welche man kurz als die Hypothese der localen Entstehung der eosinophilen Zellen bezeichnen kann. Besonders in Bezug auf das Asthma ist von A. Schmidt die Frage aufgeworfen worden, „ob nicht bei der massenhaften Production der eosinophilen Zellen beim Asthma eine locale Bildung in den Luftwegen wahrscheinlicher sei als die Abstammung aus dem Blut. In der That kann man sich die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute der Asthmatiker recht wohl auch als secundäre vorstellen“. Diese auch von anderen Autoren vertretene Anschauung stützt sich insbesondere auf folgende Thatsachen und Erwägungen:

1. Dass man bei verschiedenen Erkrankungen der Nase, insbesondere bei Schleimpolypen und Hyperplasien der Schleimhaut (Leyden, Benno Lewy u. a.) massenhaft eosinophile Zellen im Gewebe angehäuft findet, während sie im Blute anscheinend nicht vermehrt sind. Dieser Einwand ist vom chemotactischen Standpunkt aus leicht zu widerlegen. Denn,

wenn an den genannten Orten Substanzen vorhanden sind, welche chemotactisch auf die eosinophilen Leucocyten wirken, so muss im Laufe der Zeit eine erhebliche Anhäufung stattfinden, ohne dass ihre Normalzahl im Blute eine Erhöhung erfährt. Mit demselben Recht könnte man z. B. aus dem Neumann'schen Versuch bei lymphatischer Leukaemie, bei dem die künstlich hervorgerufene Eiterung nur aus polynucleären neutrophilen Zellen bestand, obwohl letztere im Blut nur in minimalem Percentsatz vorhanden waren, folgern, dass die polynucleären Zellen im Gewebe entstanden seien, weil ja auch hier die gleiche Incongruenz zwischen Blut und Örtlichkeit besteht.

2. Die umgekehrte Beweisführung hat Adolf Schmidt eingeschlagen, indem er nachwies, dass im Sputum von Patienten mit myelogener Leukaemie, deren Blut sehr zahlreiche Eosinophile enthielt, nicht mehr eosinophile Zellen vorhanden waren, als auch sonst im Bronchialsecret gefunden werden, obgleich das Blut ausserordentlich reich an eosinophilen Zellen war. Aber auch diese Beobachtung ist nach unserem Dafürhalten keine Stütze für die Hypothese der localen Entstehung, sondern im Gegenteil ein scharfer Hinweis darauf, dass nicht die grössere oder geringere Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut darüber entscheidet, ob sie auswandern, sondern nur die Anwesenheit specifisch wirksamer, chemischer Reizmittel. Denn nach unseren Beobachtungen über die Leucocytose bei Infectiouskrankheiten und über die Morphologie des gewöhnlichen Eiters wissen wir, dass die bacteriellen Reizstoffe eher im negativen als im positiven Sinne auf die eosinophilen Zellen wirken, und es entspricht nur den allgemeinen Erfahrungen, wenn gewöhnliches Sputum trotz einer hochgradigen Eosinophilie des Blutes nicht reich an eosinophilen Zellen ist. Diese Erscheinung ist ja auch völlig gleichsinnig dem Neusser'schen Pemphigusversuch, bei dem die specifischen Krankheitsherde eine Eosinophilie, künstlich erzeugte Eiterungen dagegen nur neutrophile Zellen zeigten. Schliesslich können wir noch einen analogen Versuch von Schmidt selbst für unsere Ansicht verwerten, der bei einem Asthmatiker viel eosinophile Zellen im Sputum, dagegen nur neutrophile Zellen im künstlich hervorgerufenen Hauteiter fand.

So sehen wir denn, dass die Hauptgründe, die von den Vertretern der Theorie der localen Entstehung ins Feld geführt werden, den nächstliegenden Einwänden, die vom chemotactischen Standpunkt zu erheben sind, nicht stichhalten. Auch ein histologischer oder experimenteller Beweis für diese Theorie ist trotz zahlreicher diesbezüglicher Forschungen bisher nicht erbracht worden. Jedoch dürfte es nicht unzweckmässig sein, die vorhandenen Möglichkeiten einer localen Entstehung der eosinophilen Zellen zu beleuchten. Erstens könnten die eosinophilen Zellen aus

einer progressiven Metamorphose der normalen Bindegewebszellen hervorgegangen sein. Dass solche Dinge möglich sind, beweist ja die locale Entstehung der Mastzellen. Für diese hat Ehrlich und seine Schule immer angenommen, dass sie durch eine Umbildung präformierter Bindegewebszellen entstehen können*); dass aber solches auch für die eosinophilen Zellen Gültigkeit hat, ist bisher von keiner Seite bewiesen worden. Zweitens wäre es denkbar, dass vereinzelt, im Gewebe präformierte, eosinophile Zellen sich schnell vermehrten und so die localen Anhäufungen hervorbrächten. Für diesen Vorgang könnten nur zahlreiche Mitosen als ausreichender Beweis angesehen werden. Bisher sind aber Kernteilungsfiguren nicht gefunden worden; insbesondere hat sie A. Schmidt, der vom Standpunkt seiner Theorie aus seine Untersuchungen speciell hierauf richtete, gänzlich vermisst.

Als dritte Möglichkeit der localen Bildung eosinophiler Zellen wäre ihre directe Abkunft von neutrophilen Zellen denkbar, die von vielen als eine Art Reifung aufgefasst wird. Jedoch muss auch diese Annahme als hinfällig bezeichnet werden, weil das für ihre Begründung notwendige Desiderat, nämlich der Nachweis entsprechender Übergangsstufen, bisher nicht erfüllt ist.

Wir kommen daher schon auf dem Wege der Induction zu dem Schluss, dass von einer localen Entstehung der eosinophilen Zellen wohl kaum die Rede sein kann. Wir werden hierin noch mehr bestärkt, wenn wir das Verhalten der Mastzellen zum Vergleich heranziehen, die ja mit den eosinophilen viele Verwandtschaft besitzen und im wesentlichen sich nur durch die Art der Granulation unterscheiden. Auch die Mastzellen bilden wie die eosinophilen einen normalen Bestandtheil des Knochenmarks und kommen ebenfalls regelmässig, wenn auch in sehr geringer Menge — nach Canon betragen sie 0.28% der Leucocyten — im normalen Blut vor. Von den Mastzellen wissen wir, dass sie sich local da massenhaft bilden, wo eine Ueberernährung des Bindegewebes stattfindet, z. B. bei chronischen Hautkrankheiten, Elephantiasis, brauner Induration der Lunge. Wir sehen also für die Mastzellen die Bedingungen, welche die Vertreter der Theorie von der localen Entstehung der eosinophilen Zellen nur supponieren, thatsächlich verwirklicht. Man müsste demnach erwarten, dass eine Vermehrung der Mastzellen im Blute bei den oben geschilderten Zuständen oder in gewissen Entzündungsproducten gar kein seltenes Vorkommnis ist. Von diesem Gesichtspunkt aus hat Ehrlich schon vor

*) Diese Auffassung hat neuerdings wieder eine schlagende Bestätigung durch die interessanten Versuche Bäumer's erhalten, der an sich selbst durch länger dauernde Reizung mit *Urtica urens* in vier Tagen eine erhebliche Vermehrung der Mastzellen an den gereizten Hautstellen erzielte.

20 Jahren das Sputum bei Emphysem und brauner Induration der Lunge einer genauen Untersuchung auf Mastzellen unterzogen, jedoch völlig negative Resultate erhalten. Auch die speciellen Blutuntersuchungen von Canon sind so gut wie negativ ausgefallen. Canon hat die Mastzellen bei 22 Gesunden 9 mal gänzlich vermisst, bei den andern fand er sie im Durchschnitt von 0.47%, die höchste gefundene Procentzahl war 0.89%. Eine leichte Vermehrung schien nur in einigen Fällen von Hautkrankheiten angedeutet, indem sich hier ein Durchschnitt von 0.58% ergab, also eine Zahl, die auch bei ganz Gesunden häufig zu finden ist. Eine Mastzellenleucocytose, welche den eosinophilen oder neutrophilen Formen der Leucocytose an die Seite zu setzen wäre, ist weder in Canon's noch anderen Beobachtungsreihen constatiert worden. Dagegen erfahren die Mastzellen bei der myelogenen Leukaemie eine erhebliche Vermehrung, welche in manchen Fällen die der eosinophilen erreicht oder sogar übertrifft. Wir werden nicht fehlgehen, wenn wir auf Grund dieser Ergebnisse die Mastzellen des Blutes ausschliesslich vom Knochenmark ableiten und ihre Herkunft nicht im Bindegewebe vermuthen, selbst wenn sie hier excessiv vermehrt sind*).

Wir glauben in den vorangehenden Ausführungen gezeigt zu haben, dass die Beweismittel, die bisher für eine locale Entstehung der eosinophilen Zellen geltend gemacht worden sind, den erhobenen Einwürfen nicht stichhalten. Nunmehr liegt uns die Aufgabe ob, den positiven Beweis zu erbringen, dass die Anhäufungen eosinophiler Zellen in den Organen und Secreten durch Überwanderung vom Blut aus erklärt werden müssen.

Die Entscheidung dieser Frage bietet insofern grosse Schwierigkeiten, als wir an vielen Orten schon normalerweise eosinophile Zellen finden, wir hier also nicht einen Vorgang verfolgen können, sondern fertigen Zuständen gegenüberstehen. Wir werden eher im Stande sein, uns Aufklärung zu verschaffen, wenn wir an Organen, die sonst frei von eosinophilen Zellen sind, das Auftreten derselben beobachten können. Bisher liegt eine einzige hierher gehörige Beobachtung vor, die erst vor Kurzem Dr. Michaelis im Hertwig'schen Institut gemacht hat. Michaelis

*) Wenn wir einer ausgesprochenen basophilen Leucocytose bisher nicht begegnet sind, so erklärt sich dies so, dass die Stoffe, welche die Mastzellen in spezifischer Weise chemotactisch anlocken, äusserst selten im Körper gebildet werden, noch viel seltener als die entsprechenden Reizstoffe der Eosinophilen. In Krankheitszuständen, in denen für die Mastzellen spezifische Reizsubstanzen vorhanden wären, könnte es gelingen, auch eine Mastzelleneiterung oder Mastzellenleucocytose zu finden. Das höchste Interesse erweckt in dieser Beziehung eine Beobachtung von Albert Neisser, der (nach einer privaten Mitteilung) unter den ungezählten Fällen seiner Beobachtung einem Fall von Gonorrhoe begegnet ist, in welchem das eitrige Secret ausschliesslich aus Mastzellen bestand.

constatierte die interessante Thatsache, dass dann, wenn bei säugenden Meerschweinchen die Lactation unterbrochen wird, im Laufe der nächsten Tage zahlreiche eosinophile Zellen in der Milchdrüse, nicht aber im Lumen der Milchcanälchen sich ansammeln. Die eosinophilen Zellen sind dabei ausschliesslich polynucleär und denen des Blutes genau entsprechend, mithin als eingewandert zu betrachten. Wir können uns diesen Befund nach modernen Anschauungen so deuten, dass auch die Milchdrüse unter gewissen Bedingungen zu einer „Secretio interna“ fähig ist, durch welche Stoffe erzeugt werden, die specifisch chemotactisch für die eosinophilen sind, und welche eine abnorme Steigerung erfährt, wenn die „Secretio externa“, d. i. die Production der Milch, gestört wird. So erklärt sich auch der Umstand, dass in Michaelis' Versuch in das eigentliche Secret der Drüse keine eosinophilen Zellen übergehen*).

Auch in pathologischen Organen sind ganz entsprechende Beobachtungen gemacht worden, die zuerst in der ausgezeichneten und grundlegenden Arbeit von Goldmann zur Kenntnis gekommen sind. Goldmann fand beim malignen Lymphom eine erhebliche Ansammlung eosinophiler Zellen innerhalb der Geschwulst und wies anatomisch nach, dass dieselben durch eine Emigration der Zellen aus dem Gefässsystem entstanden sei. Goldmann schloss daraus, dass die eosinophilen Zellen auf den Reiz gewisser chemotactisch wirkender Producte in die betreffenden Gewebe übertreten. Dass sie hier nicht etwa als die Producte einer gewöhnlichen Entzündung anzusehen seien, ist ebenfalls von Goldmann und später von Kanter dadurch nachgewiesen worden, dass sie bei einer grossen Zahl anderer Erkrankungen der Lymphdrüsen, besonders der tuberculösen, völlig vermissten. In ähnlicher Weise haben auch Leredde und Perrin in ihren oben erwähnten Untersuchungen über die Dühringsche Krankheit gezeigt, dass hier die eosinophilen Zellen, welche, abgesehen vom Bläscheninhalt, auch im cutanen Gewebe sehr zahlreich vorkommen, auf eine Auswanderung aus der Blutbahn zurückzuführen sind.

So geht aus einer Reihe verschiedener Thatsachen mit aller Schärfe hervor, dass die im Gewebe auffindbaren eosinophilen Zellen nicht hier ihre Bildungsstätte haben, sondern aus der Blutbahn eingewandert sind. Dass dieses Bild sich nicht in allen Fällen so rein erhält, ist natürlich ein häufiges Vorkommnis; denn, wie man auch bei den gewöhnlichen neutrophilen polynucleären Leucocyten beobachtet, so können die eingewan-

*) Ganz analoge, die Mastzellen betreffende Beobachtungen veröffentlichte jüngst Unger über die menschliche Brustdrüse. Er sah hier unter dem Einfluss einer Stagnation der Milch eine reichliche Invasion typischer Mastzellen in das Drüsengewebe.

derthen eosinophilen polynucleären gleichfalls zu mononucleären Zellen sich umbilden, ja vielleicht sesshaft werden und dem Charakter fixer Bindegewebszellen sich nähern. Solche Bilder können leicht zu der Anschauung verleiten, dass hier der umgekehrte Modus der Kernumbildung stattgefunden habe, d. h. eine progressive Entwicklung eosinophiler polynucleärer Zellen aus mononucleären vorliege.

Die einzig zulässige Erklärung für all die vorhergehenden angeführten Thatsachen glauben wir daher in Uebereinstimmung mit Goldmann, Jadassohn, H. F. Müller darin sehen zu müssen, dass die eosinophilen Zellen specifischen chemotactischen Reizen folgen. Durch diese Hypothese verstehen wir leicht die eosinophile Leucocytose, das Vorkommen der eosinophilen Zellen in Exsudaten und Secreten und die localisierte Ansammlung dieser Zellart.

Welcher Art diese chemotactisch wirksamen Stoffe sind, darüber kann man bisher nur Vermuthungen hegen. Von den klinischen Erscheinungen, welche zur Aufklärung über diese Dinge beitragen können, heben wir hier vor allem noch einmal hervor, dass die gewöhnlichen Stoffwechselproducte der Bacterien die eosinophilen Zellen abstossen.

Das gegensätzliche Verhalten von eosinophilen und neutrophilen Zellen beleuchtet in ausgezeichneter Weise ein Fall, dessen Kenntniss wir der gütigen Mittheilung des Herrn Prof. Leichtenstern verdanken:

„Bei einem schwer anaemischen, fast sterbenden Ankylostomiker fanden sich 1897: 72% eosinophile Zellen im Blut. Der Patient acquirierte noch eine croupöse Pneumonie, und während der hochfebrilen Periode dieser Krankheit sank die Zahl der Eosinophilen auf 6—7%, um nach Ablauf der Pneumonie alsbald wieder auf 54% anzusteigen. Nach Abtreibung der Würmer fiel die Zahl sofort auf 11%. Im Jahre 1898 beherbergte der Patient nur noch sehr wenige Ankylostomen; Charcot'sche Krystalle waren in den Faeces nicht mehr vorhanden; die Zahl der Eosinophilen betrug 8%.“

Die Frage, welche Zellen bei ihrem Zerfall chemotactisch wirksame Stoffe bilden, ist äusserst wichtig, an der Hand des vorliegenden Materials jedoch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die gewöhnlichen Eiterzellen oder die Lymphocyten scheinen bei ihrem Zerfall keine derartigen Substanzen zu erzeugen; dagegen spricht manches dafür, dass die Zerfallsproducte von Epithelzellen und epitheloiden Zellen chemotactisch zu wirken pflegen. So erklären wir uns das häufige Vorkommen der Eosinophilie bei allen möglichen Hautkrankheiten; ferner die Erscheinung, dass bei allen atrophischen Zuständen der Magen-, Darm- und Bronchialschleimhaut locale Ansammlungen eosinophiler Zellen stattfinden; weiterhin die Vermehrung dieser Zellart in der Nähe von Carcinomen. Eine weitere Stütze für diese Anschauung sehen wir in dem Umstande, dass bei Bronchitiden und Asthma die eosinophilen Zellen um so zahlreicher vorkommen, je weniger der eiterige Anteil im Secret ausgebildet ist. Hier ist ferner eine Beobachtung

von Jadassohn erwähnenswert, welcher nach Injection von Tuberculin zahlreiche eosinophile Zellen in lupösen Herden sah. Es müssen also in diesen Herden bei dem durch das Tuberculin bewirkten Zerfall der epitheloiden Zellen Substanzen entstehen, welche eosinophil-chemotactisch wirken. Von hier aus gerathen die specifischen Substanzen durch Resorption in das Blut und verleihen ihm ebenfalls die für die eosinophilen chemotactische Kraft. In anderen Fällen, wie z. B. bei Nasenpolypen, wird man auch daran denken müssen, dass das Mucin oder mucinähnliche Körper chemotactisch wirksam sind. Für die meisten Formen der Eosinophilie scheint demnach in der That die directe Ursache in einem Gewebszerfall und seinen Producten zu liegen.

Andererseits ist es nicht zu bezweifeln, dass auch dem Organismus fremdartige Substanzen, die im Körper kreisen, positiv chemotactisch auf die eosinophilen Zellen wirken können*). Besonders erwähnenswert sind hier die oben citierten Erfahrungen über hochgradige Eosinophilie bei den verschiedenen Formen der Helminthiasis. Während man früher die Wirkung der Helminthen als rein locale auffasste, mehren sich immer mehr die Anzeichen, dass sie auch durch Production giftiger Stoffe wirken. So hat Linstow darauf hingewiesen, dass die allgemeinen typhösen Erscheinungen, ferner die fettige Degeneration von Leber und Niere, also von Organen, in die die Trichine gar nicht gelangt, die Annahme eines Giftstoffes notwendig macht. Ebenso finden wir bei mehreren Ankylostomumarten deutliche Anzeichen von der Production eines Giftes. Aus Husemann's Artikel über „tierische Gifte“ (Eulenburg's Realencyklopädie 1897) entnehmen wir, dass ähnlich dem Ankylostomum duodenale, welches beim Menschen die bekannte schwere Anaemie hervorruft, das Ankylostomum trigonocephalum beim Hunde und das Ankylostomum perniciosum beim Tiger analoge Allgemeinwirkungen ausübt.

Auch dem *Bothriocephalus latus* wird jetzt allgemein die Production eines bestimmten Giftes zugeschrieben; und selbst die gewöhnlichen Bandwürmer scheinen gar nicht so selten Schädigungen des Körpers hervorzurufen, die auf die Erzeugung eines Giftstoffes zu beziehen sind (Peiper).

Aus diesen Beobachtungen geht so viel hervor, dass die Bandwürmer nicht nur selbst resorbieren, sondern auch Substanzen abgeben können, die vom Darm des Wirtes resorbiert werden und Fernwirkungen auslösen können. Ein Ausdruck dieser Fernwirkungen ist, wie Leichtenstein hervorhebt, die Eosinophilie des Blutes. Dass diese die eosinophilen

*) An dieser Stelle verdient auch eine sehr interessante Beobachtung Goldmann's Erwähnung. Goldmann fand in Präparaten vom Pancreas des *Proteus sanguineus*, welches Parasiten beherbergte, dass die eosinophilen Zellen in der Umgebung des eingekapselten Parasiten stark vermehrt waren, während man in der weiteren Umgebung vergeblich nach ihnen suchte.

Zellen anlockende Substanz mit der anaemisierenden identisch ist, glauben wir auf Grund des vorliegenden Materials nicht annehmen zu dürfen; manche Beobachtungen, z. B. das Fehlen der Eosinophilie bei *Bothriocephalus*-Anaemie (Schauman), machen es wahrscheinlich, dass es sich hierbei um zwei verschiedene Functionen handelt. Auf jeden Fall ist aber der die Eosinophilie erzeugende Stoff weit verbreiteter als der den anaemischen Zustand verschuldende.

β) Die Leukaemie

(„gemischte Leucocytose“).

Trotz des riesigen Umfanges, den seit den letzten Jahrzehnten die haematologischen Forschungen angenommen haben, von denen ein sehr erheblicher Teil mit dem Problem der Leukaemie sich beschäftigt, weist die Literatur, selbst über wichtige Grundbegriffe, vielfach Unklarheiten und Missverständnisse auf. Dies betrifft vor allem die bedeutsame Frage der Unterscheidung der verschiedenen Formen der Leukaemie.

Wenn man vom rein klinischen Standpunkt aus gewöhnlich eine lymphatische, eine lienale, eine lienomedulläre, beziehungsweise eine rein medulläre (myelogene) Form der Leukaemie unterscheidet, so sind hierfür rein äusserliche und grobe Merkmale massgebend, welchen die Haematologie nicht folgen kann.

Von Neumann ist zuerst für die lymphatische Leukaemie nachgewiesen worden, dass die lymphoide Wucherung sich nicht auf die Lymphdrüsen beschränkt, sondern auch in Milz und Knochenmark platzgreifen kann. Solche Wucherungsvorgänge können nun z. B. eine ganz erhebliche Vergrösserung der Milz bedingen, ohne dass jedoch der spezifische Charakter des leukaemischen Processes oder der Blutbefund eine Änderung erfährt; wir haben es also trotz des Milztumors mit einer rein lymphatischen Leukaemie zu thun. In der gewöhnlichen klinischen Ausdrucksweise wird ein solcher Fall aber als lymphatisch-lienale Leukaemie bezeichnet. Am besten erhellt die Unzuverlässigkeit und Unrichtigkeit einer solchen Benennung aus einer anderen Form der leukaemischen Metastase. Auch die Leber kann bei lymphatischer Leukaemie durch Lymphombildung zu einem grossen Tumor anwachsen, und folgerichtig müsste man in einem solchen Fall von einer „lymphatisch-hepatischen Form“ der Leukaemie sprechen. Dabei ist die letztere Bezeichnung noch nicht einmal so irreführend wie die einer lymphatisch-lienalen; denn aus jener wird niemand folgern, dass etwa Leberzellen in das Blut mit übertreten, während die zweite geradezu die Vorstellung aufdrängt, als ob spezifische Milzzellen an der Blutveränderung sich beteiligen.

Auch die Annahme einer rein lienalen Form der Leukaemie ist durch die haematologischen Untersuchungen als durchaus nicht gerechtfertigt zu bezeichnen. Nach dem, was wir über die physiologische Beteiligung der Milz an der Blutbildung gesagt haben, erscheint schon a priori die Wahrscheinlichkeit einer ausschliesslich auf Erkrankung der Milz zu beziehenden specifischen Blutveränderung fast ausgeschlossen, und die Erfahrungen der Pathologie bestätigen diese Anschauung durchaus. Wenigstens ist es Ehrlich bei einer ausserordentlich grossen Zahl von Fällen kein einziges Mal gelungen, den klinischen Befund einer scheinbar rein lienalen Form durch die Controle des Blutes zu bestätigen*).

Ganz entsprechend liegen die Verhältnisse bei der myelogenen Leukaemie insofern, als hier in Milz, beziehungsweise Lymphdrüsen nach Art von Metastasen Herde von Myeloidgewebe sich einnisten. Da die Wucherung des Myeloidgewebes und nicht die begleitende Schwellung der Milz oder der Lymphdrüsen das Specifische des Processes ist, so muss man die Benennung „lienomedulläre oder medullär-lymphatische“ Leukaemie ebenfalls als unlogische und irreführende bezeichnen.

Wir unterscheiden demnach von haematologischen Standpunkt nur zwei Formen der Leukaemie:

1. Leukaemische Prozesse unter Wucherung lymphoiden Gewebes:

„**lymphatische Leukaemie**“,

2. Leukaemische Prozesse unter Wucherung myeloiden Gewebes:

„**myelogene Leukaemie**“.

Den begleitenden klinischen Erscheinungen wird man durch einfache, nicht Missverständnisse herbeiführende Zusätze gerecht, z. B.: „lymphatische Leukaemie mit Milzschwellung oder mit Leberschwellung“, „myelogene Leukaemie mit Lymphdrüsenanschwellung“ u. a. m.

Nach unseren bisherigen, allerdings noch wenig reichhaltigen Kenntnissen darf man annehmen, dass die lymphatische und die myelogene Leukaemie eine ganz verschiedene Ätiologie haben, insbesondere dürften hierfür die erst in letzter Zeit erhobenen Befunde Löwit's ausschlaggebend sein, der bei der myelogenen Leukaemie innerhalb der weissen

*) Als ein charakteristisches Beispiel sei hier ein Fall erwähnt, der vor einiger Zeit von Ehrlich beobachtet wurde. Eine Frau erlitt durch einen Sturz aus der Dachluke ein Trauma in der Milzgegend, das allmählich zu erheblicher Milzvergrösserung führte. Da klinisch keine anderen Krankheitssymptome auftraten, schlug der behandelnde Chirurg, in der Annahme einer rein lienalen Leukaemie, die Splenectomie vor. Die Untersuchung des Blutes ergab jedoch einen völlig der myelogenen Leukaemie entsprechenden Blutbefund und verhütete so den Eingriff.

Blutkörperchen plasmodienähnliche Gebilde nachgewiesen, bei lymphatischer Leukaemie sie jedoch vermisst hat.

Die Notwendigkeit einer Abzweigung der lymphatischen Leukaemie von der myelogenen ergibt sich fernerhin aus der durchgreifenden Verschiedenheit ihres allgemeinen klinischen Bildes.

Die **lymphatische Leukaemie** zerfällt klinisch in zwei leicht von einander unterscheidbare Formen. Erstens die acute lymphatische Leukaemie, die durch den raschen Verlauf, durch einen geringen Milztumor, die Neigung zu Petechien und zu allgemeiner haemorrhagischer Diathese gekennzeichnet ist. Durch ihren foudroyanten Verlauf hat die Erkrankung allen Beobachtern den Eindruck einer acuten Infectiouskrankheit gemacht.

Die zweite Form der lymphatischen Leukaemie zeichnet sich von der vorangehenden durch ihren chronischen, häufig sehr protrahierten Verlauf aus. Die Milz zeigt in der Regel durch sehr erhebliche Anschwellung ihre Beteiligung an der Krankheit an. Ob aber die chronische lymphatische Leukaemie eine einheitliche Krankheitsform bedeutet oder ätiologisch in Unterabteilungen getrennt werden muss, darüber liegen hinreichende Untersuchungen bisher nicht vor. Haematologisch sind alle lymphatischen Leukaemien durch ein hochgradiges Überwiegen der Lymphzellen, und zwar besonders der grösseren Zellform, gekennzeichnet. Es muss hier ausdrücklich betont werden, dass der Reichthum des Blutes an grossen Lymphzellen durchaus nicht etwa für die acute Art der lymphatischen Leukaemie charakteristisch ist, denn auch chronische, sehr langsam verlaufende Fälle bieten denselben Befund. So haben z. B. in einem derartigen in der Gerhardt'schen Klinik beobachteten Fall sämtliche Untersucher (Grawitz, v. Noorden, Ehrlich) die grossen Zellen während des ganzen Verlaufes gesehen. — Entsprechend unseren an anderer Stelle (siehe S. 70) gemachten Ausführungen nehmen wir für die Art der Entstehung der lymphatischen Leukaemie an, dass die Vermehrung der Lymphzellen durch eine passive Einschwemmung in das Blut und nicht durch eine active, chemischen Reizen folgende Emigration bedingt ist.

Ein nach jeder Richtung abweichendes Bild bietet die **myelogene Leukaemie**. In früheren Jahren hat die Unterscheidung der myelogenen Leukaemie und der einfachen Leucocytose grosse Schwierigkeiten bereitet; man sah sogar in diesen beiden Erscheinungen nur graduelle Verschiedenheiten desselben pathologischen Vorganges und nahm an, dass, wenn das Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen eine bestimmte Zahlengrenze (1 : 50) überschritt, die Leucocytose aufhöre und die Leukaemie beginne. Erst mit Hülfe der farbenanalytischen Methoden

gelang es, den fundamentalen Unterschied beider Zustände aufzudecken. Die Leucocytose ist nunmehr lediglich als eine Vermehrung der normalen polynucleären neutrophilen Leucocyten erkannt, während die myelogene Leukaemie Elemente im Blut führt, welche ihm normalerweise fremd sind. Diese eingeschobenen Zellformen sind so charakteristisch, dass sie die Diagnose einer Leukaemie auch in den sehr seltenen Fällen ermöglichen, in denen die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen nicht erheblich vermehrt ist. Das beste uns bekannte Beispiel hierfür bietet ein ausgesprochener Fall myelogener Leukaemie, den Professor v. Noorden beobachtet hat, bei welchem das Verhältnis der weissen zu den roten nur 1:200 betrug.

Wenn bezüglich des von Ehrlich scharf charakterisierten Blutbildes der myelogenen Leukaemie immer noch Missverständnisse und Unklarheiten in der Literatur angetroffen werden, so müssen wir die Ursache hiervon in einigen verhängnisvollen Beobachtungsfehlern sehen. So ist es z. B. vorgekommen, dass ungeübte Beobachter Fälle von lymphatischer Leukaemie als myelogene angesehen und bearbeitet haben. Die auf diese Weise gefundenen scheinbaren Abweichungen werden als besonders merkwürdig von einem Buch in das andere übernommen. Ferner wurden vielfach durch mangelhafte Beherrschung der Färbetechnik die charakteristischen und für die Diagnose entscheidenden Elemente (z. B. die neutrophilen Myelocyten) verkannt. Eine weitere ergiebige Quelle von Missverständnissen liegt darin, dass das typische leukaemische Blutbild unter dem Einflusse complicierender Erkrankungen sich wesentlich verändern kann; so ist namentlich das Einbrechen gewöhnlicher Leucocytosen, welche durch Secundärinfektionen herbeigeführt werden, im stande, den specifischen Charakter des Blutbildes mehr oder weniger zu verwischen. Solche Zustände müssen natürlich für sich gesondert betrachtet werden und dürfen nicht dazu dienen, die allgemeine Charakteristik des Krankheitsbildes umzustossen. Es wird doch auch niemand den diagnostischen Wert der Glycosurie für den Diabetes deshalb leugnen wollen, weil z. B. bei Inanitionszuständen der Zucker eines Diabetikers vollkommen verschwinden kann, obwohl die Zuckerkrankheit selbst fortbesteht; ebensowenig kann man den symptomatischen Wert des Milztumors beim Typhus abdominalis zu unterschätzen geneigt sein, weil die Milzschwellung gelegentlich, etwa unter dem Einflusse einer Darmblutung, rückgängig werden kann.

Aus diesen Auseinandersetzungen ergibt sich die Notwendigkeit, die Beschreibung des leukaemischen Blutes aus reinen, nicht complicierten Fällen abzuleiten und mit Hülfe bewährter Methoden aufzustellen. Auf diesem Wege gelingt es aber, einen so charakteristischen Befund zu erhalten, dass die Diagnose einer Leukaemie mit absoluter Sicherheit aus dem Blutpräparat allein gestellt werden kann. Es ist nötig, diese hundertfältig gemachte Erfahrung hier mit besonderer Schärfe hervorzuheben,

weil einige neuere Autoren der Blutuntersuchung auch jetzt noch nicht die volle Bedeutung für die Diagnose zuerkennen wollen. So sagt v. Limbeck noch in der neuesten Auflage seiner klinischen Pathologie des Blutes, „dass ein unbedingt gültiger diagnostischer Behelf für die lieno-medulläre Leukaemie in der Blutveränderung nicht gelegen sein dürfte, und dass man die Diagnose auf Leukaemie überhaupt nicht auf den Befund, respective die Deutung einer oder mehrerer Zellen stützen darf. Man wird vielmehr stets nicht nur das Gesamtbild des Falles, sondern auch des Blutbefundes zu berücksichtigen haben“. Gegen diese Ausführungen ist vor allem einzuwenden, dass bisher wohl noch nie ein ernsthafter Haematologe, lediglich „auf den Befund einer oder mehrerer Zellen gestützt“, eine leukaemische Erkrankung diagnostiziert haben wird. Speciell in Ehrlich's und seiner Schüler Arbeiten ist wenigstens stets darauf hingewiesen worden, dass der Charakter eines leukaemischen Blutbefundes erst durch den Zusammentritt einer grösseren Zahl von Einzelsymptomen bestimmt wird, von denen jedes einzelne unentbehrlich zur Diagnose ist, und die in ihrer Gesamtheit absolut beweiskräftig sind. Unter dieser Voraussetzung ist es unbestreitbar, dass die mikroskopische Blutuntersuchung am gefärbten Trockenpräparat allein, ohne Zuhilfenahme irgend welcher anderen klinischen Methode, imstande ist, zu entscheiden, ob bei einem Patienten eine Leukaemie vorhanden ist, und ob dieselbe der lymphatischen oder der myelogenen Form angehört.

Das mikroskopische Bild der myelogenen Leukaemie ist, abgesehen von der fast immer hochgradigen Vermehrung der weissen Blutkörperchen, durch einen bunten, höchst wechselvollen Charakter bestimmt. Dieser kommt durch das Ineinandergreifen mehrerer Anomalien zu Stande, welche darin bestehen:

A. dass ausser den polynucleären Zellen auch ihre Vorstufen, die mononucleären gekörnten Leucocyten, im Blut kreisen;

B. dass bei der Vermehrung der weissen Blutkörperchen alle drei Typen der granulierten Zellen, die neutrophilen, eosinophilen und Mastzellen, beteiligt sind;

C. dass atypische Zellformen auftreten, z. B. Zwergformen verschiedener Arten der weissen Blutkörperchen, ferner mitotische Figuren;

D. dass das Blut stets kernhaltige rote Blutkörperchen, oft in grosser Anzahl, enthält.

1. Wir beginnen mit der Besprechung der mononucleären neutrophilen Zellen, Ehrlich's „Myelocyten“. Dieselben sind in dem Blute der medullären Leukaemie so massenhaft vorhanden, dass sie dem ganzen Bilde einen vorwiegend mononucleären Charakter aufprägen.

Normalerweise kommen die Myelocyten, wie wir schon wiederholt hervor-gehoben haben, nur im Knochenmark, nicht im strömenden Blute vor. Ihre hervorragende Bedeutung für die Diagnose der medullären Leukaemie, bei welcher sie von den besten Untersuchern regelmässig gefunden wurden, wird durch ihr vorübergehendes Auftreten bei einigen anderen Zuständen (siehe S. 51 u. 52) in keiner Weise verkleinert. Wenn sie z. B. nach Türk's Untersuchungen gelegentlich in der kritischen Periode einer Pneumonie als Teilerscheinung einer allgemeinen Leucocytose gefunden werden, so liegt die Gefahr einer Verwechslung mit leukaemischen Blutveränderungen durchaus nicht vor. Davor bewahrt 1. die viel geringere Vermehrung der weissen Zellen überhaupt; 2. die Verminderung der eosinophilen und Mastzellen; 3. der Umstand, dass die Myelocyten des leukaemischen Blutes fast stets erheblich grösser sind; 4. der überwiegend polynucleäre Charakter der Leucocytose, der durch den geringen Procentgehalt der Myelocyten (höchstens 12%) nicht verwischt wird; 5. die unvergleichlich geringere absolute Zahl der Myelocyten. Berechnet man z. B. in einem der ausgeprägtesten Fälle Türk's, bei welchem die Procentzahl der Myelocyten 11.9 betrug, ihre absolute Zahl, so erhält man höchstens 1000 Myelocyten im mm^3 . Das ist eine Zahl, die in gar keinem Vergleich zu den bei Leukaemie vorkommenden steht, da hier, in keineswegs extremen Fällen, 50.000—100.000 Myelocyten im mm^3 und darüber vorhanden sind.

2. Die mononucleären eosinophilen Zellen. Schon vor der Einführung der Färbetechnik hatte Mosler grosse, grobgranulierte Zellen, „Markzellen“, als charakteristisch für myelogene Leukaemie bezeichnet. Dieselben sind zum grössten Teil als identisch mit den mononucleären eosinophilen Zellen anzusehen, auf welche als eine Besonderheit Müller und Rieder aufmerksam gemacht haben, und die sie als die eosinophilen Analoga der vorhergehenden Gruppe treffend bezeichnen. Sie repräsentieren sich als grosse, ziemlich plumpe Elemente mit ovalem, relativ schwach färbbarem Kern. Wenn sie auch unleugbar ein wertvolles Merkmal der leukaemischen Erkrankung sind, so stehen sie an Bedeutung hinter den einkernigen neutrophilen Zellen weit zurück, wie schon aus der numerischen Überlegenheit der letzteren hervorgeht. In der Anwesenheit der „eosinophilen Myelocyten“ einen absoluten Beweis für das Bestehen einer Leukaemie sehen zu wollen, ist nicht zulässig, da sie, in geringer Menge, zuweilen auch bei anderen Erkrankungen, vorkommen.

3. Die absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen. Von Ehrlich ist in seiner ersten Arbeit über Leukaemie angegeben worden, dass die absolute Zahl der polynucleären Eosinophilen bei der myelogenen Leukaemie stets sehr vermehrt sei. Diese Angabe Ehrlich's ist

nicht ohne lebhaften Widerspruch geblieben, so dass v. Limbeck in seinem Lehrbuch sogar von einer „angeblichen“ Vermehrung der eosinophilen Zellen spricht. Namentlich die bekannte Arbeit von Müller und Rieder hat diese Opposition veranlasst und Zweifel an der diagnostischen Bedeutung der eosinophilen Zellen geweckt. Aber diese Autoren basieren ihren Widerspruch auf falschen Voraussetzungen.

Denn Ehrlich hat nicht von einer Steigerung des Procentgehaltes der eosinophilen Zellen, sondern nur von einer Erhöhung ihrer absoluten Zahl gesprochen. Wenn auch bei einem Fall von Leukaemie sich nur normale Procentzahlen der Eosinophilen finden, so bedeutet das dennoch stets eine hochgradige absolute Vermehrung, und Müller und Rieder selbst hätten Ehrlich's Angaben vollauf bestätigt gefunden, wenn sie nur in einigen ihrer Fälle die absoluten Zahlen berechnet hätten. Greifen wir von den sieben Fällen der in Rede stehenden Arbeit diejenigen heraus, bei denen es aus den gegebenen Daten noch nachträglich möglich ist, die absolute Zahl der eosinophilen Zellen zu gewinnen:

Fall 29	3·5%	eos.	14.000	im mm^3
„ 30	3·9%	„	8.000	„ „
„ 31	3·4%	„	11.000	„ „

Es steht also dem von Zappert als hochnormal angegebenen Wert der Eosinophilen von 250 in diesen Fällen eine Durchschnittszahl von 11.000, das ist nahezu das 50fache, gegenüber. So sind die Befunde von Müller und Rieder selbst geeignet, die Angaben Ehrlich's vollauf zu bestätigen.

Naturgemäss steht die absolute Zahl der eosinophilen Zellen in gewisser Abhängigkeit von dem relativen Verhältnis der weissen und roten Blutkörperchen und wird um so grössere Werte erwarten lassen, je mehr die Leucocytenzahl im allgemeinen wächst. Zappert fand z. B. in seinen Fällen folgende Zahlen:

Verhältnis der weissen zu den roten Blutkörperchen	Absolute Zahl der Eosinophilen
1 : 24	3.000—4560
1 : 18	3.300
1 : 15	7.000
1 : 13	8.700
1 : 11	6.000
1 : 7·6	8.300
1 : 7·0	7.600
1 : 7·0	29.000
1 : 5·0	14.000
1 : 3·8	34.000

Abgesehen von dem ungefähren Parallelismus beider Zahlenreihen, lehrt diese Übersicht, dass selbst der Minimalwert — 3000 Eosinophile bei einem Verhältnis der weissen zu den roten von 1 : 24 — noch immer das 15fache des normalen beträgt. Die von Zappert gefundene Maximalzahl von 30.000 ist dabei durchaus noch nicht zu den extremen zu rechnen. Die Fälle von Leukaemie sind vielmehr gar nicht so selten, in denen wir 100.000 Eosinophile im mm^3 und mehr finden.

Wenn man diese Zahlenreihen überschaut, muss man zugeben, dass die absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen bei medullärer Leukaemie keine „angebliche“ (v. Limbeck), sondern im Gegenteil eine höchst reelle und erhebliche ist.

Wenn nun auch bei Complicationen der Leukaemie z. B. in septischen Zuständen die absolute und relative Zahl der eosinophilen Zellen erheblich absinken kann, so bedeutet dies durchaus keine Abweichung von dem Gesetz, dass die eosinophilen Zellen bei der myelogenen Leukaemie vermehrt sind. Man muss hier eben den selbstverständlichen Grundsatz beobachten, dass man nur analoge Zustände einander zum Vergleich gegenüberstellen darf. Das Vergleichsobject zu dem an schwerer Sepsis erkrankten Leukaemiker bietet nicht das Blut des Gesunden und die physiologischen Zahlenverhältnisse, sondern das Blut eines an entsprechend schwerer Sepsis Erkrankten. Wir wissen nun, dass bei Sepsis die Zahl der Eosinophilen ausserordentlich vermindert ist, so dass z. B. Zappert bei fünf derartigen Fällen überhaupt gar keine Eosinophilen im Blute nachweisen konnte. Dem gegenüber steht ein von Müller und Rieder beschriebener Fall von myelogener Leukaemie, der durch einen schweren, zum Tode führenden Eiterungsprocess compliciert wurde. In Folge der durch die septische Infection bedingten, acut einsetzenden neutrophilen Leucocytose sank die Zahl der Eosinophilen rapid von 3·5% auf 0·43% (4 Stunden ante mortem). Die absolute Zahl der eosinophilen Zellen betrug aber in diesem terminalen Stadium immer noch 1400—1500 im mm^3 , war also im Vergleich zur einfachen reinen Sepsis unvergleichlich gesteigert. Die Autoren durften daher nicht, auf solche Fälle gestützt, die diagnostische Bedeutung der eosinophilen Zellen für die Leukaemie bestreiten; sie hätten im Gegenteil in ihnen eine schlagende Bestätigung für die Constanz der absoluten Vermehrung der Eosinophilen im leukaemischen Blut erkennen müssen.

Als Ehrlich den Satz von der diagnostischen Bedeutung der Eosinophilen bei der Leukaemie aufstellte, war die einfache eosinophile Leucocytose (siehe S. 101), die erst später durch die Untersuchung beim Asthma u. a. gefunden wurde, noch nicht bekannt. Aber auch diese vermag die Gültigkeit jenes Gesetzes nicht umzustossen. Denn eine Verwechslung der von Eosinophilie begleiteten Zustände mit Leukaemie ist gänzlich ausge-

geschlossen, da sie, wie aus dem vorhergehenden Abschnitt erhellt, vom klinischen Standpunkte hierzu nicht die geringste Möglichkeit bieten; abgesehen hiervon gewährt auch das Blutbild reiche differentialdiagnostische Momente: 1. Die Gesamtvermehrung der weissen Zellen erreicht hierbei nur sehr selten Grade, die an Leukaemie erinnern können. 2. Die eosinophilen Leucocytosen sind ausschliesslich polynucleär. 3. Mastzellen und neutrophile Myelocyten fehlen fast völlig.

Für die diagnostische Verwertbarkeit der absoluten Vermehrung der eosinophilen Zellen sprechen ferner Fälle, in denen, bei einem sehr an Leukaemie erinnernden Blutbefund, das Fehlen der eosinophilen Zellen differentialdiagnostisch die Diagnose einer Leukaemie ausschliesst. So fanden sich in dem von Epstein beschriebenen Fall von Knochenmarkcarcinose, bei anaemischer Beschaffenheit des Blutes, die ja bei Leukaemie fast stets vorhanden ist, eine erhebliche, an Leukaemie erinnernde Vermehrung der weissen Blutkörperchen, zahlreiche neutrophile Myelocyten und kernhaltige rote Blutkörperchen. Jeder, der wie Müller und Rieder die Zahl der Eosinophilen bei der Diagnose in Betracht zu ziehen nicht für nötig hält, hätte in diesem Fall eine myelogene Leukaemie diagnostizieren müssen. Nach dem Ehrlich'schen Schema war diese aber, der Wirklichkeit entsprechend, durch die vollkommene Abwesenheit der eosinophilen Zellen ausgeschlossen.

Nach all' diesen Beobachtungen wird man daher gut thun, ganz im Sinne Ehrlich's für die Diagnose der Leukaemie eine absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen als ein unentbehrliches Symptom anzusehen.

4. Die absolute Vermehrung der Mastzellen. Die Mastzellen sind bei der myelogenen Leukaemie stets vermehrt. Die Zählung dieser Gebilde im leukaemischen Blut ist sowohl mit Hülfe der Triacid- als der Eosin-Methylenblaufärbung möglich. Durch die erstere dargestellt, erscheinen sie, da ihre Granulation aus dem triaciden Gemisch keinen Farbstoff anzieht, als polynucleäre körnchenfreie Zellen und sind auch in der Dissertation von Uthemann als solche beschrieben und gezählt. Erst später hat Ehrlich diese Gebilde als Mastzellen recognoscirt, eine Deutung, der sich von anderen Autoren C. S. Engel angeschlossen hat.

Die Vermehrung der Mastzellen ist in allen Fällen von myelogener Leukaemie eine absolute und ganz beträchtliche; gewöhnlich sind sie halb so oder ebenso zahlreich als die Eosinophilen, zuweilen übertreffen sie diese sogar an Zahl. Daraus ergibt sich, dass die Mastzellen eine verhältnismässig stärkere Erhöhung ihrer Ziffer erfahren als die eosinophilen Zellen, denn sie betragen in der Norm ja nur etwa 0.28%. Ihr diagnostischer Wert bei der myelogenen Leukaemie ist vielleicht noch höher anzuschlagen als der der eosinophilen Zellen, und zwar aus dem

Grunde, weil wir, im Gegensatz zu der eosinophilen Leucocytose, zur Zeit noch keinen anderen Zustand kennen, in welchem es zu einer hochgradigen Vermehrung der Mastzellen kommt.

5. Atypische Formen der weissen Blutkörperchen. Als solche sind: a) Zwergformen der polynucleären neutrophilen, beziehungsweise eosinophilen Elemente hervorzuheben, die zuerst von Spilling bei der Leukaemie beschrieben worden sind. Sie stellen in der Regel lediglich normale polynucleäre Zellen in verkleinertem Massstabe dar. b) Zwergformen der mononucleären neutrophilen und eosinophilen Leucocyten, die den an anderer Stelle (siehe S. 52) beschriebenen Pseudolymphocyten entsprechen. — Die Bedeutung der Zwergformen für die Leukaemie ist noch nicht genügend aufgeklärt, und es ist schwer zu entscheiden, ob sie von vorneherein als so kleine Gebilde in die Blutbahn gelangen, oder ob sie erst hier durch Teilung und Abschnürung so sehr an Grösse einbüssen. c) Zellen mit Mitosen. Man hatte früher auf den Nachweis von Mitosen im leukaemischen Blut einen besonderen Wert gelegt, denn man glaubte, auf Grund solcher Befunde annehmen zu können, dass die Vermehrung der weissen Blutkörperchen durch Teilungsvorgänge im strömenden Blut selbst zustande käme, eine Annahme, welche insbesondere von Löwit vertreten worden ist. Eine ganze Reihe von Autoren (H. F. Müller, Wertheim, Rieder) haben Mitosen namentlich der Myelocyten bei Leukaemie im strömenden Blut nachgewiesen. Irgendwelche diagnostische Bedeutung ist aber den Mitosen keinesfalls zuzusprechen. Erstens treten sie scharf genug nur unter Anwendung besonderer Methoden hervor, und zweitens sind sie immer nur in äusserst geringer Zahl vorhanden. So sagt Müller, dass er für gewöhnlich viele tausende weisser Blutkörperchen durchsuchen musste, ehe er eine Mitose traf; nur einen Fall habe er gefunden, in dem die Kerntheilungsfiguren etwas reichlicher waren, d. h. immer noch eine Mitose auf mehrere hundert Leucocyten.

Diese im wesentlichen negativ zu nennenden Befunde lehren, dass die Mitosen für die Vermehrung der Zellen im Blut selbst eine völlig zu vernachlässigende Rolle spielen. Für die Diagnose der Leukaemie haben sie gar keinen Wert.

6. Kernhaltige rote Blutkörperchen. Dieselben bilden einen constanten Bestandteil des leukaemischen Blutbildes. Ihre Zahl ist bei den verschiedenen Fällen äusserst wechselnd; in dem einen findet man sie höchst spärlich, in dem anderen enthält jedes Gesichtsfeld sehr viele von ihnen. Am häufigsten findet sich der normoblastische Typus, jedoch nicht selten neben diesem Megaloblasten und Übergänge zwischen beiden Formen. Mitosen innerhalb der roten Blutscheiben sind von verschiedenen

Autoren beschrieben, besitzen aber gar keine theoretische oder klinische Bedeutung.

Das Auftreten der Erythroblasten bei der Leukaemie könnte entweder eine spezifische Erscheinung, oder nur ein Ausdruck der die Leukaemie begleitenden Anaemie sein. Wir möchten uns in ersterem Sinne entscheiden, da ein so massenhaftes Vorkommen kernhaltiger roter Zellen bei anderen Anaemien gleichen Grades fast niemals beobachtet wird.

Soviel über die einzelnen Charaktere des leukaemischen Blutes, auf denen sich die Diagnose der Krankheit aufbaut. Es muss noch hinzugefügt werden, dass, wenn auch jeder einzelne der geschilderten Factoren in jedem Fall von medullärer Leukaemie zu constatieren ist, doch die Art ihres Auftretens, ihr numerisches Verhalten zu einander und zum Gesamtblut ein äusserst wechselndes ist. Abgesehen von dem Grad der Leucocytenvermehrung, gleicht auch bezüglich der anderen Anomalieen kein Fall einem anderen: das Blutbild trägt in einem Fall einen grosskernig-mononucleären-neutrophilen Charakter; in dem anderen Falle steht die Vermehrung der eosinophilen Zellen im Vordergrund; in einem dritten überwiegen die kernhaltigen roten Blutkörperchen; in einem vierten Fall sehen wir eine Überschwemmung des Blutes mit Mastzellen. Es ergibt sich hieraus eine solche Fülle von Combinationen, dass jeder einzelne Fall ein ganz individuelles Gepräge besitzt*).

Besonders wichtig ist es, die Veränderungen zu studieren, welche das Blutbild der medullären Leukaemie durch gewisse intercurrente Krankheiten erfährt. Aus den eingehenden Untersuchungen, welche in jüngster Zeit besonders von A. Fränkel, Lichtheim u. A.***) diesem Gegenstand gewidmet worden sind, geht hervor, dass unter dem Einfluss fieberhafter Erkrankungen die Gesamtzahl der Leucocyten eine ausserordentliche Abnahme erfahren kann. Dabei ändert sich der Charakter des Blutes in der Weise, dass die myelaemische Beschaffenheit in allen ihren einzelnen Erscheinungen immer mehr in den Hintergrund tritt und dafür die polynucleären neutrophilen Elemente stark überwiegen. Diese können Procentsätze erreichen, wie sie auch sonst bei gewöhnlichen Leucocytosen häufig vorkommen, bis 90 % und darüber. Ein näheres Eingehen auf diese bemerkenswerten Fälle, auf ihre theoretische Bedeutung und ihren klinischen Verlauf behalten wir uns für das specielle Capitel der Leukaemie vor.

*) Dadurch ist es Ehrlich einmal möglich gewesen, aus den Blutpräparaten von etwa zehn verschiedenen Leukaemiefällen, deren Etiquettierung verloren gegangen war, durch Bilanzierung der verschiedenen Zellformen, die zu jedem Einzelfall gehörigen Präparate wieder zu recognoscieren.

**) Literatur bei A. Fränkel.

Hier wollen wir nur noch einige höchst seltene Fälle besprechen, welche ebenfalls durch Umänderungen des leukaemischen Blutes besondere Beachtung beanspruchen und gelegentlich wohl der Diagnose kaum zu überwindende Schwierigkeiten entgegenstellen können. In der Literatur finden wir nur einen einzigen derartigen Befund erwähnt. Zappert berichtet von einer Patientin, welche im Februar 1892 das typische Bild der myelogenen Leukaemie dargeboten hatte; unter anderem waren das Verhältnis der weissen zu den roten wie 1:4·92 gefunden und 1400 eosinophile Zellen im mm^3 (3·4 %) gezählt worden. Ende September desselben Jahres wurde die Patientin in elendem Zustand in das Krankenhaus gebracht, wo sie bald unter fortschreitender Entkräftung starb. Die Zählungen ergaben in dieser Beobachtungsperiode ein Verhältnis von den weissen zu den roten Zellen von 1:1·5, einen Procentsatz der Eosinophilen von 0·43; die Mehrzahl der mononucleären, welche im ganzen etwa 70 % der Leucocyten betrogen, war völlig frei von neutrophiler Granulation. Dass diese Zellen jedoch in ihrem ganzen Habitus nicht etwa den Lymphocyten geglichen haben, betont Zappert ausdrücklich. Bei der Autopsie fand Zappert das Knochenmark in grosser Menge von nicht gekörnten, mononucleären Zellen durchsetzt, während die eosinophilen Zellen bedeutend spärlicher waren, als man sie sonst im leukaemischen Knochenmark findet. — Einen zweiten Fall dieser Art hat, unter Ehrlich's Leitung, Dr. Blachstein untersucht. Der betreffende Patient war ebenfalls schon lange vorher wegen einer myelogenen Leukaemie Gegenstand genauer klinischer Untersuchungen gewesen. Bei seinem letzten Krankenhausaufenthalt konnte die Blutuntersuchung erst einen Tag vor dem Exitus letalis, welcher unmittelbar die Folge einer septischen Complication war, vorgenommen werden. Es fanden sich nun bei einer stark leukaemischen Beschaffenheit des Blutes 62 % polynucleäre Zellen, 17·5 % mononucleäre körnchenfreie, etwa von der Grösse der gewöhnlichen Myelocyten, 0·75 % eosinophile Zellen, kernhaltige rote Blutkörperchen in mässiger Menge. Das Vorwiegen der polynucleären und die geringe Zahl der eosinophilen Zellen erklärt sich wohl ungezwungen aus der septischen Infection; dagegen ist die Abwesenheit der Granula in den mononucleären Zellen höchst auffällig.

Diese beiden Beobachtungen können wohl nur so gedeutet werden, dass in gewissen terminalen Stadien die Fähigkeit des Organismus, neutrophile Substanzen zu bilden, erlischt. Analoge Zustände kommen auch bei nichtleukaemischen Erkrankungen vor; z. B. ist ein einschlägiger Fall einer posthaemorrhagischen Anaemie von Ehrlich beschrieben worden. In jedem Fall ist es von grosser Wichtigkeit, die Aufmerksamkeit auf diese seltenen und bisher so gut wie gar nicht beachteten Fälle zu lenken, da deren Unkenntnis leicht zu groben Irrtümern über die Art und die

Herkunft der mononucleären Zellen und zu der Aufstellung einer lienalen Form der Leukaemie Veranlassung geben könnte.

Zum Schluss müssen wir die wichtige Frage ventilieren, in welcher Weise wir uns **das Entstehen der myelaemischen Blutbeschaffenheit** zu erklären haben. Nach unseren Auseinandersetzungen kommen hier zwei Möglichkeiten in Betracht. Einmal könnte es sich um eine passive Einschwemmung der Knochenmarkelemente handeln, oder es könnte eine active Einwanderung aus dem Knochenmark in den Kreislauf stattgefunden haben. Völlig spruchreif ist diese wichtige und schwierige Frage keinesfalls. Der schwerstwiegende Einwand, welcher gegen eine active Emigration der Knochenmarkzellen zu erheben ist, wird von dem Verhalten der weissen Blutkörperchen auf dem erwärmten Objectträger abgeleitet. Diese Untersuchungen sind von einer Reihe namhafter Autoren angestellt worden, von denen wir hier nur Biesiadecki, Neumann, Hayem, Löwit, Mayet, Gilbert und insbesondere H. F. Müller, auf dessen diesbezügliche Zusammenfassung wir hinweisen, nennen wollen. Was das Verhalten der hier in Betracht kommenden Zellformen anbetrifft, so haben sämtliche Autoren in voller Übereinstimmung angegeben, dass die Lymphocyten unter keinen Umständen auch nur die geringste Eigenbewegung zeigen, während die polynucleären neutrophilen Zellen stets eine starke Contractilität aufweisen. Gerade bezüglich der für das leukaemische Blut am meisten charakteristischen Gebilde, der Myelocyten, finden sich in der Literatur einander zum Teil widersprechende Angaben. Ein Teil der Autoren leugnet jede Eigenbewegung dieser Zellen, die Mehrzahl berichtet jedoch über Beobachtungen, aus denen hervorgeht, dass den Myelocyten eine gewisse selbständige Bewegungsfähigkeit nicht abzusprechen ist; und man wird zugeben, dass in derartigen Fragen negative Resultate durch positive Angaben hinfällig werden. So beschreibt in einer jüngst erschienenen, sehr sorgfältigen, aus dem Collège de France hervorgegangenen Arbeit Jolly ähnliche Beobachtungen wie folgt: „C'étaient des changements de forme sur place, lents et peu considérables, formations de bosselles à grands rayons, passage d'une forme arrondie à une forme ovulaire ou bilobée, etc. Ces mouvements étaient visibles dans les observations I et IV et appartenaient surtout à des globules de grande taille.“ Es ist natürlich gar nicht möglich, zu entscheiden, ob diese geringfügige Beweglichkeit zu einer selbständigen Locomotion ausreicht. Aber man kann die Annahme einer solchen nicht kurz von der Hand weisen. Dieselbe findet sogar eine Stütze an einer weiteren Beobachtung Jolly's, die die mononucleären eosinophilen Markzellen betrifft. Für diese Gebilde galt es bisher allgemein als feststehend, dass sie der selbständigen Beweglichkeit

völlig entbehren. In einem Fall von typischer Leukaemie hat aber Jolly jüngst ein Präparat untersuchen können, in welchem fast alle eosinophilen Zellen active Beweglichkeit zeigten. Er sagt: „Ces globules granuleux actifs présentaient des mouvements de progression et des changements de forme caractéristiques et rapides; cependant je n'ai pas vu ces globules présenter de pseudopodes effilés; de plus, leurs contours restaient presque toujours assez nettement arrêtés. Ces particularités correspondent exactement à la description, qu'a donnée depuis longtemps Max Schultze des mouvements des cellules granuleuses du sang normal.“ Die Untersuchung des Trockenpräparates von demselben Fall zeigte, wie Jolly ausdrücklich hervorhebt, dass das Blut, wie immer bei leukaemischer Beschaffenheit, sowohl polynucleäre als mononucleäre eosinophile Zellen enthielt. Es ist also von Jolly, im Gegensatze zu allen früheren Beobachtungen, eine lebhaft active Eigenbewegung der mononucleären eosinophilen Zellen nachgewiesen. Dass die amöboide Beweglichkeit der mononucleären Zellen nur so selten gesehen wird, beruht offenbar nicht auf dem Mangel der Function an sich, sondern auf einem Mangel der Untersuchungsmethoden, die ja, wie leicht ersichtlich, eine ziemlich rohe ist und den zarten biologischen Vorgängen durchaus nicht gerecht werden kann. Welche Tücken diese Methoden selbst bei Zellen von unbestrittener Beweglichkeit an den Tag legen können, lehren zahlreiche Beispiele aus der Literatur. So vermisste Rieder in einem Fall von malignem Lymphom bei der Mehrzahl der polynucleären neutrophilen Leucocyten jede Contractilität, während nach allen Erfahrungen ihnen diese Eigenschaft ausnahmslos zukommt.

Wir glauben daher zu dem Schluss kommen zu müssen, dass die geringe Beweglichkeit der mononucleären Zellen, und zwar sowohl der eosinophilen wie neutrophilen Art, nur eine scheinbare und durch die groben Untersuchungsmethoden vorgetäuscht ist; re vera stellen sie wohl Elemente von einer für die Emigration ausreichenden Beweglichkeit dar.

Ein weiterer, aber viel weniger wichtiger Einwand gegen die Auffassung der myelogenen Leukaemie als einer activen Leucocytose ist der, dass der künstlich erzeugte Eiter bei Leukaemikern fast immer die histologische Beschaffenheit des gewöhnlichen Eiters hat. Nach unseren früheren ausführlichen Auseinandersetzungen haben wir aber eine myelämische Beschaffenheit des Eiters nur dann zu erwarten, wenn an dem Ort der Entzündung die specifische Noxe der Leukaemie in concentrirter Form vorhanden ist. Ähnlich sahen wir ja bei dem Pemphigus Neusser's eosinophile Eiterung nur in den idiopathischen Pemphigusblasen auftreten, nicht aber in den künstlich erzeugten Eiterherden. Von den Myelocyten wissen wir, dass sie von den chemotactischen Reizen der gewöhnlichen infectiösen Agentien keineswegs in positivem Sinne beeinflusst werden;

im Gegenteil geht aus den oben erwähnten Beobachtungen über die Umwandlung des leukaemischen Blutbildes unter dem Einfluss von Infectionskrankheiten deutlich hervor, dass die gewöhnlichen Bakteriengifte sowohl auf die eosinophilen, als die neutrophilen mononucleären Zellen im negativ chemotactischen Sinne wirken. Bei dieser Sachlage muss man sogar a priori erwarten, dass die künstlich erregte Eiterung bei Leukaemikern nicht eine myelämische, sondern polynucleäre neutrophile Beschaffenheit habe.

Es wird Aufgabe weiterer Forschungen sein; spontane Entzündungsproducte, z. B. pleuritische Exsudate, bei Leukaemikern genau zu untersuchen, um endgiltig darüber Aufschluss zu erhalten, ob nicht unter besonderen Krankheitsverhältnissen sämtliche für die Leukaemie charakteristischen Leucocyten aus dem Blut auswandern können. So hat Ehrlich in einem Fall von Pleuritis eines Leukaemikers aus den Präparaten den Eindruck gewonnen, als ob hier eine „myeloide“ Auswanderung, die alle im Blut vorhandenen Elemente in das Exsudat überführte, thatsächlich stattgefunden habe. Allerdings fehlt dieser Beobachtung die absolute Beweiskraft insofern, als es seinerzeit unterlassen worden ist, die Verhältniszahlen von roten und weissen Blutkörperchen im Exsudat genau zahlenmässig zu bestimmen. Aber nur an der Hand solcher Bestimmungen ist es möglich, die active Einwanderung der weissen Blutkörperchen in das Exsudat ausser Frage zu stellen und mit Sicherheit auszuschliessen, dass die weissen Blutkörperchen rein mechanisch, per rhexin, die Gefässbahnen verlassen haben.

Noch durch einen weiteren Gedankengang wird die Annahme der activen Entstehung der Myelaemie erheblich gestützt. Es sind doch bei der Leukaemie ausser den Myelocyten auch die polynucleären Leucocyten, deren active Einwanderung ausser Zweifel steht, enorm vermehrt. Wollte man dem gegenüber die mononucleären Zellen als eingeschwemmt ansehen, so würde man damit auf die Annahme einer einheitlichen Entstehungsweise des leukaemischen Blutbildes verzichten und zu einer höchst gekünstelten Deutung dieser Vorgänge gelangen.

Auch die morphologischen Veränderungen des leukaemischen Blutes unter dem Einfluss von Infectionskrankheiten lassen sich ungezwungen nur vom Standpunkte der Emigrationstheorie aus erklären. Denn wenn die weissen Blutkörperchen insgesamt aus dem Knochenmark mechanisch ausgepresst würden, so wäre es gar nicht zu verstehen, dass eine bacterielle Infection diesen Vorgang im Sinne einer polynucleären Leucocytose abändern sollte. Dagegen erklärt sich diese Umprägung leicht, wie wir oben ausführlicher auseinandergesetzt haben, durch die Annahme, dass die gewöhnlichen Bakteriengifte positiv chemotactisch nur auf die poly-

nucleären neutrophilen Zellen, auf die anderen Formen aber negativ chemotactisch wirken.

Wir kommen daher zum Schluss, die Entstehung des leukaemischen Blutbildes so zu erklären, dass unter dem Einfluss der specifischen leukaemischen Noxe nicht nur die fertigen polynucleären Elemente, sondern auch ihre mononucleären, eosinophilen wie neutrophilen Vorstufen in das Blut einwandern, dass also die myelogene Leukaemie mit grosser Wahrscheinlichkeit den activen Leucocytosen zuzurechnen ist.

V. Die Verminderung der weissen Blutkörperchen (Leukopenie).

Die Verminderung der weissen Blutkörperchen spielt — im Ver-
gleiche zur Vermehrung derselben — nur eine sehr unbedeutende Rolle
in der klinischen Beobachtung. Sie tritt nur bei wenigen Krankheits-
gruppen auf und erreicht nur selten hohe Grade. Wohl die stärkste
Herabsetzung der Zahl der farblosen Zellen hat Koblanck beschrieben,
der in der Fürbringer'schen Abteilung systematisch Blutuntersuchungen
machte und dadurch zur Kenntnis folgenden merkwürdigen Blutbefundes
gelangte: Bei einem 25jährigen, kräftigen Manne, dessen innere Organe
gesund befunden wurden, traten kurze epileptiforme Anfälle auf; in einem
derselben erfolgte der Exitus letalis. Die Obduction ergab keinen Anhalt
für die Todesursache. Im Verlaufe der dreitägigen Beobachtung waren
zwei Blutuntersuchungen gemacht worden, von denen die eine in zehn
Deckglastrockenpräparaten kein einziges weisses Blutkörper-
chen, die zweite in derselben Zahl von Präparaten nur ein Exemplar
nachweisen konnte.

Wir haben diesen Fall hier erwähnt, weil er durch ein sonst nir-
gends beobachtetes Extrem der Leukopenie merkwürdig ist. Eine Erklä-
rung desselben ist aber bei der völligen Unklarheit des gesamten Krank-
heitsbildes nicht möglich.

Im übrigen kennt man sehr gut die Verhältnisse, unter denen es
zu einer beträchtlichen Verminderung der Leucocyten kommt, und zwar
können wir hierbei zwei Hauptgruppen unterscheiden:

1. die Leukopenie durch Zerstörung eines Theiles der weissen
Blutkörperchen (Löwit);

2. die Leukopenie durch mangelnden Zufluss weisser Blut-
körperchen

a) bei Infectionskrankheiten durch negative Chemotaxis;

b) bei Anaemien u. ä. durch mangelhafte Leistung des
Knochenmarkes.

Auf die von Löwit im Experiment erzeugte Leukopenie sind wir in dem Capitel über die Leucocytose ausführlicher eingegangen und haben hier auseinandergesetzt, dass nach den jetzt vorherrschenden Ansichten es sich hier gar nicht um eine wirkliche Zerstörung der weissen Elemente handelt, sondern nur um eine andere Localisation innerhalb der Blutbahn.

Von den Infectiouskrankheiten, bei denen eine Hypoleucocytose auftritt, ist in erster Reihe der Typhus abdominalis zu nennen, bei dem die Verringerung zumeist auf Kosten der polynucleären Zellen zu Stande kommt. Auch die uncomplicierten Masern verlaufen gewöhnlich mit einer ausgesprochenen Leukopenie, die besonders deutlich während der Eruption und auf der Höhe des Exanthems hervortritt. Diese Fälle infectiöser Leukopenie sind nicht sowohl durch eine Zerstörung weisser Blutkörperchen, als durch den verminderten Zustrom derselben zu erklären, der für die polynucleären Elemente wohl auf das Kreisen von negativ-chemotactisch wirkenden Substanzen zurückzuführen ist.

Eine andere Bedeutung hat die Leukopenie noch bei gewissen Fällen von schwerer Anaemie, in denen sie eine höchst ungünstige Prognose stellen lässt. Ehrlich hat (Charité-Annalen 1888) einen Fall von post-haemorrhagischer, letal endigender Anaemie beschrieben, in dem eine hochgradige Verringerung der Leucocyten bestand. Genauere Zählungen ergaben, dass die grösste Menge (80%) der weissen Blutkörperchen Lymphocyten waren, während die polynucleären 14% (statt normalerweise 70—72%) betragen. Die eosinophilen wurden völlig vermisst, desgleichen kernhaltige rote Blutkörperchen. Ehrlich erklärte diese Erscheinungen so, dass eine mangelhafte Leistung des Knochenmarkes vorläge, die in der ungenügenden Production von roten und weissen Blutkörperchen ihren Ausdruck fände. Als anatomisches Substrat dieser mangelhaften Leistung vermutete er, dass in diesem Falle das Fettmark der grossen Röhrenknochen sich nicht, wie es sonst bei schweren Anaemien die Regel ist, in blutbildendes rotes Mark umgewandelt haben könnte. Die Autopsie bestätigte in zwei Fällen diese intra vitam gestellte Diagnose vollkommen.

Die Blutplättchen. — Die Haemokonien.

Zuerst hat Hayem, später Bizzozero als ein drittes geformtes Element des normalen Blutes die **Blutplättchen** beschrieben. Dieselben stellen rundliche oder länglichrunde, haemoglobinfreie Scheibchen dar. Ihre Gestalt ist unter mechanischen, thermischen und chemischen Einflüssen äusserst labil; ihre Grösse beträgt etwa 3 μ . Besonders cha-

rakteristisch ist ihre durch eine ausserordentliche Klebrigkeit bedingte Neigung, zu grösseren Häufchen, „Trauben“, sich zusammenzuballen. Dieser Umstand erleichtert es zwar sehr, die Blutplättchen neben den anderen Formelementen herauszufinden, aber er erschwert ungemein exacte Bestimmungen und Zählungen. Insbesondere wird dadurch auch die Benützung der gewöhnlich zur Blutkörperchenzählung benützten Apparate illusorisch, da die Plättchen sehr schnell an den Wandungen derselben haften bleiben. Alle früheren Autoren (z. B. Bizzozero) hatten diesem Übelstand schon dadurch zu begegnen versucht, dass sie eine besondere Verdünnungsflüssigkeit für die Zählungen gebrauchten, welche das Zusammenballen der Plättchen verhinderte; aber schon im Capillarrohr des Mischapparates bleiben eine Menge der Elemente an den Glaswänden haften.

Brodie und Russell haben jüngst eine neue Mischung angegeben, in welcher die Plättchen durchaus isoliert bleiben und sich gleichzeitig anfärben. Sie lassen den Blutstropfen unmittelbar aus der Stichwunde in einen Tropfen der Lösung eintreten und bestimmen das relative Verhältnis der roten Blutkörperchen zu den Plättchen.*) Die Vorschrift für ihre Lösung lautet:

Dahlia-Glycerin,
2%ige Kochsalzlösung ää.

Ein anderer, von den meisten der neueren Autoren beschrittener Weg ist die relative Zählung der Blutplättchen im gefärbten Trockenpräparat. Ehrlich fand, dass die Blutplättchen in den nach der Jodeosinmethode (siehe S. 30) behandelten Präparaten, entsprechend ihrem hohen Alkaligehalt, durch ihre intensive Rotfärbung hervorgehoben werden und so leicht bestimmbar sind. Viel umständlicher und keineswegs brauchbarer ist Rabl's neue Methode, welche sich an eine von M. Heidenhain zur Darstellung der Centrosomen angegebene Färbung mit Eisenhaematoxylin anlehnt. Bequemer ist ein von Dr. Rosin angegebene, bisher nicht veröffentlichtes Verfahren, welches darin besteht, dass die Trockenpräparate in Übersmiumsäuredämpfen 20 Minuten lang fixiert und in concentrirter wässriger Methylenblaulösung gefärbt werden.

Was die Bedeutung der Blutplättchen anbetrifft, so nehmen die meisten Autoren, von denen vor allen Hayem, Bizzozero, Laker zu nennen sind, mit Recht an, dass sie im lebenden Blut präformiert

*) Die von Brodie und Russell mit Hilfe dieser Methode gefundenen physiologischen Zahlen übertreffen die der früheren Autoren zum Teil erheblich. Sie fanden ein Verhältniss der Plättchen zu den Erythrocyten von 1:85 oder eine absolute Zahl von circa 635.000 im mm^3 .

sind. Die entgegenstehende, besonders von Löwit vertretene Anschauung, dass diese Gebilde erst in dem aus den Gefässen ausgetretenen Blut entstehen, können auch wir auf Grund eigener, ausgedehnter Erfahrungen als nicht zutreffend bezeichnen.

Im Hinblick auf ihre geringe Grösse und ihren gänzlichen Mangel an Kernsubstanz werden die Blutplättchen fast allgemein nicht als Analoga wirklicher Zellen angesehen. Ob sie jedoch intravitale Abscheidungen plasmatischer Substanzen darstellen, oder ob sie aus den Zellen ausgestossen werden, ist zur Zeit nicht mit Sicherheit zu entscheiden, wenn auch manche Thatsache mehr für die letztere Annahme zu sprechen scheint. Besonders dürfte der Glycogengehalt der Plättchen (siehe S. 30) sie als Abkömmlinge der Blutzellen kennzeichnen. Ausserdem begegnet man im Trockenpräparat häufig Bildern, die den Anschein erwecken, als ob die fertigen Blutplättchen aus den roten Blutkörperchen hervortreten (Koeppel). Ferner hat Arnold nicht nur extravasculär, sondern im Mesenterium junger Meerschweinchen auch intravasculär Abschnürungsvorgänge an den roten Blutkörperchen beobachtet und die abgeschnürten Elemente sich in haemoglobinfreie Gebilde umwandeln sehen.

Auch unsere Kenntnisse von der physiologischen Function der Blutplättchen bedürfen noch sehr der Vervollständigung. Die ursprüngliche Ansicht Hayem's, welcher in den Blutplättchen die Vorstufen der roten Blutscheiben sieht und sie deshalb als „Haematoblasten“ bezeichnet, ist nach dem Urtheil der meisten Haematologen unhaltbar.

Dagegen erkennen fast alle neueren Arbeiten (vergl. Löwit's Zusammenfassung) enge Beziehungen der Blutplättchen zur Gerinnung an, die zuerst von Bizzozero betont worden ist. Ob die Substanz der Plättchen direct das Material für die Fibrinbildung hergiebt, wie Bizzozero will, oder ob sie, entsprechend den Beobachtungen bei der Thrombenbildung von Eberth und Schimmelbusch, nur eine vermittelnde Rolle spielen, ist noch nicht entschieden. Auf die chemische Seite dieses verwickelten Problems hier einzugehen, würde viel zu weit führen, und es sei hier nur auf einige klinische Beobachtungen hingewiesen, aus denen die Beziehungen zwischen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und dem Plättchengehalt hervorleuchten.

Hochgradige Vermehrung der Blutplättchen findet sich namentlich bei Chlorose (Muir), sowie bei posthaemorrhagischer Anaemie (Hayem). In beiden Zuständen ist eine Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ausgesprochen. Demgegenüber steht die wichtige Beobachtung von Denys, welcher in zwei Fällen von Purpura, bei der bekanntlich die Gerinnbarkeit des Blutes stets stark herabgesetzt ist oder sogar völlig aufgehoben sein kann, als die einzige

morphologische Veränderung des Blutes eine sehr bedeutende Verminderung der Blutplättchen fand. Auch Ehrlich hatte Gelegenheit, einen entsprechenden Fall zu untersuchen, in dem die Blutplättchen vollkommen fehlten.

Einen vierten Formbestandteil des Blutes hat H. F. Müller beschrieben und als „**Haemokonien**“ oder „**Blutstäubchen**“ bezeichnet. Dieselben finden sich im Plasma des Blutes als sehr kleine, granula- oder coccenähnliche, farblose, stark lichtbrechende Körperchen von sehr lebhafter Molecularbewegung, die sich auch ohne besondere Vorsichtsmassregeln bei der Untersuchung sehr lange erhält. Sie schwärzen sich nach Müller nicht mit Osmiumsäure, enthalten also wahrscheinlich kein Fett; mit der Fibrinbildung scheinen sie keinen Zusammenhang zu haben, da sie stets ausserhalb des Fibrinnetzes liegen. Müller fand sie in jedem normalen Blut, jedoch in wechselnder Zahl; sehr stark vermehrt unter anderem in einem Fall von Morbus Addisonii; vermindert im Hungerzustande und bei Kachexien.

Es werden noch eingehende Untersuchungen anzustellen sein, um die chemische Natur dieser Gebilde klar zu legen; insbesondere dürften hierbei Extractionsversuche mit Aether, oder die Anwendung fettfärbender Mittel: Alkanna, Sudanfarbstoffe, sowie vergleichende Untersuchungen am lipaemischen Blute zum Ziele führen.

Literatur.*)

- Altmann, Über die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig. 1. Aufl. 1890, 2. Aufl. 1894.
- Arnold, Zur Morphologie und Biologie des Knochenmarks. Virchow's Archiv, Bd. 140.
— Über die Herkunft der Blutplättchen, Centralbl. f. allg. Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. 8, 1897.
- Askanazy, Über einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.
— Über Bothriocephalus-Anaemie und die prognostische Bedeutung des Megaloblasten im anaemischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medicin 1895, Bd. 27.
- Barker, On the presence of iron in the granules of the eosinophile leucocytes. John Hopkin's Hosp. Bull. Nr. 42, Oct. 1894.
- Bäumer, Beiträge zur Histologie der Urticaria simplex und pigmentosa, mit besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Mastzellen für die Pathogenese der Urticaria pigmentosa. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895.
- Beck, Über Quecksilber-Exantheme. Charité-Annalen, Bd. 20.
- v. Beck, Subcutane Milzruptur, Milzexstirpation, Heilung. Münchener medic. Wochenschr. 1897, Nr. 47.
- Benario, Noch einmal die Leucocytschatten Klein's. Deutsche medic. Wochenschr. 1894, Nr. 27.
- Biernacki, Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen, insbesondere bei anaemischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 24. (Reichhaltige Literaturangaben).
- Bizzozero, Über die Bildung der roten Blutkörperchen. Virchow's Archiv 1884, Bd. 95.
— Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchow's Archiv 1882, Bd. 90.
- L. Bleibtreu, Kritisches über den Haematokrit. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 30, 31.
- M. und L. Bleibtreu, Eine Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut. Pflüger's Archiv 1892, Bd. 51.
- Blix-Hedin, Skandinavisches Archiv für Pathologie 1890, S. 134 (citirt nach Limbeck).
- Brodie and Russell, The enumeration of blood-platelets. Journal of physiology 1897, Nr. 4 u. 5.
- T. R. Brown, John Hopkin's Hospit. Bullet., April 1897, citirt nach Berliner klin. Wochenschr. 1897, Nr. 20.

*) Bei dem ausserordentlichen Umfang der haematologischen Literatur haben wir uns genöthigt gesehen, in dieses Verzeichniss im wesentlichen nur neuere Arbeiten aufzunehmen. Dafür haben wir an vielen Stellen die Publicationen bezeichnet, in denen sich Literaturzusammenstellungen über specielle Capitel finden.

- Buchner, Untersuchungen über die bacterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. Archiv f. Hygiene, Bd. 10. 1890.
- Bücklers, Über den Zusammenhang der Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute mit dem Vorkommen der Charcot'schen Krystalle in den Faeces bei Wurmkranken. Münchner medic. Wochenschr. 1894, Nr. 2 u. 3.
- Calleja, Distribución y Significación de las Células cebadas de Ehrlich. Revista trimestr. micrográfica. T. I 1896.
- Canon, Über eosinophile Zellen und Mastzellen im Blut Gesunder und Kranker. Deutsche medic. Wochenschr. 1892, Nr. 10.
- Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie I und II. Berlin 1877.
- Cohnstein und Zuntz, Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen. Pflüger's Archiv 1888, Bd. 42.
- Credé, Über die Exstirpation der kranken Milz an Menschen. Langenbeck's Archiv 1883, Bd. 38. (Literatur!)
- Czerny, Zur Kenntnis der glycogenen und amyloiden Entartung. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1893, Bd. 31.
- Denys, Un nouveau cas de Purpura avec diminution considérable des plaquettes. Revue „La Cellule“, t. V, 1^{me} fasc.
- Dieballa, Über den Einfluss des Haemoglobingehaltes und der Zahl der Blutkörperchen auf das spezifische Gewicht des Blutes bei Anaemischen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1896, Bd. 57.
- Dock, Zur Morphologie des leukaemischen Blutes. Moskau internat. Congress 1897.
- Dunin, Über anaemische Zustände. Leipzig 1895. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, N. F. 135.
- Egger, Über die Untersuchung der Blutkörperchen beim Aufenthalt im Hochgebirge. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1892, Bd. 32, S. 645, und Congress f. innere Medicin 1893, Bd. 12.
- Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.
- Beiträge zur Ätiologie und Histologie pleuritischer Exsudate. Charité-Annalen 1880, Bd. 7.
 - Zur Kenntnis des acuten Milztumors. Charité-Annalen 1882, Bd. 9.
 - Über schwere anaemische Zustände. XI. Congress f. innere Medicin 1892.
 - De- und Regeneration roter Blutscheiben. Verhandl. d. Gesellsch. d. Charité-Ärzte, 10. Juni u. 9. December 1880.
 - (Frerichs), Über das Vorkommen von Glycogen im diabetischen und im normalen Organismus. Zeitschr. f. klin. Medicin 1883, Bd. 7, S. 33.
- Einhorn, Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Inaugural-Dissertation. Berlin 1884.
- Elze, Das Wesen der Rhachitis und Scrophulose und deren Bekämpfung. Berlin 1897.
- C. S. Engel, Haematologischer Beitrag zur Prognose der Diphtherie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin zu Berlin, Jahrg. 1896/97.
- Über verschiedene Formen der Leucocytose bei Kindern. XV. Congress f. innere Medicin 1897.
- J. Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Medicin 1896, Bd. 30.
- Eykmann, Blutuntersuchungen in den Tropen. Virchow's Archiv, Bd. 126, S. 113.
- Fano, citiert nach v. Limbeck.
- A. Fischer, Untersuchungen über den Bau der Cyanophyceen und Bacterien. Jena 1897.

- A. Fränkel, Über acute Leukaemie. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 39 bis 43.
 — und C. Benda, Klinische Mittheilungen über acute Leukaemie. XV. Congress f. innere Medicin 1897.
- Frerichs, Über den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes. Zeitschr. f. klin. Medicin 1883, Bd. 6.
- Gabbi, Die Blutveränderungen nach Extirpation der Milz in Beziehung zur haemolytischen Function der Milz. Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie, Bd. 19, Heft 3.
- Gabritschewsky, Klinisch-haematologische Notizen. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1891, Bd. 28.
 — Mikroskopische Untersuchungen über Glycogenreaction im Blut. Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharm. 1891, Bd. 28.
- G. Gärtner, Über eine Verbesserung des Haematokrit. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 36.
- Glogner, Über das specifische Gewicht des Blutes des in den Tropen lebenden Europäers. Virchow's Archiv, Bd. 126, S. 109.
- Goldberger und F. Weiss, Die Jodreaction im Blut und ihre diagnostische Verwertung in der Chirurgie. Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 25.
- Goldmann, Beitrag zu der Lehre von dem „malignen Lymphom“. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1892, Bd. 3.
- Goldscheider und Jakob, Über die Variationen der Leucocytose. (Literatur!) Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 25. 1894.
- Gollasch, Zur Kenntnis des asthmatischen Sputums. Fortschritte d. Medicin 1889, Bd. 7.
- E. Grawitz, Über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 33 u. 34.
 — Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 1896.
 — Über Blutbefunde bei Behandlung mit dem Koch'schen Mittel. Charité-Annalen 1891.
 — Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21 u. 22.
- Gulland, On the granular leucocytes. Journ. of physiol. 1896, Bd. 19.
- M. Hahn, Über die Beziehungen der Leucocyten zur bactericiden Wirkung des Blutes. Archiv f. Hygiene 1895, Bd. 25.
- Hammerschlag, Über das Verhalten des specifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten. Centralbl. f. klin. Medicin 1891, Nr. 44.
 — Über Hydraemie. Zeitschr. f. klin. Medicin 1892, Bd. 21.
 — Über Blutbefunde bei Chlorose. Wiener medic. Presse 1894, Nr. 27.
- E. H. Hankin, Über den Ursprung und das Vorkommen von Alexinen im Organismus. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde 1892, Bd. 12.
- Hartmann und Vaquez, Les modifications du sang après la splénectomie. Compt.-rend. de la Société de Biologie X^{me} Sér., IV, 1897.
- Hayem, Du sang. Paris 1889.
 — Du caillot non rétractile. Suppression de la formation du sérum sanguin dans quelques états pathologiques. Acad. des sciences, 23 Nov. 1896 (Sem. médic.).
 — Des globules rouges à noyau dans le sang de l'adulte. Arch. de Phys. normale et patholog., III^{me} Sér. I, 1883.
- Max Herz, Blutkrankheiten. Virchow's Archiv, Bd. 133.
- H. Hirschfeld, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leucocyten. Inaugural-Dissertation. Berlin 1897.

- Hoppe-Seyler, Verbesserte Methode der colorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes im Blut und in anderen Flüssigkeiten. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 16.
- Howell, The life-history of the formed elements of the blood etc. (citiert nach H. F. Müller).
- Israel und Pappenheim, Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Virchow's Archiv, Bd. 143.
- O. Israel und Leyden, Demonstrationen in der Berliner medicinischen Gesellschaft. Berliner klin. Wochenschr. 1890, Nr. 10.
- Jadassohn, Demonstration von eosinophilen Zellen in Lupus und in anderen Geweben. Verhandl. d. deutschen dermatolog. Gesellsch. II. u. III. Congress (citiert nach H. F. Müller, Asthma bronchiale).
- Jakob, Über Leucocytose. XV. Congress f. innere Medicin 1897.
- R. v. Jaksch, Über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1893, Bd. 23.
- v. Jaksch, Über die prognostische Bedeutung der bei croupöser Pneumonie auftretenden Leucocytose. Centralbl. f. klin. Medicin 1892, Nr. 5.
- W. Janowski, Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs. Archiv f. Pathologie u. Pharm. 1895, Bd. 36.
- v. Jaruntowski und E. Schröder, Über Blutveränderungen im Gebirge. Münchner medic. Wochenschr. 1894, Nr. 48.
- M. J. Jolly, Sur les mouvements amiboïdes des globules blancs du sang dans la Leucémie. Compt.-rend. de la Société de Biologie, X^{me} Sér. V, 1898.
- Warthon Jones, Philosophical transactions 1846, Bd. 1, Fo. 82 (citiert nach Schultze).
- Kanter, Über das Vorkommen von eosinophilen Zellen in malignem Lymphom und bei einigen anderen Lymphdrüsenkrankungen. Inaugural-Dissertation. Breslau 1893.
- Kikodse, Die pathologische Anatomie des Blutes bei der croupösen Pneumonie. Inaugural-Dissertation. 1890 (russisch). Referat: Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1891, Nr. 3.
- Klebs, vergl. XI. Congress f. innere Medicin. Discussion.
- Knoll, Über die Blutkörperchen bei wirbellosen Tieren. Sitzungsber. d. kais. Akademie d. Wissensch. in Wien, mathemat.-naturwissenschaftl. Cl. Nov. 1893, Bd. 102, Abth. 6.
- Koblanck, Zur Kenntnis des Verhaltens der Blutkörperchen bei Anaemie, unter besonderer Berücksichtigung der Leukaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1889.
- Koeppe, Über Blutuntersuchungen im Gebirge. Congress f. innere Medicin 1893, Bd. 12.
 — Über Blutuntersuchungen in Reiboldsgrün. Münchner medic. Wochenschr. 1895.
 — Über den Quellungsgrad der roten Blutscheiben durch äquimoleculare Salzlösungen und über den osmotischen Druck des Blutplasmas. Archiv f. Anatomie u. Physiologie. Physiolog. Abt. 1895, S. 154.
- Kündig, Über die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge bei Gesunden und Lungenkranken. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1897, Nr. 1 u. 2.
- Laache, Die Anaemie. Christiania 1883.
- Labadie-Lagrave, Traité des maladies du sang. Paris 1893.
- Laker, Über eine neue klinische Blutuntersuchungsmethode. (Specifische Resistenz der roten Blutkörperchen.) Wiener medic. Presse 1890, Nr. 35.
 — Die Blutscheibchen sind constante Formelemente des normal circulierenden Säugetierblutes. Virchow's Archiv 1889, Bd. 116.
- L. Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Wien u. Leipzig 1887.

- A. Lazarus, Blutbefund bei perniciöser Anaemie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medicin; Deutsche medic. Wochenschr., Nr. 23. 1896.
- Leredde et Perrin, Anatomie pathologique de la Dermatose de Dühring. Annal. de Dermat. et Syphiligraph. III^{me} Sér. VI, S. 281 u. 452.
- Benno Lewy, Über das Vorkommen der Charcot-Leyden'schen Krystalle in Nasentumoren. Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 33 u. 34.
- E. Leyden, Über eosinophile Zellen aus dem Sputum von Bronchialasthma. Deutsche medic. Wochenschr. 1891, Nr. 38.
- Lichtheim, Leukaemie mit complicierender tuberculöser Infection. Verein f. wissenschaftl. Heilkunde zu Königsberg; 22. Februar 1897.
- v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Jena 1896.
— Über die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. Centralbl. f. innere Medicin 1896, Nr. 33.
- Litten, Über einige Veränderungen roter Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 1.
- Löwit, Die Blutplättchen, ihre anatomische und chemische Bedeutung. Referat in Lubarsch-Ostertag's Ergebn. d. allgem. Pathologie. Wiesbaden 1897. (Literatur!)
— Protozoennachweis im Blute und in den Organen leukaemischer Individuen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 23. 1898.
- A. Loewy, Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einfüsse. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 4.
— und P. F. Richter, Über den Einfluss von Fieber und Leucocytose auf den Verlauf von Infectionskrankheiten. Deutsche medic. Wochenschr. 1895, Nr. 15.
— — Zur Biologie der Leucocyten. Virchow's Archiv, Bd. 151. 1898.
- Lyonnet, De la densité du sang. Paris 1892.
- Maragliano, Beitrag zur Pathologie des Blutes. XI. Congress f. innere Medicin 1892.
- Maxon, Untersuchungen über den Wasser- und den Eiweissgehalt beim kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1894, Bd. 53.
- Karl Hermann Mayer, Die Fehlerquellen der Haemometer-Untersuchung (v. Fleischl). Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 57, 1 u. 2. (Reichhaltige Literaturangaben.)
- S. Mayer, Über die Wirkung der Farbstoffe Violett B und Neutralrot. Sitzungsber. d. deutschen naturwissenschaftl.-medic. Vereins f. Böhmen „Lotos“ 1896, Nr. 2.
- K. Mendel, Ein Fall von myxoedematösem Cretinismus. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 45.
- Menicanti, Über das specifische Gewicht des Blutes und dessen Beziehungen zum Haemoglobingehalt. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1892, Bd. 50.
- Mercier, Des modifications de nombre et de volume que subissent les erythrocytes sous l'influence de l'altitude. Archives de physiol., V^{me} Sér. VI, 1894, S. 769.
- Meunier, De la leucocytose dans la coqueluche. Compt.-rend. de la Société de Biologie X^{me} Sér. V, 1898.
- L. Michaelis, Beiträge zur Kenntniss der Milchsecretion. Archiv f. mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. 51, 1898.
- Miescher, Über die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1892, 23, S. 809.
- Mosler, Die Pathologie und Therapie der Leukaemie. Berlin 1872.
- R. Muir, Contribution to the physiology and pathology of the blood. Journal of Anat. and Physiol., Bd. 25, S. 475. 1891.
- H. F. Müller, Die Morphologie des leukaemischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukaemie (zusammenfassendes Referat). Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie, Bd. 5, Nr. 13 u. 14.

- H. F. Müller, Zur Leukaemie-Frage. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 48.
- Über die atypische Blutbildung bei der progressiven perniciosösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1893, Bd. 51.
 - Zur Lehre vom Asthma bronchiale. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1893, Bd. 4.
 - und Rieder, Über Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zelle im circulierenden Blut des Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 48.
 - Über einen bisher nicht beachteten Formbestandteil des Blutes. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1896, S. 929.
- E. Neumann, Über Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Medicin 1881, Bd. 3.
- Farblose Blut- und Eiterzellen. Berliner klin. Wochenschr. 1878, Nr. 41.
- E. Neumann, Ein neuer Fall von Leukaemie mit Erkrankung des Knochenmarks. Archiv d. Heilkunde 1872, Bd. 13.
- Neusser, Über einen besonderen Blutbefund bei uratischer Diathese. Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 39.
- Klinisch-haematologische Mitteilungen (Pemphigus). Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 3 u. 4.
- v. Noorden, Untersuchungen über schwere Anaemie. Charité-Annalen 1889, Bd. 16.
- Beiträge zur Pathologie des Asthma bronchiale. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 20.
- Nothnagel, Lymphadenia ossium. Internat. klin. Rundschau 1891 (citirt nach Epstein).
- Pappenheim, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inaugural-Dissertation. Berlin 1895. (Reichhaltige Literaturangaben.)
- Über Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Archiv f. patholog. Anatomie, Bd. 145.
- Pée, Untersuchungen über Leucocytose. Inaugural-Dissertation. Berlin 1890.
- Peiper, Zur Symptomatologie der tierischen Parasiten. Deutsche medic. Wochenschr. 1897, Nr. 48.
- Perles, Beobachtungen über pernicioöse Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 40.
- Th. Pfeiffer, Über die Bleibtreu'sche Methode zur Bestimmung des Volums der körperlichen Elemente im Blut und die Anwendbarkeit derselben auf das Blut gesunder und kranker (insbesondere fiebernder) Menschen. Centralbl. f. innere Medicin 1895, Nr. 4.
- Prowazek, Vitalfärbungen mit Neutralrot an Protozoën. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoolog. 1897.
- Prus, Eine neue Form der Zellentartung. Secretorische fuchsinophile Degeneration. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1895, Bd. 6.
- Przesmycki, Über die intravitale Färbung des Kernes und des Protoplasmas. Biolog. Centralbl., Bd. 17, Nr. 9 u. 10. (Ausführliche Literatur über Körnchenfärbung.)
- Pugliese, Über die physiologische Rolle der Riesenzellen. Fortschr. d. Medicin 1897, Bd. 15, Nr. 19.
- Quincke, Weitere Beobachtungen über pernicioöse Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 20.
- Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 23.
 - Über Eisentherapie. Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, N. F. 129.
- Rabl, Über eine elective Färbung der Blutplättchen in Trockenpräparaten. Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 46.

- Rählmann, Über einige Beziehungen der Netzhautcirculation zu allgemeinen Störungen des Blutkreislaufes. Virchow's Archiv, Bd. 102.
- Reinbach, Über das Verhalten der Leucocyten bei malignen Tumoren. Langenbeck's Archiv 1893, Bd. 46.
- Reinert, Die Zählung der roten Blutkörperchen. Leipzig 1891.
- Ribbert, Beiträge zur Entzündung. Virchow's Archiv 1897, Bd. 150.
- Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. Leipzig 1893.
— Beiträge zur Kenntnis der Leucocytose. (Literatur!) Leipzig 1892.
- Riegner, Über einen Fall von Exstirpation der traumatisch zerrissenen Milz. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 8.
- Rindfleisch, Über Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1880, 17, S. 1.
— Über den Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniziösen Anaemie. Virchow's Archiv 1890, Bd. 121, S. 176.
- v. Roietzky, Contributions à l'étude de la fonction hematopoiétique de moëlle osseuse. Arch. des scienc. biol. Petersburg 1877, T. V.
- Sadler, Klinische Untersuchungen über die Zahl der corpusculären Elemente und den Haemoglobingehalt des Blutes (citirt nach Türk). Fortschritte d. Medicin 1892.
- Schauman, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalus-Anaemie. Berlin 1894.
— und Rosenquist, Zur Frage über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Blutbeschaffenheit (vorläuf. Mittheil.). Congress f. innere Medicin 1896, Nr. 22.
- Schiff, Über das quantitative Verhalten der Blutkörperchen und des Haemoglobins bei neugeborenen Kindern und Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Heilkunde 1890, Bd. 11.
- Schimmelbusch, Die Blutplättchen und die Blutgerinnung. Virchow's Archiv 1885, Bd. 101.
- Schmaltz, Die Untersuchung des specifischen Gewichtes des menschlichen Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1891, Bd. 47.
— Die Pathologie des Blutes und der Blutkrankheiten. Leipzig 1896.
- A. Schmidt, Demonstration mikroskopischer Präparate zur Pathologie des Asthma. Congress f. innere Medicin.
- Max Schultze, Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchung des Blutes. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1865, Bd. 1.
- O. Schultze, Die vitale Methylenblaureaction der Zellgranula. Anatom. Anzeiger 1887.
- Schumburg und N. Zuntz, Zur Kenntnis der Einwirkungen des Hochgebirges auf den menschlichen Organismus. Pflüger's Archiv 1896, Bd. 63.
- Seige, Über einen Fall von Ankylostomiasis. Inaugural-Dissertation. Berlin 1892.
- Spilling, s. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen.
- Stiénon, Recherches sur la leucocytose dans la Pneumonie aigue. Bruxelles 1895.
— De la leucocytose dans les maladies infectieuses. Bruxelles 1896.
- Stierlin, Blutkörperchenzählung und Haemoglobinbestimmung bei Kindern. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1889, Bd. 45.
- Stintzing und Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1894, Bd. 43.
- Tarchanoff, J. R., Die Bestimmung der Blutmenge am lebenden Menschen. Pflüger's Archiv, Bd. 23 u. 24.
- Teichmann, Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. Inaugural-Dissertation. Breslau 1891.
- Thoma und Lyon, Über die Methode der Blutzählung. Virchow's Archiv, Bd. 84.
- Tröje, Über Leukaemie und Pseudoleukaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 12.

- Tschistowitsch, Sur la quantité des leucocytes du sang dans les pneumonies fibrineuses à issue mortelle. Referat: Centralbl. f. d. medic. Wissensch. 1894, Nr. 39.
- Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei acuten Infektionskrankheiten. Wien u. Leipzig 1898.
- Unger, Das Colostrum. Virchow's Archiv, Bd. 151, 1898.
- Unna, Über mucinartige Bestandteile der Neurofibrome und des Centralnervensystems. Monatshefte f. prakt. Dermatologie 1894, Bd. 18.
- Uskoff's und seiner Schüler Arbeiten s. besonders Archiv des sciences biolog. St. Petersburg.
- Uthemann, Zur Lehre von der Leukaemie. Inaugural-Dissertation. Berlin 1888.
- Viault, Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez des habitants des hauts-plateaux de l'Amérique du Sud. Compt.-rend. de l'Acad. des scienc., 111, S. 917.
- Virchow, Weisses Blut (Leukaemie). Virchow's Archiv, Bd. 1.
— Cellular-Pathologie. 4. Aufl. Berlin 1871.
- Waldstein, Beobachtungen an Leucocyten u. s. w. Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 17.
- Weiss, Haematologische Untersuchung. Wien 1896.
— Über den angeblichen Einfluss des Höhenklimas auf die Haemoglobinbildung. Zeitschr. f. phys. Chemie 1896/97, Bd. 22.
- H. Wendelstadt und L. Bleibtreu, Beitrag zur Kenntnis der quantitativen Zusammensetzung des Menschenblutes unter pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Medicin 1894, Bd. 25.
— — Bestimmung des Volumens und des Stickstoffgehaltes des einzelnen roten Blutkörperchens im Pferde- und Schweineblut. Pflüger's Archiv, Bd. 52.
- Westphal, Über Mastzellen. Inaugural-Dissertation. Berlin 1880 (cfr. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen etc.).
- Winternitz, Weitere Untersuchungen über Veränderungen des Blutes unter therapeutischen Einwirkungen. Wiener klin. Wochenschr. 1893, Nr. 47.
- F. Wolff und Köppe, Über Blutuntersuchungen in Reiboldgrün. Münchner medic. Wochenschr. 1893, Nr. 11.
- Wright, Remarks of methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood. British Med. Journ. 1894, 14. July.
- Zangemeister, Ein Apparat für colorimetrische Messungen. Zeitschr. f. Biologie 1896, Bd. 23.
- J. Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im anaemischen Blut. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 23. (Literatur!)
— Neuerliche Beobachtungen über das Vorkommen des Ankylostomum duodenale bei den Bergleuten. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 24.
- C. Zenoni, Über das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im circulierenden Blut. Virchow's Archiv 1895, Bd. 139.
- G. Zesas, Beitrag zur Kenntnis der Blutveränderung bei entmilzten Menschen und Tieren. Langenbeck's Archiv 1883, Bd. 28.