

ALLE RECHTE, INSBESONDERE AUCH DAS DER ÜBERSETZUNG, VORBEHALTEN.



# DIE ANAEMIE

VON

GEH. OBERMEDIZINALRAT PROFESSOR

D<sup>R.</sup> P. EHRLICH,

DIREKTOR DES K. INSTITUTES FÜR EXPERIMENTELLE THERAPIE IN FRANKFURT A. M.

UND

D<sup>R.</sup> A. LAZARUS,

UNIVERSITÄTSPROFESSOR IN BERLIN-CHARLOTTENBURG.

I. ABTEILUNG, I. TEIL:

## NORMALE UND PATHOLOGISCHE HISTOLOGIE DES BLUTES.

VERMEHRTE UND WESENTLICH UMGEARBEITETE AUFLAGE

PROF. D<sup>R.</sup> A. LAZARUS UND D<sup>R.</sup> O. NAEGELI,  
IN BERLIN-CHARLOTTENBURG PRIVATDOZENT AN DER UNIVERSITÄT  
ZÜRICH.

76

MIT 5 ABBILDUNGEN IM TEXTE UND 5 KOLORIERTEN TAFELN.

WIEN UND LEIPZIG.

ALFRED HÖLDER,

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

1909.



ALLE RECHTE, INSBESONDERE AUCH DAS DER ÜBERSETZUNG, VORBEHALTEN.



# VORWORT

## ZUR ZWEITEN AUFLAGE.

---

Die erste Auflage dieses Teiles der „Anaemie“ habe ich vor mehr als zehn Jahren gemeinsam mit meinem Schüler A. Lazarus herausgegeben. Sie brachte neben einer kritischen Darstellung der allgemeinen klinischen Untersuchungsmethoden eine Übersicht über den damaligen Stand der normalen und pathologischen Histologie des Blutes; besonders aber sollte sie einer Zusammenfassung meiner und meiner Schüler Arbeiten sowie der bis dahin von mir nicht veröffentlichten Ergebnisse meiner Untersuchungen und meiner darauf sich bauenden Anschauungen gewidmet sein.

Ein Überblick über die ins Unermeßliche angeschwollene haematologische Literatur der letzten zehn Jahre zeigt, daß unsere „Anaemie“ im weitesten Umfang die Forschung angeregt und beeinflußt hat. Die große Mehrzahl der Arbeiten knüpft an die in ihr aufgestellten Probleme an und befaßt sich mit ihnen, sei es zustimmend, sei es ablehnend; Histologen nicht minder als Kliniker haben sich hierbei aufs lebhafteste beteiligt.

Es muß mir die größte Befriedigung gewähren, daß meine Saat auf so fruchtbaren Boden gefallen ist; aber mit besonderer Genugtuung sehe ich nach Ablauf dieses Jahrzehnts, daß die Ansichten, die ich von vornherein als die Grundlage der modernen zellularen Haematologie verfochten habe, trotz vielfacher Befehdung durch ausgezeichnete Gegner immer weiter sich verbreitet haben, und ich bin überzeugt, daß im Prinzip sehr bald vollkommene Einigkeit in diesen Fragen unter den Fachgenossen, durchaus im Sinne meiner Lehren, herrschen wird. Wohl haben die neueren Arbeiten aus dem von mir errichteten Gebäude auf der einen Seite so manchen Stein entfernt, auf der anderen seinen Ausbau wesentlich gefördert; aber der Grundriß ist davon in keinem wichtigen Punkte berührt worden.

Das beziehe ich auf meine Lehre von den anaemischen Zuständen, die ich je nach der Reaktionsform des Knochenmarks gruppiert habe, sowie auf die von mir von Anfang an aufgestellte Lehre vom Dualismus der weißen Blutzellen. Gerade auf diesem Gebiete ist zwar so mancher meiner früheren Beweisgründe durch neuere Forschungen hinfällig geworden und in wichtigen Einzelheiten stellt sich diese Frage anders dar als vor zehn Jahren, aber ich sehe doch mit Genugtuung aus der neueren Literatur oder z. B. aus den Verhandlungen der Kölner Naturforscherversammlung von 1908, daß über die Hauptpunkte Einigkeit erzielt zu sein und die „Unitarier“ ihre Waffen zu strecken scheinen.

Daß die verschiedenen Granula der Zelle als Produkte eines spezifischen Stoffwechsels aufzufassen sind, dürfte wohl jetzt allgemein anerkannt sein und insbesondere auch neuere Arbeiten haben das gezeigt. Sehr wichtig sind in dieser Beziehung z. B. die Feststellungen von Kollmann, der bei niederen Tieren (Krabben) zeigte, daß durch Hunger ein Schwund der Granula herbeigeführt werden kann. Diese Beobachtung dürfte ein helles Licht werfen auf Befunde der menschlichen Pathologie, in denen — wie ich das bei einem Falle von Anaemie beschrieben habe — die neutrophilen Granula ganz oder teilweise ihre Körnung eingebüßt hatten. Ähnliches kommt auch bei der Leukaemie vor und gerade diese Bilder haben vielfach zu irrigen Annahmen über die Genese der weißen Blutkörperchen geführt. Wenn ich noch für die Zukunft einen Wunsch aussprechen dürfte, so ginge er dahin, daß die physiologische Chemie versuchen sollte, die Natur der Granula chemisch aufzuklären, da möglicherweise die hierbei resultierenden Stoffe auch für klinisch-therapeutische Zwecke von großem Interesse sein dürften. — —

Die schon seit mehr als fünf Jahren vom Verleger und von den Lesern dringend gewünschte Neubearbeitung der „Anaemie“ mußte gerade in Rücksicht auf so viele noch in eifriger Diskussion befindliche Fragen, mehr als uns lieb war, hinausgeschoben werden. Mich selbst hielten nun leider dringendere Aufgaben ab, an der Abfassung der zweiten Auflage mich zu beteiligen, und so habe ich denn außer meinem damaligen Mitarbeiter A. Lazarus Herrn Privatdozenten Dr. O. Naegeli aus Zürich gebeten, das Werk mit seiner bewährten Kraft zu fördern.

Frankfurt a. M., April 1909.

P. Ehrlich.

# I n h a l t.

	Seite
Vorwort. Von <i>P. Ehrlich</i> . . . . .	III
Einleitung. Begriffsbestimmung. Die klinischen Methoden der Blut- untersuchung. Von <i>A. Lazarus</i> . . . . .	1
Die Blutmenge . . . . .	2
Zahl der roten Blutkörperchen . . . . .	4
Größenverhältnisse der roten Blutkörperchen . . . . .	10
Haemoglobingehalt des Blutes . . . . .	11
Färbeindex . . . . .	13
Spezifisches Gewicht des Blutes . . . . .	14
Hygraemometrie . . . . .	16
Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen . . . . .	17
Chemische Reaktion des Blutes . . . . .	18
Gerinnungsfähigkeit des Blutes . . . . .	19
Abscheidung des Blutserums . . . . .	20
Resistenz der roten Blutkörperchen . . . . .	21
Kryoskopie . . . . .	21
Die Morphologie des Blutes. Von <i>A. Lazarus</i> . . . . .	22
A) Untersuchungsmethoden . . . . .	22
Gewinnung des Trockenpräparates . . . . .	24
Fixation des Trockenpräparates . . . . .	26
Färbung des Trockenpräparates . . . . .	28
Theorie der Färbung . . . . .	29
Kombinationsfärbungen . . . . .	30
Die Triazidlösung . . . . .	31
Andere Farblösungen . . . . .	32
Vitale Färbung . . . . .	37
Glycogennachweis im Blut . . . . .	38
Die mikroskopische Feststellung der Alkaliverteilung im Blut . . . . .	39
Bremersche Reaktion . . . . .	40
B) Normale und pathologische Histologie des Blutes . . . . .	41
Die roten Blutkörperchen . . . . .	41
Struktur . . . . .	41
Verringerung des Haemoglobingehalts . . . . .	42
Die Polychromatophilie . . . . .	43
Die punktierten Erythrocyten . . . . .	45
Die Poikilocytose . . . . .	49
Kernhaltige rote Blutkörperchen . . . . .	51
Normoblasten und Megaloblasten . . . . .	51
Physiologisches Vorkommen . . . . .	53
Die Kernschicksale der Erythroblasten . . . . .	54
Die klinischen Unterschiede der Erythroblasten . . . . .	55
Literaturverzeichnis . . . . .	59

	Seite
Die weißen Blutkörperchen. Von <i>O. Naegeli</i> . . . . .	66
I. Normale Histologie und Einteilung der weißen Blutkörperchen . . .	69
Die Lymphocyten . . . . .	69
Die großen mononucleären Leukocyten . . . . .	71
Die Übergangsformen . . . . .	72
Die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten . . . . .	72
Die eosinophilen Zellen . . . . .	73
Die Mastzellen . . . . .	74
Pathologische Formen der weißen Blutkörperchen . . . . .	75
Die neutrophilen Myelocyten . . . . .	75
Die eosinophilen Myelocyten . . . . .	76
Die Mastmyelocyten . . . . .	76
Die Myeloblasten . . . . .	76
Die Reizungsformen . . . . .	78
Pathologische Lymphocyten . . . . .	79
Die Plasmazellen . . . . .	80
Arneths Methode . . . . .	81
II. Über die Entstehungsorte der weißen Blutkörperchen . . . . .	82
$\alpha$ ) Die Milz . . . . .	83
$\beta$ ) Die Lymphdrüsen . . . . .	88
$\gamma$ ) Das Knochenmark . . . . .	93
III. Über die Darstellung und Bedeutung der Zellgranula . . . . .	101
Geschichte der Granulaforschung seit Ehrlich . . . . .	101
Darstellungsmethoden . . . . .	103
Die vitale Färbung der Granula . . . . .	104
Die Bioblastentheorie (Altmann) . . . . .	107
Die Granula als Stoffwechselprodukte der Zellen (Ehrlich) . . . . .	108
Sekretionsvorgänge an granulierten Zellen . . . . .	111
IV. Die dualistische Lehre . . . . .	111
V. Die Leukocytose . . . . .	115
Die biologische Bedeutung der Leukocytose . . . . .	115
Die Morphologie der Leukocytosen . . . . .	121
$\alpha_1$ ) Die polymorphkernige neutrophile Leukocytose . . . . .	121
Definition . . . . .	121
Klinisches Vorkommen . . . . .	122
Entstehung . . . . .	125
$\alpha_2$ ) Die polymorphkernige eosinophile Leukocytose . . . . .	125
Definition . . . . .	125
Klinisches Vorkommen . . . . .	126
Entstehung . . . . .	129
$\alpha_3$ ) Die Mastzellenleukocytose . . . . .	134
VI. Die Leukaemie („gemischte Leukocytose“) . . . . .	134
Lymphatische Leukaemie . . . . .	136
Myeloische Leukaemie . . . . .	137
Morphologischer Charakter . . . . .	138
Entstehung . . . . .	147
Literaturverzeichnis . . . . .	148
Die Blutplättchen. Die Haemokonien. Von <i>A. Lazarus</i> . . . . .	155
Literaturverzeichnis . . . . .	160

## 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 Vergleiche 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 Symptomenkomplex 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 anämischen 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 „lokale“ auf einen umschriebenen Bezirk, ein einzelnes Organ sich beschränken. Die letztere Art, die lokalen 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 Bestandteile des Blutes ausdrücken. Demnach unterscheiden wir als Haupttypen der qualitativen 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 anämische an; in den weitaus meisten Fällen, wenn auch nicht konstant, 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 klinisch brauchbare Methode zur Verfügung. Einen gewissen Anhaltspunkt finden wir in der Beobachtung der eingangs erwähnten Symptome der Röte 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 gesamte Blutmenge gebrauchen, so empfiehlt es sich, mit bloßem Auge sichtbare, isolierte Gefäße, z. B. der Sklera, 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 zirkuliert. Einen wichtigen Aufschluß gibt ferner, wenn auch nur bei erheblicher Verminderung der Blutmenge, die Beschaffenheit des Pulses; bei erheblicher Oligaemie wird er stets besonders klein und weich gefunden.

Ein weiteres Kriterium für die Blutmenge gibt, 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 Falle 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 wor-

den; ihre Lösung würde einen ganz wesentlichen Fortschritt der Blutlehre bedeuten. Von den für die Klinik in Betracht kommenden Methoden, die hierfür bisher vorgeschlagen worden sind, rührt die eine von Tarchanoff her. Tarchanoff schlägt vor, durch Bestimmung des Wasserverlustes bei energischen Schwitzkuren und vergleichende 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  $mm^3$  zustande kommt; aber es ist doch sehr gewagt, daraus das Volumen des präexistierenden Blutes bestimmen zu wollen, da zweifellos dem Akt der Transfusion unmittelbar ausgleichende Flüssigkeitsströmungen und Änderungen in der Blutverteilung folgen.

Derselbe Einwand trifft auch die neueren Vorschläge von Kottmann und Plesch. Diese injizieren intravenös physiologische Kochsalzlösung in größerer Menge und bestimmen 5 Minuten später das Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen (Kottmann) oder den Haemoglobingehalt (Plesch) zum Vergleich mit den vor der Injektion gewonnenen entsprechenden Werten. Abgesehen von dem eben angedeuteten Einwand sprechen vor allem ärztliche Bedenken gegen die Einführung dieser Injektionen als klinische Untersuchungsmethoden, da sie fast stets eine, zuweilen sehr beträchtliche Temperaturerhöhung zur Folge haben.

Die von Morawitz angewandte Methode, mittels Plethysmographen die Blutmenge in einem Arm zu bestimmen und daraus die gesamte Blutmenge des Körpers zu berechnen, erscheint schon von vornherein vollkommen wertlos in Hinblick auf die gar keinem Urteil zugänglichen,

sicherlich aber sehr großen örtlichen und zeitlichen Schwankungen der Blutverteilung.

Einen anderen Weg haben Haldane und Lorrain-Smith eingeschlagen und sich dabei verhältnismäßig einfach ausführbarer, aber gesundheitlich doch wohl nicht ganz unbedenklicher Methoden bedient. Sie lassen das Versuchstier genau bestimmte Mengen CO einatmen, entziehen ihm dann geringe Mengen Blutes und ermitteln dessen Prozentgehalt an CO; hieraus können sie in einfacher Weise die gesamte Blutmenge berechnen.

Die auf diese Weise erzielten Resultate wichen anfangs allerdings von den bisher in der Physiologie geltenden erheblich ab. Nach Haldane und Smith schwankt das Verhältnis von Gesamtblutmenge zum Körpergewicht beim Menschen zwischen 1:16 und 1:30 und die Durchschnittszahl beträgt 1:20·5, gegenüber der bisher allgemein anerkannten Durchschnittszahl 1:13. Douglas verglich aber die Methode von Haldane und Lorrain-Smith direkt mit der Welckerschen beim Versuchstier und fand sehr gute Übereinstimmung.

Für klinische Zwecke hat zuerst Lorrain-Smith selbst diese Methode angewandt und nachgewiesen, daß bei Chlorose stets eine Vermehrung der Blutmenge zu konstatieren sei; derselbe Autor fand gemeinsam mit Mc Kisack bei einem 12jährigen Knaben, der an Pericarditis adhaesiva mit chronischer Cyanose litt, daß die Gesamtblutmenge beinahe doppelt so groß war als normal. Weitere Mitteilungen über Versuche von Haldane und Boycott und ihm selbst rühren von Parkes Weber ferner von Örum her; es fand sich besonders in Fällen von megalosplenischer und sekundärer Polycythaemie das  $2\frac{1}{2}$ - bis 3fache der normalen Blutmenge.

Es gibt 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 scheinbar absoluten Maßes haben den Zählmethoden schnell Eingang in die Klinik verschafft.\*) Allgemein dienen jetzt zur Zählung der Blutkörperchen der Thoma-Zeißsche oder ähnlich konstruierte Apparate, deren Prinzip 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 konservieren, ihr Zusammen-

\*) Über die Bestimmung des Zahlenverhältnisses der weißen zu den roten Blutkörperchen sowie der einzelnen Formen zu einander vgl. den morphologischen Abschnitt (vgl. S. 24).

ballen zu verhindern und ihr rasches Sedimentieren zu ermöglichen. Von den bekannteren Lösungen seien hier die Pacinische und die Hayemsche Flüssigkeit angeführt:

Pacinische Flüssigkeit:	Hydrarg. bichlor. . . . .	2·0
	Natr. chlor. . . . .	4·0
	Glyzerin. . . . .	26·0
	Aquae destill. . . . .	226·0
Hayemsche Flüssigkeit:	Hydrarg. bichlor. . . . .	0·5
	Natrii sulfur. . . . .	5·0
	Natrii chlorat. . . . .	1·0
	Aquae destill. . . . .	200·0

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% bei der Zählung von 200 Zellen, 2% bei 1250, 1% bei 5000, 0·5% 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 konstante Zusammensetzung hat, daß aber in den Gebieten der kleineren Gefäße und Kapillaren die körperlichen Elemente bei sonst normalem Blut erhebliche Schwankungen in ihrer Zahl erleiden. So differiert z. B. bei einem halbseitig Gelähmten das Kapillarblut beider Seiten, so erhöhen Stauung, Kälte u. a. lokal 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, Frottieren u. a., die Kapillarzirkulation ändern; daß man die Untersuchung in eine Zeit verlegen soll, in welcher die Zahl der roten Blutkörperchen nicht durch Nahrungsaufnahme oder Arzneistoffe künstlich beeinflusst wird.

Es ist allgemeiner Brauch, das Blut der Fingerbeere zu entnehmen und nur ausnahmsweise, z. B. bei Ödemen 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 konstruierten, offenen oder verdeckten Lanzetten auszuführen; am meisten empfiehlt es sich, statt aller komplizierten Apparate mit einer neuen Stahlschreibfeder, deren eine Zinke abgebrochen ist, oder mit einer Soenneckenschen Impflanzette die Punktion auszuüben. Man kann solche Feder oder Lanzette leicht durch Glühend-

machen desinfizieren 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 Literatur niedergelegt ist, erscheint fast unübersehbar. Nach den ausführlichen 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 sehr viel erörtert worden, seitdem Viault durch seine Untersuchungen auf der Höhe der Kordilleren 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 konstant, 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 Akklimatisierten, 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 Skala veranschaulicht:

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

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

Diese Ergebnisse sind durch eine kaum noch übersehbare Fülle von Einzelbeobachtungen bestätigt worden, aber einige Autoren (Gottstein, Meissen u. a.) haben ihnen jede wesentliche Bedeutung absprechen zu

müssen geglaubt, in der Annahme, daß diese Zählungsergebnisse auf einer Täuschung beruhen, insofern als durch eine Änderung des äußeren Luftdruckes die Kapazität der Thoma-Zeißschen Zählkammer beeinflußt werde. Dieser Einwand ist endgültig durch Schauman und Rosenqvist widerlegt worden und heute werden wohl allgemein die gefundenen Zahlen als der unverfälschte Ausdruck der Erythrocythenmenge im  $mm^3$  angesehen.

Aber auch unter denjenigen, welche die Änderung der Blutkörperchenzahl als wirklich anerkennen, gehen oder gingen die Meinungen über die Bedeutung dieses Vorganges sehr auseinander. Die einen waren geneigt, in den Schwankungen der Blutkörperchenzahl lediglich die Wirkung ähnlicher vasomotorischer Vorgänge zu sehen, wie wir sie oben bereits besprochen haben. Insbesondere spielen hier die Sonnenstrahlung, Temperaturdifferenzen u. a. m. eine große Rolle. A. Loewy und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß durch derartige Einflüsse die Blutkörperchenzahl in den Kapillaren innerhalb weniger Minuten um Millionen nach oben und unten schwanken kann. Grawitz hat die Meinung ausgesprochen, daß die erhöhte Blutkörperchenzahl sich lediglich durch verstärkte Konzentration 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 treffend 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.

Hierzu kommt die in neuerer Zeit von Schauman und Rosenqvist verfochtene Ansicht, daß die festgestellte Vermehrung der Erythrocythen in der Höhe das Ergebnis einer wirklichen Neubildung von Blutkörperchen sei, und daß das Herabsinken der Zahl beim Heruntergehen in geringere Meereshöhe dagegen durch einen Untergang von roten Elementen bedingt sei. Diese Annahme läßt sich durch eine ganze Reihe zwingender Gründe stützen.

Erstens tritt beim Übersiedeln in das Höhenklima die Vermehrung der Erythrocythen nicht mit einem Schlage auf, sondern bildet sich oft erst im Laufe mehrerer Wochen heraus. Ferner ändert sich gleichzeitig mit der Blutkörperchenzahl gleichsinnig, wenn auch nicht in genauer Proportion der Haemoglobinwert, das spezifische Gewicht, die Trockensubstanz. Drittens treten, wie wohl zuerst Koeppe nachgewiesen hat, morphologische Veränderungen an den Blutzellen auf. Koeppe konstatierte eine gewöhnlich unmittelbar nach dem Eintritte in das Höhenklima einsetzende Poikilocytose und Microcythenbildung, Erscheinungen, in denen wir das Bestreben des Organismus sehen, die respirierende Oberfläche

des gesamten Haemoglobinvorrates zu erhöhen; Schauman und Rosenqvist, ferner A. Loewy und Franz Müller, sowie Foà beobachteten, daß bei Versuchstieren, die unter entsprechende Bedingungen versetzt worden waren, eine deutliche Erhöhung der blutbildenden Funktion des Knochenmarkes histologisch nachgewiesen werden konnte. Den Schlußstein dieser Beweisführung lieferte der von Jaquet und Suter, Abderhalden, Loewy und Müller gebrachte Nachweis, daß bei Kaninchen, beziehungsweise Hunden, die in 1000 oder 2100 *m* Höhe längere Zeit gehalten worden waren, die gesamte Haemoglobinmenge des Körpers höher war als bei den in der Ebene gehaltenen Kontrolltieren.

Aus diesen Tatsachen ergibt sich als einfachste Folgerung, daß unter dem Einflusse des Höhenklimas in der Tat eine Neubildung von Blutkörperchen und Haemoglobin erfolgt. Schauman und Rosenqvist, sowie Sellier sind aber noch der Frage experimentell nähergetreten, welcher Faktor des Höhenklimas denn die Anregung zu der Steigerung der Haematopoiese gibt, und sind übereinstimmend zu dem Ergebnis gelangt, die Luftverdünnung als das Entscheidende anzusehen. Das Experimentum crucis hierzu verdanken wir A. v. Koranyi und Bence, die zeigten, daß durch Sauerstoffeinatmung der Eintritt der Polyglobulie verhindert und sogar die bereits eingetretene wieder rückgängig gemacht werden könne.

Nach dem reichhaltigen vorliegenden Untersuchungsmaterial können wir somit als erwiesen ansehen, daß das Leben in größerer Meereshöhe wirklich eine Blutneubildung veranlaßt, während beim Heruntergehen aus der Höhe in die Tiefe ein Untergang der Blutzellen stattfindet. Schwieriger aber ist es, ja vielleicht unmöglich, genau festzustellen, welchen Anteil an den gewonnenen Zahlen die unleugbar sehr stark wirksamen vasomotorischen Einflüsse und welche die wahre Haematopoiese hat. Zweifellos ist nur ihr gleichzeitiges Wirken.

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 blasse 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-Zeißschen 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.

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  $8.5 \mu$  (max.  $9.0 \mu$ , min.  $6.5 \mu$ ). 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 der Erythrocyten für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes sei, sie gibt uns keinen Anhalt über den **Haemoglobingehalt des Blutes**, den entscheidenden Gradmesser der Anaemien. Für die Beurteilung des letzteren dienen eine Reihe klinischer Methoden: einmal direkte, wie die kolorimetrische Ermittlung des Haemoglobingehaltes, zweitens indirekt verwertbare, wie die Bestimmung des spezifischen Gewichtes, des Volumens der roten Blutkörperchen und etwa noch die Ermittlung der Trockensubstanz des Gesamtblutes.

Unter den direkten 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 Aushilfsdiagnose: „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. Nach diesem Prinzip hat Tallqvist seine „Haemoglobinskala“ angegeben, mit der sich auf einfachste Weise Haemoglobinwerte in Abstufungen von 10 zu 10 Prozent leidlich gut abschätzen lassen.

Von den die Färbekraft des Blutes messenden Apparaten ist wohl der schärfste die „Hoppe-Seylersche kolorimetrische Doppel-

pipette“, bei der eine genau titrierte Lösung von Kohlenoxyd-Haemoglobin als Vergleichungsobjekt 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. Zangemeister, ein Schüler Kühnes, hat einen Apparat für kolorimetrische Zwecke angegeben und auch für Haemoglobinbestimmungen in erster Reihe verwertet. Der Apparat beruht auf dem Prinzip, 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-Glyzerinlösung. Eine klinische Würdigung dieser Methode ist unseres Wissens bisher nicht erfolgt, muß aber als eine wichtige Aufgabe bezeichnet werden. Für die Praxis viel zu kompliziert ist auch die Anwendung des von Plesch angegebenen und in der Physiologie erprobten „Chromophotometers“.

Die Praxis muß sich vorläufig mit weniger exakten Apparaten begnügen, in denen gefärbtes Glas oder mehr weniger 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. Die Modifikation des Fleischlschen Haemometers durch Miescher zeichnet sich, abgesehen von der größeren Präzision des Instrumentes, noch besonders dadurch aus, daß sie nicht nur den prozentualen, sondern auch den absoluten Haemoglobingehalt des Blutes anzeigt.

Der größten Verbreitung in der Praxis erfreut sich — und mit gutem Grund — das Sahlische Haemometer, bei dem die Testfarbe eine dauerhaft konservierte verdünnte Lösung von salzsaurem Haematin ist. Deshalb wird auch die Blutprobe in  $\frac{1}{10}$  Normalsalzsäure aufgefangen und dadurch das Haemoglobin in salzsaures Haematin umgewandelt. Eine genaue Beschreibung der Anwendung erübrigt sich hier, weil jedem Exemplar des Apparates, wie auch den anderen erwähnten, eine genaue Gebrauchsanweisung beigegeben ist. Hinzuzufügen ist, daß neuerdings jeder Sahlische Apparat am gesunden Menschen mit 5,000.000 Erythrocyten geeicht wird.

Alle diese Apparate geben an, wieviel Prozent 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).

Biernacki hat gegen die kolorimetrischen 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 reduziert werden.

Unter den Methoden, welche indirekt die Haemoglobinmenge im Blut bestimmen wollen, ist diejenige der Berechnung aus dem Eisengehalt des Blutes scheinbar ganz exakt, da das Haemoglobin einen konstanten 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.

Für pathologische Fälle ist jedoch diese Methode der Bestimmung des Haemoglobins aus dem Eisen nicht empfehlenswert. Prüft man nämlich unter dem Mikroskop Blut eines Anaemischen mit Fe-Reagentien, so findet man schon direkt an zahlreichen roten Blutkörperchen Fe-Reaktion; das bedeutet den Nachweis von Eisen, welches gar keinen Bestandteil des Haemoglobins bildet. Anderes Eisen kann noch in einer nicht direkt nachweisbaren Eisenalbuminatverbindung in den morphotischen Elementen, auch in den weißen enthalten sein. Es ist ferner bekannt, daß bei Anämien der Eisengehalt aller Organe sehr stark erhöht ist (Quincke), offenbar vielfach als Ausdruck der erhöhten Zerstörung von Hämoglobin („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 Biernackis 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 aufwiesen; dagegen seien andere Eiweißstoffe des Blutes herabgesetzt. Selbst wenn diese Fe-Bestimmungen, die mit den Angaben anderer Autoren auf das schärfste kontrastieren, 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.

Erythrocythenzahl und Haemoglobinwert stehen naturgemäß in enger Abhängigkeit voneinander, aber ihr Parallelismus ist doch kein vollständiger, und zwar ist in bestimmten Krankheitszuständen der Haemoglobingehalt höher, in anderen wieder kleiner, als die Zahl der roten Blutkörperchen erwarten ließe. In manchen Fällen entspricht einer Herabsetzung der roten Blutkörperchenzahl um einen bestimmten Prozentsatz ganz genau die Verminderung des Haemoglobinwertes; z. B. beim Manne einer Erythrocythenzahl von 4,000.000 ein Haemoglobinwert von 80. Wir sehen aber z. B. bei der Chlorose, daß die Haemoglobinverminderung häufig im Verhältnis stärker ist, so daß etwa einer Reduktion auf 80% der Erythrocythen eine solche des Haemoglobins auf 60% gegenübersteht. Dividiert man diese Haemoglobinprozentzahl durch die Blutkörperchenprozentzahl, so erhält man einen brauchbaren zahlenmäßigen Ausdruck für dies Verhalten, den man als „**Blutkörperchenwert**“ oder „**Färbeindex**“ bezeichnet. In dem angeführten Beispiele würde er demnach  $\frac{60}{80} = 0.75$  betragen. Der Blutkörperchenwert kann aber auch größer als 1 werden, nämlich dann, wenn die Verminderung des Haemoglobins geringer ist als die der Erythrocythen, ein Verhalten, das bei der progressiven perniziösen Anaemie zuerst beobachtet worden ist. Nach Meyer und Heineke ist auch im fötalen Blut der Färbeindex normalerweise größer als 1; z. B. finden sie ihn im 5. Monat = 1.6 im 7. Monat = 1.4.

Die Störung des Parallelismus zwischen Blutkörperchen- und Haemoglobinzahl ist sowohl auf Größenveränderungen der roten Blutkörperchen nach beiden Richtungen hin, als darauf zurückzuführen, daß einerseits auch die einzelne Blutscheibe haemoglobinarm, anaemisch werden kann und andererseits in bestimmten Zuständen besonders haemoglobinreiche (embryonalen entsprechende) Zellen ins Blut übertreten.

Schon dieser Hinweis zeigt, daß es durchaus nicht angeht, die Zahl der Erythrocythen in einem Blute als selbständiges Kennzeichen zu verwenden, sondern daß sie nur in ihrer Beziehung zu den Ergebnissen der Haemoglobinbestimmung und der histologischen Untersuchung von Bedeutung sein kann. Im Zusammenhange hiermit ist auch noch auf folgendes aufmerksam zu machen: Gerade in pathologischen Fällen besteht eine erhebliche Fehlerquelle für die Blutkörperchenzählung darin, daß mit den für die Zählung verwendbaren Objektiven kleinste Formen der Erythrocythen nicht gesehen und mitgezählt werden können.

Es ist deshalb zuweilen wünschenswert, die Angabe der Zahl durch **die Bestimmungen der Größe des einzelnen roten Blutkörperchens** zu ergänzen. Diese geschehen durch direkte Messung der Durchmesser mittels Okularmikrometers, 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 kapillare 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 zustande kommen kann. Dagegen läuft der Vorgang der Trocknung in den dickeren Partien langsamer ab und wird deshalb von einer Schrumpfung der Scheiben begleitet. (Zahlen siehe S. 10).

Der Untersuchung des **spezifischen 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 mit Hilfe zweier Methoden gesammelt werden, 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 Glaskapillaren exakt gewogen werden („kapillarykymetrische Methode“); die andere die von A. Hammer Schlag, der, ein zuerst wohl von Fano angegebenes Prinzip variierend, dasjenige Mischungsverhältnis von Chloroform und Benzol ausfindig macht, in welchem ein Tropfen des zu untersuchenden Blutes schwimmt, d. h. also dasjenige, welches genau das spezifische Gewicht des betreffenden Blutes repräsentiert.

Nach der Untersuchung dieser Autoren und zahlreicher anderer, die sich ihrer Methode bedient haben, ist das spezifische 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.

Schmaltz hat zuerst 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 konstant, daß sich nach Hammerschlag eine Tabelle dieser Relationen aufstellen läßt.

Spezifisches Gewicht	Hämoglobingehalt (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 %

Dieballa hat diesen Relationen besonders eingehende Untersuchungen gewidmet, deren Ergebnisse zum Teile die Hammerschlagschen 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 (Hammerschlagsche 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; letztere 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 Stromas der roten Scheiben auf das spezifische Gewicht des Blutes erkennbar. Dieballa berechnet, daß das Stroma, bei gleichem Haemoglobingehalt zweier Blutproben, Differenzen des spezifischen Gewichtes bis zu 4—5 pro mille bewirken könne.

Häufig kann daher für die Untersuchung eines Blutes auf seinen relativen Haemoglobingehalt die Bestimmung des spezifischen Gewichtes genügen. Nur bei Nephritis und bei Zirkulationsstörungen sowie Leukämie sind die Beziehungen zwischen spezifischem Gewicht und Haemoglobingehalt zu sehr durch andere Einflüsse verdeckt.

Die physiologischen Schwankungen, die das spezifische Gewicht bei demselben Individuum unter dem Einfluß von Flüssigkeitszufuhr und -Abscheidung erfährt, übersteigen nicht 0.003 (Schmaltz). Alle Ab-

weichungen müssen nach dem Gesagten den Schwankungen entsprechen, denen Haemoglobingehalt und Körperchenzahl unterliegen, und unter ähnlichen Bedingungen zustande kommen wie jene.

Eine Reihe von 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 spezifischen 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 spezifischen Gewichtes des Gesamtblutes, teils durch ihre Schwankungen in der Zahl oder Veränderungen ihrer Lokalisation, teils 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 Konstanz. Selbst in schweren pathologischen Zuständen, in denen das Gesamtblut spezifisch viel leichter geworden ist, bewahrt sich das Serum seine physiologische Zusammensetzung oder erleidet nur verhältnismäßig geringe Konzentrationsschwankungen. Größere Herabsetzungen des spezifischen Gewichtes des Serums werden viel weniger bei eigentlichen Erkrankungen des Blutes als bei chronischen Nierenerkrankungen und Kreislaufstörungen beobachtet. E. Grawitz hat jedoch auch für gewisse Anaemien, besonders die posthaemorrhagischen und diejenigen post inanitionem angegeben, daß das spezifische 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 spezifischen Gewichtes des Gesamtblutes stets noch die des Serums oder der Körperchen anzuschließen.

Eine der Bestimmung des spezifischen Gewichtes nahe verwandte Methode, deren Einführung in die Klinik wir Stintzing und Gumprecht 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 direkte Bestimmung der Trockensubstanz des Gesamtblutes „**Hygraemetrie**“. 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 spezifischen 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, indirekt 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 Blute 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 Zentrifugen, die für das Blut von Blix-Hedin und Gärtner besonders konstruiert 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 Lebertran vermieden wird. Koeppe hat dasselbe etwas abgeändert; er füllt seine praktisch konstruierte, auf das sorgfältigste gereinigte Pipette\*) mit Zedernöl 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 Zentrifuge 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 kalibriert ist, kann man ohne weiteres das Volumverhältnis von Plasma und Körperchen bestimmen. Alterationen der letzteren sind mikroskopisch nicht zu konstatieren.

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 Koeppe erhaltenen, noch nicht sehr zahlreichen Resultate geben das Gesamtvolumen der roten Blutkörperchen von 51·1—54·8%, im Durchschnitt 52·6% an.

\*) Fabrikant: Hegershoff, Leipzig.

Auf indirektem Wege suchten M. und L. Bleibtreu das Verhältnis des Volumens der roten Blutkörperchen zu dem des Plasmas zu ermitteln. Sie stellten sich verschieden konstruierte 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 kompliziert 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 Volumprozenten der roten Blutkörperchen und dem Haemoglobingehalt durchaus keine konstanten sind, lehrt der Hinweis auf Zustände, in denen, wie z. B. in der akuten Anaemie, eine „akute 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 Beobachtungen von v. Limbeck, Gerhard u. a., daß bei katarrhalischem Icterus unter dem Einfluß der gallensauren Salze eine beträchtliche Volumenzunahme der roten Blutkörperchen zustande 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 direkt noch indirekt über den Haemoglobingehalt Aufschluß verschaffen, haben nur insofern ein Interesse, als sie uns möglicherweise für die spezielle Pathogenese der einzelnen Blutkrankheiten Aufschluß verschaffen könnten.

So ist auf die Ermittlung der **chemischen Reaktion** des Blutes seitens ausgezeichneter Forscher, speziell der Physiologen, eine Fülle von Arbeit verwendet worden.

Daß das frische Blut alkalisch reagiert, läßt sich wegen der Eigenfarbe des Blutes nicht direkt durch Benetzung des Lackmuspapiers mit Blut nachweisen, sondern man muß ein besonders empfindliches rotes Lackmuspapier mit dünner Kochsalzlösung gut durchfeuchten, dann das zu prüfende Blut darauf träufeln und mit Kochsalzlösung wieder herunterspülen. Größeren Schwierigkeiten begegnet die Aufgabe, den Grad der Alkaleszenz einigermaßen genau zu bestimmen. Hier sei nur so viel hervorgehoben, daß die neuen Methoden sich durchwegs lackfarben gemachten Blutes bedienen und dieses mit Normalweinsäurelösung gegen Lackmoidpapier titrieren. Im allgemeinen bedarf man dazu etwas größerer

Blutmengen, 5—8  $cm^3$ ; C. S. Engel hat indessen einen „Alkalimeter“ konstruiert, bei dem die Prüfung schon mit  $\frac{1}{20} cm^3$  Blut ermöglicht werden soll.

Nach dem heutigen Stande der Dinge muß aber davor gewarnt werden, eine noch sehr unsichere Untersuchungsmethode mit schwankenden Ergebnissen in die Praxis einzuführen; dadurch, daß das Resultat schließlich zahlenmäßig ausgedrückt wird, wird ein trügerischer Schein von Exaktheit erweckt, der viel mehr zu beanstanden ist als die aller-subjektivsten Untersuchungsmethoden.

Die auf die angedeuteten Methoden aufgebaute Lehre von der „Alkaleszenz“ des Blutes und die daran sich knüpfenden Folgerungen sind von Friedenthal mit schwerwiegenden Gründen bekämpft worden. Friedenthal zeigte, daß die fast durchweg angewendete Methode der Reaktionsprüfung durch Lackmus völlig ungeeignet sei, weil das Lackmus die Kohlensäure aus ihren Salzen austreibt und damit Alkali erst frei werden lasse; prüft man mit Phenolphthaleïn, so ergibt sich unzweideutig die neutrale Reaktion des Blutes. Alle biologischen Wirkungen und Erscheinungen, die man bisher der „Alkaleszenz“ des Blutes und Bluterserums zugeschrieben hat, seien viel mehr durch Fermentwirkung zu erklären; ja es ließe sich nach Friedenthal sogar leicht zeigen, daß künstlich erzeugte Alkaleszenz des Blutes, selbst geringen Grades, diese Wirkungen aufhebt.

Eine besondere Beachtung beanspruchen die Untersuchungen von Brandenburg, welcher zeigte, daß man unterscheiden muß zwischen dem an Eiweiß gebundenen Alkali und dem an Kohlensäure gebundenen. Diese beiden Anteile können dadurch voneinander getrennt werden, daß der letztere diffusionsfähig ist, während das an Eiweiß gebundene Alkali eben durch diese Bindung an der Diffusion verhindert wird. Es ergab sich nun, daß der diffusible Teil des Alkali einen sehr konstanten Wert darstellt — etwa 60  $mg$  Na OH entsprechend — während der nicht diffusible Anteil den größten Schwankungen ausgesetzt ist. Es ist nun besonders bemerkenswert, daß auch unter pathologischen Verhältnissen selbst bei großen Abweichungen der Gesamtalkaleszenz von der Norm der Gehalt an diffusiblem Alkali — „die Alkalispannung“ — annähernd unverändert blieb.

Eine Bestimmung, die vielleicht noch größere Aufmerksamkeit, als ihr bisher seitens der Kliniker zuteil 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 akuten 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 konstatieren. Wright hat in seinen ausgezeichneten Untersuchungen außerdem nachgewiesen, daß man medikamentös die Gerinnbarkeit beeinflussen kann: Kalziumchlorid, Kohlensäure erhöhen, Zitronensäure, Alkohol, auch gesteigerte Respiration vermindern die Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Normalerweise gerinnt das Blut innerhalb 3—20 Minuten; unter pathologischen Verhältnissen kann die Verzögerung  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde, zuweilen, z. B. bei Haemophilie sogar 8—10 Stunden betragen (Hayem).

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

Zu solchen Beobachtungen gehören größere Mengen Blutes, die in der Klinik nicht häufig zur Verfügung stehen werden. Gewisse Kautelen, 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 Fettspuren befreit sein müssen. Retrahirt 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 cm<sup>3</sup> 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 die mangelhafte Serumbildung zur Unterscheidung der protopathischen perniziösen 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 Konzentration einer Salzlösung, in welcher die roten Blutkörperchen sich erhalten („isotonische Konzentration“, Hamburger), beziehungsweise diejenigen, welche einen Austritt des Haemoglobins aus dem Stroma bewirken. Die Erythrocythen sind um so resistenter, je dünner die Konzentration ist, welche sie noch unversehrt läßt.

Bettmann hat sich mit großem Vorteil zu solchen Bestimmungen der Lugolschen Lösung in abgestuften Konzentrationen bedient, weil hierbei die Beeinflussung der Erythrocythen durch die Salzlösung in ausgezeichneter Weise mikroskopisch kontrolliert werden kann. In demselben Sinne haben Rosin und Bibergeil verschiedene Farbstoffe, insbesondere das Methylenblau und das Neutralrot geprüft.

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

Ohne alle Zusätze von Chemikalien oder sonstige Anwendung äußerer Mittel haben Rosin und Bibergeil beobachtet, daß in der feuchten Kammer das frische Blut des Gesunden sich weit länger in seinen morphologischen Bestandteilen unversehrt erhält als das von Anaemischen; ein Zeichen, daß dieses eine geringere Resistenz besitzt als jenes.

Von besonderer Bedeutung für diese Frage ist das Studium der Haemolysine geworden; so wissen wir aus Versuchen von H. Sachs mit Kreuzspinnengift, daß das Blut des eben ausgeschlüpften Hühnchens dem Arachnolysin gegenüber vollkommen unempfindlich ist, während das der erwachsenen Hühner höchste Empfindlichkeit zeigt.

Natürlich müßte man, um ein wahres Bild von der Resistenz der Erythrocythen zu bekommen, nicht nur alle denkbaren Gemische, sondern ebenso physikalische, mechanische, thermische und sonstige physikalische Reize in dieser Richtung prüfen, denn es bliebe ja noch zu beweisen, daß eine Erythrocythenart A, die etwa gegenüber einem bestimmten chemischen Körper eine viel geringere Resistenz zeigt als die Erythrocythenart B, sich irgendeinem anderen Einfluß gegenüber gleichsinnig verhält.

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.

In naher Beziehung zu diesen nur die roten Blutkörperchen betreffenden Methoden steht die auf das Gesamtblut, bzw. des Blutserum angewandte „Gefrierpunktbestimmung, Kryoskopie“.

Die Kryoskopie des Blutes wird mit denselben Apparaten und in der gleichen Weise ausgeführt wie die des Harnes. Die Aufklärungen, die wir von ihr über die molekulare Konzentration des Blutes bekommen haben, sind nur sehr dürftig und speziell für die Pathologie des Blutes hierüber wohl gänzlich unfruchtbar geblieben; jedenfalls hat sie uns nichts gelehrt, was uns nicht auch schon durch die Bestimmung des spezifischen Gewichtes bekannt gewesen 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 Virchows und Max Schultzes 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 Hilfe 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 Leukocytose, die nach Virchows Vorgang allgemein auf eine vermehrte Produktion vonseiten der Lymphdrüsen zurückgeführt wurde, und weiterhin die so mangelhafte Scheidung von Leukocytose 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 der weißen Blutkörperchen, eine rationelle Definition der Leukaemie, die polynucleäre Leukocytose, die Kenntnis der Degenerations- und Regenerationserscheinungen an den roten Blutkörperchen, ihre Entartung bei haemoglobin-aemischen Prozessen. Es spielt sich also in der Mikroskopie des Blutes derselbe Vorgang ab, den wir auch in den anderen Abschnitten der normalen und pathologischen Histologie sich vollziehen sehen: erst die Fortschritte der Technik ermöglichen bedeutungsvolle Fortschritte in der Erkenntnis. Es ist daher wenig verständlich, wenn immer wieder einmal die Rückkehr zu den alten Methoden empfohlen wird, man käme in allen Fällen auch mit der Untersuchung des frischen Blutes zur Stellung der Diagnose aus. Das ist ja jetzt, nachdem die wichtigsten Punkte durch die neuen Methoden geklärt sind, für die überwiegende Mehrzahl der Fälle

keine überraschende Leistung. Für irgendwie schwierigere Fälle (z. B. gewisser seltener Formen der Anaemie, für die Erkennung bestimmter Zellformen, wie z. B. Myelocyten, Mastzellen 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 Schnellidiagnose, 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 so ziemlich 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 gibt, die nur mit Hilfe des letzteren, nie im feuchten Präparat, sichtbar gemacht werden können.

Eine wertvolle Ergänzung der bisherigen Untersuchungsmethoden, besonders der des frischen Blutes ist anscheinend die von Dietrich in systematischer Weise für Blutuntersuchungen angewendete „Dunkelfeldbeleuchtung“. Mit ihrer Hilfe gelingt es nicht nur, manche morphologischen Einzelheiten, z. B. Blutschatten, deutlicher, als es sonst möglich war, darzustellen, sondern auch biologische Vorgänge, z. B. die der Hämolyse, werden im Dunkelfeld dem direkten mikroskopischen Studium zugänglich. Die spezielle Morphologie der Blutzellen hat allerdings weder durch diese Methode, noch durch die der Untersuchung mittels ultravioletten Lichtes (Grawitz und Grüneberg) bisher eine Bereicherung erfahren.

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 Kautelen 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 usw., innerhalb so kurzer Zeit abspielen, daß eingehende Prüfungen gar nicht vorgenommen werden können. Kommt nun noch dazu, daß die Herstellung und Färbung der Bluttrockenpräparate 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 auch noch die Verwendung des fertigen Trockenpräparates zur Bestimmung des wichtigen Zahlenverhältnisses

der roten zu den weißen Blutkörperchen sowie des Prozentgehaltes der einzelnen weißen Blutkörperchen erwähnt und beschrieben.

Unbedingte Voraussetzung sind dazu tadellos ausgeführte, besonders gleichmäßig ausgestrichene Präparate. Erforderlich sind quadratische Okularblenden (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 Ehrlichs Angaben von Leitz gefertigte Okular, in dem durch einen sehr handlichen Mechanismus zentrale 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 Nr. 10, d. h. mit dem Okularausschnitt 100 die weißen Blutkörperchen zählt; ohne das Gesichtsfeld zu verschieben, wird dann die Okularblende Nr. 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, bzw. fünfundzwanzigsten Teil betragenden Ausschnitt des Gesichtsfeldes der weißen gezählt. Ungefähr 100 solche Zählungen sind an einem Präparat zu machen; dann wird die Summe der roten mit 100 multipliziert 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 Okularausschnitte 81, 64, 49 usw.

Die wichtige Bestimmung des prozentualen Verhältnisses der verschiedenen Leukocytenformen erfolgt durch einfaches Rubrizieren 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 zirka eine halbe Stunde, einander nicht deckend, in Äther liegen läßt, jedes einzelne noch feucht vom Äther mit weichem, nicht faserndem Leinenläppchen oder Josefspapier abreibt. Darauf kommen die Gläser für wenige Minuten in Alkohol, werden von diesem ebenso wie vom Äther 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 kapillaren 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 voneinander 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 Pinzetten\*) gefaßt. Für das untere Deckglas empfehlen wir eine Schieberpinzette *a*, mit ganz glatten breiten Branchen, deren Enden noch für zirka 3 cm innen mit Leder oder englischem Löschpapier beklebt werden können, für das andere eine sehr leicht federnde Pinzette *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 Schieberpinzette geklemmt und in der linken Hand bereit gehalten; die rechte Hand bringt die Pinzette *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 Pinzette *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, ohne jeden Druck, in völlig gleichmäßiger kapillarer Schicht. Nun zieht man mit zwei Fingern der rechten Hand oder besser noch mit der Pinzette *b* an den Kanten des oberen Glases dieses vom unteren, das in dem Schieber gespannt bleibt, vorsichtig ab, ohne zu drücken oder zu heben

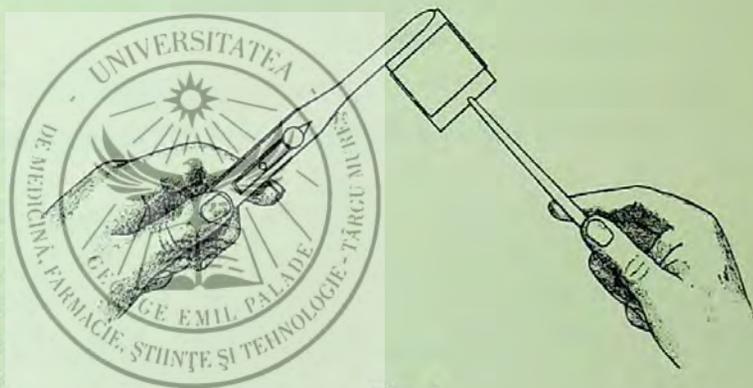


Fig. 1.

(vgl. Fig. 1). 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 Sekunden 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 speziell mit haematologischen Untersuchungen beschäftigen.

\*) Klönne und Müller, Berlin, liefern dieselben nach Ehrlichs Vorschrift.

Jancso und Rosenberger haben zuerst eine andere, inzwischen vielfach verbreitete Methode der Herstellung des Bluttrockenpräparates veröffentlicht. Mit der Kante eines Deckgläschens wird der Blutstropfen von der Fingerbeere genommen und dann die ganze Kante unter leisester Berührung die Fläche des Objektträgers entlanggestrichen. Man erhält auf diese Weise bei einiger Übung ebenfalls sehr schöne, dünne Schichten, die schnell lufttrocken werden.

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.

Je nach dem besonderen Zweck der Untersuchung muß natürlich das Verfahren in dem einen oder anderen Punkte abgeändert werden; z. B., empfiehlt es sich nach Robert Koch, zur Untersuchung auf Parasiten recht große Tropfen zu nehmen; die Blutzellen, deren Studium hierbei zumeist ja nicht interessiert, werden aufgelöst und das Auffinden der Parasiten durch die Verwendung der größeren Blutmenge wesentlich erleichtert.

### 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 wässrigen 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 Struktur 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 Konstanz 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 die-

jenigen Punkte ermitteln, wo die Platte etwa den Siedepunkt der betreffenden Flüssigkeit besitzt.

Viel zweckmäßiger ist der von den Chemikern vielfach benützte Viktor Meyersche Apparat. Dieser stellt in einer für unsere Zwecke geeigneten Modifikation 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 wässrigen 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 Nikiforoff die Präparate in einem Gemisch von Alkohol absolutus und Äther 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 Chenzinskyschen 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) Für die Giemsa-Färbung empfiehlt sich auch die Fixation in absolutem Methylalkohol; sie dauert, falls unmittelbar nach der Lufttrocknung vorgenommen, 3—5 Minuten, am folgenden Tage nur 2 Minuten.

d) 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.

Schüffner erzielt sehr schöne Resultate, indem er die Bluttrockenpräparate mit 1% iger Formollösung härtet, der 5—10 Prozent Glycerin zugesetzt sind.

Bei einigen besonderen Färbungen wird die Fixation gleichzeitig mit der Färbung ausgeübt (s. u.).

Es ist selbstverständlich, daß diese Methoden nur für die Blutuntersuchungen im allgemeinen als die geeignetsten be-

zeichnet werden sollen. Für spezielle Zwecke, z. B. die Darstellung von Mitosen, Blutplättchen u. a., können auch die anderen üblichen Fixierungsmittel: Sublimat, Osmiumsäure, Sol. Flemming usw., mit Vorteil verwendet werden.

### γ) Die Färbung des Trockenpräparates.

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

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 (Haematoxylin-Eosin, Haematoxylin-Orange).

Ferner wird zuweilen eine Färbung wünschenswert, die nur eine bestimmte spezifische Zellart, z. B. die eosinophilen Zellen, die Mastzellen, Bakterien, charakteristisch hervorhebt, „singuläre Färbung“, die nach dem Prinzip 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 voneinander differente Farben zur Anwendung bringen. Früher hat man fast allgemein dieses Ziel auf dem Wege der sukzessiven Färbung zu erreichen gesucht. Doch weiß jeder, der dieser Methoden sich bedient hat, wie schwer es ist, mit ihnen konstante Resultate zu erzielen, die selbst durch die genaueste Beobachtung der detaillierten Vorschriften über die Dauer der Einwirkung und die Konzentration der Farblösung nicht verbürgt werden.

Dem gegenüber bietet die Methode der gleichzeitigen Kombinationsfärbung unleugbare technische Vorteile, die ihr schon an und für sich eine große Bedeutung für die Fortentwicklung der Histologie verleihen. Da jedoch über das Prinzip 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 Pikrokarmins, d. h. eines Gemisches von neutralem Karmin-Ammoniak und pikrinsaurem Salz. Färbt man mit einer Karminlösung

protoplasmareiche Gewebe, so färbt das Karmin ziemlich diffus, allerdings unter deutlicher Hervorhebung der Kerne. Fügt man aber einer gleich konzentrierten Lösung pikrinsaures Ammoniak hinzu, so gewinnt die Färbung außerordentlich an Distinktion, indem nun gewisse Teile rein gelb, andere rein rot werden. Das bekannteste Beispiel ist die Färbung des Muskels durch Pikrokarmin, 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 Karminfärbung 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 Karminsalz und verbindet sich deshalb aus einem Gemisch von beiden Komponenten mit dem gelben Farbstoff. Durch diese Verbindung wird er außerstande gesetzt, auch noch Karmin chemisch zu fixieren. Die Kerne haben wiederum eine größere Verwandtschaft zum Karmin und färben sich daher bei diesem Prozeß rein rot. Setzt man aber zu der Karminlösung Nitrofarbstoffe, die größere chemische Affinität zu allen Geweben und auch zu den Kernen haben, so wird die Wirkungssphäre des Karmins 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 Pikrokarmingemisch, indem hier die diffuse Färbung ausschließlich von der Konzentration des Karmins abhängt und gar nicht durch die Anwendung eines chemischen Gegenmittels beeinflusst wird. Es gelingt nur auf dem Wege der Verdünnung, diese Färbung zu beschränken, 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 Modifikationen 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 Konsequenz dieser Anschauung ist auch, daß alle Doppelfärbungen, die durch sukzessive Färbung erreicht werden können, zweckmäßig durch gleichzeitige Kom-

binationsfärbung zu ersetzen sind, wenn die chemische Natur des Färbungsvorganges feststeht. Im Gegensatz hierzu spielen bei allen Doppelfärbungen, die ausschließlich auf dem Wege der sukzessiven 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 Kombinationsfärbung in allen Fällen möglich.

Folgende Kombinationen sind für das Blut möglich:

1. Kombinationsfärbung 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 konstruieren, die aus zwei Farbbasen bestehen. Als geeignet sind besonders zu erwähnen das Fuchsin, Methylgrün, Methylviolett, Methylenblau, Pyronin. Dagegen ist die Konstruktion 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, auch in der allgemeinen Histologie eine bedeutende Rolle und verdienen vor allen anderen erhöhte Beachtung.

Die neutrale Färbung beruht auf der Tatsache, 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 konzentrierter, 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\*) (Tetraaethylsafraninchlorid) und in gewissem Maße auch Pyronin, Rhodamin. Im Gegensatz hierzu sind mit der erwähnten Ausnahme des Methylgrün die Glieder der Triphenyl-

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

methanreihe, 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 Karbonsäuren 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- $\beta$ -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 aus drei Komponenten gemeinschaftlich haben, lassen sich ohne weiteres miteinander kombinieren. Es ist dies eine sehr wichtige Tatsache für die praktisch so wertvolle Dreifachfärbung. Diese kann man nur erreichen, indem man zwei einfache, d. h. aus zwei Komponenten bestehende Neutralgemische untereinander vermischt; eine chemische Zersetzung ist dabei nicht zu befürchten. So gelangt man ohne weiteres zu den praktisch bedeutsamen Färbeflüssigkeiten, die drei und mehr Farben enthalten. Theoretisch sind besonders zwei Möglichkeiten solcher Kombinationen 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 Kombinationen mit Methylenblau und Amethystviolett.

Die Bedeutung dieser neutralen Farblösungen beruht darauf, daß derartige neutrale Gemische bestimmte Dinge isoliert färben, die von den einzelnen Komponenten 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 Komplex des neutralen Farbstoffes als solchen anziehen und demnach sich im Mischton desselben färben.

Unter den vielen Farbstoffkombinationen, die von den Mikroskopikern, speziell den Haematologen versucht worden sind, haben besonders die **Mischungen von Eosin und Methylenblau** ihre Anziehung ausgeübt. Dazu hat von vorneherein der besonders schöne Farbenkontrast zwischen beiden Substanzen beigetragen, wie er sich nicht leicht wieder bei anderen Zusammensetzungen findet. Es gibt daher in der Literatur nicht nur eine große Zahl von recht wirkungsvollen und bequemen zweizeitigen Färbungen mit Eosin und Methylenblau, von denen unten einige für die Praxis gut verwendbare angeführt sind, sondern es existieren wohl mehrere Dutzend Vorschriften zur Herstellung von Eosin-Methylenblaumischungen zur Simultanfärbung. Es ist unmöglich, sie hier alle aufzuzählen, wie es erst recht für den Einzelnen unmöglich ist, sie alle durch längere Übung auszuprobieren. Wir erwähnen deshalb nur die prinzipiell wichtigen oder diejenigen, die uns selbst praktisch wirklich gute Ergebnisse geliefert haben.

Man kann unter diesen Vorschriften drei Gruppen unterscheiden. Die eine umfaßt solche Rezepte, bei denen besonders günstige Mischungsverhältnisse beider Farbstoffe ausfindig gemacht sind, ohne daß eine gegenseitige chemische Beeinflussung in ihrer Wirkung am Präparat zum Ausdruck kommt (z. B. die Chenzinskysche Lösung), die zweite und dritte schließen sich an die von Romanowsky zuerst gefundene Tatsache an, daß bei bestimmter Mischung beider Farbstofflösungen ein neuer Körper sich bildet; dieser entfaltet in statu nascendi spezifische, färberische Eigenschaften, die beiden Urlösungen nicht zukommen. Romanowsky konnte auf diese Weise gelegentlich seiner Malariaforschungen besonders schöne Chromatinfärbung, weniger regelmäßig auch solche der neutrophilen Granula erzielen. Auf dieser Beobachtung fußt einerseits die Entdeckung des „Rot aus Methylenblau“, i. e. das Methylenazur, ferner aber die Auffindung eines haltbaren, die neutrophilen Elemente mit Sicherheit darstellenden „eosinsauren Methylenblau“.

Die von Romanowsky erzielten Chromatinfärbungen konnten von den Nachuntersuchern nicht regelmäßig erhalten werden, bis es Ziemann gelang, durch Verwendung bestimmter Handelsmarken des Methylenblau, die er sorgfältig ausprobierte, und Anwendung von Borax konstante Resultate zu gewinnen. Nocht erkannte zuerst, daß der hierbei wirksame Körper ein Bestandteil des käuflichen Methylenblau sei, und bezeichnete ihn als „Rot aus Methylenblau“. L. Michaelis hat das Verdienst, diese Verhältnisse chemisch aufgeklärt und ihre praktische Lösung dadurch auch wesentlich gefördert zu haben. Er wies nach, daß in derartig wirksamen Lösungen, zu denen auch die des Unnaschen „polychromen Methylenblau“ gehörte, neben unverändertem Methylenblau das von Bernthsen beschriebene „Methylenazur“ enthalten war. Bernthsen hatte das Methylenazur aufgefaßt als einen Sulfonfarbstoff; jedoch gelang es später Kehrmann nachzuweisen, daß diese Konstitution nicht zutreffe, sondern daß es sich um das einfache Dimethylthionin handelte. Durch diese Forschungen ist es leicht geworden, den wirksamen Farbstoff synthetisch darzustellen, und so kann er jetzt in reinem Zustande z. B. von der Badischen Anilin- und Sodafabrik bezogen werden. Die größte Vervollkommnung der Methylenazurfärbungen für haematologische Zwecke stellt die heute mit Recht so viel gebrauchte „Giemsa“-Färbung (s. u.) dar.

Um die Gewinnung eines konstanten und mit Sicherheit wirksamen eosinsauren Methylenblau haben sich ebenfalls eine Reihe von Forschern (Rosin, L. Michaelis) verdient gemacht; das in seiner Leistung vollkommenste Produkt, dabei eine nicht mehr zu übertreffende Vereinfachung der Färbetechnik hat aber Jenner schon im Jahre 1899 angegeben; es gibt wahrhaft panoptische Färbungen; die oxyphilen, basophilen und neutrophilen Elemente des normalen Blutes werden ausreichend charakterisiert, die wichtigsten pathologischen Veränderungen gut zur Darstellung gebracht. Für den Ungeübten ist vielleicht die Differenzierung der neutrophilen Granulation gegenüber der eosinophilen nicht scharf genug, so daß hier eine Kontrolle durch Triacid wünschenswert erscheint.

So hat die wissenschaftliche Forschung durch die Aufwendung von unendlichem Scharfsinn und Fleiß nach anfänglich überaus schwierigen Versuchen jetzt dem Praktiker Methoden in die Hand gegeben, die bei der denkbar größten Einfachheit der Ausführung doch die vollkommenste Sicherheit der Resultate gewährleistet.

Für die **praktische** Verwendung kommen außer der weiter unten beschriebenen Jod- und Jod-Eosinlösung (S. 38 und 39) besonders zur Geltung:

## 1. Haematoxylinlösungen mit Eosin oder Orange G.

Rp. Eosin (cryst.) 0·5  
 Haematoxylin 2·0  
 Alkoh. absol.  
 Aqu. dest.  
 Glyzerin ää. 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 Farblösung muß sehr sorgfältig abgespült werden.

2. Bei der praktischen Verwendung der Triacidlösung ist besonders zu beachten, daß die Farben, die verwendet 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 Kunstprodukte erkannt, sondern als präformiert angesehen und als „perinukleäre 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 „ Glyzerin.

Diese werden in der vorgeschriebenen Reihenfolge mit Hilfe 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 Blut-

\*) Auf M. Heidenhains Veranlassung hat deshalb die Aktiengesellschaft für Anilinfarbstoffe in Berlin die drei Farbstoffe kristallisiert hergestellt.

präparates in Triacid verlangt nur eine geringe Fixation. 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 noch heute 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.

3 a. Basische Doppelfärbung nach Pappenheim mit Pyronin-Methylgrün. Die Vorschrift (zit. nach Grawitz) lautet: Es werden zwei Lösungen bereitet:

I. Acid. carbolic. liquefact. 0·25

Aqu. dest. 100·0

Methylgrün pur 1·0.

II. Acid. carbolic. liquefact. 0·25

Aqu. dest. 100·0

Pyronin 1·0.

15 Teile von I werden mit 35 Teilen von II gemischt, geschüttelt, filtriert und nur einige Sekunden gefärbt. Fixation mit Hitze. — Die Lösung ist gebrauchsfertig von Grüber zu beziehen.

4. Eosin-Methylenblaumischungen.

a) Chenzinskysche Lösung:

konz. wässer. Methylenblaulösung 40  $cm^3$

$\frac{1}{2}\%$  Eosinlösung in 70% Alk. . 20 "

Aqu. 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 Leukämie.

b) Von Müllerns sukzessive Färbung. Diese von Türk besonders warm empfohlene Methode wird nach diesem Autor folgendermaßen ausgeführt:

- a) Eosin französisch rein,  $\frac{1}{2}$  ‰ in 70 er Alkohol
- β) Methylenblau B. pat.,  $\frac{1}{4}$  ‰ in Wasser.

1. Fixation 3 Minuten in Methylalkohol.
2. Direkte Übertragung in die Eosinlösung für 3—5 Minuten Lösung.
3. Abspülen in destilliertem Wasser und Trocknen zwischen Filtrierpapier.

4. Einlegen in sorgfältig abgemessene und gut frische Mischung von Methylenblaulösung 20 Tropfen, Eosinlösung 10 Tropfen für  $\frac{1}{2}$  bis höchstens 1 Minute.

5. Rasches und kurzes Abspülen in destilliertem Wasser und rasches Trocknen zwischen Filtrierpapier. Einbetten in Kanadabalsam.

c) 10 cm<sup>3</sup> 1 prozentige wässrige Eosinlösung werden mit 8 cm<sup>3</sup> Methylal und 10 cm<sup>3</sup> einer gesättigten wässrigen Lösung von Methylenblau medicinale gemengt und sofort verwendet. 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.

d) Besonders für Malariastudien, für Darstellung der Lymphzellen eignet sich die Ziemannsche Lösung:

1. 1 Teil Methylenblau med. Höchst, in 100 Aqu. dest. 2—4 Teile Borax.
2. Eosin A. G. Höchst, 0.1 ‰ ige wässrige Lösung.

Beide Lösungen werden im Verhältnis von 1:4 gemischt. Das in Alkohol fixierte Präparat wird 5 Minuten gefärbt, das entstandene metallisch glänzende Häutchen mit etwas Fließpapier abgestreift, so daß es mit dem Präparat nicht in Berührung kommt, sodann das Präparat gut in Wasser abgespült und mehrmals in stark verdünnte Essigsäure eingetaucht und getrocknet.

e) Hieran schließen sich die Farblösungen, die das eosinsaure Methylenblau direkt enthalten (Jenner, May-Grünwald). Als Lösungsmittel dient Methylalkohol, so daß Fixation und Färbung in einem Akt vor sich gehen. Am besten bezieht man das eosinsaure Methylenblau, beziehungsweise die fertige Lösung von Grübler-Leipzig; Burroughs-Wellcome liefern den Farbstoff in kleinen Tabletten „Soloid“.

Man verwendet 0·5—1%ige Lösungen des eosinsauren Methylenblau in Methylalkohol, indem man sie auf das lufttrockene Präparat — ohne noch besonders zu fixieren — etwa 5 Minuten einwirken läßt. Dann spült man in Aqua destillata, das mit der Farblösung leicht angefärbt ist, gründlich ab, trocknet und bettet in Kanadabalsam ein.

Es erscheinen dann die roten Blutkörperchen und die eosinophilen Granulationen leuchtend rot, die neutrophilen Granula schwächer rot, die Kerne und die Mastzellgranula blau. Auch der Leib der Malaria-plasmodien färbt sich blaßblau; ebenso kommen meist auch die punktierten Erythrocyten ganz gut zur Darstellung.

f) Giemsa'sche Färbung. Die Herstellung der Methylenazurlösungen ist noch immer umständlich und für den weniger Geübten der Erfolg unsicher. Es ist daher zu empfehlen, die fertige Giemsa'salösung von Grübler, Leipzig oder Klönne & Müller, Berlin zu beziehen.

Fixation 10—20 Minuten in Alkohol absolut oder 2—5 Minuten in Methylalkohol; Färben in einer soeben bereiteten Verdünnung der Lösung 1 Tropfen auf 1  $cm^3$  Aqu. dest., 10—30 Minuten; Abspülen etc. Es sind dann die Erythrocyten blaßrot, die Kerne der Mononukleären und der Polynukleären leuchtend rot, beziehungsweise violett, Parasiten und Lymphocytenplasma blau, neutrophile Granula violettrot, acidophile braunrot, Mastzellgranula malvenfarben und Punktierung der Erythrocyten blau, oder seltener rot.

Eine besondere Methode stellt die sogenannte „vitale Färbung“ dar. Dieser Ausdruck ist recht schlecht gewählt. Ehrlich hatte ihn zuerst gebraucht bei der Färbung der Nervensubstanz im lebenden Tiere, und hier ist er am Platze und entspricht dem wirklichen Geschehen. Das Blut aber, das den Körper verlassen hat, hört auf, lebend zu sein, und beginnt in demselben Augenblick abzusterben, wenn es auch durch geeignete Vorkehrungen gelingt, die Formen der Elemente überraschend lange unversehrt zu erhalten. Es sei übrigens bemerkt, daß die Autoren zum Teile (z. B. Rosin und Bibergeil) sich des Unzutreffenden der Bezeichnung bewußt gewesen sind. In diesem Falle wäre es aber besser gewesen, sie überhaupt zu vermeiden und folgerichtig durch eine andere, etwa „postvitale“ oder „praemortale“ Färbung dauernd zu ersetzen. Im übrigen können wir nicht finden, daß diese Methode, mag sie heißen wie sie will, irgend etwas geleistet hat, was das gefärbte Trockenpräparat nicht in viel bequemerer Weise studieren ließe. Das anscheinend Neue ist mit größter Vorsicht aufzunehmen, da ja bei diesem Verfahren durch das Absterben allerhand unkontrollierbare Erscheinungen hervorgerufen werden; ja es muß sogar deshalb mit größtem Mißtrauen erfüllen, wenn diese Untersuchungsart irgendwelche im gefärbten Trockenpräparat nicht

festzustellende Befunde ergibt. (Natürlich wird von diesen Bemerkungen nicht das Studium der Bewegungsphänomene im Blute getroffen, das sich eben auf andere Weise nicht bewerkstelligen läßt.) Die Methoden der „vitalen“ Färbungen beruhen entweder darauf, daß die Farbstofflösungen in dem noch flüssigen Blute zur Auflösung gebracht werden (Arnold, Pappenheim), oder daß das Blut auf Deckgläschen ausgestrichen wird, auf die vorher die alkoholische Farblösung in dünner Schicht aufgetrocknet worden war (Nakanischi, Unna, Rosin und Bibergeil); oder aber es wurde nach Deetjens Vorgang die Untersuchung auf einem das Blut längere Zeit konservierenden Nährboden vorgenommen, der mit dem Farbstoffe imprägniert war (A. Wolff).

Bevor wir zur Darstellung der Histologie des Blutes übergehen, seien noch zwei wichtige Methoden geschildert, zu denen das Bluttrockenpräparat direkt, ohne vorangegangene Fixation, verwendet werden kann: 1. der Nachweis von Glycogen im Blute; 2. die mikroskopische Prüfung der Verteilung des Alkali im Blute; 3. die sogenannte Diabetesreaktion.

### I. Glycogenachweis im Blute.

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 Glycogenachweis empfohlen wurde. Noch besser ist aber folgende Methode: Man legt das Präparat in ein geschlossenes Jodkristalle enthaltendes Gefäß, in dem es binnen wenigen Minuten eine dunkelbraune Farbe annimmt, und bettet es dann mit Hilfe einer gesättigten Laevuloselösung, die bekanntlich einen sehr hohen Brechungsindex besitzt, ein. Zur Konservierung derartiger Präparate ist die Umrahmung mit Hilfe 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 Zerfallkörperchen oder den Blutplättchen sich vorfindet, durch eine schöne mahagonibraune Farbe scharf charakterisiert. Besonders wegen der stark aufhellenden Wirkung des Laevulosesirups ist die zweite Modifikation 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.\*)

Etwas anders stellt sich das Resultat dar, wenn man nach Zollikofer das Blutpräparat nicht erst lufttrocken werden läßt, sondern noch feucht den Joddämpfen aussetzt. Bei diesem Vorgehen sind schon die normalen weißen Blutkörperchen mit einer großen Zahl stark braun gefärbter Körnchen durchsetzt; die Erythrocyten sind viel intensiver gefärbt als bei der Trockenmethode.

## 2. Die mikroskopische Prüfung der Verteilung des Alkali im Blute.

Diese Methode beruht auf einem von Mylius zum Nachweise von Alkaligehalt des Glases ausgearbeiteten Verfahren. Das Jodeosin ist eine in Wasser mit roter Farbe leicht lösliche Verbindung, die sich in Äther, Chloroform, Toluol nicht löst. Im Gegensatze hierzu ist die freie Farbsäure, wie sie aus dem Salze 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 Salzbeschlügen 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 Kanadabalsam gebettet. In derartigen Präparaten haben die morphotischen Elemente ihre Form vollkommen unversehrt 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

---

\*) Diese Methode ist auch für den Nachweis von Glycogen in Sekreten außerordentlich zu empfehlen, z. B. zeigt gonorrhoeischer Eiter stets eine erhebliche Glycogenreaktion 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.

bildende Fibrin. Diese Färbungen sind außerordentlich instruktiv 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 Artefakte des Trockenpräparates und jeden Kunstfehler in der zuverlässigsten Weise hervortreten lassen und so eine Art Selbstkontrolle ermöglichen. Der wissenschaftliche Wert dieser Methode besteht darin, daß sie uns über die Topik der Alkaliverteilung des Blutes auf seine einzelnen Elemente Aufschluß gibt. 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 Leukocyten 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.

### 3. Die Bremersche Diabetesreaktion.

Eine eigenartige Farbreaktion des Blutes von Diabetikern hat im Jahre 1894 Bremer zuerst angegeben. Nachdem er anfänglich ein etwas umständliches Verfahren hierbei eingeschlagen hatte, gelangte er schließlich zu folgender Methode: Das zu prüfende Blut wird in dicker Schicht auf einem Objektträger ausgestrichen, bei  $125^{\circ}$  fixiert und mit einer 2%igen Methylenblaulösung gefärbt. Das diabetische Blut erscheint dann schon mikroskopisch gelblichgrün gefärbt, während normales Blut den eigenen Ton des Farbstoffes annimmt.

Erwähnt sei hierbei auch die Probe nach Williamson:  $20\text{ mm}^3$  Blut (am besten mit der Pipette des Gowerschen Haemoglobinometers zu entnehmen),  $1\text{ cm}^3$  wässrige Methylenblaulösung 1:6000, sowie  $40\text{ mm}^3$  Kalilauge (6%) werden in einem engen Reagenzglas gemischt und im Wasserbade 3—4 Minuten lang gekocht. Das diabetische Blut wird bei dieser Probe entfärbt oder schwach gelblich gefärbt, während die normale Blutlösung ihre Farbe behält. Diese Probe stellt, wie leicht einzusehen ist, nichts als eine einfache Reduktionsprobe dar.

Diese Tatsachen wurden im wesentlichen von einer ganzen Reihe von Untersuchern (J. Loewy, le Goff, Hartwig, Dammer u. a.) bestätigt, allerdings dabei auch festgestellt, daß die Reaktion keine für Diabetes spezifische ist, sondern gelegentlich auch bei anderen Zuständen vorkommt. Über die Bedeutung der Erscheinung gehen die Meinungen auseinander, so daß sie auch heute noch nicht als völlig geklärt gelten kann. Zweifellos ist im diabetischen Blute die Reaktion durch die Anwesenheit des Traubenzuckers im Blute bedingt. Loewy hat festgestellt, daß bei der Bremerschen Probe die Blutkörperchen die Entfärbung

herbeiführen, während bei der Williamsonschen das Blutplasma dies bewirkt.

Besonders bemerkenswert ist, das Williamson und Loewy die Reaktion bei Diabetikern noch erzielten, auch wenn zur Zeit keine Glycosurie bestand.

Nach Ehrlich erklären sich diese Erscheinungen so, daß wahrscheinlich eine chemische Bindung des Traubenzuckers an bestimmte Bestandteile, wohl das Haemoglobin, zustande kommt, wodurch die Aufnahmefähigkeit für Methylenblau verringert wird. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß selbst normales Blut, mit Traubenzuckerlösung behandelt, die Bremersche Reaktion gibt.

Zweifellos ist dieselbe Reaktion gelegentlich auch bei anderen Krankheiten, die nicht von einer Vermehrung des Blutzuckers begleitet sind, beobachtet worden.

## B. Normale und pathologische Histologie des Blutes.

### Die roten Blutkörperchen.

Über den Bau der roten Blutkörperchen sind im letzten Jahrzehnt neue Ansichten verfochten worden, die zum Teil im Widerspruch mit alt eingewurzelten Vorstellungen stehen. Namentlich sind hier die Forschungen von Weidenreich über die Form der Erythrocyten zu erwähnen. In ausführlichen vergleichend-anatomischen Untersuchungen kommt er zu dem Schluß, daß die roten Blutkörperchen nicht eine von beiden Seiten gleichmäßig eingedellte, bikonkave Scheibe darstellten, die also im Durchschnitt die bekannte Biskuitform böten, sondern einem Napf, einer Glocke glichen, oder, wie der anschaulichste Vergleich Weidenreichs lautet, einem Gummiball, aus dem zum Teil die Luft entwichen sei und auf den man von einer Seite einen Druck ausübe.

Diese Anschauungen über die Form der roten Blutzellen sind von rein morphologischem Wert und haben einen Einfluß auf die Physiologie oder Pathologie nicht gewonnen. Eher gilt dies von den Hypothesen über die Struktur. Die älteren Anschauungen vom Oikoïd und Zooïd (Brücke), vom Discaplasma (Ehrlich), von einem Stroma, das in seinen Maschen das Haemoglobin in sich birgt (Rollet, Hayem), fanden ihre hauptsächlichliche Stütze in der Darstellung der Gerüstfäden im Protoplasma der Zellen durch Arnold und seine Schüler, E. Bloch, Rosin, Bibergeil u. a. m. Weidenreich und Grawitz treten jedoch dem gegenüber für eine durchaus homogene Beschaffenheit des Protoplasma der Erythrocyten ein; letzterer namentlich auf Grund seiner mit Grüneberg ausgeführten Untersuchungen mittels ultravioletten Lichtes. Die genannten Forscher sowie Hamburger u. a. erkennen eine Membran an, die die Blutscheiben nach außen abschliesse. Weidenreich spricht dieser Mem-

bran basophile Eigenschaften und eine Rolle bei der Entstehung der Punktierungen sowie der Blutplättchen zu.

Das Bestehen einer Membran wird nach anderen Untersuchungen auch von Köppe sowie von Albrecht und Hedinger angenommen. Diese Membran gehört zu den „lipoïden“ Substanzen; sie enthält Lecithin und Cholesterin und löst sich unter bestimmten physikalischen und chemischen Einflüssen. Diese Anschauungen sind, wie an anderer Stelle darzulegen ist, von größter Bedeutung für die Lehre von der Pathogenese mancher Anaemien geworden.

Gegen die Lehre von der Homogenität der roten Blutkörperchen wendet sich auch die „Nucleoid-Theorie“, die durch Färbung nachweisbare Reste von Kernsubstanz im Innern mancher Blutscheiben annimmt. Diese Anschauungen, die von jeher von Pappenheim, Arnold, Hirschfeld, Maximow u. a. vertreten worden ist, hat eine bemerkenswerte Unterstützung durch die Untersuchung frischen Blutes von Löwit (zit. nach Pappenheim) und Pappenheim im Dunkelfeld erhalten. Letzterer beschreibt hiernach die Nucleoidsubstanz als molekularbeweglich, zähflüssig.

Die für die Klinik wichtigsten Anschauungen über die roten Blutkörperchen verdanken wir aber nicht den speziellen anatomischen und physiologischen Untersuchungen, sondern den oben beschriebenen klinischen Methoden, besonders dem gefärbten Trockenpräparat.

Im technisch zureichenden Trockenpräparat bewahren die roten Blutkörperchen ihre natürliche Größe und Form und lassen auch deutlich eine Dellung erkennen. Sie stellen hier isolierte, runde, homogene Gebilde von ca.  $7.5-8.5 \mu$ , maxim.  $9.0 \mu$ , min.  $6.5 \mu$  im Durchmesser dar. Am intensivsten sind sie in einer breiten peripherischen Schicht gefärbt, am schwächsten in dem der Delle entsprechenden Zentrum. 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. Haemoglobinarmer Blutkörperchen sind äußerst leicht durch die schwächere Färbung, namentlich durch die noch größere Helligkeit der zentralen 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 gegen-

über den Farbstoffen ausdrückt, gibt es überhaupt nicht, auch nicht in anaemischem Blute. Wenn sich in diesem die Blutscheiben geringer färben, so beruht dies ausschließlich auf der geringeren Haemoglobinnmenge.

Eine Verringerung des Haemoglobingehaltes kann man auf solche Weise in allen anaemischen Zuständen, besonders in den posthaemorrhagischen, sekundären und chlorotischen feststellen. Dagegen findet man bei der perniziösen Anaemie, worauf wohl zuerst Laache aufmerksam gemacht hat, erhöhten Haemoglobingehalt einer großen Anzahl einzelner Scheiben.

Um die pathologischen Verhältnisse richtig zu würdigen, muß man sich stets erinnern, daß schon im normalen Blute 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 Altersstufen 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 Einflusse von Schädlichkeiten zugrunde 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 akuter posthaemorrhagischer Anaemie untersucht.

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

A. Die Polychromatophilie. Mit diesem Namen bezeichnen wir eine zuerst von Ehrlich beschriebene Abweichung der roten Blutkörperchen in ihrer Färbbarkeit, die darin besteht, daß sie, statt wie normalerweise im reinen Haemoglobinton sich zu 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 häufig 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 Blut-

körperchen, und zwar der älteren Formen andeutet, die zu einer Coagulationsnekrose des Discoplasma führe. Dieses belädt sich dabei, wie es eben 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 gibt es entsprechend den Veränderungen in immer erhöhtem Maße an die Blutflüssigkeit ab. Damit verliert die Scheibe auch immer mehr die spezifische Haemoglobin-färbung; diesem Verhalten entsprechend bezeichnete Ehrlich die Erscheinung als „anaemische Degeneration“.

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 Gegenteile 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 Tatsache, daß man sie im Tierexperiment 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; auch die Versuche von C. S. Engel, der durch Infektion von weißen Mäusen mit haemorrhagischer Septicaemie zahlreiche polychromatische Erythrocyten nachweisen konnte.

3. Die klinische Erfahrung, daß man nach akuten 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. \*)

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

Dieser anfänglich von Ehrlich ausschließlich verfochtenen Anschauung von der degenerativen Natur der Erscheinung trat, wie schon erwähnt, eine Reihe von Forschern entgegen, die die Polychromatophilie als eine besondere Eigenschaft der jugendlichen Elemente bezeichnete. Außer von den bereits genannten Autoren ist diese Ansicht besonders durch die Arbeiten von Engel über die Entwicklung der roten Blutkörperchen gestützt worden. Es zeigte sich, daß zweifellos auch unter völlig physiologischen Verhältnissen die kernhaltigen roten Blutkörperchen, sowohl Normoblasten als Megaloblasten, ein oft sogar hochgradig polychromatophiles Protoplasma haben. Naegeli hat erst jüngst gezeigt, daß in frühembryonalen Stadien alle Erythrocyten polychromatisch sind. Ferner zeigte Walker in vergleichenden Untersuchungen, daß bei bestimmten Tierklassen auch im strömenden Blute schon normalerweise polychromatophile rote Blutscheiben vorkommen, bei anderen aber nicht. Es ist demnach nicht zu bezweifeln, daß die Polychromatophilie auch ein Zeichen der Jugend sein kann.

Es ist durchaus nicht gezwungen, diese beiden Standpunkte nebeneinander zu vertreten; auch sonst finden sich in der Histologie, besonders auch in der Haematologie Beispiele dafür, daß jugendlichen und absterbenden Elementen gleiche Eigenschaften zukommen, wie z. B. die mononucleären neutrophilen Zellen sowohl als eine Vorstufe der Polynucleären angesehen werden, aber zweifellos auch eine Degenerationsform derselben darstellen.

Natürlich ist das Zustandekommen dieser Erscheinung verschiedenartig zu erklären, je nachdem es die Degeneration oder das frühere Entwicklungsstadium bedeutet. Im ersteren Falle handelt es sich wohl zu meist um die Entstehung des Symptoms im strömenden Blute unter dem Einflusse des umgebenden Blutplasmas (s. o.). Nach Engel kann aber auch durch bakteriellen Einfluß im Knochenmark selbst die Färbungsanomalie zustande kommen.

Bezüglich der Darstellung der Polychromatophilie sei noch erwähnt, daß Türk und Naegeli als besonders geeignet die Färbung mit Methylenblau allein, beziehungsweise mit Löfflers Methylenblau empfehlen; sehr schöne Resultate gibt die Chenzinskysche Lösung.

*B. Die punktierten Erythrocyten.* In verschiedenen Zuständen treten punktförmige, zuweilen gröbere Einlagerungen im Protoplasma der roten Blutkörperchen auf, die, im frischen Blute nicht erkennbar, im Trockenpräparate durch die meisten Kernfarbstoffe sichtbar gemacht werden. Zuweilen sieht man diese Einlagerungen so überaus fein und dicht nebeneinanderstehen, daß die ganze Zelle z. B. bei Methylenblaufärbung dadurch homogen blau gefärbt erscheint und die Struktur nur bei besonderer Aufmerksamkeit erkannt wird; in anderen Fällen sind sie gröber, klümpchenartig; auch kann in ein und derselben Zelle ein Teil der Einlagerungen

äußerst fein, der andere sehr grob sein; sie können regelmäßig durch die ganze Zelle verteilt sein oder auch nur auf einen Teil derselben sich beschränken.

Derartige Einlagerungen sind zuerst von Ehrlich (1878) gefunden, dann in einer unter v. Noordens Leitung angefertigten Dissertation erwähnt; im Jahre 1893 beschrieb S. Askanazy in einem Falle von Anaemie genau solche Elemente, auch von Schaumann werden sie in seiner 1894 erschienenen Monographie erwähnt. Den Ausgangspunkt der allgemeinen Diskussion über diese Elemente bildete die Mitteilung von A. Lazarus, der sie in mehr als 20 Fällen von progressiver perniciöser Anaemie sowie bei Leukaemie nachgewiesen hatte und die keinerlei Urteil über das Wesen der Erscheinung vorwegnehmende Bezeichnung „punktierte Erythrocyten“ vorschlug. Es ist durchaus notwendig, jede Bezeichnung zu vermeiden, die auch nur entfernt an die Granula der Leucocyten erinnern könnte; denn „Granula“ sind physiologische und biologisch höchstwertige Gebilde von bestimmter Funktion, während niemand den Pünktchen in den Erythrocyten eine solche Rolle wird zuschreiben wollen. Aus diesem Grunde erscheint es besser, Bezeichnungen wie „basophil granulierten Erythrocyten“ oder ähnliche zu vermeiden, weil Unerfahrene dadurch zu leicht an Verhältnisse wie etwa bei den Mastzellen erinnert werden.

An die Publikation von Lazarus schlossen sich überaus zahlreiche Mitteilungen über weitere Befunde sowie umfangreiche Bearbeitungen dieses Themas. (Klein, Zenoni, Lenoble, Litten, Borchardt, E. Bloch, Engel, Bourret, Sabrazès, Strauß und Rohnstein, A. Plehn, Grawitz und seine Schüler, P. Schmidt, Naegeli und seine Schüler, S. Askanazy u. v. a.)

Aus diesen Berichten geht hervor, daß die punktierten Erythrocyten bei allen Arten von Anaemie gefunden werden können. Aber unstreitig sind diejenigen anaemischen Zustände, bei denen eine toxische Ursache maßgebend oder wenigstens mitwirkend ist, ganz besonders von dieser Erscheinung betroffen. Demgemäß sehen wir sie fast ausnahmslos in allen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie, bei Carcinose etc. Besonderes Interesse hat ihr fast regelmäßiges Vorkommen bei Bleivergiftungen hervorgerufen, auf das zuerst Borchardt aufmerksam gemacht hat. Daß aber diese Erscheinung nicht notwendig an Vergiftungsvorgänge gebunden ist, geht daraus hervor, daß sie auch bei reiner posthaemorrhagischer Anaemie, wenn auch selten, so doch wiederholt gesehen wurde; und zwar nicht bloß, wie Grawitz nur zugeben wollte, bei Blutungen *intra corpus*, bei denen er in der Resorption des aus den Gefäßen getretenen Blutes die Bedingungen zu einer toxischen Wirkung gegeben sah, sondern auch bei Blutverlusten nach außen, bei denen es sich zweifellos um eine reine akute posthaemorrhagische Anaemie handelte (Bloch,

Schmidt). Zu erwähnen ist, daß sich die punktierten Erythrocyten als einzige nachweisbare Blutveränderung im Stadium der vollen Remission der progressiven perniziösen Anaemie fanden (Lazarus), ferner daß sie als frühestes Symptom der Bleivergiftung vor dem Auftreten irgendwelcher anderen Erscheinungen gesehen worden sind, ferner daß Strauß und Rohnstein angeben, in einem Falle bei einem, soweit die sorgfältigste Untersuchung ergab, völlig gesunden jungen Mediziner sie beobachtet zu haben.

Seitdem diese Elemente bekannt sind, hat sich die Diskussion aller Autoren um die beiden Fragen bewegt: erstens welche allgemeine klinische Bedeutung kommt ihnen zu, zweitens was bedeuten sie histologisch. Die Beantwortung beider Fragen steht natürlich im allerengsten Zusammenhange.

Daß die Punktierung zum Teile wenigstens vom Kerne abstammen kann, wird wohl von niemand bestritten, es ist auch unbestreitbar, wenn man Serien von Zellen betrachtet, wie sie in „Anaemie“ Teil II, Tafel 2, Fig. 5 abgebildet sind. Hier ist an einer ununterbrochenen Folge die Abbröckelung größerer Stücke vom Kerne bis zur feinsten Punktierung ganz ersichtlich. Damit ist aber durchaus noch nicht erwiesen, daß alle solche Einlagerungen vom Kerne abstammen müssen. Gegen die Auffassung der Pünktchen als Kernabkömmlinge spräche nach Grawitz vor allem eine gewisse Differenz der Färbbarkeit. Dieser Einwand ist aber ebenso wenig stichhaltig, wie wenn man aus der Basophilie als solcher die nucleogene Natur als erwiesen ansehen wollte: denn Kerntrümmer, wie Meyer und Speroni treffend hervorheben, müssen sich ja durchaus nicht chemisch genau so verhalten als der intakte Kern. Ferner wurde eingewandt, daß die Pünktchen niemals im Knochenmarke gefunden seien; Pappenheim hat aber gezeigt, daß sie bei geringer Modifikation der Färbung auch im Marke leicht auffindbar sind; auch Schur und Loewy sowie Bloch haben sie im Marke gefunden. Naegeli konnte die Anwesenheit der Pünktchen im Knochenmarke sogar konstatieren, wenn sie im Blute vermißt worden waren. Grawitz bekämpft ferner die Annahme von der Kernabstammung der Pünktchen mit der angeblichen Tatsache, daß er bei vielen Kranken zahllose punktierte Erythrocyten im Blute gefunden habe, ohne auch nur einen Erythroblasten anzutreffen. Ganz abgesehen davon, daß aus dieser Tatsache ein Beweis für Grawitz' Anschauung gar nicht abzuleiten wäre, haben Meyer und Speroni speziell bei der Bleivergiftung gefunden, daß man bei regelmäßiger Untersuchung neben den Punktierungen auch in jedem Falle Erythroblasten findet. Als dritter Beweis wird angeführt, daß Punktierungen sich auch in Erythroblasten mit ganz intaktem Kerne, beziehungsweise in Zellen mit Mitosen finden. Hier ist zum mindesten die Annahme nicht ganz von der Hand zu weisen, daß die Punktierungen von den Zerfall eines

zweiten Kernes herrühren können, beziehungsweise sich gerade während des Teilungsvorganges gebildet haben (Schmidt).

Auf eine sehr wichtige Tatsache machen noch Meyer und Speroni neuerdings aufmerksam. Es treten nämlich im Tierexperiment die punktierten Erythrocyten nur bei solchen Warmblütern auf, bei denen normalerweise die roten Blutkörperchen kernlos sind. Würde es sich um eine Schädigung des Protoplasmas handeln, so wäre gar nicht einzusehen, warum diese bei den Warmblütern mit kernhaltigen roten Blutkörperchen ausbleiben sollten. Die Punktierung tritt eben nur da ein, wo überhaupt schon physiologischerweise Entkernung durch Kernzerfall vorkommt.

Wenn demnach für einen Teil der basophilen Pünktchen ihre Abstammung vom Kerne gar nicht bestritten werden kann, ihre Beziehung zum Protoplasma aber in keiner Weise positiv erhärtet worden ist, so ist es überflüssig, für ein und dieselbe morphologische Erscheinung zwei Deutungen zu versuchen.

Spricht nun die nahe Beziehung der Punktierung zum Kerne schon dafür, daß sie den regenerativen Vorgängen näher steht als den degenerativen, so sind weitere Tatsachen bekannt geworden, die diese Ansicht noch stützen. Die größte Beweiskraft ist in dieser Richtung ebenfalls dem Experiment beizumessen. Sabrazès und in voller Übereinstimmung mit ihm Naegeli und Lutoslawski haben gezeigt, daß die Pünktchen bei der chronischen Bleivergiftung sich sehr leicht erzeugen lassen, daß sie aber sofort verschwinden, wenn die Giftdosis eine gewisse Höhe überschreitet. Dies Ergebnis kann nur so aufgefaßt werden, daß die punktierten Erythrocyten eine aktive Reaktion des Knochenmarkes andeuten, die aber durch zu große Dosen gelähmt wird, wie wir ganz analoge Verhältnisse z. B. bei der experimentellen Arsenvergiftung kennen gelernt haben (Bettmann). Ganz übereinstimmende Resultate hat Schmidt in seinen Versuchen mit verschiedenen anderen Giften gehabt.

Ferner ist, wie Naegeli mit Recht hervorhebt, gerade das Vorkommen von Punktierungen in Erythrocyten mit Mitosen ein Beweis für die regenerative Bedeutung der Erscheinung. Denn das gleichzeitige Vorkommen eines degenerativen und des energischsten regenerativen Prozesses in ein und derselben Zelle erscheint ja geradezu widersinnig. Den Schluß der Beweiskette gibt die Tatsache ab, daß auch im Embryonalblute, also in einem Stadium, wo von Degeneration doch wahrlich nicht die Rede ist, die basophilen Punktierungen gefunden werden. Und zwar nicht nur bei Mäuseembryonen, wo Engel sie zuerst nachgewiesen hat, sondern nach den neuesten Mitteilungen von Naegeli bei Embryonen aller Tiere und auch des Menschen.

Auch S. Askanazy sieht nach einer neueren Arbeit in den Pünktchen ein Zeichen der Regeneration. Aber im Widerspruch zu seinen

früheren Anschauungen bezeichnet er die Punktierungen jetzt als eine Abart der Polychromasie, für deren Zustandekommen eine besondere Abnormität des Plasmas anzunehmen sei. Seine Beweisführung stützt sich auf die schon oben widerlegte Tatsache, daß die Pünktchen angeblich niemals im Knochenmarke gefunden seien, ferner darauf, daß sie stets Hand in Hand mit der Polychromasie aufträten. Für den einzelnen Erythrocyten trifft das gewiß nicht zu. Denn man sieht sehr viel orthochromatische Erythrocyten mit Punktierung; wenn es für das Blut im ganzen richtig ist, so erscheint das nicht wunderbar, da das Phänomen der Polychromasie ja fast bei jeder Anaemie zu beobachten ist.

Nach allen den angeführten Tatsachen und Überlegungen kommen wir, zum Teile im Gegensatze zu den früher von uns vertretenen Anschauungen, zu dem Schlusse, daß die Punktierung in den Erythrocyten Abkömmlinge der Kernsubstanz sind und daß der Vorgang biologisch als eine durch pathologische Verhältnisse modifizierte Umwandlung der Kernsubstanz, vielleicht als eine veränderte Form der Entkernung aufzufassen ist. Die ganze Erscheinung trägt daher als klinisches Symptom den Charakter einer pathologischen Regeneration.

In einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie fand Schleip bei Färbung nach Leishmann und Giemsa in normalen oder polychromatophilen Erythrocyten kleine Ringe oder mehrfach gewundene Schleifen von allerartesten Limen; in größeren Erythrocyten fanden sich wohl auch zwei bis drei Ringe; zuweilen auch frei im Blutplasma liegende, an denen noch ein Rest eines roten Blutkörperchen erkennbar war. Diese Befunde konnte Schleip in einigen anderen Fällen von progressiver perniciöser Anaemie, bei schwerer sekundärer Anaemie, chronischer Bleivergiftung, einer akuten Leukaemie und einer Pseudoleukaemie nachweisen. Er sieht in ihnen Kernreste, vielleicht solche der Kernmembran und bringt ihr Auftreten mit abnorm gesteigerter Neubildung in Zusammenhang. Nach Schleips Zitat hat Cabot schon 1903 dieselben Befunde erhoben; Gabriel konnte in einem Falle von progressiver perniciöser Anaemie Schleips Beobachtung genau bestätigen. Laut privater Mitteilung hat Naegeli die Ringkörper massenhaft in mehreren Fällen von *Anaemia pseudoleukaemica infantum*, ferner bei akuter lymphatischer und akuter myeloider Leukaemie sowie bei progressiver perniciöser Anaemie gefunden (vgl. Tafel III).

C. Eine dritte Veränderung, die wir bei den roten Blutkörperchen der Anaemien finden, ist die Poikilocytose (Quincke). 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, „Anisocytose“ (Strauß). Man findet übergroße haemoglobinreiche Zellen bei der Biermerschen 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 Ehrlichs 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 zentrale 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 beigegeben hat. Dieselben sind jedoch nichts anderes als Kontraktionsformen der Poikilocyten; oder mit anderen Worten, die Microcyten verhalten sich zu den Poikilocyten wie die Stechapfelformen zu den normalen roten Blutkörperchen. Dementsprechend findet man auch im Trockenpräparate nur selten Microcyten, während sie im feuchten Präparate bei längerer Beobachtung sehr bald zu sehen sind.

Von Bedeutung ist es ferner zu wissen, daß die Poikilocyten in frischem Blute gewisse Bewegungen erkennen lassen, die schon vielfach zu Täuschungen Anlaß gegeben haben. So wurden die Poikilocyten im Anfange der Forschungen für die Erreger der Malaria gehalten; etwas größere Formen wurden noch später von Klebs, Perles als Amoeben 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 Diskussionen Veranlassung gegeben hat, wird jetzt wohl allgemein so gedeutet, wie es von Ehrlich geschehen ist. Schon aus der Tatsache, daß es durch vorsichtige Erhitzung in jedem Blute gelingt, Poikilocytose experimentell zu erzeugen, wird man zu der Annahme gedrängt, daß die Poikilocyten Produkte einer Fragmentation der roten Blutkörperchen sind („Schistocyten“, Ehrlich). Dem entspricht es auch, daß selbst die kleinsten auch das spezifische Protoplasma der Blutscheibe, das Discoplasma, „dem nehmen“.

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

D. Eine vierte Abweichung im morphologischen Verhalten, die anämisches 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 sekundären Anaemien und bei Leukaemie solche von normaler Größe „Normoblasten“, bei der Biermerschen 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.

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

\*) Oktober 1868.

\*\*) November 1868.

Regel reine Haemoglobinfarbe zeigt und die durch einen Kern — zuweilen sind es auch 2—4 Kerne — ausgezeichnet sind. Gewöhnlich liegt der scharf umrissene, scheinbar strukturlose, „pyknotische“ Kern konzentrisch, 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 selbst die Erkennung freier, von Haemoglobin gar nicht oder nur in Spuren umgebener Kerne, die zuweilen bei Anaemien, besonders häufig im leukaemischen Blute vorkommen, als Normoblastenkerne ermöglicht.

**2. Die Megaloblasten.** Diese sind 2—4 fach 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 Kerne durch feine, reiche Struktur und 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.

**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.

In dieser morphologischen Einteilung der kernhaltigen roten Blutkörperchen sind fast alle namhaften Forscher Ehrlich gefolgt; erhebliche Unterschiede zeigen sich jedoch in der Würdigung der Bedeutung der beiden Hauptformen. Zweifellos beruht diese abweichende Beurteilung zum Teile darauf, daß manche Forscher bei dem Gebrauche der von Ehrlich gegebenen Bezeichnung sich nicht an dessen genaue Beschreibung halten. Es ist wohl kein unbilliges, wenn auch gerade in der neueren Haematologie durchaus nicht immer respektiertes Verlangen, daß eine bestimmte Namengebung nur ganz genau im Sinne ihres Urhebers Geltung haben solle; wer sie in irgendeiner Hinsicht unzureichend findet, möge eine neue, bessere Bezeichnung angeben, aber nicht durch fälschliche Benützung der alten die größte Verwirrung stiften. So mancher Widerspruch gegen die Ehrlichsche Lehre von den Normo- und Megaloblasten hätte gar

nicht auftauchen können, wenn sich alle Autoren an die obige Beschreibung gehalten hätten. Will man über die physiologische und pathologische Bedeutung der Erythroblasten volle Klarheit gewinnen, so ist es unerläßlich, daß man zur Beurteilung zunächst nur scharf ausgeprägte Vertreter beider Formen heranzieht. Gewiß gibt es sehr zahlreiche Zellformen, deren Kennzeichnung als Normo- oder als Megaloblasten daran scheitert, daß ihnen das eine oder andere von Ehrlich aufgestellte Merkmal fehlt; aber es ist höchst unzweckmäßig und dürfte nie zum Ziele führen, unscharfe Zwischenstufen zur Klärung über die scharf und leicht voneinander zu scheidenden Endstufen der Reihe heranzuziehen.

Was nun zunächst das **physiologische Vorkommen** der Normoblasten und der Megaloblasten anbetrifft, so besteht völlige Einmütigkeit darüber, daß im frühen Embryonalstadium nur der zweite Typus gesehen wird, um ganz allmählich durch den anderen verdrängt zu werden, so daß nun beim völlig entwickelten Fötus kein Megaloblast mehr im Blute, ziemlich leicht aber noch im Knochenmarke gefunden wird; dies trifft sogar noch zuweilen für die ersten beiden Lebensjahre zu. Im Blute des gesunden Erwachsenen hat wohl niemals jemand Megaloblasten angetroffen zu haben behauptet. Im Knochenmarke des gesunden Erwachsenen haben Ehrlich, Bloch, Lazarus bei ausgedehnten Untersuchungen niemals Megaloblasten gefunden; dagegen geben Dominici, Naegeli, Grawitz, Engel u. a. an, Megaloblasten als seltenen, beziehungsweise sehr seltenen Bestandteil des normalen Knochenmarks gesehen zu haben. Diese spärlichen Tatsachen genügen aber Grawitz schon, die Megaloblasten als „einen Typus der normalen Blutbildung“ aufzustellen. Zur Begründung greift er zu der Hypothese einer Entwicklung der Megaloblasten infolge größeren Wasserreichtums des Blutes. Erscheint diese Annahme in Hinsicht auf die Funktion der Megaloblasten in der embryonalen Blutbildung sowie auf ihren größeren Haemoglobinreichtum schon von vornherein undiskutabel, so wird ihr zudem noch jeder sichere Boden entzogen durch die neuen Experimente von Georgopoulos. Dieser zeigte, daß im hydraemischen Zustande durchaus keine Quellung der Erythrocyten eintritt, ja er beobachtete sogar beim Eintritte von Störungen der Herzkompensation Nierenkranker und daraus folgender Erhöhung der Blutkonzentration eine durchschnittliche Zunahme der Größe des Erythrocytendurchmessers.

Es besteht wohl aber bei allen übrigen Haematologen keine Meinungsverschiedenheit darüber, daß die physiologische Vorstufe der normalen roten Blutkörperchen ausschließlich Normoblasten des Knochenmarkes sind. Wie sich der Widerspruch zwischen den negativen Knochenmarkbefunden Ehrlichs gegenüber den, wenn auch seltenen, der Dominici usw. noch lösen wird, läßt sich augenblicklich nicht sagen.

Einer besonderen Erörterung bedürfen noch die **Kernschicksale** der Erythroblasten, wenn ihnen auch nicht mehr die prinzipielle Bedeutung zur Trennung beider Zellformen beigemessen werden kann wie früher. 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 Hilfe eines geringen ihm anhaftenden Protoplasmarestes 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 zerfalle und sich auflöse („Karyorrhesis, Karyolysis“). Die Autoren, die in zahlreichen Publikationen 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 direkter 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 Rindfleischs 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 nie zustande.

Die Kölliker-Neumannsche 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 Objekte, 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 Kaninchenblute, das in der feuchten Kammer überlebend gehalten wurde, diese Kernauflösung innerhalb der Zelle direkt beobachtet haben. Pappenheims Hinweis, daß es sich hierbei wohl um Vorgänge handle, wie sie Maragliano und Castellino als künstliche Blutnecrobiose beschrieben haben, erscheint hierzu beachtenswert.

Gleichwie die Ansichten über Erythrocytenbildung differieren auch die über die Bedeutung der in zahlreichen Objekten 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.

Auch die Forschung der letzten 10 Jahre hat eine Einigung der beiden Lager nicht zu erbringen vermocht. Es ist hier nicht der Ort, die Methoden und den Gang der Untersuchung der einzelnen Autoren eingehend zu schildern; es sei nur darauf hingewiesen, daß wir Namen wie E. Albrecht, Howell, M. Heidenhain, v. d. Stricht, Jünger unter den entschiedenen Anhängern Rindfleischs finden, während die Neumann-Köllikersche Lehre neuerdings z. B. von Massloff, Naegeli vertreten wird.

Zwischen den beiden unvermittelt einander gegenüberstehenden Ansichten Rindfleischs und Neumanns 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. S. 56) oder Leukaemie, läßt sich leicht eine ununterbrochene Serie von Bildern zusammensetzen, 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 Neumannsche 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 Kernauflösung zeigten, und in einem Blutpräparate von Biermerscher Anaemie, das nicht allzu spärlich Megaloblasten enthält, wird man genau nach Neumanns Vorgang die ununterbrochene Reihe vom Megaloblasten mit völlig intaktem Kerne durch alle Stadien der Karyorrhesis und Karyolysis hindurch bis zum Megalocyten konstruieren können.

Ebenso wie Ehrlich nehmen auch M. B. Schmidt, Arnold, Helly, Türk, Grawitz, Engel, Bloch den vermittelnden Standpunkt ein, daß beide Arten von Entkernung vorkommen; in der prinzipiellen Scheidung beider Zellformen je nach der Entkernung folgen die genannten Autoren zum Teile aber Ehrlich nicht, der die Kernausstoßung vornehmlich den Normoblasten, die Kernauflösung den Megaloblasten zuschreibt.

**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 akuten, 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 Verlaufe 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 Okularblende (s. S. 24) am Trockenpräparate.

Finden wir z. B. in einem Falle 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 in  $mm^3$  3500 kernhaltige rote Blutkörperchen enthalten, d. h. auf 1000 fertige Blutkörperchen kommt 1 kernhaltiges.

Die Megaloblasten dagegen werden im Blute 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. Auch das Verhalten des Knochenmarkes in verschiedenen Krankheiten ist in dieser Hinsicht von mehreren Untersuchern geprüft worden. So fanden Schur und Loewy in zwei Fällen von Carcinom und in einem Falle von Phosphorvergiftung, Wollownik in einigen Fällen von Carcinom und einem Falle von Nephritis chronica Megaloblasten in sehr geringer Anzahl. Dagegen sind schon scheinbar viel leichtere Zustände, bei denen Anamnese, Ätiologie und allgemeiner objektiver Befund eine essentielle progressive Anaemie vermuten lassen, fast ausnahmslos auch noch durch das Auftreten von Megaloblasten im Blute 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 konstatieren. 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 diskutierte 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: akute Blutungen, chronische Blutungen, Blutarmut durch Inanition, Kachexien, Blutgifte, Haemoglobinaemie usw., kurz alle Zustände, die man wohl unter dem Namen: sekundäre, 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 Megaloplasten, welche einen embryonalen Entwicklungstypus repräsentieren. Wie stark diese Form an der Blutbildung bei der perniciösen Anaemie beteiligt ist, geht am einfachsten daraus hervor, daß in allen Fällen von perniciöser 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 konstante Unterschied kann nicht das Spiel eines Zufalls sein, sondern muß notwendigerweise auf Gesetzmäßigkeit beruhen: es müssen bei der perniciösen Anaemie übergroße Blutkörperchen gebildet werden. Dieser logischen Forderung ist durch Ehrlichs Nachweis der Megaloplasten Genüge geschehen. Alle Versuche, den Unterschied zwischen Megaloplasten oder Normoblasten verwischen oder gar völlig leugnen zu wollen, scheitern eben an der groben klinischen Tatsache, daß das Blut der perniciösen Anaemie ein megalocytisches ist.

Das Auftreten der Megaloplasten und Megalocyten ist also der Beweis, daß die Regeneration des Blutes im Knochenmarke 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 Megaloplasten gefunden wird, sind natürlich selten; es ist schon hinlänglich beweisend für den perniciösen Charakter, „wenn nicht das gesamte Mark, sondern nur beträchtliche Teile desselben der megaloplastischen Degeneration verfallen“.\*)

Man kann nun sagen, daß die megaloplastische Umbildung einen höchst unzweckmäßigen Vorgang darstellt, und zwar aus folgenden Gründen:

\*) Es erscheint nicht überflüssig, an dieser Stelle noch ausdrücklich hervorzuheben, daß das über die diagnostische Bedeutung der Megaloplasten Gesagte sich nur auf das Blut Erwachsener bezieht. Über die Befunde des Kinderblutes, das vielfach von dem des Erwachsenen abweicht, berichten wir in dem speziellen Teile (Anaemia pseudo-leukaemica infantum).

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 megaloblastische „Blutkrisen“ bei 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, wie 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 Prozesse kein Ende bereiten und der Ausgang ist letal. Diese Auffassung wird sehr durch die Pathologie der Bothriocephalusanaemien gestützt, 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 gegenüber vielen Infektionserregern 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 perniziösen Anaemie darbietet, die auch nach ihren klinischen Erscheinungen viele Jahre, so lange ihre Ätiologie nicht bekannt war, von der Biermerschen Krankheit durchaus nicht abgezweigt worden ist. Man geht also nicht fehl, wenn man die schwere Bothriocephalusanaemie als eine perniziöse Anaemie mit bekannter und entfernbare Grundursache bezeichnet. Die ausführliche Monographie Schaumans über die Bothriocephalusanaemie bietet für diese Anschauungen Begründung in Hülle und Fülle.

Wenn die ausführliche Behandlung dieser hochwichtigen Frage auch dem klinischen Abschnitte (Bd. II) zufällt, so mag doch wenigstens noch eine Tatsache hier betont werden, die die Verhältnisse auf das allerschärfste beleuchtet. Die Bothriocephalusanaemie und die Ankylostomumgerade durch die Beobachtung ihres Blutes tritt ein tiefgreifender Unterschied zu Tage. Bei der Bothriocephalusanaemie sehen wir oft, selbst schon in leichten Fällen, Megaloblasten und Megalocyten im Blute, die wichtigsten Kennzeichen der progressiven perniziösen Anaemie; die Ankylostomumanaemie gewährt selbst in tödlich verlaufenden Fällen nur das

Bild der Anaemia gravissima simplex (Sahli, Rosenquist, Schauman, Liermberger). Der Unterschied beruht darauf, daß der Bothriocephalus durch ein spezifisches Gift die Megaloblastenbildung anregt, während das Ankylostomum im wesentlichen durch hochgradige, weil fortdauernde Blutentziehung wirkt; und so wenig wie bei traumatischer oder durch Haemoptoe oder Uterusmyom bedingter schwerster Anaemia posthaemorrhagica kommt es zu einer megaloblastischen Degeneration des Markes. Also nicht die besondere Schwere, sondern die Art der Anaemie wird durch die verschiedenen Erythroblastenarten gekennzeichnet.

In dieser Art ist auch das Vorkommen der Megaloblasten bei der perniziösen 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 ätiologische 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.

### L i t e r a t u r .

- Abderhalden, Beiträge zur Frage nach der Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. Zeitschr. f. Biol., Bd. 43.
- E. Albrecht, Über den Untergang der Kerne in den Erythroblasten der Säugetiere. Inauguraldissertation. München 1902.
- Arnold, Über Granulafärbung lebender und überlebender Leucocyten. Virchows Archiv 1899, Bd. 157.
- S. Askanazy, Über einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender perniziöser Anaemie. Zeitschr. f. klin. Medizin 1893, Bd. 23.
- Über die Körnung der roten Blutkörperchen bei anaemischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Medizin 1907.

- Benario, Noch einmal die Leukozytenschatten Kleins. Deutsche mediz. Wochenschr. 1894, Nr. 27.
- Bence, Drei Fälle von Polyglobulie. Deutsche mediz. Wochenschr. 1906, Nr. 37.
- Bettmann, Über den Einfluß des Arsens auf das Blut und das Knochenmark des Kaninchens. Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol., Bd. 23. 1898.
- Biernacki, Untersuchungen über die chemische Blutbeschaffenheit bei pathologischen, insbesondere bei anaemischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Medizin 1894, Bd. 24. (Reichhaltige Literaturangaben.)
- L. Bleibtreu, Kritisches über den Haematokrit. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 30, 31.
- M. u. L. Bleibtreu, Eine Methode zur Bestimmung des Volumens der körperlichen Elemente im Blut. Pflügers Archiv 1892, Bd. 51.
- Blix-Hedin, Skandinavisches Archiv für Pathologie 1890, S. 134 (zitiert nach Limbeck).
- E. Bloch, Beiträge zur Haematologie. Zeitschr. f. klin. Medizin 1901, Bd. 43.  
 — Zur Klinik und Pathologie der Biermerschen progressiven Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin., Bd. 77.  
 — Über die Bedeutung der Megaloblasten und Megalozyten. Beitr. z. pathol. Anat. u. allgem. Pathol. 1903, Bd. 32.
- Borchardt, Berliner Ver. f. innere Medizin 1899, Bd. 19, S. 179.
- Bourret, Contribution à l'étude des hématies et granulations basophiles dans le Saturnisme expérimental. Thèse de Bordeaux 1901.
- Breuer, Über eine Färbemethode, mit der man Diabetes und Glykosurie aus dem Blute diagnostizieren kann. Zentralbl. d. mediz. Wissensch. 1894, Nr. 49.  
 — Die Diagnose des Diabetes mellitus aus dem Blute mittels Anilinfarben. Zentralbl. f. innere Medizin 1897, Nr. 22.
- Cabot, Journal of Med. Research. 1903. (Zitiert nach Schleip.)
- Cohnstein u. Zuntz, Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen. Pflügers Archiv 1888, Bd. 42.
- Dammer, Über die Ursachen der Bremerschen Reaktion. Inauguraldissertation. Jena 1900. (Literatur!)
- Dieballe, Über den Einfluß des Haemoglobingehaltes und der Zahl der Blutkörperchen auf das spezifische Gewicht des Blutes bei Anaemischen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1896, Bd. 57.
- Dietrich, Die Bedeutung der Dunkelfeldbeleuchtung für die Blutuntersuchung. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Nr. 31.
- Douglas, A method for the determination of the volume of blood in animals. Journ. of Physiol. 1906, Bd. 38.
- Dunin, Über anaemische Zustände. Leipzig 1895. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge, N. F. 135.
- Egger, Über die Untersuchung der Blutkörperchen beim Aufenthalt im Hochgebirge. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1892, Bd. 32, S. 645, und Kongreß f. innere Medizin 1893, Bd. 12.
- Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. Berlin 1891.  
 — Über schwere anaemische Zustände. XI. Kongreß f. innere Medizin 1892.  
 — De- und Regeneration roter Blutscheiben. Verhandl. d. Gesellsch. d. Charité-ärzte, 10. Juni und 9. Dezember 1880.

- Ehrlich, (Frerichs). Über das Vorkommen von Glycogen im diabetischen und im normalen Organismus. *Zeitschr. f. klin. Medizin* 1883, Bd. 7, S. 33.
- C. S. Engel, Über embryonale und pathologische rote Blutkörperchen. *Berliner Verein f. innere Medizin*, Bd. 18, 1899.
- Über einen Fall von perniziöser Anaemie. *Zeitschr. f. klin. Medizin*, Bd. 40.
- Leitfaden zur klin. Untersuchung des Blutes. III. Aufl. Berlin 1908.
- Eykmann, Blutuntersuchungen in den Tropen. *Virchows Archiv*, Bd. 126, S. 113.
- Fano, zitiert nach v. Limbeck.
- C. Foà, I mutamenti del sangue sull' alta montagna. *Referat i. d. Fol. haem.* 1904. S. 344.
- Friedenthal, Arbeiten aus dem Gebiete der experimentellen Physiologie. Jena 1908.
- Gabriel, Über Ringkörper im Blute Anaemischer. *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, Bd. 92, 1908.
- Gabritschewsky, Klinisch-haematologische Notizen. *Archiv f. experiment. Pathologie und Pharm.* 1891, Bd. 28.
- G. Gärtner, Über eine Verbesserung des Haematokrit. *Berliner klin. Wochenschr.* 1892, Nr. 36.
- Georgopoulos, Über den Einfluß des Wassergehaltes des Blutes auf die Dimensionen der roten Blutkörperchen. *Zeitschr. f. klin. Medizin* 1906, Bd. 58.
- Giemsa, Färbungsmethode für Malaria Parasiten. *Zentralbl. f. Bakteriol.*, Bd. 31, 1902.
- Glogner, Über das spezifische Gewicht des Blutes des in den Tropen lebenden Europäers. *Virchows Archiv*, Bd. 126, S. 109.
- Le Goff, Thèse de Paris 1897 (zitiert nach Bezançon et Labbé).
- Gottstein, Über Blutkörperchenzählung und Luftdruck. *Berliner klin. Wochenschr.* 1898, N. 20.
- E. Grawitz, Über die Einwirkung des Höhenklimas auf die Zusammensetzung des Blutes. *Berliner klin. Wochenschr.* 1895, Nr. 33 und 34.
- *Klinische Pathologie des Blutes*, III. Aufl. Leipzig 1906.
- *Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen*. *Zeitschr. f. klin. Medizin* 1891, Bd. 21 und 22.
- Über körnige Degeneration der roten Blutzellen. *Deutsche mediz. Wochenschr.* 1899, Nr. 36.
- u. Grüneberg, Die Zellen des menschlichen Blutes im ultravioletten Lichte. Leipzig 1906.
- Haldane and Lorrain Smith, The mass and oxygen capacity of the blood in man. *Journ. of Phys.*, Bd. 25, 1900.
- Hammerschlag, Über das Verhalten des spezifischen Gewichtes des Blutes in Krankheiten. *Zentralbl. f. klin. Medizin* 1891, Nr. 44.
- Über Hydraemie. *Zeitschr. f. klin. Medizin* 1892, Bd. 21.
- Über Blutbefunde bei Chlorose. *Wiener mediz. Presse* 1894, Nr. 27.
- Hartwig, Über die Farbenreaktion des Blutes bei Diabetes mellitus. *Deutsches Archiv f. klin. Medizin* 1899, Bd. 62.
- 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<sup>me</sup> Sér., I, 1883.
- M. Heidenhain, Neue Untersuchungen über die Zentralkörper usw. *Archiv f. mikrosk. Anatomie* 1894, Bd. 43, S. 515.
- Helly, Die haematopoetischen Organe. *Dieses Handbuch*. Wien 1906.

- Max Herz, Blutkrankheiten. Virchows Archiv, Bd. 133.
- Hoppe-Seyler, Verbesserte Methode der kolorimetrischen Bestimmung des Blutfarbstoffgehaltes im Blute und in anderen Flüssigkeiten. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 16.
- Howell, The life-history of the formed elements of the blood etc. (zitiert nach H. F. Müller).
- Israel u. Pappenheim, Über die Entkernung der Säugetiererythroblasten. Virchows Archiv, Bd. 143.
- v. Jaksch, Über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Medizin 1893, Bd. 23.
- Jancsó u. Rosenberger, Blutuntersuchungen bei Malaria. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 57, S. 449.
- Jaquet u. Suter, Über die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1898.
- v. Jaruntowsky u. E. Schröder, Über Blutveränderungen im Gebirge. Münchener mediz. Wochenschr. 1894, Nr. 48.
- Jenner, A new preparation for rapidly fixing and staining blood. Lancet 1899, I, S. 370.
- Jünger, Über kernhaltige rote Blutkörperchen im strömenden menschlichen Blute. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 67.
- Klebs, vgl. XI. Kongreß f. innere Medizin. Diskussion.
- Klein, Die Regenerationsfähigkeit des Organismus bei den verschiedenen Varietäten der Anaemie. Wiener mediz. Presse 1896, Nr. 28.
- Kölliker, Entkernung der Erythrozyten. Zeitschr. f. rationelle Medizin (zitiert nach E. Neumann).
- Koeppel, Über Blutuntersuchungen im Gebirge. Kongreß f. innere Medizin 1893, Bd. 12.  
 — Über Blutuntersuchungen in Reiboldsgrün. Münchener mediz. Wochenschr. 1895.  
 — Über den Quellungsgrad der roten Blutscheiben durch äquimolekulare Salzlösungen und über den osmotischen Druck des Blutplasmas. Archiv f. Anatomie und Physiologie. Physiolog. Abt. 1895, S. 154.
- Kündig, Über die Veränderungen des Blutes im Hochgebirge bei Gesunden und Lungenkranken. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1897, Nr. 1 und 2.
- Laache, Die Anaemie. Christiania 1833.
- Laker, Über eine neue klinische Blutuntersuchungsmethode. (Spezifische Resistenz der roten Blutkörperchen.) Wiener mediz. Presse 1890, Nr. 35.
- L. Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Wien und Leipzig 1887.
- A. Lazarus, Blutbefund bei perniziöser Anaemie. Verhandl. d. Vereins f. innere Medizin; Deutsche mediz. Wochenschr. Nr. 23. 1896.  
 — Klinik der Anaemien. Nothnagels Handbuch, Bd. 8, 2. Wien 1900.
- Lenoble, Caractères sémiologiques du caillot et du sérum. Paris (Steinheil) 1898.
- Liermberger, Beitrag zur Behandlung der Ankylostomiasisanaemie und der Tropenanaemien. Berl. klin. W. 1905, Nr. 14.
- v. Limbeck, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes. II. Aufl. Jena 1896.  
 — Über die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. Zentralbl. f. innere Medizin 1896, Nr. 33.
- Litten, Über einige Veränderungen roter Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. 1877, Nr. 1.  
 — Über basophile Körnungen in roten Blutkörperchen. Deutsche mediz. Wochenschr. 1899, Nr. 44.

- A. Loewy, Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 4.
- A. Loewy, Die Wirkung des Höhen- und Seeklimas auf den Menschen. Berliner Ver. f. innere Medizin, Bd. 23. 1903.
- A. Loewy, J. Loewy, L. Zuntz, Über den Einfluß der verdünnten Luft und des Höhenklimas auf den Menschen. Archiv f. die ges. Physiol. 1897, Bd. 66.
- J. Loewy, Über das Verhalten des diabetischen Blutes zu den Anilinfarbstoffen. Fortschr. d. Medizin 1898, Bd. 16.
- Maragliano, Beitrag zur Pathologie des Blutes. XI. Kongreß f. innere Medizin 1892.
- Massloff, Einige Bemerkungen zur Morphologie und Entwicklung der Blutelemente. Archiv f. mikrosk. Anat. 1898, Bd. 51.
- May u. Grünwald, Über Blutfärbungen. Zentralbl. f. innere Medizin 1902, Nr. 11.
- Karl Hermann Mayer, Die Fehlerquellen der Haemometeruntersuchung (v. Fleischl). Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 57, 1. u. 2. (Reichhaltige Literaturangaben.)
- Meissen u. Schröder, Eine vom Luftdrucke unabhängige Zählkammer für Blutkörperchen. Münchner med. Wochenschr. 1898, Nr. 4.
- Mercier, Des modifications de nombre et de volume que subissent les erythrocytes sous l'influence de l'altitude. Archives de physiol., V<sup>me</sup> Sér. VI, 1894, S. 769.
- Meyer u. Heineke, Über den Färbeindex der roten Blutkörperchen. Münchner medizin. Wochenschr. 1906, Nr. 17.
- Meyer u. Speroni, Über punktierte Erythrocyten. Münchner mediz. Wochenschr. 1906, Nr. 17.
- L. Michaelis, Berliner Verein f. innere Medizin 1899/1900, S. 49.  
 — Eine Universalfärbemethode für Blutpräparate. Deutsche mediz. Wochenschr. 1899, Nr. 30.  
 — Das Methylenblau und seine Zersetzungsprodukte. Zentralbl. f. Bakteriolog. 1901, Bd. 29.
- Miescher, Über die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1892, 23, S. 809.
- Morawitz, Klinische Untersuchungen über Blutverteilung und Blutmenge bei Gesunden und Kranken. Volkmanns klin. Vorträge Nr. 462; 1907.
- Naegeli, Über die Entstehung der basophil gekörnten roten Blutkörperchen. Münchner mediz. Wochenschr. 1904, Nr. 5.  
 — Über basophile Granulation der Erythrocyten bei Embryonen. Fol. haemat. 1908, S. 525.  
 — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1907.
- E. Neumann, Über Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Medizin 1881, Bd. 3.
- Neusser, Über einen besonderen Blutbefund bei uratischer Diathese. Wiener klin. 1892, Nr. 3 u. 4.
- v. Noorden, Untersuchungen über schwere Anaemie. Charité-Annalen 1889, Bd. 16.
- Örum, Quantitative Blutuntersuchungen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 93, 1908.
- Pappenheim, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inauguraldissertation. Berlin 1895. (Reichhaltige Literaturangaben.)  
 — Über Entwicklung und Ausbildung der Erythroblasten. Archiv f. patholog. Anat. Bd. 145.  
 — Dunkelfeldbeleuchtung. Fol. haem., Bd. 6, S. 190. 1908.  
 — Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarkes einiger Säugetiere. Virchows Archiv 1899, Bd. 157.

- Perles, Beobachtungen über perniziöse Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 40.
- Th. Pfeiffer, Über die Bleibtreusche Methode zur Bestimmung des Volumens der körperlichen Elemente im Blute und die Anwendbarkeit derselben auf das Blut gesunder und kranker (insbesondere fiebernder) Menschen. Zentralbl. f. innere Medizin 1895, Nr. 4.
- A. Plehn, Über Tropenanaemie usw. Deutsche mediz. Wochenschr. 1899, Nr. 28—30.
- Plesch, Chromophotometer usw. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 63, 1907.
- Quincke, Weitere Beobachtungen über perniziöse Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 20.
- Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 20.
  - Über Eisentherapie. Volkmanns Sammlung klin. Vorträge, N. F. 129.
- Rählmann, Über einige Beziehungen der Netzhautzirkulation zu allgemeinen Störungen des Blutkreislaufes. Virchows Archiv, Bd. 102.
- Reinert, Die Zählung der roten Blutkörperchen. Leipzig 1891.
- Rindfleisch, Über Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikroskop. Anat. 1880, 17, S. 1.
- Über die Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniziösen Anaemie. Virchows Archiv 1890, Bd. 121, S. 176.
- Romanowsky, Zur Frage der Parasitologie und Therapie der Malaria. Petersburger mediz. Wochenschr. 1891.
- Rosin, Berliner Verein f. innere Medizin, 1899/1900, S. 49.
- u. Bibergeil, Über vitale Blutfärbung usw. Zeitschr. f. klin. Medizin 1902, Bd. 54. (Literatur!)
- Sabrazès, zitiert nach Naegeli.
- H. Sachs, Über Differenzen der Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, Bd. 34.
- Sahli, Klinische Untersuchungsmethoden. IV. Aufl. 1905.
- Beiträge zur klinischen Geschichte der Anaemie der Gotthardtunnel-Arbeiter. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1883, XXXII.
- Schauman, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalus-Anaemie. Berlin 1894.
- u. Rosenquist, Über die Natur der Blutveränderungen im Höhenklima. (Literatur!) Zeitschr. f. klin. Medizin 1898, Bd. 35.
  - — Wie ist die Blutkörperchenvermehrung im Gebirge zu erklären? Therap. Monatshefte 1900, Nr. 1.
- 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.
- Schleip, Über Ringkörper im Blute Anaemischer. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1907, Bd. 91.
- Schmaltz, Die Untersuchung des spezifischen Gewichtes des menschlichen Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1891, Bd. 47.
- Spezifisches Gewicht und Haemoglobingehalt. Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 16.
  - Die Pathologie des Blutes und die Blutkrankheiten. Leipzig 1896.
- P. Schmidt, Ein Beitrag zur Frage der Blutregeneration. Münchner mediz. Wochenschr. 1903, Nr. 13.
- Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Blutes. Jena 1902.
  - Zur Frage der Entstehung der basophilen Körnchen in den roten Blutkörperchen. Deutsche mediz. Wochenschr. 1902, Nr. 44.
- Schüffner, Beitrag zur Kenntnis der Malaria. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 64.

- Schumburg u. N. Zuntz, Zur Kenntnis der Einwirkungen des Hochgebirges auf den menschlichen Organismus. Pflügers Archiv 1896, Bd. 63.
- Schur u. H. Loewy, Über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten usw. Zeitschr. f. klin. Medizin 1900, Bd. 40.
- Sellier, Contribution à l'étude de l'influence de la tension de l'oxygène sur l'hématopoïèse etc. Thèse de Bordeaux 1895. (Zitiert nach Schauman u. Rosenquist.)
- Lorrain Smith and Mc Kisack, Transact. of the Pathol. Soc. London 1900. (Zitiert nach Parkes-Weber.)
- Stierlin, Blutkörperchenzählung und Haemoglobinbestimmung bei Kindern. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1889, Bd. 45.
- Stintzing u. Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes beim gesunden und kranken Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1894, Bd. 43.
- Strauß u. Rohnstein, Blutzusammensetzung bei verschiedenen Anaemien. Berlin 1901.
- Tarchanoff, J. R., Die Bestimmung der Blutmenge am lebenden Menschen. Pflügers Archiv, Bd. 23 u. 24.
- Thoma u. Lyon, Über die Methode der Blutzählung. Virchows Archiv, Bd. 84.
- Türk, Klinische Haematologie I. Wien 1904.
- 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.
- Walker, The Journ. of Boston Soc. Nov. 1899. (Zitiert nach Grawitz.)
- Parkes-Weber, Die Zunahme der gesamten Blutmenge bei Polycythaemie usw. Fol. haem. Juni 1908.
- Weidenreich, Studien über das Blut usw. Archiv f. mikroskop. Anat. und Entwicklungsgesch. 1903, Bd. 61.
- H. Wendelstadt u. L. Bleibtreu, Bestimmung des Volumens und des Stickstoffgehaltes des einzelnen roten Blutkörperchens im Pferde- und Schweineblut. Pflügers Archiv, Bd. 52.
- Westphal, Über Mastzellen. Inauguraldissertation. Berlin 1880. (cf. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen etc.)
- Williamson, A simple method of distinguishing diabetic from non-diabetic blood. Brit. med. Journ. 1896, 19. Sept.
- F. Wolff u. Köppe, Über Blutuntersuchungen in Reiboldgrün. Münchner mediz. Wochenschr. 1893, Nr. 11.
- Wolownik, Über das Verhalten der Knochenmarkzellen bei verschiedenen Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Medizin 1905, Bd. 56.
- Wright, Remarks of methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood. Brit. med. Journ. 1894, 14. July.
- Zangemeister, Ein Apparat für kolorimetrische Messungen. Zeitschr. f. Biologie 1896, Bd. 23.
- Zenoni, Über das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im zirkulierenden Blute. Virchows Archiv 1895, Bd. 139.
- Delle Alterazioni degenerative degli Eritroblasti. Policlinico 1898.
- Ziemann, Die Methode der Doppelfärbung bei Flagellaten etc. Zentralbl. f. Bakteriologie 1898, Bd. 24.
- Zollikofer, Inauguraldissertation. Bern 1899. (Zitiert nach Naegeli.)

## Die weißen Blutkörperchen.

Die biologische Bedeutung der weißen Blutkörperchen ist eine so vielseitige, daß diese Zellen unstreitig das interessanteste Kapitel der Blutlehre darstellen. Sie sind das mobile Element, das schon auf geringfügige Reize hin erhebliche Veränderungen aufweist.



Fig. 2.

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

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

Diese Erkenntnis, daß die weißen Blutkörperchen für die Physiologie und Pathologie des menschlichen Organismus eine bedeutende Rolle spielen, hat sich erst langsam entwickelt. Offenbar nahm man zunächst Anstand, Elementen, die nur in so relativ geringer Zahl im Blute vorkommen, wichtige Funktionen zuzuschreiben.

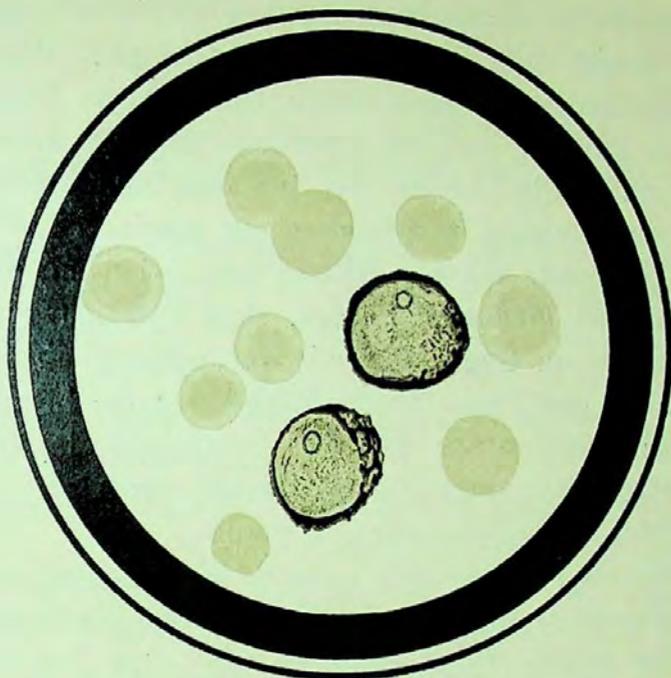


Fig. 3!

Nucleoli in größeren Lymphocyten.

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

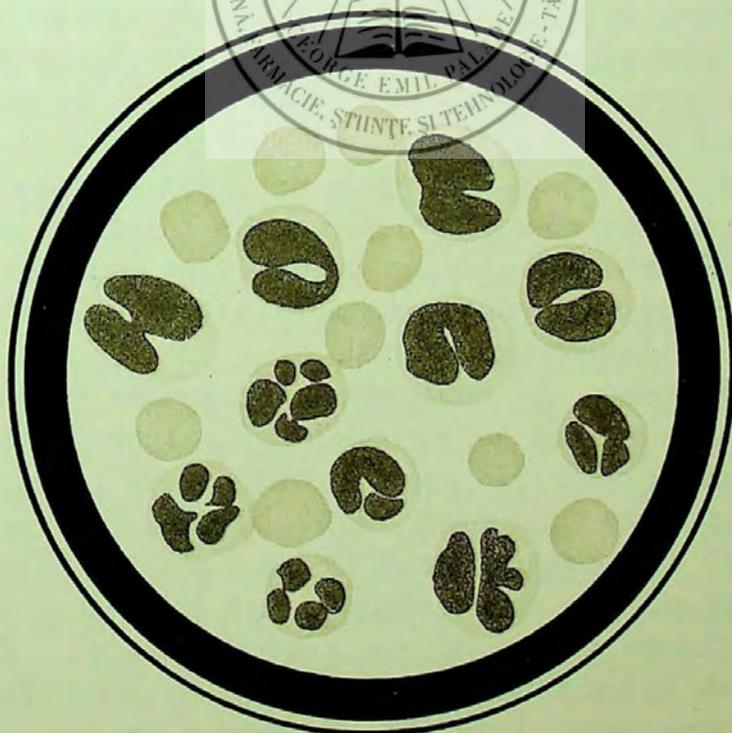


Fig. 4 (aus Rieders Atlas).

Kernumbildungen der Lymphocyten.

(Kombiniertes Bild eines Präparates von akuter Leukaemie.)

Die Virchowsche Entdeckung der Leukaemie sicherte den weißen Blutkörperchen zuerst eine Rolle in der Pathologie. Brennend wurde die Frage der Leukocyten sodann durch Cohnheims Entdeckung, daß Entzündung und Eiterung auf die Auswanderung der weißen Blutzellen zurückzuführen sind. Die Befunde bei den Entzündungsprozessen waren geeignet, auch auf normale Verhältnisse ein gewisses Licht zu werfen. So drängte der Umstand, daß bei diffusen Entzündungen oft große Eitermengen in kurzer Zeit produziert werden, ohne Verarmung des Blutes an Leukocyten, sondern im Gegenteile mit Vermehrung dieser Zellen, die Vermutung auf, daß die Quelle für die Neubildung der Leukocyten außerordentlich ergiebig sein müsse und daß demgemäß, im Gegensatze 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 Leukocytenformen äußerst erschwerten. Wenn auch so hervorragende Untersucher wie Wharton Jones, Max Schultze verschiedene Typen der weißen Blutkörperchen aufstellen konnten, so blieb diese Anregung für die Klinik unfruchtbar, weil die von ihnen angegebenen Kriterien viel zu subtil und keineswegs ausreichend für klinische Untersuchungen waren. Hat doch selbst Virchow, der Entdecker der Leukocytose, diese als eine Vermehrung der Lymphocyten gedeutet, während doch lediglich die polynucleären Zellen zu ihrer Entstehung beitragen. Erst als mit Hilfe 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 Leukocytose, beweist.

Dieses Bestreben, die verschiedenen Leukocyten von einander zu trennen und wenn möglich auf verschiedene Ursprungsstellen zurückzuführen, kam zuerst durch Virchows Aufstellung der Lymphocyten zum Ausdruck und wurde dann durch die Ehrlichsche Einteilung mit vollendeter Schärfe durchgeführt. Heute ist die Richtigkeit dieses Prinzipes nahezu überall siegreich durchgedrungen und hat, namentlich für die Klinik, eine überaus große Zahl von Früchten gezeitigt. Freilich gibt es immer noch einige Autoren, die zu einer angeblichen Vereinfachung der scharfen trennenden Grenzen zu verwischen streben und in den Leukocytenarten nur verschiedene Phasen und Entwicklungsstadien derselben Zellart sehen. Derartige Ansichten halten aber weder einer morphologischen, noch einer biologischen Kritik stand und werden

unzweifelhaft in kurzer Zeit keine ernst zu nehmenden Vertreter mehr finden.

## I. Normale und pathologische Histologie der weißen Blutkörperchen.

Die heutige Einteilung der weißen Blutkörperchen hält sich an die Vorschläge von Ehrlich und benützt gleichzeitig morphologische, physikalische und chemische Gesichtspunkte. Erst eine Summe von Eigenschaften charakterisiert eine bestimmte Zellart; aber diese Kriterien sind so konstant und zuverlässig, daß der Geübte beim ersten Blick schon die Zellspezies zu erkennen vermag.

1. Die Lymphocyten. Dieselben sind kleine, gewöhnlich den roten Blutkörperchen an Größe nahestehende Zellen. Der Kern nimmt den größten Teil der Zelle ein und ist rund oder rundlich-oval. Bei den kleinen, offenbar jungen Formen liegt der Kern ganz zentral, bei den größeren, älteren Exemplaren aber exzentrisch, so daß auf einer Seite ein breiterer Protoplasmasaum übrigbleibt.

Der Kern färbt sich mit allen basischen Stoffen intensiv und zeigt ein dichtes Chromatingerüst. Bei geeigneter Färbung, am besten mit Pyronin-Methylgrün, tritt ein deutliches Kernkörperchen mit relativ dicker, kräftig gefärbter Membran hervor, seltener findet man auch zwei. Der Kern weist oft eine Einkerbung auf, ist an älteren Exemplaren nicht mehr völlig rund, sondern mehr länglich-oval. Niemals entsteht aber jene eigentlich polymorphkernige Struktur wie bei den anderen Leukocyten, sondern der Lymphocyt geht mit ungefähr rundem Kerne zugrunde. Lediglich unter ganz seltenen pathologischen Verhältnissen bieten auch die Lymphocyten eigenartige, stärker gelappte Kernfiguren, die sogenannten Riederzellen der lymphatischen Leukaemie.

Das Protoplasma ist vielfach nur sehr schmal entwickelt. Bei größeren Exemplaren ist es breiter und zeigt dann ein basophiles Reticulum, dessen Knotenpunkte stärker hervortreten, so daß diese anfänglich von Ehrlich als Granula angesehen wurden. Bei starker Vergrößerung erkennt man aber, daß keine isolierten Körnchen vorliegen.

Zwischen Kern und Protoplasma trifft man eine helle Zone, in der das Protoplasmareticulum nur ganz zart angedeutet ist. Hier liegen die von Schridde entdeckten, in jedem Lymphocyt vorhandenen fuchsino-philen Granula, sichtbar bei Färbung nach Altmann-Schridde.\*) Außer-

\*) Da in der Abhandlung von Helly die Schriddeschen Färbungen noch nicht Aufnahme finden konnten, so mögen sie hier, entsprechend ihrer prinzipiellen Bedeutung, erwähnt werden.

a) Methode für Blutausrich:

dem besitzt ein Teil der Lymphocyten, und zwar sind es ausschließlich die größeren Exemplare, azurophile Granula, sichtbar bei Giemsa-Romanowsky-Färbungen. Bald sind es wenige, grobe, bald zahlreichere, feine, leuchtend rot erscheinende Körnchen. Unebenheiten und „Fransen“ der Zellkonturen stellen lediglich Artefakte durch Druck dar, ebenso sind

1. Ausbreiten des Blutes in dünner Schicht auf dem Objektträger.
2. Objektträger kommen sofort in Formol-Müller (1:9) und bleiben hier 1—2 Stunden.
3. Abspülen einige Minuten mit gewöhnlichem Wasser, dann mit Aq. dest.
4. Einlegen in 1% Osmiumlösung für  $\frac{1}{2}$  Stunde unter Lichtabschluß.
5. Kurzes Abspülen.
6. Färbung mit Altmannscher Anilinwasser-Säurefuchsinlösung. (100  $cm^3$  kalt gesättigte, filtrierte Lösung von Anilin in Aq. dest. + 20 g Säurefuchsin. Filtrieren.)

Man bringt eine hohe Schicht der Lösung auf den Objektträger, erwärmt 5—6 mal über der Flamme, bis jedesmal kleine Dämpfe aufsteigen, und läßt zuletzt vollständig erkalten.

7. Nach Fortwischen der angetrockneten Farbstoffränder auf den Seiten des Objektträgers mit Fließpapier:

Differenzierung mit Pikrinsäure-Alkohol (gesättigte alkoholische Pikrinsäurelösung 1:20%, Alkohol 7 Teile). Mehrmaliges Auftropfen, bis das Präparat gelblich oder hellgelblich aussieht.

8. Kurzes Abspülen in Alkoh. absol.

9. Toluol oder Xylol.

10. Einbetten in Kanadabalsam.

Die eosinophilen Granula sind schwarzrot, die neutrophilen (amphophilen) blaß bräunlich-rot, die basophilen farblos wie Vacuolen. Die Lymphocyten haben perinucleäre gelblich-karmoisinrote Körnchen oder Stäbchen.

b) Methode zur Darstellung der Zellkörnclungen im Schnitte (auch der Lymphocyten-Granula). Fixieren der lebenswarmen Gewebstücke in Formalin-Müller (1:9) 24 Stunden bei 36°. Wässern 24 Stunden. Alkohol 60%—70%—85%—96%, Alcoh. abs., Toluol (je 1 Stunde), Paraffin (im ganzen  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden). Schnitte 1—2  $\mu$ .

1. Einstellen in 1% Osmiumlösung 1 Stunde unter Lichtabschluß.

2. Abspülen in Aq. dest.

3. Färben mit Altmannscher Lösung (s. o.).

4. Differenzieren mit Pikrinsäure-Alkohol (wie oben).

5. Alkohol 96%, Alcoh. abs., Toluol, Kanadabalsam.

Das Präparat soll makroskopisch gelblich mit einem Ton ins Rötliche aussehen. Mikroskopisch: Zellkerne blaßbraun, Protoplasma gelblich, Granula rot (verschiedenes Rot in den verschiedenen Zellen).

c) Schriddes Azur II.-Eosin-Acetonmethode, für Schnitffärbungen. Fixation beliebig, z. B. Formol-Müller (Formalin 1 Teil, Müller 9 Teile). Färbung mit Giemsa-lösung (2 Tropfen auf je 1  $cm^3$  Aq. dest.). 20 Minuten. Sorgfältiges Waschen. Trocknen mit Fließpapier; dann für 1 Minute in säurefreies Aceton puriss. (Kahlbaum.) Säurefreies Xylol oder Toluol.

Neutraler Kanadabalsam. Aufbewahren im Dunkeln.

Die neutrophilen Granula sind violettrot, die eosinophilen rot, Mastzellen dunkelblau. Erythrocyten grasgrün. Myeloblasten graublaues Protoplasma ohne Granula.

viele scheinbar große Lymphocyten in Ausstrichspräparaten nur Quetschungsprodukte.

Das Protoplasma besitzt keine oder, an größeren Exemplaren, sehr geringe Affinität zu neutralen und sauren Farbstoffen, sondern verhält sich stark basophil, bei Giemsa-Färbung nimmt es ein reines Hellblau an. Wenn aber die Zelle gequetscht worden ist, so kann die Protoplasma-Färbung nicht mehr zum Ausdruck kommen. Man sieht alsdann die Azurgranula in fast reinem Weiß.

Im kindlichen Blute, sonst nur vereinzelt, kommen auch größere Lymphocyten vor. Ganz große Elemente sind immer pathologisch und finden sich bei Leukaemien (hier irrig von Troje als „Markzellen“ bezeichnet).

Der Erwachsene zählt 20—25% Lymphocyten unter den farblosen Blutkörperchen; im kindlichen Organismus ist diese Zahl weit höher und kann 70% überschreiten.

Vermehrungen der Lymphocyten sind nicht gerade häufig. Man bezeichnet sie als Lymphocytosen oder als Lymphämie.

2. Große mononucleäre Leukocyten. Diese Zellen sind relativ sehr voluminös, gewöhnlich 2—3fach so groß als Erythrocyten. Sie besitzen einen ziemlich großen ovalen Kern, der mit basischen Farbstoffen sich weit weniger intensiv färbt als ein Lymphocytenkern und bei geeigneter Färbung (Haematoxylin, Giemsa) ein sehr zierliches, feines Chromatingerüst aufweist. Der Kern zeigt gewöhnlich die ausgesprochene Tendenz, zu polymorphkerniger Struktur überzugehen.

Das Protoplasma ist sehr breit, besitzt ein feinmaschiges, zartes, basophiles Protoplasmareticulum, das bis an den Kern sich gleichmäßig anschließt und in Giemsa-Präparaten ein düsteres Graublau (Schiefergrau) aufweist. In den Netzmaschen sieht man bei gelungener, tadelloser Triacid- oder Giemsa-Färbung eine äußerst feine neutrophile Granulation, die an vielen Stellen, aber doch häufig nicht überall getroffen wird (junge, beginnende Granulation). Einige Stellen sind von der feinen Granulation so dicht besät, daß an gut ausgestrichenen Präparaten oft einzelne Ränder diffus rosa erscheinen (Giemsa-Färbung), siehe Tafel.

Diese Zellen sind, selbst von der neutrophilen Granulation abgesehen, ganz verschieden von Lymphocyten und gehören vollkommen zu den unten beschriebenen „Übergangsformen“, von denen sie sich lediglich durch den noch fast gar nicht polymorphen Kern unterscheiden. Bei vorzüglicher Giemsa-Färbung ist diese Zusammengehörigkeit so klar, daß man überhaupt gar keine Grenze ziehen kann.

Nur bei ungenügenden oder die neutrophile Granulation nicht scharf genug hervorhebenden Färbungen können größere und gequetschte Lymphocyten eventuell mit dieser Spezies verwechselt werden. Im normalen

Blute findet man kaum 1% dieser Zellform, die unzweifelhaft auch genetisch mit den Lymphocyten gar nichts zu tun hat; denn Zwischenformen vermißt man stets, auch unter pathologischen Verhältnissen. Vielmehr gehören diese Zellen zu dem myeloischen Zellstaate und entstehen höchst wahrscheinlich im Knochenmarke aus Myeloblasten.

3. „Die Übergangsformen.“ Es sind dies Gebilde vom Habitus der vorhergehenden, durch große, oft ganz unregelmäßige Einbuchtungen des Kernes unterschieden, die ihm auch die Form eines Zwerchsackes verleihen können, ferner durch eine etwas größere Affinität des Kernes zu den Kernfarbstoffen sowie durch das Auftreten reichlicherer und feiner neutrophiler Granulationen im Protoplasma (Giemsafärbung, Triacidfärbung). Die Gruppe 2 und 3 zusammen machen etwa 6—8% sämtlicher weißen Blutkörperchen aus.

Eine vollkommene Beurteilung dieser Zellen gelingt nur an tadellosen Giemsafärbungen. Alsdann sieht man, daß Azurgranula in großen mononucleären und Übergangsformen nie vorkommen und daß die Trennung der ganz feinen neutrophilen Körnelung von den Azurgranula trotz gewisser Ähnlichkeit in der Farbnuance gelingt und nur an ungenügend gefärbten Präparaten allein Schwierigkeiten bietet.

4. Die polymorphkernigen (polynucleären) neutrophilen Leukocyten. 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 pathologischer Vorgang sich abspielen; Ehrlich hat ihn zuerst in einem Falle haemorrhagischer Pocken gefunden; häufig findet man ihn in frischen Exsudaten. Früher sah man unter der üblichen Anwendung mancher Reagentien, z. B. Essigsäure, diesen Verfall des Kernes in mehrere Teile öfter und deshalb hat Ehrlich auch die eigentlich nicht ganz zutreffende Bezeichnung „polynucleär“ für diese Zellform gewählt.

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 Reaktion des Protoplasmas ist alkalisch, jedoch in geringerem Maße als bei den Lymphocyten. Die Granulation ist schon an den ungefärbten Zellen aufs deutlichste zu erkennen als sehr feine, nicht leuchtende Körnelung.

Unter vielen krankhaften Verhältnissen, insbesondere bei Infektionen und Eiterungen, gelingt es, ganz besonders in den polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten, jodophile Substanz nachzuweisen. Ehrlich färbte

die lufttrockenen Präparate mit Jodgummilösung und später durch Joddämpfe. Normal kann bei dieser Technik bei den Neutrophilen nur eine ganz geringe Braunfärbung, pathologisch aber oft eine recht intensive diffuse oder schollige Reaktion erzielt werden.

Setzt man aber die noch feuchten, nicht fixierten Zellen nach dem Vorschlage von Zollikofer Joddämpfen aus, so enthalten alle Neutrophilen ohne Ausnahme schon normal intensiv braune jodophile Körnchen.

Offenbar zerfallen dieselben normal sehr rasch außer bei der Zollikoferschen Vitalfärbung, zeigen aber pathologisch eine viel stärkere Kohärenz.

Chemisch handelt es sich um eine dem Amyloid nahe stehende Substanz, nicht um Glykogen.

Die Neusserschen „perinucleären“ Körnchen sind keine präformierten Gebilde, sondern Farbstoffniederschläge.

Die Neutrophilen enthalten oxydierende Fermente, geben daher Blaufärbung der Guajaktinktur, eine Reaktion, die den Lymphocyten niemals zukommt. Außerdem besitzen sie peptische und autolytische Fermente. Dies wurde zuerst bei der Autolyse entdeckt, sodann besonders schön nachgewiesen durch Stern, später durch Müller und Jochmann, welche zeigten, daß die Neutrophilen auf eiweißhaltigen Nährböden tiefe Dellen einfressen. Daß sie selbst von der bekannten Phagocytose abgesehen, unzweifelhaft eine sehr bedeutende Rolle im Organismus spielen, ist unzweifelhaft.

Die Zahl der Neutrophilen macht ca. 65—70% der Leukocyten, also ca. 4500—5000 aus.

Die einzige normale Bildungsstätte ist das Knochenmark.

5. Die eosinophilen Zellen. Diese sind durch eine grobe, kugelige, in den sauren Farbstoffen intensiv färbare 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, auch meist weniger gelappt wie in den polynucleären Neutrophilen, gleicht ihm aber sonst in seiner ganzen Figuration durchaus. Beide Formen haben auch das Gemeinsame, daß eine erhebliche Kontraktilität ihre Auswanderung aus den Gefäßen und ihren Übertritt in Exsudate und Eiter ermöglicht. Die Größe der Eosinophilen ist gewöhnlich etwas beträchtlicher als diejenige der Neutrophilen.

Ungefärbt zeigen die Granula einen fettähnlichen gelblichen Glanz, so daß sie aufs leichteste schon im Nativpräparate von den viel feiner gekörnten und nicht glänzenden Neutrophilen getrennt werden können.

Eosinophile Zellen enthält das normale Blut ca. 2—4%, also ca. 100—200 im Kubikmillimeter. Ihre Ursprungsstätte ist das Knochenmark. Eine extramedulläre histiogene Genese ist normal sicher nicht anzunehmen.

Die Entstehung der acidophilen Körnelung durch aufgenommenes Haemoglobin, eine Ansicht verschiedener Autoren, ist durchaus als vollkommen irrig abzulehnen. Der Kliniker kann seine Befunde der Eosinophilie mit dieser Ansicht unmöglich in Einklang bringen.

Weidenreichs Methodik zur Beweisführung des Ursprungs der eosinophilen Granula aus Haemoglobin ist in keiner Weise genügend und durch Ascoli widerlegt. In jüngster Zeit aber hat Erich Meyer (Naturforschervers. Köln 1908) überzeugend nachgewiesen, daß bei der Aufnahme von roten Blutkörperchen in Makrophagen keine eosinophile Granulation entsteht. Damit ist die Anschauung Weidenreichs endgültig widerlegt, ganz abgesehen davon, daß die Entwicklung der acidophilen Granulation aus einer basophil reagierenden Vorstufe die Haemoglobinogenese sofort als undenkbar hinstellt.

6. Die Mastzellen. Sie sind nur spärlich in normalem Blute vorhanden und erreichen darin nur selten  $\frac{1}{2}$ %; indessen gibt es auch gesunde Menschen, die konstant erheblich höhere Werte aufweisen ohne erkennbare Ursache.

Diese Zellen sind ziemlich klein. Der Kern ist eigenartig polymorph, kleeblattähnlich oder ganz unregelmäßig gelappt, nimmt basische Farbstoffe wenig intensiv an.

Das Protoplasma besitzt ein basophiles Reticulum. Darin sind ziemlich große, intensiv basophile, ungemein wasserlösliche Granula, die im ungefärbten Präparate nicht glänzen, vorhanden. Sehr charakteristisch ist die Eigenschaft, daß diese Körner sich in basischen Farbstoffen, sofern eine Spur Azur vorhanden ist, metachromatisch färben, also z. B. violett mit Methylenblau. Intensiv ist die Metachromasie auch mit Thionin und mit Kresyl-Violett-R (Eatin) (Farbwerke Mühlheim). In letzterem tingieren sich die Körner fast rein braun.

Die Färbung gelingt sehr gut nach der Jennerschen Vorschrift, indem hier Methylalkohol vor Auflösung schützt. Sonst lösen sich die Körner im Wasser ganz oder teilweise, verschmelzen zu ganz abenteuerlichen Figuren oder lösen sich vollständig oder bis auf geringe Reste oder einzelne Körner. Bei Giemsa-Färbung erscheinen die nicht gelösten Granula malvenfarben und das Protoplasma nimmt durch Auflösung der meisten Granula die gleiche Färbung an.

Die normale Bildung der im Blute auftretenden polymorphkernigen Mastzellen geht nur im Knochenmark vor sich; dagegen gibt es in den Geweben mehrere Arten von histiogenen Mastzellen mit rundlichem Kerne,

die eine ganz andere Genese haben. Höchst wahrscheinlich haben diese beiden Arten von Mastzellen gar nichts miteinander zu tun.

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 zentral gelegen und von dem Protoplasma gleichmäßig umgeben ist. Ein durchgreifender Unterschied gegenüber den großen mononucleären Leukocyten des normalen Blutes besteht, von den Kernverhältnissen abgesehen, darin, daß das Protoplasma zahlreiche normal große, also reife und sehr leicht färbare neutrophile Granulationen 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.

Das Protoplasma zeigt eine ausgesprochene, aber nicht sehr starke, mit der Reifung abnehmende Basophilie und ein basophiles, feines Reticulum.

Die Myelocyten sind die im normalen Knochenmark herrschende Zellart. Physiologisch kommen sie sonst nirgends vor. Sie werden allgemein als die Vorstufen der polynucleären neutrophilen Blutleukocyten angesehen.

Die Myelocyten verlassen nur unter krankhaften\*) Bedingungen ihren physiologischen Ort, ganz besonders dann, wenn das Knochenmark abnorme Wucherungsprozesse aufweist (Leukaemie) oder intensiv arbeitet, wie bei vielen Leukocytosen (z. B. Pneumonie, Variola, posthaemorrhagischer Anaemie).

Indessen kann man Myelocyten auch oft beobachten, wenn maligne Tumoren, ganz besonders Carcinome, im Marke sich ausbreiten und um die Tumorknoten intensive Reizungserscheinungen, wohl sicher toxischer Natur, hervortreten. Bei schwerer funktioneller Störung des Knochenmarkes findet man neutrophile Myelocyten selbst bei Abwesenheit einer Leukocytose im Blute, so bei schweren Anaemien (z. B. Biermersche

\*) Die auch neuerdings wieder von Weidenreich, *Archiv f. mikr. Anat.*, Bd. 72, 1908, aufgestellte Behauptung, daß Myelocyten im Blute des normalen Erwachsenen vorkommen, ist vollkommen irrig und an der Abbildung von W. selbst zu widerlegen, indem die abgebildete Zelle ein ganz gewöhnlicher großer mononucleärer Leukocyt von Ehrlich ist. W. kennt also noch nicht einmal die normalen Zellen des menschlichen Blutes!

Anaemie), bei Intoxikationen und Infektionen. Hier hat offenbar das Mark die Fähigkeit, unreife Zellen von der Zirkulation zurückzuhalten, verloren.

Hohe Myelocytenwerte charakterisieren das Blut der myeloischen Leukaemien; auch bei Carcinosis des Knochenmarkes und in der Rekonvaleszenz von Infektionskrankheiten, z. B. Pneumonia crouposa, kann man zahlreiche Exemplare wahrnehmen.

2. Eosinophile Myelocyten stellen die Analoga der neutrophilen dar und finden sich häufig bei myeloischer Leukaemie, oft in großen Exemplaren. Sonst sind diese Zellen nur selten im Blute anzutreffen, am ehesten bei starker Eosinophilie, wie bei Trichinosis und Scharlach, ganz vereinzelt bei schweren Anaemien.

Die Bedeutung ist dieselbe wie die der neutrophilen Myelocyten; ebenso gilt dasselbe für die Ursachen des Übertrittes ins Blut. Außerordentlich häufig ist ein Teil der Granulation bei Giemsa nicht rot oder rotbraun, sondern tiefblau. Mitunter zeigen bei Leukaemie alle Körner nur dieses basophile Vorstadium.

3. Mastmyelocyten sind das dritte Analogon. Sie finden sich bei myeloischer Leukaemie, bald in größeren, bald in kleineren Exemplaren. Sehr oft ist ein Teil der Granula bei Giemsa nicht malvenfarben wie normal, sondern blau. Mitunter zeigen alle Körner diesen blauen Farbenton, weil sich die malvenfarbene Körnelung aus einer stärker basophilen, blauen jugendlichen entwickelt. Ganz auffällig ist auch die viel größere Wasserunlöslichkeit der jungen Mastzellgranula.

4. Myeloblasten (Naegeli). Diese sind die Vorstufen der Myelocyten und entbehren der Granulation vollständig. Es sind also die am wenigsten differenzierten Zellen des myeloischen Gewebes und sie zeigen sich daher auch beim Embryo sehr zahlreich. Im Knochenmark des gesunden Erwachsenen kommen Myeloblasten nur spärlich vor, bei Krankheiten können sie aber geradezu dominieren, so bei Biermerscher Anaemie, bei anderen schweren Anaemien, bei Typhus abdominalis. Vor allem aber sind sie sehr häufig bei Leukaemie und können in präagonalen Stadien chronischer Myelaemie das Blutbild geradezu beherrschen. Dasselbe scheint bei der akuten myeloischen Leukaemie immer einzutreffen, so daß eigentliche Myeloblastenleukaemien vorliegen. Alle völlig gesicherten akuten Myelaemien wiesen bisher dieses charakteristische Bild auf, wohl als Ausdruck einer so enormen pathologischen Wucherung, daß nur noch ganz unreife, wenig differenzierte Zellen gebildet werden.

Die Myeloblasten kommen in kleinen und großen Formen vor. Letztere unterscheiden sich von Myelocyten fast nur durch das Fehlen der Granula.

Der Myeloblastenkern ist relativ groß, rundlich oder rundlich oval. Er zeigt eine feine Struktur, färbt sich ziemlich intensiv mit Kernfarbstoffen, jedenfalls viel besser als der Kern großer pathologischer Lymphocyten. Bei Pyronin-Methylgrünfärbung, ebenso bei guter Giemsa-färbung \*) gelingt der Nachweis, daß fast stets mehrere Nucleolen, meist 3 und 4, mitunter mehr vorhanden sind. Bei chronischer myeloischer Leukaemie sind diese Nucleolen bei Giemsa-färbung als blaue Ringe im Kerne aufs deutlichste zu sehen, während in den reifen Myelocyten nichts davon wahrgenommen wird.

Das Protoplasma ist ausgesprochen basophil retikuliert. Das Netzwerk schließt sich vollkommen an den Kern an und läßt keinen freien Hof entstehen. Azurophile und fuchsinophile Schriddesche Granulation fehlt vollständig. Dagegen kann man gewöhnlich ohne Schwierigkeit neben eigentlichen Myeloblasten ohne jede Granulation völlig analoge Zellen entdecken, die eine beginnende neutrophile Granulation aufweisen. Es sind dies Zwischenformen, die zu Myelocyten überleiten. Mit der zunehmenden Reichlichkeit einer feinen neutrophilen Körnelung nimmt die starke Basophilie des Protoplasmaresiculums ab und verschwinden die Nucleolen. Diese Zwischenformen lassen sich von den großen Mononucleären und Übergangsformen trennen durch den runden oder ovalen Kern mit Nucleolen und durch das mehr blaue und nicht graublaue Protoplasmaresiculum.

Auch in myeloischen Formationen außerhalb des Knochenmarkes, ganz besonders in der embryonalen Leber trifft man immer Myeloblasten. Sie sind auch im Schnitte nach der Schriddeschen oder Fischerschen Färbung leicht nachzuweisen und in ihrer Besonderheit gegenüber den Lymphocyten zu erkennen.

Daß sie keine Lymphocyten sein können, geht nicht nur aus dem völligen Fehlen der fuchsinophilen Granulation, sondern ganz besonders auch daraus hervor, daß sie stets nur den myeloischen Gewebsformationen angehören und in vollem histiologischen und histiogenetischen Gegensatz zu den Zellen des lymphatischen Gewebes stehen.

Schon biologische Gesichtspunkte zwingen daher zu völliger prinzipieller Abtrennung von Lymphocyten. Myeloblasten kommen im Blute und in den Geweben nur vor bei starker Affektion des myeloischen Systems, gleichzeitig neben Myelocyten und deren Abkömmlingen; oft sind kernhaltige rote Blutkörperchen auch sehr häufig. Bei schwerer Läsion oder rapider Wucherung des Markgewebes gehen sie in stetig steigender Zahl ins Blut über. Alsdann sind die Zwischenformen zu Myelocyten regelmäßig in großer Anzahl anzutreffen.

\*) Hier färben sich die Nucleolen blau und sind daher leicht zu erkennen und gegenüber Chromatinverdickungen abzugrenzen.

Wie sehr sie die indifferentesten Zellen des myeloischen Gewebes sind, haben Morawitz und Rehn bewiesen durch die experimentelle Erzeugung einer aplastischen Anaemie infolge stets wiederholter erschöpfender Blutverluste, wornach schließlich das rote Mark in bezug auf Erythropoese völlig erschöpft wurde und die Leukopoese fast nur noch in den ungranulierten Myeloblasten erfolgt ist.

Von atypischen pathologischen großen Lymphocyten unterscheiden sich die Myeloblasten durch das Fehlen einer fuchsinophilen perinucleären Granulation, durch weit bessere Triacidfärbung der Kerne und durch ein dem Kerne eng anliegendes basophiles Protoplasmanetz.

Wenn auch zuzugeben ist, daß es an vereinzelt Exemplaren Schwierigkeiten bereiten kann und bei vielen nicht genügend differenzierenden Färbungen völlig unmöglich ist, mit Sicherheit die Myeloblasten zu erkennen, so ist doch jeder Zweifel unmöglich, daß granulafreie Zellen des myeloischen Systems existieren, die mit Lymphocyten gar nichts zu tun haben. Vor allem ist dies durch die Histologie der blutbildenden Organe, durch die Entwicklungsgeschichte und endlich durch das biologische Verhalten der Zellen sichergestellt.

Die Myeloblasten haben theoretisch die allergrößte prinzipielle Bedeutung. Wären sie identisch mit Lymphocyten, so müßte der Hauptpfeiler der Ehrlichschen Einteilung der Leukocyten stürzen. Von der prinzipiellen Trennung der beiden leukocytenbildenden Organe und deren Zellabkömmlinge, dem Dualismus, könnte keine Rede mehr sein.

Kein Wunder, wenn die Gegner der Ehrlichschen Lehre gerade die Myeloblasten nicht gelten lassen wollen; dann wäre das frühere Chaos wieder da und die Leukocyten blieben wie früher Phasen in der Entwicklung einer Zellart.

Embryologie, Morphologie, Histologie und Biologie verlangen aber in ganz unzweideutiger Weise die scharfe dualistische Trennung und erklären damit die prinzipielle Verschiedenheit der Myeloblasten von den Lymphocyten.

Die großen Mononucleären und Übergangsformen des Blutes sind keine Myeloblasten und unterscheiden sich vor allem durch ganz andere Kerne, in denen Nucleolen bei Giemsa-Färbung nicht nachzuweisen sind und durch neutrophile Granulation; dagegen sind diese normalen Blutzellen wohl Abkömmlinge der Myeloblasten.

5. Reizungsformen (Türk) = pathologische Myeloblasten (Schridde, Naegeli).

Unter pathologischen Verhältnissen, besonders bei entzündlichen Leukocytosen, dann auch bei Anaemien, Tumoren usw., kann man im Blute Zellen antreffen, die durch ein hochgradig basophiles Protoplasma

auffallen (tiefblau bei Giemsa; leuchtend rot bei Pyronin-Methylgrün, satt rotbraun bei Triacid).

Gewöhnlich sind es größere, oft sehr große Zellen, aber auch kleinere Exemplare kommen vor.

Der Kern ist rund oder oval, färbt sich intensiv, erinnert in der Struktur ganz an Myelocytenkerne und gar nicht an Lymphocyten. Nucleolen fand ich nie. Radstruktur des Kernes fehlt vollständig. Gewöhnlich liegt der Kern exzentrisch. Das Protoplasma ist stark basophil und oft stark vacuolisiert.

Diese Zellen haben entgegen früheren Annahmen nichts mit echten lymphocytären Plasmazellen zu tun; denn es fehlt ihnen der Radkern, der perinucleäre Hof und die fuchsinophile Granulation. Die Ähnlichkeit ist zunächst freilich groß wegen der starken Basophilie und der Vacuolenbildung des Protoplasmas. An Beziehungen zu kernhaltigen roten Blutkörperchen, die früher erwogen wurden, ist nicht zu denken. Vielmehr liegen hier wohl sicher pathologische Myeloblasten vor; denn die Zugehörigkeit zu myeloischem System ist schon aus der Morphologie nahelegend und wird durch das biologische Verhalten weiter gestützt. Diese Zellen erscheinen gewöhnlich neben Myelocyten und besonders bei Leukocytosen, z. B. bei croupöser Pneumonie, aber auch sonst nicht gerade selten, indessen nur in niedrigen Prozentsätzen.

6. Pathologische Lymphocyten. Bei lymphatischer Leukaemie, besonders bei den akuten Formen, treten eigenartige Zellen ins Blut über, die man unbedingt als pathologische bezeichnen muß, da sie keine physiologische Analoga haben.

Sie gleichen großen Lymphocyten, zeigen oft ein breites Protoplasma mit allen Charakteren der Lymphocyten, indessen sind Azurgranula gewöhnlich nur ausnahmsweise vorhanden, oft ganz fehlend. Überaus deutlich pflegt aber das Protoplasmaresiculum und der perinucleäre Hof hervorzutreten.

Der Kern ist chromatinarm, färbt sich daher schwach, so daß eine ordentliche Triacidfärbung nicht gelingt. Am besten fällt Giemsafärbung aus. In eigenen Beobachtungen fand ich bisher stets nur 1—2 große Nucleolen. Azurgranulation kann auffallend häufig vorkommen.

Besonders charakteristisch ist neben dem Vorkommen eigentlicher Riesenexemplare die Tendenz des Kernes zu eigentümlichen groben Einkerbungen und Lappungen, so daß zwar polymorphe Kerne entstehen, aber es fehlt jede Ähnlichkeit zu den schlanken, ausgezogenen Kernformen der Leukocyten. Solche Formen werden heute gewöhnlich als „Riederformen“ (siehe Abbildung Seite 67) bezeichnet.

Die Histologie der Organe zeigt den Ursprung dieser Zellen aus dem lymphatischen System. Gegen jede Beziehung zu den Myeloblasten

spricht schon der Umstand, daß hier niemals jene bei Myeloblastenleukaemie so häufigen Zwischenformen zu Myelocyten gefunden werden können. Dann kann man derartige pathologische Lymphocyten schon bei gewöhnlicher, viele Jahre dauernder lymphatischer Leukaemie, freilich meist in geringen Zahlen, nachweisen. Endlich trifft man Leukaemien, bei denen zuerst kleine Lymphocyten vermehrt sind und nachher allmählich immer mehr große pathologische auftauchen; dann aber, unter dem Einfluß von Sepsis und anderen Umständen, kommt es vor, daß die dominierenden großen Formen und Riederzellen wieder verschwinden und man trifft jetzt fast nur noch kleine (siehe Fabian, Naegeli und Schatiloff.) So außerordentlich groß ist der Wechsel!

Die hier besprochene Zellart ist fast nur bei lymphatischer Leukaemie und bei Lymphocytomatosen vorhanden.

7. Plasmazellen. Sie werden nur überaus selten im zirkulierenden Blute getroffen, so bei Plasmazellenleukaemie (Gluzinski und Reichenstein, und in eigener neuer Beobachtung, bei Plasmazellenmyelom (Aschoff-Schridde) und sonst höchst vereinzelt und selten, z. B. Mastitis und lymph. Leukaemie (Naegeli). Charakterisiert sind sie durch den chromatinreichen, meist exzentrisch gelegenen Radkern mit 1—2 Nucleolen, durch den ausgeprägten perinucleären Hof, durch das intensiv basophile, von großen Vacuolen durchsetzte Protoplasma und durch das Vorhandensein fuchsinophiler Schridde-Altmannscher Granulation.

In den Geweben sind Plasmazellen oft sehr häufig, und zwar kommen kleinere lymphocytäre mit dunklem Radkern und große lymphoblastische mit hellerem Kern ohne deutliche Radstruktur vor.

Die Herkunft der Plasmazellen ist heute unzweifelhaft. Es sind pathologische Bildungen der Lymphocyten, wie vor allem der Nachweis der fuchsinophilen Granulation durch Schridde bewiesen hat. In der früheren Begriffsfassung durch Unna wurde diese Zellart viel weniger scharf begrenzt, indem alle Zellen mit „Plasmareaktion“, das heißt mit intensiv basophilem Protoplasma als Plasmazellen erklärt worden sind. Dieses Kriterium ist aber noch nicht ausreichend, weil es Zellen der verschiedensten Abkunft, sogar jungen Bindegewebszellen, zukommen kann.

In der jetzigen Begriffsfassung sind Plasmazellen eine wohl charakterisierte Zellspezies ausschließlich lymphatischer Abstammung.

Auf die große Bedeutung dieser Zellen für die Gewebe braucht hier nicht weiter eingegangen zu werden.

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 Größen-

differenz haben diese Zellen immer noch des Charakteristischen genug, um allemal eine genaue Definition des einzelnen Exemplares zu ermöglichen.

Außerdem kommen mitunter Zellen vor, deren Granulation ganz oder teilweise noch basophile Eigenschaften besitzen, besonders häufig sind das eosinophile Myelocyten mit gemischter acidophiler und unreifer basophiler, aber, im Gegensatz zu den Mastzellen, nicht metachromatischer Körnelung. Bei Leukaemie sind derartige Gebilde gewöhnlich zahlreich.

Mitunter verraten auch einzelne Granula neutrophiler Leukocyten noch schwach basophile Eigenschaft als basophile Jugendquote.

In der Ausbildung der neutrophilen Leukocyten kann man, besonders bei schweren Infektionskrankheiten, auch darin pathologische Erscheinungen wahrnehmen, daß trotz guter Entwicklung des Kernes zu der schlanken Polymorphie die Körnelung des Protoplasmas ganz zurückbleibt oder gering ausfällt.

Viel häufiger noch beobachtet man, besonders bei Infektionskrankheiten, abnorme Verhältnisse an den Kernen, indem die Lappung des Kernes weniger stark ausfällt als im Blute des Gesunden. Arneth hat diesen Abweichungen eine ganze Reihe von Spezialstudien gewidmet und die Ansicht vertreten, es handle sich bei diesen Zellen um jugendliche Elemente, weil die Polymerphkernigen aus den rundkernigen Myelocyten hervorgehen. Er schied die Neutrophilen in eine Reihe von Klassen nach der Anzahl der Kernabschnitte und bezeichnete als „Verschiebung nach links“, wenn die Klassen mit wenigen Kernteilen stärker vertreten waren. Die Schlußfolgerungen Arneths sind sehr weitgehende, nicht allein in bezug auf Diagnose, sondern auch hinsichtlich Prognose, Therapie und sogar Immunitätsfragen. Bisher sind zahlreiche Bestätigungen, aber auch ablehnende Ansichten zum Ausdruck gekommen. Letztere suchte Arneth durch Erwiderungen zu widerlegen. Manche Argumente der Gegner sind in der Tat nicht stichhältig.

Zunächst ist hervorzuheben, daß wenig gelappte Kerne jungen Elementen zukommen können, daß aber die Klassifikation entschieden schwierig ist und zwei gute Beobachter zu wesentlich verschiedenen Zählungen kommen. Je besser die Kernfärbung ausfällt, desto größer ist die Verlegenheit, in die man kommt bei der Zuteilung in die einzelnen Klassen. Bei einem erheblichen Prozentsatz der Zellen kann ich oft zu gar keinem sichern Urteil kommen, speziell bei guter Giemsa-färbung.

Abgesehen davon, daß in den Klassen 1 und 2 bei manchen Untersuchern die großen Mono- und Übergangsformen eingereiht sein werden, entstehen ernstere Schwierigkeiten in der Beurteilung aus folgenden Momenten.

Zunächst können z. B. zweilappige Kernformen sicher, wie Arneth annimmt, den Myelocyten näher stehen, aber bei den weiteren Kernlappungen dürfte eine so gesetzmäßige Folge der Entwicklung im Sinne der Arnethschen Klassen doch schwer zu beweisen sein. Dann aber gibt es unzweifelhaft auch andere Möglichkeiten, die scheinbar einfachere Kernlappung hervorbringen. Nicht selten tauchen im Blute pathologische Leukocyten auf, die wenig gelappte Kerne haben, ohne in die Anfangsstadien der Entwicklungsreihe zu gehören. Die Kernteile sind alsdann klein und dunkler gefärbt, verklumpter oder gequollen und zeigen nicht das zarte, heller gefärbte Chromatinnetz der jungen Elemente.

Wenn ich daher zwar auch verschiedene Möglichkeiten annehme, unter denen wenig gelappte Kernformen auftreten, so kann ich doch zugeben, daß das Vorkommen solcher Zellen ein abnormes und beachtenswertes ist. Freilich kann ich in den Schlußfolgerungen nicht entfernt so weit gehen wie Arneth, besonders weil die Methodik der Untersuchung zu wenig sicher ist.

## 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 Blute 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 histologische und klinische Untersuchungen zu erkennen uns bemühen. Aber nur durch eine sorgfältige Kombination von Tierexperimenten, histologischen Untersuchungen und insbesondere klinisch-biologischen 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 Tür und Tor geöffnet wird. So ist zum Teil vielfach versucht worden, den Mangel eigener Erfahrungen durch sorgfältige literarische Studien zu ersetzen; auf diese Weise gerät aber die Bluthistologie geradezu in einen circulus vitiosus, für den die Bluthistologie viele Beispiele liefert. Bezeichnend für diese Art zu arbeiten ist es auch, aus den Untersuchungen eines einzigen Falles oder einer einzigen Beobachtung sofort die

weitgehendsten Schlüsse über die gesamte Pathologie des Blutes zu ziehen. Beispiel: Trojes Veröffentlichung, der bei dem von ihm beschriebenen Falle 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, oder die Aufstellung des Begriffes hyaline Markzelle lediglich aus Knochenmarksausstrichpräparaten und die Hinstellung dieser Zelle als Stammform aller roten und weißen Zellen (Grawitz). Derartige hyaline Markzellen finden sich nie in Schnitten. Sie sind lediglich Artefacte, gequetschte Myeloblasten, die durch die Quetschung ihre Protoplasma-basophilie verloren haben. 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 imstande, Aufschluß über diese Fragen zu geben.

Freilich sind wir heute durch die Entwicklung der Granulafärbung im Schnitte so weit vorwärts gekommen, daß außer den biologisch-klinischen Studien die Embryologie und feinere Histologie außerordentlich schöne Aufschlüsse verschaffen. Erst die Verbindung all dieser Forschungszweige miteinander, die Ergänzung einer Forschungsrichtung durch die andere, können heute in den meisten Fragen Aufklärung geben. Man darf heute nicht mehr „peripherer Haematologe“ bleiben.

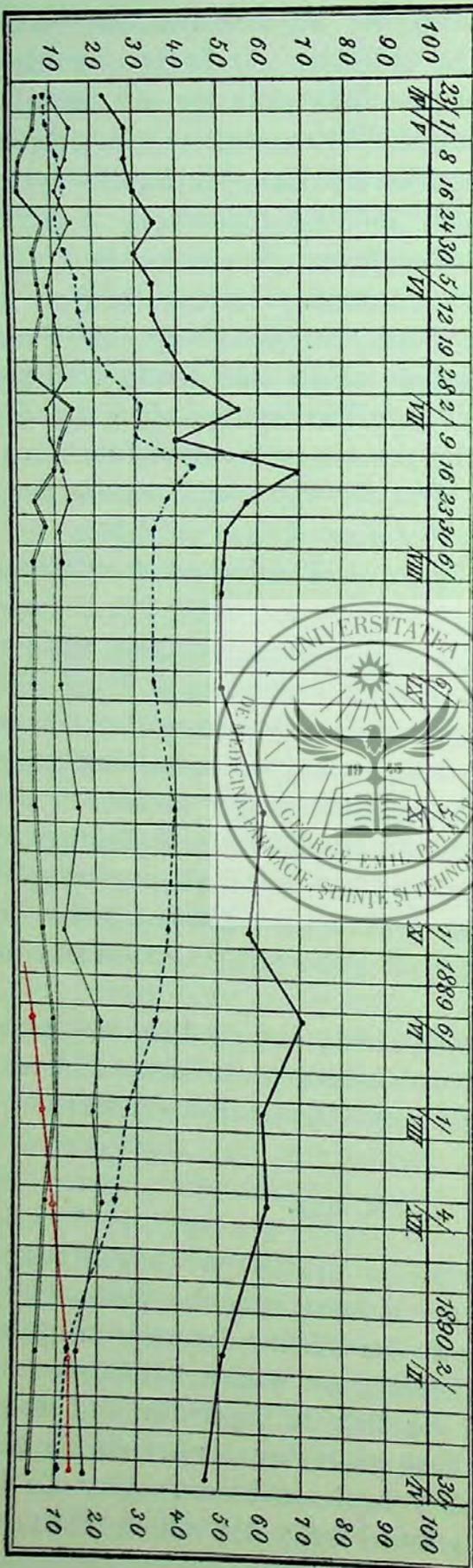
Für histogenetische Probleme ist die stete Ergänzung der klinischen Forschung durch Embryologie und Histologie unumgänglich nötig. So ist heute in vielen Fragen vollkommene Klarheit und helles Licht geworden und das Gebiet der Haematologie nähert sich entschieden einem gewissen Abschluß.

Man wird es aber begreiflich finden, daß die Anschauungen mancher Autoren nicht mehr weiter diskussionsfähig geworden sind, deren Studien auf das periphere Blut und eventuelle Organabstriche beschränkt bleiben.

### 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



Kurve zu Versuch I. (In die Kurve 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 blaue Linie bedeutet die Lymphocyten.  
Die doppelte Linie — die großen mononucleären Zellen.  
Die rote Linie — die eosinophilen Zellen.

nach den heutigen Erfahrungen wird man diesen so groben Untersuchungsmethoden überhaupt keinen Wert beimessen wollen.

Aus den späteren Untersuchungen ist als sichere Tatsache hervorzuheben, daß nach Exstirpation der Milz eine Vergrößerung verschiedener Lymphdrüsen sich ausbildet, während die Veränderungen der Schilddrüse, die von manchen beobachtet wurden, nicht als konstant bezeichnet werden können.

Ferner sind hier Blutuntersuchungen zu erwähnen, die Mosler, Robin, Winogradow, Zesas, Staehelin u. a. bei entmilzten Tieren und Menschen angestellt haben und die eine nach längerer Zeit sich einstellende Leukocytose bereits nachwiesen. Ausführliche Untersuchungen hat im Jahre 1888 Prof. Kurloff in Ehrlichs Laboratorium angestellt und das Verhalten des Blutes nach Milzexstirpation sorgfältig studiert.

Diese Untersuchungen sind in der 1. Auflage dieses Werkes eingehend wiedergegeben; hier will ich sie nur in gedrängter Darstellung skizzieren.

Das normale Meerschweinchen führt in seinem Blute:

1. Polymorphkernige Leukocyten mit pseudoeosinophiler Granulation, funktionell den Neutrophilen des Menschen gleichwertig, in der Zahl von 40—50%. Ihre Ursprungsstelle ist das Knochenmark.

2. Polymorphkernige Eosinophile ca. 1%.

3. Nigrosinophile Zellen, ähnlich den Eosinophilen, aber die Granula färben sich im Eosin-Nigrosin-Gemisch im Farbton des Nigrosins und nicht rot und auch bei Triacid mehr schwärzlich.

4. Vacuolenhaltige Zellen 15—20%.

5. Lymphocyten 30—35%.

Kurloff hat nun in äußerst sorgfältigen und mühseligen Untersuchungen die Gesamtzahlen der Leukocyten und dann durch die Prozentzahlen 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 unkomplizierte Fälle von Entmilzung, bei denen entzündliche, mit einer Vermehrung der polynucleären, neutrophilen Körperchen einhergehende Prozesse 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.

Diese Lymphocytenvermehrung tritt im Laufe des ersten Jahres nach der Milzexstirpation auf. Sie ist der Ausdruck der Hyperplasie der Lymphdrüsen, besonders der Mesenterialdrüsen. Der Ausfall der Milzfunktion wird daher sicher zum Teil vom Lymphdrüsensystem gedeckt.

Die pseudoeosinophilen Zellen erfahren nach der Operation eine vorübergehende Vermehrung, während bei den Übergangsformen keine großen Schwankungen bemerkt wurden.

Im zweiten Jahre nach der Operation erschien konstant eine außerordentlich beträchtliche Zunahme der Eosinophilen.

Aus Kurloffs Untersuchungen geht also hervor, daß die Milz des Meerschweinchens eine ganz unbedeutende Rolle bei der Bildung der weißen Blutkörperchen spielt und daß nach Splenectomie kompensatorische Funktionen 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 tun hat. — — —

Wie verhalten sich nun zu diesen Kurloffschen 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 Werte, wenn bei einem derartigen Falle systematisch durch Jahre hindurch die Blutveränderungen studiert würden.

Die bisherigen Beobachtungen führten bisher zu folgenden Resultaten: Es zeigte sich nach der Operation eine Lymphocytose, mitunter von langer Dauer, manchmal auch nur vorübergehend. In letzterem Falle ist die Vermehrung lediglich wohl Operationsfolge und entspricht der Erfahrung, daß die durch einen Eingriff herabgesetzte Lymphocytenbildung bei der Erholung über das normale Ziel hinausschießt.

Im weiteren wurde hie und da eine leichte Eosinophilie beobachtet. Dieselbe könnte gleichfalls eine postinfektiöse (posttoxische) sein und dürfte nach den bis jetzt vorliegenden Beobachtungen der Schluß auf ein vikariierendes Eintreten des Knochenmarkes für den Menschen nicht gerechtfertigt sein. Wenn bei manchen Milztumoren tatsächlich erhebliche Eosinophilie vorliegt, so ist die Ursache wohl bestimmt in der Krankheit als solcher und nicht im Ausfall der Milzfunktion zu suchen.

Freilich müssen auf diesem Gebiete für die menschliche Pathologie noch weitere sorgfältige Beobachtungen gesammelt werden.

Inzwischen ist die Frage der Beteiligung der Milz für die Bildung von Blutkörperchen der direkten histologischen Untersuchung zugänglich geworden, indem die modernen Schnittfärbungen einen vollkommen klaren Einblick gestatten, wenigstens für die meisten der uns hier berührenden Fragen.

Diese Untersuchungen zeigen zunächst, daß die normale menschliche Milz keine kernhaltigen roten Blutkörperchen besitzt. Nur wenige Autoren nehmen ein ganz vereinzelt Vorkommen solcher Elemente an. Mithin kann mit Sicherheit heute gesagt werden, daß die menschliche Milz des Erwachsenen in der Erythropoese keine oder jedenfalls keine irgendwie nennenswerte Rolle spielt.

Ganz gleich verhält es sich mit dem Vorkommen von Myelocyten, den Vorstufen der polymorphkernigen Blutzellen, indem immer jedes Exemplar vermißt wird und nur wenige Autoren wiederum ein ganz spärliches Vorkommen dieser Zellen annehmen wollen.

Mithin hat die Milz mit der normalen Bildung der polymorphkernigen Leukocyten nichts zu tun und muß dieselbe ganz als Knochenmarksfunktion angesehen werden.

Dagegen finden wir in den Malpighischen Körperchen eine Entstehung von Lymphocyten und es kann wohl gar keinem Zweifel unterliegen, daß eine gewisse Quote der Blutlymphocyten hier ihren Ursprung nimmt. Die Milz gehört also nach diesem Gesichtspunkt zum lymphatischen System.

Nun findet man in der Milz außerdem noch die Pulpazellen, deren Stellung und Charakter noch durchaus unbekannt ist, so daß hier erst die feinere Zellanalyse uns Aufklärung verschaffen kann.

Als normale Funktion der Milz muß endlich angesehen werden, daß stets ein Teil der abgenützten weißen und roten Blutzellen vollkommen zugrunde geht und das noch verwertbare Baumaterial für den Wiederaufbau der Zellen verwertet wird. Es gibt daher in vielen Krankheiten einen spodogenen ( $\sigma\pi\acute{o}\delta\omicron\varsigma$ -Trümmer) Milztumor.

Die vergleichende Anatomie und Histologie zeigt freilich, daß bei niederen Wirbeltieren und vielen Säugetieren, z. B. Mäusen und Kaninchen, die Milz eine viel bedeutendere Aufgabe in der Blutbildung erfüllt. Kernhaltige rote Blutkörperchen können in Nestern getroffen werden und dasselbe gilt für die Myelocyten, so daß bei diesen Tierklassen an der blutbereitenden Tätigkeit nicht gezweifelt werden darf.

Für den Menschen sind aber ähnliche Beobachtungen nur unter embryonalen oder pathologischen Verhältnissen gemacht und gehören den Forschungen der allerletzten Zeit an, wenn man von einigen nicht genügend beweiskräftigen Befunden aus den beiden letzten Dezennien abieht. Jetzt aber wissen wir, daß die embryonale menschliche Milz in frühen Embryonalzeiten zuerst ausschließlich erythropoetisch und myeloisch tätig ist (Naegeli, Schröder). Bei einer Foetuslänge von 27—30 cm ist die Milz ein fast rein myeloisches Gewebe, so daß selbst der Geübte auf einem Ausstrichspräparat zuerst Knochenmark diagnostizieren würde. Später erst nimmt diese Funktion mehr und mehr ab; es entwickeln sich jetzt lymphatische Bildungen in den Malpighischen Körpern, und bei der Geburt hat die Milz ihre frühere myeloisch-erythropoetische Funktion nahezu ganz aufgegeben.

Gleich einem Rückschlag in embryonale Wege kann aber die menschliche Milz unter pathologischen Verhältnissen wieder Erythroblasten und Myelocyten beherbergen, ohne daß es sich lediglich um Einschwemmung solcher Zellen handelte. Vielmehr kann man eigentliche Formationen, unter Umständen ganz ausgedehnte Umwandlungen antreffen, wobei konstant das lymphatische Gewebe der Follikel reduziert oder gar erdrückt und substituiert ist.

Derartige Beobachtungen wurden in den letzten Jahren so überaus häufig mitgeteilt, daß ich mir versagen muß, die einzelnen Autoren zu nennen, und daß ich mich begnüge, auf die Zustände hinzuweisen, in denen derartige Umwälzungen in Bau und Funktion der Milz vorkommen. Vor allem sind es Infektionskrankheiten, schwere Anaemien der verschiedensten Genese, maligne Tumoren, sofern sie zu Anaemie oder zur Zerstörung von Knochenmarksgewebe geführt haben (*Carcinosis medullae ossium*), dann ganz besonders auch Leukaemien und verwandte Zustände.

Die experimentelle Forschung hatte gar keine großen Hindernisse zu überwinden, um völlig analoge histologische Bilder zu schaffen. Insbesondere gelang es bei experimenteller Blutgiftanaemie, bei künstlichen Infektionen und auch bei Röntgenbestrahlungen (K. Ziegler), diesen völligen Umbau der Milz hervorzurufen. Ich werde später zu entwickeln versuchen, wie eine derartig überraschende Erscheinung erklärt werden kann.

Es ist mithin daran festzuhalten, entsprechend den früheren, schon von Ehrlich in aller Schärfe formulierten Annahmen, daß die menschliche Milz normal mit der Bildung der roten Blutkörperchen und derjenigen des myeloischen Gewebes nichts zu tun hat, daß dies aber im Gegensatz zu unseren früheren Ansichten, sehr häufig und mitunter sehr ausgedehnt unter pathologischen Verhältnissen der Fall ist als ein Spiegelbild embryonaler Zeiten.

### β) Die Lymphknoten.

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

Daß die Lymphocyten des Blutes vollkommen mit denen der Lymphknoten, beziehungsweise des sonstigen lymphatischen Apparates identisch sind, und zwar sowohl die kleinen als die größeren Zellformen, ist seit Virchows 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 hervor.

In bezug auf die Granulationen der Lymphocyten kann heute der Beweis der Identität der Blutlymphocyten mit derjenigen der Lymphknoten insofern noch weiter und gewiß zwingend durchgeführt werden, als der Nachweis der Schridde-Altmannschen fuchsinophilen perinucleären Granulation jetzt in jedem Lymphocyten der Lymphknoten gelingt. Desgleichen zeigt ein Teil der Lymphknotenzellen Azurgranula. Es ist mithin die Identität auch nach dieser Hinsicht eine vollkommene, und da diese beiden Granulationen unter allen Zellen nur den Lymphocyten zukommen, so ist die Übereinstimmung über jeden Zweifel gesichert. Da nun im Knochenmarksparenchym zwar ähnliche Zellen (Myeloblasten) vorkommen, diese spezifischen Befunde indessen absolut nicht aufweisen (Schridde, Naegeli), so ist damit außer der prinzipiellen Verschiedenheit der Myeloblasten auch der Nachweis erbracht, daß aus dem Knochenmark keine Lymphocyten normalerweise abzuleiten sind. Ganz isolierte Lymphocyten sieht man nur in den Gefäßscheiden.

Es ist charakteristisch für den Fortschritt auf dem Gebiete der Haematologie seit Ehrlich, daß wir jetzt überall den direkten histologischen Beweis der Identität und der Zellneubildung führen, wo man früher, aus Mangel an guten Schnittfärbungen, auf viel unsichere indirekte Methoden angewiesen war.

So hatte Ehrlich wesentlich aus biologischen Gründen die Herkunft der Lymphocyten aus den Lymphknoten vertreten. Er hatte darauf aufmerksam gemacht, daß dann, wenn ausgedehnte Partien des Lymphknotensystems durch Neubildungen und ähnliches ausgeschaltet sind, die Zahl der Lymphocyten ganz erheblich vermindert sein kann. Diese Erfahrungen sind seitdem von vielen Autoren bestätigt worden. Z. B. beschreibt Reinbach mehrere Fälle maligner Tumoren, besonders von Sarkomen, in denen der Prozentgehalt der Lymphocyten, der normal ca. 25% beträgt, ganz erheblich herabgesetzt war; in einem Falle von Lymphosarcoma colli machten sie z. B. nur 0.6% der Gesamtzahl aus. So beobachtete ich (mitgeteilt in der J. D. Chotimsky, Zürich 1906) z. B. einen Fall von allgemeiner Lymphknotenschwellung, bei dem im Verlauf zweier Jahre die absoluten Werte der Lymphocyten bei allen, sehr zahlreichen Zählungen stets nur zwischen 300 und 500 (statt normal ca. 2000) geschwankt hatten. Trotz der außerordentlichen Generalisierung des Prozesses, der den Gedanken an aleukaemisches Vorstadium einer lymphatischen Leukaemie so nahegelegt hätte, konnte aus dem funktionell-biologischen Verhalten diese Diagnose mit Sicherheit zurückgewiesen werden und mußte eine Zerstörung des aktiven, lymphocytenbildenden Gewebes angenommen werden. In der Tat zeigte denn auch die Sektion und die histologische Prüfung, daß eine zur völligen Induration und Vernarbung führende Tuberkulose unter dem Bilde der Pseudoleukaemie vorgelegen hatte.

Diese Befunde erklären sich durch die Ausschaltung der Lymphknoten ganz ungezwungen und natürlich. Wie aber die Vertreter der Anschauung, die Lymphocyten seien die Vorstufen aller weißen Blutkörperchen, mit dieser Tatsache 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 Uskoffs Ausdrucksweise anzueignen, ein überschnelles Altern der Lymphocyten stattfindet.

Weitere Beweise für den Ursprung der Blutlymphocyten aus den Lymphknoten sind aus den Fällen herzuleiten, in denen wir eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute finden. Diese „Lymphocytosen“ stellen ja im Verhältnis zu den anderen Leukocytosen ein vergleichsweise seltenes Ereignis dar. Wir sehen hier zunächst, daß mit gewissen Zuständen, bei denen eine Hyperplasie des Lymphdrüsenapparates eintritt,

auch eine Vermehrung der Lymphocyten im Blute einhergeht. Ehrlich und Karewski haben in einer 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 Tatsache 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 Sektion ergab als Hauptbefund, daß die retroperitonealen Lymphknoten zu faustdicken Paketen geschwollen waren.

In derartigen Beobachtungen handelt es sich — die histologischen Präparate beweisen es — um eine starke Mehrbildung von Lymphocyten im ganzen lymphatischen Apparate, wobei freilich die Wucherung oft an einzelnen Stellen geringfügig, an anderen stark ausgeprägt vorhanden ist. Es liegen also Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates vor, die man, entsprechend der Natur der Affektion, als Lymphocytomatosen bezeichnet. Sie können jahrelang andauern und später in echte lymphatische Leukaemie übergehen; denn sie unterscheiden sich von dieser Krankheit nur graduell.

Es gelingt also, aus funktionell biologischen Gesichtspunkten Aufschluß über das Wesen gewisser Lymphknotenaffektionen zu bekommen und prinzipielle Unterschiede festzustellen, wenn das ganze klinische Bild zu keiner weiteren Aufklärung führt. Natürlich können derartige Gesichtspunkte nur dann sich als richtig und fruchtbringend erweisen, wenn eben die anatomisch-histologische Voraussetzung, die Lymphknoten seien der Ursprungsort der Lymphocyten, den Tatsachen entspricht.

In neuerer Zeit gelingt auch beim Embryo der Nachweis, daß in frühembryonalen Stadien, in denen lymphatische Apparate fehlen, im Blute keine Lymphocyten, sondern nur Zellen der myeloischen Reihe vorhanden sind.

Wie groß nun der Anteil der Blutlymphocyten ist, der den Lymphknoten entstammt, ist natürlich sehr schwer zu sagen. Gewiß werden auch die lymphatischen Follikel des Darmtraktus und, wie wir früher gesehen haben, der Milz echte Lymphocyten dem Blute übergeben. Die eben erwähnten klinischen Erfahrungen bei Zerstörung der Lymphknoten scheinen aber doch dafür zu sprechen, daß die Hauptmenge tatsächlich den Lymphknoten entstammt, denn nur so lassen sich die enorm niedrigen Werte, die Jahre lang anhalten, ungezwungen erklären.

Bei akuten Erkrankungen sieht man auch sehr häufig und regelmäßig, besonders im Beginn von Infektionskrankheiten, starke Herab-

setzung der Lymphocytenwerte, die in späteren Stadien durch eine Erhöhung der absoluten Zahlen, in der Rekonvaleszenz oft ganz ansehnlichen Grades, abgelöst werden. Wenn dabei histologische Veränderungen der Lymphknoten auch nicht fehlen, so muß es sich doch im wesentlichen um funktionelle Momente handeln, toxische Hemmung der Cytogenese und folgende Hyperaktivität, entsprechend einem allgemeinen biologischen Gesetz. Gerade die spätere Vermehrung kann unmöglich anders denn als biologisch funktioneller Prozeß angesehen werden.

Mithin sind die Erscheinungen der Hypo- und Hyperlymphocytose stets vorsichtig zu beurteilen und muß man nicht immer an grobe anatomische Veränderungen, sondern recht oft auch an funktionelle Verhältnisse denken, wobei freilich auch unter den letzteren Umständen histologisch nachweisbare Zustände selbstverständlich nicht ausgeschlossen sind. So sieht man denn ja auch in den späteren Stadien des Keuchhustens und des Typhus abdominalis Drüsenschwellungen auftreten und sind dieselben als das anatomische Substrat der vorhandenen Lymphocytenvermehrung zu betrachten.

Auf chemische Stoffe erfolgt regelmäßig zuerst eine Abnahme der Lymphocyten des Blutes, unzweifelhaft als Folge funktioneller Prozesse (toxische Hemmung der Cytogenese), während bekanntlich das myeloische System in der Regel mit starker Leukocytose als Reizung der Organfunktion reagiert. Erst später pflegt auch hier als Nachwirkung eine Lymphocytenzunahme einzutreten, entsprechend dem biologischen Gesetz, daß bei der Erholung die Funktion über das normale Ziel hinausgeht.

Nur ein einziger Stoff ist bisher in der Literatur erwähnt, der an und für sich Lymphocytose zu erzeugen imstande sein soll. Waldstein gibt an, durch Pilocarpinjektionen eine Lymphaemie erzeugt zu haben, die mit steigender Zahl der Injektionen eine progressive Zunahme erfährt.

Da natürlich eine aleukaemische Lymphocytomatose jederzeit in ihr leukaemisches Stadium übergehen kann und dann gewöhnlich progressiv verläuft, so kann eine derartige Beobachtung zunächst noch nicht viel beweisen. Ob aber tatsächlich schon auf unvorbereitetem Boden auf Pilocarpin eine primäre und nicht eine sekundäre funktionelle Lymphocytose eintritt, erscheint mehr als zweifelhaft und müßte heute durch neue sorgfältige Prüfungen bewiesen werden.

Die Entstehung der Lymphocytose basiert daher unzweifelhaft auf wesentlich anderen Momenten als die gewöhnliche Leukocytose, die in der Vermehrung der neutrophilen Elemente ihren Ausdruck findet. Der Hauptunterschied besteht auch heute, wie das bereits früher Ehrlich formuliert hatte, darin, daß chemotaktische Funktionen bei der Leukocytose eine Hauptrolle spielen und eine Fernwirkung auf das Knochen-

mark entsteht. Bei der Lymphocytose fällt dagegen diese Chemotaxis weg oder spielt doch zum mindesten eine ganz untergeordnete Rolle. Eine primär einsetzende Lymphocytenvermehrung ist daher unbekannt.

Dagegen kann wohl heute die später zu beobachtende sekundäre Lymphocytose nicht lediglich als Ausdruck erhöhter Lymphzirkulation angesehen werden, in der Weise, daß infolge der gesteigerten Durchströmung mehr Elemente mechanisch aus den Lymphdrüsen ausgeschwemmt werden.

Die klinische Beobachtung zeigt eben, daß auf ein Stadium der verminderten Funktion, gewöhnlich als Zeichen der toxischen Hemmung, später mit der Erholung eine funktionelle Mehrleistung eintritt und daß alsdann die Hyperlymphocytose den Ausdruck einer wahren Funktionssteigerung darstellt. Zu der früheren mechanischen Erklärung muß also eine funktionelle hinzugefügt werden. Auch bei den hochgradig pathologischen Affektionen, in denen es sich um eigentliche Wucherungen des lymphatischen Gewebes handelt, wie bei den Lymphocytomatosen und lymphatischen Leukämien, liegt selbstverständlich eine aktive Mehrleistung der Gewebe vor und niemals bloß mechanische Ausschwemmung.

Entsprechend dem Mangel chemotaktischer Anlockung spielen daher die Lymphocyten bei entzündlichen Vorgängen zunächst für gewöhnlich keine Rolle und treten nicht in die Entzündungsherde über.

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 Blute so zahlreich vorhandenen Lymphocyten in das Exsudat eingetreten war.

Dieser Versuch, seither vielfach nachgeprüft, ist stets im gleichen Sinne ausgefallen.

Wenn also Lymphocyten trotzdem die Gefäße aktiv verlassen, wofür heute immerhin manche Beobachtungen vorliegen (Schridde, Helly u. a.), so muß es sich um ganz andere Ursachen handeln als bei den gewöhnlichen Leukocytosen.

Zu übereinstimmenden Resultaten führt auch die histologische Untersuchung fast aller frischen Entzündungsvorgänge, bei denen man ebenfalls lediglich polynucleäre Elemente im entzündlichen Gewebe antrifft. Ausnahmsweise wandern Lymphocyten bei frischen Entzündungen schon im ersten Beginne aus. Hier müssen ganz besondere, unzweifelhaft andersartige Anreize vorliegen als bei den Leukocyten. Bei dieser Lymphocytenauswanderung handelt es sich wohl um eine lokale Wirkung auf

die Gefäßwand und deren nächste Umgebung, nicht aber um eine Fernwirkung bis in die blutbildenden Organe. 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 Kontroversen einzugehen; wir begnügen uns hier, darauf hinzuweisen, daß alle Forscher dabei in erster Linie an lokale Neubildung denken. Dafür zeugen auch die Blutuntersuchungen bei Pleuritis tuberculosa. Obwohl hier von Anfang an im Exsudat eine Lymphocytose vorliegt, so enthält das Blut keine Lymphocytenvermehrung, während es sonst bei jeder chemotaktischen Vermehrung die Regel ist, daß die Blutquote der betreffenden Zellspezies ansehnlich gesteigert ist.

Mithin ergibt sich aus den klinischen und den morphologischen Untersuchungen sowie aus den Erfahrungen über entzündliche Vorgänge übereinstimmend, daß die Lymphocyten in keiner Korrelation zu den polynucleären Leukocyten stehen. In dem folgenden Abschnitt werden wir auf einem anderen Wege zu demselben Resultat gelangen.

In neuerer Zeit ist nun in ganz gleicher Weise wie bei der Milz auch in den Lymphknoten unter gewissen pathologischen Umständen Erythropoese und Myelocytenbildung festgestellt worden. Die Analogie mit den bei der Milz geschilderten Verhältnissen ist eine vollkommene. Zur Embryonalzeit hatte auch in den Lymphdrüsen anfänglich myeloisches Gewebe platzgegriffen und war dann allmählich mit der Entwicklung des Knochenmarkes verschwunden. Postembryonal erfährt die zentrale Partie der Lymphknoten in schweren Anaemien, Infektionen und Intoxikationen eine myeloische Umwandlung, ganz besonders dann, wenn bei Schädigung der Knochenmarkstätigkeit der Organismus neue Bezirke kompensatorisch zur Bildung der so lebenswichtigen roten Blutkörperchen und der myeloischen Leukocyten heranzieht.

### γ) Das Knochenmark.

Nachdem zunächst ausschließlich die Milz und die Lymphknoten als die Bildungsstätten der Blutkörperchen angesehen worden waren, hatten erst die Untersuchungen von Neumann und bald darauf 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 Cohnheims 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

Röhrenknochen wieder in rotes Mark umgewandelt werde, als ein Beweis der erhöhten Inanspruchnahme der regenerativen Funktion des Knochenmarkes.

Eine zweite Bildungsstätte für die roten Blutkörperchen kennen wir beim Menschen normalerweise nicht. Bei anderen Säugetieren kann allerdings, wie wir oben hervorgehoben haben (s. S. 87), 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 perniziösen Anaemie zeigen, sind im Kapitel über die roten Blutkörperchen genau besprochen worden; dort fand auch die Ehrlichsche Anschauung, daß die Blutbildung bei der Biermerschen 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 produzierten Zellen Träger spezifischer und leicht darstellbarer Granulationen sind, in scharfem Gegensatz zum Lymphdrüsensystem, das Elemente führt, die ganz andere und sicher prinzipiell verschiedene Granula führt, die lange Zeit wie die Azurgranulation und die Schriddesche fuchsinophile Körnelung jedem Nachweis entgangen waren.

Die Azurgranulation findet sich auch nur in einem Teile der Lymphocyten und hat unzweifelhaft eine ganz andere biologische Bedeutung als die acidophile, eosinophile und Mastzellenkörnelung. Azurreaktion von Granulationen ist, wie Pappenheim hervorhebt, durchaus nicht spezifisch und kommt sogar in Thrombocyten des Frosches, ja selbst in Carcinomzellen vor.

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

Die erste Gruppe der „Spezialgranula“ ist vor allem dadurch hervorragender Beachtung wert, daß sie für bestimmte Tierspezies ein charakteristisches Merkmal darstellen. Sie zeigen je nach den Tierklassen verschiedenes tinktorielles 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 nebeneinander vorkommende spezifische Granulationen, die beide oxyphil sind und von denen die eine in Kristallform, die andere in Körnchen dem Protoplasma eingelagert ist. Die bisher untersuchten Arten der Spezialgranula 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 Tatsache, daß sie bei allen Tierklassen an Zahl die anderen Knochenmarkelemente weit überlegen.

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

Die körnchenfreien Gebilde des Knochenmarkes stellen mononucleäre Zellen dar; sie treten an Menge und wohl auch an Bedeutung hinter den granulierten, namentlich der vorherrschenden ersten Gruppe normalerweise weit zurück. Unter pathologischen Verhältnissen ist dies freilich anders.

Eine besondere Erwähnung verdienen unter diesen körnchenfreien Gebilden die Riesenzellen, da sie in der Säugetierklasse ein fast konstanter Bestandteil des Knochenmarkes sind.

Wie die Entwicklungsgeschichte und die Histologie beweisen, stehen diese Knochenmarksparenchym-Riesenzellen in innigster Beziehung zum myeloischen Gewebe und pflegen auch überall dort aufzutreten, wo unter pathologischen Verhältnissen neuerdings myeloische Formationen auftauchen.

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 Zwischenformen zu den (polynucleären) polymorphkernigen, wie wir sie auch im zirkulierenden Blute 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 Leukocyten 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 Leukocyten ganz verschwunden zu sein. Ganz analoge Beobachtungen lassen sich bei den eosinophilen Zellen des Menschen und der Tiere und 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 tinktorielles Verhalten zeigen; z. B. färben sie sich in Eosin-Aurantia-Nigrosin mehr schwärzlich, in Eosin-Methylenblau blaurot bis rein blau. Schon in dem erwähnten Aufsatz hat Ehrlich diese Elemente als jugendliche bezeichnet. Bei Leukaemie findet man dieselben Unterschiede auch im kreisenden Blute 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 Reifungsprozesses im Vergleich zu der langsamen Entwicklung der Granula.

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

Da diese also ausschließlich im Knochenmark, niemals normal in Milz und Lymphdrüsen gefunden werden, hat Ehrlich die mononucleären, neutrophil granulierten Zellen als am meisten charakteristisch für das

\*) Diese Doppelfärbung der eosinophilen Granula ist von vielen Autoren, z. B. Arnold, so gedeutet worden, daß in einer Zelle eosinophile und Mastzellengranulation nebeneinander vorkämen. Daß dies sicher nicht der Fall ist, erhellt daraus, daß bei metachromatischen Färbungen die „basophile“ Granulation der eosinophilen Zellen nicht die für Mastzellen charakteristische Metachromasie erkennen läßt, und die Färbung der Vorstufe bei Giemsa blau und nicht wie an Mastzellen malvenfarben ausfällt.

Knochenmark angesehen und sie daher „Myelocyten“ κατ' ἐξοχήν genannt. Wo Myelocyten, gleichgültig welcher Größe, beim Erwachsenen im Blute in erheblicher Zahl auftreten, ist eine schwere Störung der Leukopoese mit Sicherheit anzunehmen; doch weiß man, daß selbst ansehnliche Prozentsätze die Diagnose Leukaemie noch nicht sicherstellen, indem, wenn auch als große Seltenheit, selbst bei heilbaren Affektionen, namentlich bei schweren Anaemien, 10% und mehr Myelocyten vorkommen.

Besonders instruktiv ist in dieser Hinsicht eine Beobachtung von Morawitz. Eine nekrotische Angina hatte zu sehr schwerer Anaemie mit enormen Mengen von Normo- und Megaloblasten geführt. Hier erreichten die neutrophilen Myelocyten 20% von 22.100 Leukocyten und die eosinophilen Myelocyten zeitweise auch 1%. Nach Bluttransfusion Besserung und zuletzt Heilung.

Immerhin ist sonst durchaus daran festzuhalten, daß hohe Myelocytenwerte, ganz besonders bei hoher Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen, das wichtigste Symptom einer myeloischen Leukaemie darstellen.

Ganz entsprechende Verhältnisse gelten für die eosinophilen Zellen, indem auch hier einkernige, die man als eosinophile Myelocyten bezeichnet, in größerer Zahl fast ausschließlich im leukaemischen Blute auftauchen. Diese Gebilde, die zuerst H. F. Müller gewürdigt hat, stellen jedoch einen weniger verwertbaren Nebenbefund dar, da die Hauptmasse der fremdartigen Beimischung des Blutes bei myelogener Leukaemie vorwiegend durch die Ehrlichschen Myelocyten bedingt ist.

Sehr wichtige Schlüsse lassen sich aus diesen Beobachtungen für die Frage der Leukocytose ziehen. Berücksichtigen wir, daß nur im Knochenmarke polynucleäre neutrophile Zellen sich entwickeln und aufstapeln, daß bei der gewöhnlichen Leukocytose in der Blutbahn nur die polynucleären Formen einseitig vermehrt sind, so erhellt daraus, daß die Leukocytose eine reine Funktion des Knochenmarkes ist, wie dies Ehrlich immer mit aller Schärfe betont hat. Nur auf dieser Basis läßt sich das oft plötzliche Einsetzen der Leukocytose, wie es in Krankheitszuständen und Experimenten so häufig konstatiert wird, ausreichend erklären. Hier ist die Zeitspanne, die oft nur Minuten zählt, viel zu kurz, um eine Neubildung der Leukocyten 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, kontraktilen Zellen heran, die jedem chemotaktischen Reize mit Emigration gehorchen und so die akute Leukocytose 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 Leukocyten und Übergangsformen des normalen Blutes bei der gewöhnlichen Leukocytose an der Vermehrung allerdings mäßig beteiligt sind; ebenso bei myeloischer Leukaemie. Bei den Leukocytosen ist aber das Auftreten dieser Zellart ein sehr eigenartiges und noch nicht völlig geklärtes. Ich verweise dafür auf eine eben erschienene Arbeit von K. Ziegler und Schlecht.

Schon aus biologischen Gründen kann es daher keinem Zweifel unterliegen, daß auch diese Zellgruppe der Übergangsformen, zu denen die Ehrlichschen „großen Mononucleären“ gehören, gleichfalls dem myeloischen System angehören und darin ihre Entwicklung nehmen.

Für eine Bildung in der Milz haben wir bisher weder histologische, noch irgendwelche andere Beweise, oder auch nur Anhaltspunkte; auch ist eine Bildung in den Lymphknoten nicht gesichert. Die adventitielle normale Entstehung dieser großen Mononucleären, die von Helly vertreten wird, wobei er diese Zellen zu den Lymphocyten als artgleich rechnet und sie als „leukocytoide Lymphocyten“ benennt, ist bisher noch durchaus unbewiesen und durch die feinere Zellanalyse (Vorkommen neutrophiler Granula) meines Erachtens zwingend widerlegt.

Für den myeloischen Ursprung sprechen ferner jene Beobachtungen, in denen im Knochenmark wie im Blute große Mononucleäre vermehrt gefunden wurden, wie in experimentellen Beobachtungen von Nattan-Larier.

So kommen wir denn schon auf Grund der mikroskopischen Untersuchungen zum Schlusse, 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 Knochenmarkfunktionen 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 Uskoffs Leitung arbeitete, hat der-

artige Zählungen beim Hunde aus der Arteria nutritia der Tibia und der korrespondierenden 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 gibt 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 kontinuierlichen Funktion 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 Blutlaufes 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 diskontinuierlich funktioniert, insofern als, wie wir oben ausführlich auseinandergesetzt haben, im Knochenmark fortdauernd Elemente heranreifen, welche aber nur zu gewissen Zeiten, auf chemische Reize hin, auswandern. Aus dieser Überlegung folgt schon a priori, wie wenig scharfe Ergebnisse von Versuchsanordnungen wie der von Roietzky getroffenen zu erwarten sind.

Den Untersuchungen Roietzkys wird überdies dadurch jeder Boden entzogen, daß die Tibia des Hundes, an der der Verfasser seine Experimente angestellt hat, nach Prof. Dr. Schütz bei allen Hunderassen kein rotes Mark, sondern Fettmark enthält, das ja, wie bekannt, nicht die geringste haematopoetische Funktion ausüben kann.

Dieses Beispiel zeigt ungemein instruktiv, daß von derartigen Versuchsanordnungen durchaus kein zuverlässiger Aufschluß zu erwarten ist.

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.

Hierher zählen vor allem die nicht gerade seltenen Beobachtungen von Knochenmarkscarcinosis, auf die wir bereits mehrfach hinzuweisen Gelegenheit hatten.

Hier können große Teile des Knochenmarkes durch Tumormassen verdrängt werden; aber der Organismus hilft sich dadurch, daß er wie in früher Embryonalzeit wieder myeloisches Gewebe in Milz, Lymphdrüsen, Leber usw. entwickeln läßt. Weil nun derartige Bildungen normalerweise in Milz- und Lymphdrüsen nie vorkommen, so enthüllt hier das pathologische Geschehen in deutlichster Weise, welche Funktionen sonst im Knochenmark sich abspielen.

Außer durch die Substanz maligner Tumoren kann das Knochenmark durch typisches lymphatisches Gewebe ersetzt sein. Solches findet, entsprechend den bekannten, seither allgemein bestätigten Angaben Neumanns, regelmäßig bei der lymphatischen Leukaemie statt. In diesen Fällen sind umfangreiche Gebiete des Knochenmarkes nicht durch maligne Tumormassen, sondern durch lymphatisches Gewebe ersetzt.

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

Freilich erfolgt die Substitution des myeloischen Gewebes auch bei lymphatischer Leukaemie selten total und selbst in diesem Falle wird wiederum in anderen blutbildenden Organen ein Auftauchen myeloischer Formationen gesehen. Daraus erklärt sich, daß Neutrophile doch immer noch gefunden werden können, freilich oft in sehr geringen Zahlen.

Am schnellsten verschwinden die neutrophilen Elemente bei akuter lymphatischer Leukaemie, weil hier die abnorme Wucherung sehr rasch vor sich geht und daher, wie in einem Experimente, eine schnelle und unkomplizierte Ausschaltung des Knochenmarkgewebes bewirkt. Unter ihren Einflüssen schwinden daher die neutrophilen Elemente des Knochenmarkes rapid und in manchen Fällen so vollständig, daß es z. B. in einem Falle Ehrlichs einiger Mühe bedurfte, einen einzigen Myelocyten aufzufinden. Daß in diesem Falle das Blut eine hochgradige, absolute Verringerung der polynucleären Leukocyten 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 Blute erscheinen können.

Noch viel weiter ging eine lymphatische Substitution des Knochenmarkes in einer eigenen Beobachtung, in der eine chronische Lymphaemie durch Kombination mit Sepsis rapid zum Tode führte. In diesem Falle enthielt das Blut unter vielen tausenden von Leukocyten nicht eine einzige neutrophile Zelle und auch die Organe boten kein einziges Exemplar dar.

Eine vorübergehende Myelocytose des Blutes als Reizerscheinung des Knochenmarkes ist freilich im Beginn der Lymphaemie recht häufig. Man kann aber parallel der völligen Verdrängung des Markgewebes nachher eine konstante Abnahme dieser Myelocyten im Blute beobachten.

Außer der Zellbildung hat das Knochenmark nach unserem heutigen Wissen noch die überaus wichtige Aufgabe, Antitoxine (Wassermann, Pfeiffer und Marx) zu bilden. So ist es denn das Organ, dessen Funktion in letzter Linie den Ausgang akuter Infektionen entscheidet.

Im Knochenmark gehen ferner auch rote Blutkörperchen zugrunde und wird das noch brauchbare Material zum Wiederaufbau verwendet.

### 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 Maßstabe und mit immer reichem 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 Altmanns in einem besonderen Aufsätze vom Jahre 1891\*) sachlich zurückgewiesen hat, gibt Altmann trotzdem in der 1894 erschienenen zweiten Auflage seiner „Elementarorganismen“ wiederum an, daß vor ihm niemand die spezifische Bedeutung der Granula erkannt habe, sondern daß sie von einigen Autoren zwar beobachtet, aber nur „als Spezialitäten und vereinzelte Erscheinungen“ aufgefaßt worden seien. In folgendem mögen daher aus den Arbeiten Ehrlichs einige markante Punkte hervorgehoben werden.

Schon aus einer der ersten Publikationen über diesen Gegenstand, die im Jahre 1878, also zehn Jahre vor Altmanns Arbeiten, erschienen

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

ist, geht hervor, daß Ehrlich weit davon entfernt war, die Granula der Zellen als „vereinzelte Erscheinungen“ usw. 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 Einfluß 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 Tinktionsmitteln, in genügend scharfer Weise charakterisieren lassen würden. Ich fand in der Tat derartige Körnungen, die durch ihre Elektion 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 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) usw. Ebenso wie für die Diagnose der so vielgestaltig auftretenden Mastzellen nur der Nachweis der in Dahlia sich färbenden Körnung, d. h. eine mikrochemische Reaktion, maßgebend ist, ebenso gelang es, auf tinktorialem Wege andere gekörnte, morphologisch von einander nicht zu trennende Zellen in mehrere leicht zu definierende Untergruppen einzuteilen. In Beziehung auf diese differenzierenden Eigenschaften möchte ich vor-

schlagen, 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 usw.) 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 mit Wasser oder Alkohol als Lösungs- oder, wie die Osmiumsäure, als Oxydationsmittel wirken können, vermieden werden müssen, und daß hier nur solche Verfahrungsweisen 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 Färbeporganges und der Beziehungen, die zwischen chemischer Konstitution und Tinktionsvermögen 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 Kombinationen möglich, die Triacidlösung zu finden, die für die Darstellung der wichtigsten Verhältnisse so lange Zeit eine ganz hervorragende Rolle gespielt hat.

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 Leukocyten. 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 Reaktion gegenüber Lösungsmitteln auseinandergehalten werden können.

Gerade in dieser Beziehung bedeutet Altmanns Methode, die sich eines komplizierten Härungsverfahrens und einer einzigen, stets gleichartigen Färbung bedient, einen Rückschritt insofern, als sie geeignet ist, das Prinzip der spezifischen Eigenart jeder Körnung zu verdecken.

Ein weiterer Nachteil des Altmannschen Härungsmodus 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 Publikation A. Fischers, in der die Entstehung von granulaförmigen Kunstprodukten unter dem Einfluß ver-

schiedener Reagentien experimentell dargetan wird, sind denn auch Zweifel an der Reellität der Altmannschen 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 Objekt geschehen.\*)

Ein anderer Weg, einen Einblick in das Wesen der Granula zu erhalten, beruht auf dem Prinzip 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 Methylenblaufärbung“ (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 richten sich ausführlichere Auseinandersetzungen Teichmanns, 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, Pappenheim u. a. mit Erfolg verwendete Neutralrot. Dieser von O. N. Witt aus Nitrosodimethylanilin und Metatoluyldiamin hergestellte Farbstoff ist das salzsaure Salz einer Farbbase, das sich in reinem Wasser mit fuchsinroter Farbe löst, welches aber in schwach alkalischer Lösung — schon die Alkalenz 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 subkutane oder intravenöse

\*) Das Altmannsche 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.

Injektion, 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 Objekt makroskopisch gerötet, so ist es zur Untersuchung fertig.

Die schönsten Resultate geben natürlich Organe, die sich leicht zerzupfen lassen, z. B. Eier von Fliegen, Malpighische Kanäle der Insekten. Die Farblösung ist so zu wählen, daß der Färbungsakt sich nicht zu lange hinzieht, andererseits aber ist eine nicht zu hohe Farbkonzentration 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. Kunstprodukte sind auch bei dieser Methode nicht völlig auszuschließen und sind z. B. bei gerbstoffhaltigen Pflanzenzellen durch die Bildung und den Niederschlag von gerbstoffsäurem Farbsalz zu erklären. Jedoch ist es für den Geübten im Einzelfalle nicht schwer, die Kunstprodukte als solche zu erkennen. Die Art der Körnelung, ihre typische Verteilung, die Vergleichung mit benachbarten Zellen, die Kombination verschiedener Methoden, die Vergleichung desselben Objektes 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 Fuchsinton färben, und die mithin wohl eine schwach saure Reaktion besitzen müssen.

Als eine wertvolle Unterstützung der Neutralrotfärbemethode empfehlen sich ebenfalls Kombinationsfärbungen. So hat Ehrlich eine Doppelfärbung mit Neutralrot und Methylenblau angewendet, indem er Froschlarven in einer Neutralrotlösung, der eine Spur Methylenblau zugesetzt war, verweilen ließ. Er fand dann fast ausschließlich rote Körnelungen, nur die Granula der glatten Darmmuskulatur waren intensiv blau gefärbt. Mit Hilfe dreifacher Kombinationen 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 Funktion der Granula fördern und in die feinsten Probleme des Zellebens einführen wird. Schon unsere bisherigen Kenntnisse lassen uns zu bestimmten und durch Tatsachen zu begründenden Vorstellungen über die biologische Bedeutung der Zellgranula gelangen.

In der Tat sind denn auch in den letzten Jahren mit derartigen Vitalfärbungen von Arnold, Rosin und Bibergeil, Pappenheim u. v. a. zahlreiche interessante Befunde erhoben worden.

Schon in seiner ersten Publikation hat Ehrlich die Granula als Stoffwechselprodukte 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-Glyzerin 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 (funktionierenden?) 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 konstatiert, daß ihr Zellinhalt einen mikroskopisch einheitlichen Körper nicht darstelle. Am überlebenden Objekt fand er neben dem Kerne 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 Objekte auf zirka 22° C traten im Netzwerk deutliche, wenn auch träge Bewegungen auf. Daß von den beiden geschilderten der körnig netzigen — dem Proto-

plasma — die größere Bedeutung zukomme, kann gar nicht bezweifelt werden, und man dürfte nicht fehlgehen, wenn man in den Körnungen des Netzes das Zentrum der eigentlichen (spezifischen) Zellfunktion annimmt. Auf jeden Fall dürfte es sich empfehlen, diese Gebilde, die in der Leberzelle in Form distinkter 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 zitieren, um zu zeigen, daß Ehrlich schon im Jahre 1883 die Granula als die eigentlichen Träger der Zellfunktion bezeichnet hat, eine Anschauung, die viele Jahre später Altmann unter dem Namen der „Bioplastentheorie“ vertreten hat. Mithin widerspricht Altmanns immer wiederholte Behauptung, daß vor ihm niemand den Granulis diese hohe Bedeutung beigegeben habe, dem durch das Vorangehende 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 eigentümlichen Begriff, welcher geeignet ist, den des lebenden Protoplasmas, wenigstens in bezug auf seine vegetative Funktion, in sachlicher Weise zu ersetzen, und welcher imstande 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 Stauerstoffübertragung sowohl Reduktionen 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 Altmanns 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 Tatsache, 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 Zellfunktion aufrecht zu erhalten. Bei Fischen und niederen Tieren ist auch beobachtet worden, daß die Granula experimentell durch Hungern zum Schwinden gebracht werden können. Bei der Untersuchung eines Falles von perniziöser 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 Sekretionsprodukte der Zellen, zurück und präziserte seinen Standpunkt damals mit folgenden Worten:

„Würden die neutrophilen Körnchen, wie dies Altmann will, wirklich Gebilde darstellen, die die Zelle mit Stauerstoff 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 Sekretionstheorie 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 Stoffwechselprodukte der spezifischen Tätigkeit 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 Farbenreaktionen, 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 Tierklassen, z. B. bei Vögeln, als Analoga der Granula des Säugetierblutes Gebilde, die sich durch eine ausgesprochene Kristallform und starke Oxyphilie auszeichnen. Auch der in den Mastzellenkörnern enthaltene Stoff tritt bei manchen Tierspezies in rein kristallinischer Gestaltung auf.

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

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

Über die Wirbeltiere, namentlich der höheren Klassen, liegen genaue und vielfältige Untersuchungen nach dieser Richtung vor. So kennen wir bei den Vögeln zwei oxyphile Körnelungen, von denen die eine in Kristallform, die andere in der gewöhnlichen Kornform den Zellen ein-

gelagert ist. In der Säugetierklasse besitzt die Mehrzahl der untersuchten Tiere granuliert polynucleäre Zellen und Hirschfeld hat 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 Tiere, der weißen Maus, hat er diese, beziehungsweise ihnen analog zu setzende Granulationen gänzlich vermißt.

Nach den Untersuchungen, die Dr. Franz Müller in Ehrlichs Laboratorium angestellt hat, müssen wir diese Angabe Hirschfelds als nicht zutreffend bezeichnen. Nach vielen vergeblichen Bemühungen gelang es Dr. Müller, eine Methode zu finden, mittels deren es ihm möglich wurde, 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 gibt 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 Tierklassen in Abrede gestellt werden. Daß solche Zellen neben körnchenführenden z. B. beim Hunde vorkommen, gibt Hirschfeld an, indem er daran weitgehende Folgerungen über die Bedeutung der Granula knüpft. Auf Grund der Kurloffschen Arbeit 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 Tierspezies nur in den Zellen des Blutes enthalten sind, welche zur Auswanderung und Chemotaxis 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 der Chemotaxis gehorchen, Granulationen derselben Art, wie wir sie in den myeloischen Zellen treffen.

Ein weiterer Hinweis, daß die Körnelungen wirklich im Zusammenhange mit einer spezifischen Zelltätigkeit stehen,

liegt in dem Umstande, daß eine Zelle immer nur Träger einer spezifischen Granulation ist. Die gegenteiligen Angaben, daß neutrophile und eosinophile Granulation oder eosinophile und Mastzellenkörnung in einer und derselben Zelle vorkommen, wies Ehrlich auf Grund ausgedehnter, speziell auf diesen Gegenstand gerichteter Untersuchungen als unbegründet zurück und die fast unendliche Zahl der Nachuntersuchungen in den letzten zehn Jahren hat ihm vollkommen Recht gegeben. Ich kann wenigstens selbst auf Grund außerordentlich zahlreicher Untersuchungen versichern, selbst unter den schwersten pathologischen Verhältnissen niemals die fraglichen Kombinationen getroffen zu haben, weder im Blute, noch selbst in den blutbildenden Organen. 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 Tatsache 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 intakt 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 Leukocytose. Hier zeigt sich, wie im folgenden Kapitel ausführlich nachgewiesen werden wird, daß die neutrophilen und die eosinophilen Leukocyten sich in ihrer chemotaktischen Reizempfänglichkeit ganz verschieden verhalten. Diejenigen Substanzen, welche für die eine Zellgruppe energisch positiv oder negativ chemotaktisch wirken, sind für die andere in der Regel indifferent; häufig findet sich sogar ein geradezu gegensätzliches Verhalten, indem Stoffe,

\*) Die Veranlassung zu diesbezüglichen Mißverständnissen bilden die tinktoriell verschiedenartigen Entwicklungsstadien der Granula, wie wir sie oben ausführlich auseinandergesetzt haben. — Wie wenig die tinktoriellen 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 sezernieren könnte, 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 verhältnismäßig einfache Funktion haben; daß aber in den höchst komplizierten Drüsenzellen, die zu gleicher Zeit verschiedenen Funktionen entsprechen müssen, mehrere Arten von Granulis enthalten sein können.

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 chemotaktisch einwirkenden Substanzen überhaupt nicht beeinflusst.

Entsprechend dem Charakter der Granula als spezifische Zellsekrete 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 kristallischen Körnungen wohl vorwiegend aus einer einzigen chemischen Verbindung bestehen, die gar nicht einmal hochorganisiert zu sein braucht, sondern ähnlich etwa wie Guanin, Fett, Melanin usw. ein relativ einfacher Körper zu sein scheint. Die übrigen Granula werden allerdings wohl eine komplexere Zusammensetzung haben und vielfach ein Gemenge chemisch verschiedenartiger Stoffe darstellen. Die kompliziertesten Granula des Blutes sind wohl die eosinophilen, die, wie an anderer Stelle schon erwähnt, ja auch histologisch von höherer Struktur sind, indem eine peripherische Randschicht deutlich vom zentralen Teile des Körnchens zu unterscheiden ist.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Granulation allmählich an die Umgebung abgegeben wird. Freilich sind die Beweise für diese Auffassung sehr schwer zu erbringen und manches, was bisher im Sinne einer derartigen Elimination angesprochen worden ist, wie besonders die sogenannten Höfe der Mastzellen, hat sich als Irrtum herausgestellt. Bei den Mastzellenhöfen hat es sich mit Bestimmtheit um ungenügende Fixation der außerordentlich leicht wasserlöslichen Granulation gehandelt.

Dagegen ist es nicht schwer, in älterem Eiter eine Rarifikation der polymorphkernigen neutrophilen Körnchen bis zum fast völligen Verschwinden nachzuweisen. Jede andere Annahme als die Abgabe der Körnchen an die Umgebung erschiene in diesem Falle als gezwungen.

### Die dualistische Lehre.

Während heute die Ehrlichschen Lehren von der Spezifität der Granulationen und der ausgebildeten reifen Leukocytenarten keine irgendwie ernst zu nehmende Opposition mehr finden und somit als gesicherter Besitz unserer Erkenntnis zählen, tobt immer noch der Kampf um die weitere Frage, ob eine strenge Trennung zwischen dem lymphatischen und dem myeloischen System und der aus diesen Geweben stammenden Zellen zu machen sei. Ehrlich hat diese dualistische Lehre als das wichtigste Ergebnis seiner jahrelangen Studien hingestellt, hat

aber in der Folgezeit eine große Zahl von Gegnern (Arnold, Neumann, May, Grawitz, Maximow, Weidenreich, Hirschfeld, Pappenheim), aber ebenso auch viele energische Verteidiger (Banti, Türk, Sternberg, Helly, Schridde, Erich Meyer, K. Ziegler, Naegeli u. a.) gefunden.

Im wesentlichen spitzt sich die Frage darauf zu: Können auch postembryonal aus Lymphocyten nicht nur lymphatische Formationen, sondern auch unter bestimmten Umständen myeloische Gewebsbildungen entstehen? Einzelne Gegner des Dualismus halten sogar die gewöhnlichen reifen Blutlymphocyten noch für fähig, nach Bedarf in alle anderen Zellen sich umzuwandeln (Grawitz). Diese Ansicht ist aber heute nicht mehr diskutierbar.

Ernstlicher ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß junge, noch nicht ausgereifte Organzellen vom histologischen Charakter der Lymphocyten in den Blutbildungsorganen etwa eine verschiedene Entwicklung nehmen könnten. Von den Vertretern dieser Ansicht werden dann die ungranulierten Zellen des myeloischen Gewebes ohne weiteres als Lymphocyten angesprochen, wogegen freilich meines Erachtens sehr zwingende Argumente vorliegen, die ich bereits früher erwähnt habe.

Überblicken wir alle Gründe pro und contra in bezug auf die dualistische Lehre, so müssen wir sagen, daß die letzten Jahre außerordentlich wichtige Tatsachen zugunsten des Dualismus gebracht haben. Insbesondere sind es Erfahrungen embryologischer, histologischer, biologischer und klinischer Natur, die zu einem ganz bestimmten Abschluß drängen, der nur so lauten kann: Der Ehrlichsche Dualismus, diese geniale Idee des Schöpfers der Haematologie, hat sich tatsächlich als richtig und zu Recht bestehend erwiesen. Die Gegner, die das heute noch nicht einsehen wollen, müssen sich den Vorwurf gefallen lassen, daß ihre histologischen Kenntnisse zu gering sind, daß sie das ganze Problem zu wenig oder gar nicht mit genügend feinen histologischen Methoden (Schnittfärbungen) studiert haben, und daß sie auch cytologisch zu wenig tief eingedrungen sind. Es hat also auch hier unsere festeste Stütze der Medizin, die pathologische Anatomie, freilich erst bei Aufbietung einer raffinierten Technik, das entscheidende Wort gesprochen.

In **embryologischen Untersuchungen** konnte ich zeigen, daß das myeloische Gewebssystem zuerst entsteht und sehr viel später erst und völlig als etwas Gesondertes das lymphatische hinzukommt. Damit war die tausendfach ausgesprochene Idee, das myeloische Gewebe sei höher entwickeltes lymphatisches, unter den Tatsachen zusammengebrochen.

Was tun die Gegner des Dualismus? Sofort behaupten sie, wiederum ohne histologische Beweise, lymphatisches Gewebe sei höher entwickeltes myeloisches!

Die **feinere histologische Forschung** zeigte nun auch für den Erwachsenen, daß die beiden Gewebssysteme nie ineinander übergehen, vielmehr sich gegeneinander feindlich verhalten. Unter keinen Umständen konnten z. B. die Keimzentren der Lymphfollikel als Bildungsorte myeloischer Zellen nachgewiesen werden. Vielmehr beobachteten E. Meyer und Heineke, Naegeli, Ziegler, Schridde usw., daß myeloische Wucherungen stets unabhängig, wohl adventitiell auftreten, das lymphatische Gewebe verdrängen und allmählich substituieren. Also nie Umwandlung, sondern Erdrückung und Vernichtung. So werden bei myeloischer Wucherung in der Milz die Malpighischen Körper erst verkleinert und verschwinden dann völlig, während bei lymphatischer Wucherung im Knochenmark ein um die Gefäße auftretendes, dicht geschlossenes Lymphocyten Gewebe immer mehr die Bezirke normalen Markgewebes isoliert und vernichtet.

Die feineren Schnittfärbungen zeigen auch, daß im Knochenmark normal nur in den Gefäßwänden spärliche Lymphocyten sich befinden, dem Parenchym aber nirgends angehören. Namentlich die Schridde-Altmanische Färbung, die ja jeden Lymphocyten so scharf charakterisiert, beweist dies zur Evidenz.

Auch die **biologischen Tätigkeiten** der beiden Gewebsabkömmlinge sind durchaus verschieden. Eigentliche Chemotaxis weisen nur die Abkömmlinge des Knochenmarkes auf, während eine Vermehrung der Lymphocyten in Exsudaten lokalen Ursprunges sein muß, da im Blute nicht eine größere Zellzahl zirkuliert. In den Krankheiten verhalten sich die Zellen der beiden Gewebe vollkommen verschieden, so daß ganz prägnante Unterschiede im Blutbild zum Vorschein kommen (Blutkurven bei Typhus, Pneumonie, Variola usw.).

Die myeloischen Zellen enthalten oxydative (Guajakreaktion) und autolytisch-peptische Fermente, die in allen Ansammlungen von Lymphocyten stets total vermißt wurden und in Organen ausschließlich lymphatischer Natur, z. B. in normalen Lymphknoten, niemals nachzuweisen waren.

Auch der **Aufbau der beiden Gewebsarten** ist schon ganz verschieden, im Knochenmark lockeres Gewebe und wirres Durcheinander der verschiedenen Formen, im lymphatischen System regelmäßiger gedrängter Aufbau mit Follikeln und Keimzentren.

Dies sind die wesentlichsten Gründe, die gebieterisch für den Dualismus sprechen.

Man kann sich jetzt nur noch fragen, wieso unter gewissen Umständen die sogenannten Metaplasien auftreten, z. B. myeloische Formationen wiederum in Lymphdrüsen und Milz auftauchen. Manche Forscher (Ehrlich, K. Ziegler) denken an Zellverschleppung auf dem Blutwege.

Es spricht aber alles dafür, daß lokale Reaktionen vorliegen, indem um die Gefäße das neue Gewebe auftaucht, während im Blute selbst in manchen Beobachtungen jede Vermehrung von Myelocyten vermißt wird.

Hier stehen wir zur Zeit vor den schwierigsten Problemen! Können aus indifferenten Adventitiazellen oder aus „Gefäßwandzellen“ (Schridde) die neuen Formationen entstehen?

Gegenwärtig sind die folgenden Ansichten diejenigen, die am ehesten zu einer Klärung der Schwierigkeiten führen können und am meisten in Diskussion:

1. Nach Marchand sind Zellen, die die Adventitia der Gefäße begleiten, imstande, myeloische Umwandlung einzugehen. Dieser Ansicht habe ich mich vollkommen angeschlossen; denn die adventitielle Lagerung myeloischer Metaplasien ist histologisch leicht zu zeigen, sowohl für den Embryo wie für die Verhältnisse bei Erwachsenen. Recht oft sieht man diese Myelocytengeräte sogar um dicke Gefäße herum. Ich habe angenommen, daß es sich dabei gemäß allgemeiner biologischer Gesetze (vgl. Eugen Schultz) um Zellen handeln müsse, die indifferent, also quasi embryonal geblieben sind, und nicht um solche, die eine Differenzierung und Spezialisierung schon durchgemacht haben.

Eine ungeheuer schwierig zu lösende Frage bildet ferner das Problem, ob aus derselben indifferenten Zelle, je nach dem Reiz, lymphatisches oder myeloisches Gewebe sich bilden kann, oder ob etwa zwei indifferente Zellen in der Adventitia, lymphatische und myeloische, anzunehmen seien. An der Entstehung von lymphatischen adventitiellen Lagern kann gleichfalls nicht gezweifelt werden. Solche sieht man z. B. ausgedehnt bei käsiger Pneumonie, ohne daß im Blute eine Lymphocytose oder zahlreiche Plasmazellen getroffen würden.

Neue Untersuchungen (mit H. Fischer) haben mir aber auch gezeigt, daß zu embryonalen Zeiten auch außerhalb der Gefäßadventitia in jungem embryonalen Bindegewebe Erythropoese und Myelopoese, fern von allen Gefäßen, vorkommt und es daher wahrscheinlich ist, daß überhaupt embryonal gebliebene Bindegewebszellen sich zu Myelocyten entwickeln können, nicht nur adventitielle Zellen.

2. Schridde dagegen vertritt für die frühesten embryonalen Stadien die Ansicht, daß „Gefäßwandzellen“ (bei postfötaler myeloischer Metaplasie wären es die gleichen als embryonal erhalten gebliebenen Zellen) den Ursprung der neuen Formationen geben (Heteroplasie). Eine adventitielle Genese im Sinne von Marchand und Naegeli schließt er nicht aus; doch denkt er, es handle sich dabei um abgesprengte, in die Adventitia verlagerte Abkömmlinge der Gefäßwandzellen.

Die bisherigen Theorien rechnen mit dem Erhaltenbleiben von Zellen mit embryonalen Eigenschaften und Entwicklungsmöglichkeiten. Gemäß

unserem heutigen Wissen ist diese Annahme berechtigt und durch das Studium anderer Organe (z. B. Speiseröhre [Schridde]) begründet.

Nun kommt aber noch eine andere Möglichkeit in Betracht. Wir lernen immer mehr Verhältnisse kennen, unter denen differenzierte Zellen ihre Differenzierung aufgeben, wieder embryonal werden und sich nun von diesen einfacheren Verhältnissen aus nach einer neuen Richtung differenzieren können. Ich verweise auf die hochwichtigen Ausführungen in der Arbeit von Eugen Schultz über umkehrbare Entwicklungsprozesse, wo sich eine Menge überzeugender Fakta aus Tier- und Pflanzenreich erwähnt finden. In der haematologischen Literatur spielt diese Entdifferenzierung (Dedifferenzierung, Schultz) seit Jahren eine große Rolle (siehe mein Lehrbuch). Es hatten aber bisher Beweise für diesen Vorgang wohl nicht in zwingender Weise vorgebracht werden können.

Schridde macht nun in letzter Zeit, neben der Theorie des Erhaltenbleibens embryonaler „Gefäßwandzellen“, außerdem noch die Annahme, daß Endothelien sich entdifferenzieren („indirekte Metaplasie“) und nun myeloisches Gewebe erzeugen können. Hier bleibt künftiger Forschung noch ein großes Arbeitsfeld erhalten.

### Die Leukocytose.

Das Problem der Leukocytose gehört zu den am lebhaftesten erörterten Fragen der modernen Medizin. 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 „Leukocytose“ die vorübergehende Erhöhung der Zahl der Leukocyten im Blute und lehrte ihr Vorkommen in einer großen Zahl von physiologischen und pathologischen Zuständen. In der Folgezeit schenkte man besonders dem Auftreten der Leukocytose bei den Infektionskrankheiten 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 Metschnikoffs 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 Metschnikoffsche Lehre in wenigen Strichen zeichnen will, so kann es nur durch eine Umschreibung des überaus prägnanten Wortes „Phagocyten, Freßzellen“ geschehen. In diesem Ausdruck gibt sich die Anschauung kund, daß die Leukocyten den Körper gegen schädliche Mikroorganismen in der Weise verteidigen, daß sie die Bakterien mit Hilfe ihrer Pseudopodien einfangen, in sich aufnehmen und so der Möglichkeit, nach außen zu wirken, berauben. Der Ausgang einer Infektionskrankheit hänge lediglich davon ab, ob für diese Funktion eine der Invasion von Keimen entsprechende Menge von Leukocyten im Blute vorhanden sei.

Diese bestechende Theorie Metschnikoffs hat durch die weiteren Forschungen ganz wesentliche Einschränkungen erfahren. Denys, Buchner, Martin Hahn, Goldscheider und Jacob, Löwy und Richter u. v. a. haben in zahlreichen Arbeiten dargetan, daß die wichtigste Waffe der Leukocyten nicht die mechanische der Pseudopodien ist, sondern daß ihre chemischen Produkte („Alexine“, Buchner) dem Organismus das wirksamste Verteidigungsmittel liefern. Mit Hilfe der von ihnen abge-sonderten bakteriziden oder antitoxischen Stoffe paralisieren sie die von den Bakterien produzierten Toxine und machen so den Gegner durch Zerstörung seiner Angriffswaffen unschädlich, selbst wenn sie ihn selbst nicht vernichten.

Die Erklärung dafür, daß die Leukocyten bei bakteriellen Erkrankungen fast immer im Blute vermehrt auftreten, sieht sowohl die chemische als die Phagocytentheorie der Leukocytose in dem von Pfeffer entdeckten Prinzip der Chemotaxis, nach welchem die Bakterien, beziehungsweise ihre Stoffwechselprodukte, die in den blutbereitenden Organen aufgestapelten Zellen durch chemische Reizung anzulocken imstande sind („positive Chemotaxis“).

Mit dieser Erklärung war indessen die Leukocytose keineswegs biologisch ausreichend erklärt; denn es gelang leicht, Beobachtungen herbeizuschaffen, in denen, wie z. B. bei einer croupösen Pneumonie ohne Leukocytose, trotz Anwesenheit chemotaktisch wirksamer Stoffe eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen im peripheren Blute gleichwohl nicht eintrat.

Ein besonders instruktives Beispiel dafür ist die von Bauer gemachte Erfahrung, daß bei Typhus abdominalis eine Injektion von sterilisiertem Terpentinöl, der Erwartung entgegen, nicht wie sonst eine Leukocytose zu erzeugen imstande ist. Die Leukocytenverhältnisse des Abdominaltyphus werden nicht durchbrochen. Wenn aber der Patient entfiebert ist und der Arzt die Injektion schon fast vergessen hat, dann entsteht jetzt nachträglich der vorher vergeblich erhoffte Fixationsabszeß. Die Erklärung ist sehr naheliegend. Bei der Leukocytose handelt es sich

nicht lediglich um bloße chemische Anlockung von Zellen aus dem Blute und Knochenmark, sondern in erster und wichtigster Linie um einen Anreiz zur Steigerung der Knochenmarksfunktion und erst sekundär um Chemotaxis. Ist das Knochenmark nicht imstande, auf den Reiz hin mit Hyperaktivität zu reagieren, so bleibt auch die Leukocytose aus, obwohl chemotaktisch wirksame Substanzen da sind.

In den Erkrankungen mit Verminderung der Leukocyten im Blute, mit Leukopenie, hat man früher negative Chemotaxis angenommen, Abstoßung der Zellen durch die entstandenen chemischen Körper. Tatsächlich ist aber die Leukopenie ein sehr viel komplizierterer biologischer Vorgang, wie wir später sehen werden, und ist ihre Entstehung durch negative Chemotaxis zum mindesten zweifelhaft.

Auch beim genaueren experimentellen Studium der Leukocytose durch Bakterientoxine und -Proteine, Organextrakte, Gifte usw. wurden noch manche Beobachtungen gemacht, die eine besondere Erklärung erheischten.

Löwit wies nämlich nach, daß nach der Zuführung derartiger Stoffe zwei verschiedene Stadien in dem Verhalten der Leukocyten 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 Leukocytose. 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 Produkte der letzteren chemotaktisch die Einwanderung neuer Leukocyten veranlaßten. Gegen diese Auffassung erhoben sich aber wieder neue Einwände. Insbesondere zeigten Goldscheider und Jacob durch exakte 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 Tat eine Herabsetzung der Leukocytenzahl, „Hypoleukocytose“, vorhanden war, fand sich in den Capillaren innerer Organe, besonders der Lungen, eine ausgesprochene Vermehrung der Leukocyten: „Hyperleukocytose“.

Noch andere gewichtige Momente sprechen gegen die große prinzipielle 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 chemotaktische Wirkung

auf die Leukocyten ausüben können, unter anderen Umständen dazu erst der Vermittlung der Zerfallsprodukte der weißen Blutkörperchen bedürfen sollten. Außerdem sprechen im allgemeinen klinische Erfahrungen gegen die Löwitsche Theorie. Denn so häufig man bei Infektionskrankheiten die Hyperleukocytose 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 Krankheitsprozesse unterscheidet. Dort wird mit einem Schlage das Versuchstier durch intravenöse Injektion mit dem schädlichen Stoffe überschüttet und eine heftige akute Reaktion des Gefäß- und Blutsystems ist die selbstverständliche Folge; bei der natürlichen Infektion gelangen ganz allmählich sich einschleichende und anschwellende Giftmengen zur Wirkung und wahrscheinlich deshalb ist die Hypoleukocytose bei normalem Verlauf der Infektionskrankheiten viel seltener als bei der brusken Anordnung des Experimentes.

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

Auch bei vielen anderen Krankheiten wurde die Beobachtung gemacht, daß die Hyperleukocytose in der Regel 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 Infektionen, wenigstens im Tierversuch, mehrere Untersucher (Löwy und Richter, M. Hahn, Jacob) dartun können, daß die artefizielle Hyperleukocytose den Verlauf einer Infektion in günstigem Sinne beeinflusst.

Praktische Erfolge in der Therapie sind auf dieser Basis indessen vermißt worden, unzweifelhaft aus dem Grunde, weil nur die spezifische, jeder Krankheit eigenartige Leukocytenbildung, nicht die bloße Erhöhung der Zahl auf den Verlauf des Leidens von entscheidendem Einfluß ist.

Von hervorragendem Interesse ist auch die Erfahrung, daß die Menge des Toxins einen sehr gewichtigen Faktor für den Grad der

Leukocytose darstellt. An Hand vieler Versuche (Tschistowitsch, Williamson, Jacob) ist der Nachweis erbracht worden, daß geringe Toxindosis zu einer geringfügigen, hohe Dosis zu einer starken Leukocytose führt, sehr hohe Toxingaben aber von vornherein zu Insuffizienz des Knochenmarkes und damit zum Ausbleiben einer reaktiven Vermehrung im Blute, ja gewöhnlich sofort zu Leukopenie Veranlassung geben. Aus der speziellen Pathologie der Krankheiten ließen sich viele Parallelen zu diesen experimentell gewonnenen Erfahrungen erwähnen; am überzeugendsten sind die Mitteilungen von Sonnenburg und seinen Schülern Federmann und Kothe, nach denen sehr schwere Perityphlitiden mit sehr hoher Leukocytose, eventuell nur für wenige Stunden, beginnen, dann aber rasch zu normalen und subnormalen Zahlen abfallen. Gerade diese Beobachtungen demonstrieren schlagend, wie sehr die Leukocytose kein rein chemotaktischer, lediglich mit Leukocytenlokomotion verbundener Vorgang ist, sondern ein komplizierter biologischer Prozeß, für dessen Gestaltung die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes den ausschlaggebenden Faktor darstellt. Man könnte nun allerdings den Begriff der Chemotaxis weiter fassen und darunter nicht allein die Anlockung und Ortsbewegung der Leukocyten wie früher verstehen, sondern überhaupt allgemeiner eine **Fernwirkung chemischer Stoffe** auf Blut und blutbildende Organe unter Chemotaxis im Auge haben.

Bei geeigneter Dosis würde dann im Knochenmark eine Reizung der vorhandenen Zellen eintreten, die zum Ausdruck käme als Proliferation der Markzellen und gewöhnlich auch als vermehrte Abgabe der Zellen ins Blut. Bei anderer Dosis entstände dann eine Überempfindlichkeit der Markelemente, wobei dann schon die unreifen mononucleären Formen das Mark verlassen, und es würde dann unter Umständen sogar jede erhebliche Zellvermehrung im Zentralorgan sistieren. Bei dieser weiteren Begriffsfassung wäre dann die eigentliche Chemotaxis im früheren Sinne, die Lokomotion der Leukocyten nur *pars pro toto* des Begriffes.

Nach diesem Gesichtspunkt kann man die Leukocyten trennen in: 1. einfache, gewöhnliche mit Fernwirkung (früher aktive) und 2. in solche ohne Fernwirkung (früher passive). In die letztere Kategorie gehört dann die Lymphocytose.

Durch die oben mitgeteilten Erfahrungen, daß derselbe Körper, je nach der Dosis, Leukocytose erzeugt oder nicht, wird man kaum mehr versucht sein, die Verminderung der weißen Blutkörperchen, die Leukopenie, als etwas von der Leukocytose prinzipiell Verschiedenes hinzustellen. Beide Zustände können sehr wohl durch die gleiche Ursache hervorgerufen werden und sind dann lediglich graduelle Differenzen, abhängig von der Toxindosis.

Auch darin zeigt sich die nahe Verwandtschaft, daß in bezug auf einzelne Leukocytenarten, selbst bei starker Vermehrung der Gesamtzahl, Verminderung oder völliges Verschwinden oft vorkommt, so daß also neben einer Leukocytose z. B. der neutrophilen Zellen eine hochgradige Leukopenie der eosinophilen existieren kann, ja tatsächlich ganz häufig vorkommt. Leukocytose und Leukopenie sind eben im wesentlichen der morphologische Ausdruck biologischer Vorgänge in der Funktion der leukocytenbildenden Organe. Für einzelne Krankheiten, besonders für den Typhus abdominalis, sind starke Verminderungen der weißen Blutkörperchen sehr charakteristisch. Die Abnahme betrifft vor allem die neutrophilen Elemente, besonders auf der Höhe und in den letzten Stadien der Krankheit. Man muß daraus zu dem Schlusse kommen, daß die Toxine des Typhus ganz speziell die Funktion des Knochenmarkes schädigen, eine Annahme, die durch Tierexperimente bewiesen werden konnte (Naegeli, Studer) und die durch das Fehlen einer neutrophilen Leukocytose in schweren Fällen trotz des Vorhandenseins bestimmter leukocytosenerregender Faktoren, wie Pneumonie, Abszesse, Terpentinjektionen, noch ganz besonders nahegelegt wird.

Bedeutende Grade von Leukopenie finden sich bei schweren Fällen von Typhus abdominalis, beim Ausbruch des Masernexanthems, sehr oft bei Lebercirrhose, dann bei schweren Anaemien verschiedener Genese, ganz besonders regelmäßig auch bei Biermerscher perniziöser Anaemie, wobei die Ursache dieses Leidens keine Rolle spielt. Hier ist charakteristisch, wie alle dem Knochenmark entstammenden Zellen, also Neutrophile, Übergangsformen, Eosinophile in absoluten Werten hochgradig vermindert sind, oft bis auf  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{6}$  der Normalzahlen, während die Lymphocyten prozentlich abnorm hoch auszufallen pflegen, in absoluten Werten aber ungefähr der Norm entsprechen.

Mit eintretender Remission ist der stete, langsame Anstieg der Leukocyten ein regelmäßiger Befund.

Die Erklärung für dieses eigenartige Blutbild der perniziösen Anaemie ist naheliegend. Wie die Erythrocytenbildung so ist auch die Leukopoese hochgradig gehemmt und insuffizient.

Wenn wir eine Leukopenie infolge Zerstörung eines Teiles der weißen Blutkörperchen (Löwit) als nicht erwiesen beiseite lassen, so kann man folgende Ursachen der Erscheinung anführen:

1. Abnorme Verteilung. Diese ist selten und rasch vorübergehend. Bei intravenösen Injektionen sammeln sich die Leukocyten in den Capillaren innerer Organe.

2. Abnorm geringe Zufuhr von Leukocyten

a) durch toxische funktionelle Hemmung der Leukopoese, so bei Infektionskrankheiten, Vergiftungen, Anaemien;

- b) durch anatomische Zerstörung der leukopoetischen Organe, so bei ausgedehnter Tuberkulosis oder Carcinosis des lymphatischen Systems, so daß die Lymphocytenwerte dauernd enorm erniedrigt sind.

Negative Chemotaxis ist für die Zellen des Blutes bisher nicht bewiesen.

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

Ehrlich trennte früher eine aktive Leukocytose, bei der die Zellen, chemotaktischen Gesetzen folgend, selbständig ins Blut einwanderten, von einer passiven, bei der die Zellen nur rein mechanisch in die Blutbahn eingeschwemmt würden. Entsprechend seiner Auffassung, daß den Lymphocyten aktive Bewegung nicht zukomme, zählte Ehrlich alle Lymphocytosen, so auch die lymphatischen Leukaemien, zu den passiven Leukocytosen.

Diese Einteilung läßt sich bei der Erweiterung des Begriffes der Chemotaxis nicht mehr halten, indem jetzt das Hauptgewicht auf die Beeinflussung der Zellbildung in den Organen, also auf die Organfunktion verlegt wird.

Es ist deshalb bei jeder Vermehrung irgendeiner Zellart im Blute mit Bestimmtheit darauf zu rechnen, daß die Bildungsorgane dieser Zellen intensiver tätig sind.

Wir teilen die Leukocytosen ein nach dem Charakter der vorhandenen Zellvermehrung. Es kann auch nicht selten bei einer Krankheit gleichzeitig eine Zunahme verschiedener Leukocytenarten vorliegen.

### 1. Die polynucleäre neutrophile Leukocytose.

Von den Formen der Leukocytose ist die bei weitem häufigste diejenige, bei der die polynucleären neutrophilen Leukocyten vermehrt sind. Eine große Reihe der verschiedensten Zustände und Einflüsse führen zu ihrer Entstehung.

Virchow, der Entdecker der Leukocytose, hatte die Anschauung vertreten, daß die Leukocytose auf einer erhöhten Reizung der Lymphknoten beruht. Die Reizung der Lymphknoten bestehe darin, „daß dieselben in eine vermehrte Zellenbildung geraten, daß ihre Follikel sich vergrößern und nach einiger Zeit viel mehr Zellen enthalten als vorher“. Die Schwellung der Lymphknoten 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 Ehrlichs Untersuchungen, aus denen zuerst hervorging, daß vorwiegend die Einwanderung der polynucleären neutrophilen Zellen die Leukocytose 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 Prozentgehalt 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 Prozentgehalt der Lymphzellen stark vermindert sein kann, ohne daß ihre absolute Zahl eine Veränderung erfahren hat. Es ist aber auch vielfach nachgewiesen, daß häufig mit der polynucleären Leukocytose eine Erniedrigung der absoluten Zahl der Lymphocyten einhergehen kann.

Die Übergangsformen sind sehr oft bei den neutrophilen Leukocytosen erheblich vermehrt und vereinzelte neutrophile Myelocyten pflegen sie zu begleiten und können mitunter mehrere Prozente erreichen. Für die überstürzte Tätigkeit des Knochenmarkes spricht außer dem Auftreten der Myelocyten und vieler unreifer Leukocyten auch die Tatsache, daß selbst ohne jede Anaemie einzelne kernhaltige rote Blutkörperchen ins periphere Blut gelangen.

Die eosinophilen Zellen sind bei der gewöhnlichen polynucleären neutrophilen Leukocytose 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 eine absolute.

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

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

#### A. Die physiologische Leukocytose.

Hierher zählt die Verdauungsleukocytose, die nach Aufnahme eiweißreicher Nahrung entstehen soll. Nach Japha wäre sie freilich lediglich eine physiologische Tagesschwankung. Während die früheren Autoren dabei eine Lymphocytenvermehrung gefunden haben, wird neuerdings eine Zunahme der Neutrophilen behauptet.

Die Graviditätsleukocytose ist nach den neueren Untersuchungen nur bei Erstgebärenden regelmäßig vorhanden und besteht auch hier

nur in einer geringfügigen Steigerung, die vor allem die Neutrophilen betrifft.

Die Leukocytose der Neugeborenen ist nur in den ersten vier Tagen erheblicher und gleichfalls neutrophiler Natur.

Nach körperlichen Anstrengungen und thermischen Reizen kann man im Capillarblut der Peripherie ebenfalls erhöhte Leukocytenzahlen konstatieren; doch ist es sehr wohl denkbar, daß hier wenigstens teilweise vasomotorische Verhältnisse eine Rolle spielen.

## B. Die pathologische Leukocytose.

1. Die bei infektiösen Prozessen vorkommende Vermehrung der polynucleären Zellen, die man vielfach nach dem Prinzip: „a potiori fit denominatio“ als entzündliche bezeichnet hat; indessen handelt es sich um entzündlich-toxische Vorgänge, indem die Toxine der Infektionskeime die entscheidende Bedeutung für die Gestaltung der Leukocytose besitzen. Durch zahlreiche experimentelle Arbeiten ist dies über alle Zweifel sichergestellt. Besonders wichtig ist es, daß die Mehrzahl der fieberhaften Infektionskrankheiten, Pneumonie, Erysipel, Diphtherie, septische Zustände verschiedenster Ätiologie, Rheumatismus articularis acutus u. v. a., von einer ausgesprochenen, mehr weniger hochgradigen Leukocytose begleitet sind. Eine bemerkenswerte Sonderstellung nehmen in dieser Beziehung nur der unkomplizierte Typhus abdominalis und die Masern ein, bei denen die absolute Zahl der weißen Blutkörperchen vermindert ist, und zwar meist auf Kosten der polynucleären neutrophilen Zellen. Über die genannten Einzelheiten sowie über den Verlauf und das Abklingen der Leukocytose bei den Infektionskrankheiten verweisen wir auf die Lehrbücher der Haematologie und auf die Arbeiten von Türk, Stienon, Schindler, Reckzeh, Zappert u. v. a.

Manche chronische Infektionskrankheiten wie vor allen die Tuberkulose zeichnen ihre Spuren im Blute in äußerst geringfügiger Weise, so daß keine konstanten Veränderungen gegenüber den normalen Verhältnissen getroffen werden können.

Gewöhnlich setzen die akuten Infektionen mit beträchtlicher neutrophiler Leukocytose ein, die aber, wie bei den Masern, bereits in das Incubationsstadium fallen kann oder, wie beim Typhus, außerordentlich kurz andauert, gewöhnlich indessen längere Zeit anhält, während in diesem Stadium die Lymphocyten vermindert, die Eosinophilen stark oder völlig auf Null reduziert sind. Mit der Überwindung der Infektion hebt sich die Kurve der Lymphocyten und Eosinophilen und erreicht in der Rekonvaleszenz Werte, die weit über die Norm hinausgehen können und als postinfektiöse Lymphocytose und Eosinophilie bezeichnet werden. Sie

entsprechen einem allgemein-biologischen Gesetz, wornach eine herabgesetzte Tätigkeit eines Gewebes bei der Erholung über das Ziel hinauschießt.

2. Die „toxische Leukocytose“, die sich besonders häufig bei Vergiftungen mit den sogenannten Blutgiften findet. 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 Leukocyten hervorzurufen, wie experimentell vielfach bestätigt worden ist. Im weiteren ist durch Injektion nucleinhaltiger Gewebsextrakte und durch Nucleine schon allein starke Leukocytose zu erzielen.

3. Die Leukocytose bei anaemischen Zuständen und Blutungen ist besonders als sogenannte posthaemorrhagische wohlbekannt und entspricht einer starken Knochenmarksreaktion, die auch die weißen Zellen betrifft.

4. Die Leukocytose bei malignen Tumoren ist nicht konstant, kann aber sehr hochgradig ausfallen. Die Ursache liegt in verschiedenen Momenten, z. B. in der Resorption toxischer Substanzen bei Zerfall oder Verjauchung.

Besonders starke Zunahmen sieht man bei Metastasenbildung im Knochenmark. Dabei können kernhaltige rote Blutkörperchen und viele Myelocyten ins Blut übertreten, so daß ein leukaemieähnliches Bild entstehen kann.

Eine kachektische oder agonale Leukocytose beruht nicht auf der Kachexie oder Agone als solcher, wie man sich das früher vorgestellt hatte; denn gar nicht selten vermißt man bei beiden Zuständen jede Leukocytose. Ist eine solche aber vorhanden, so ist sie eine Folge der Grundursachen von Kachexie und Agone.

Es ist einleuchtend, daß den Blutbefunden bei den verschiedenen Erkrankungen eine erhebliche klinische Bedeutung zukommt. Wir müssen hier aber auf die Lehrbücher der morphologischen Haematologie verweisen und können nur einige wichtige Punkte berühren:

a) Die hohe differentialdiagnostische Bedeutung des leukopenischen Blutbefundes bei Typhus abdominalis gegenüber fast allen anderen Infektionskrankheiten.

Die Frühdiagnose der Masern in der Incubationszeit.

Die Erkennung der Trichinosis und die spielende Lösung der früher so außerordentlich schwierigen Differentialdiagnose zwischen Trichinosis und Typhus.

Die Bedeutung der Leukocytose für das Erkennen von Eiterungsprozessen und der Tendenz derselben zur Propagation.

b) Die prognostische Bedeutung derartiger Blutbefunde, z. B. das Ausbleiben einer Leukocytose bei einer schweren Erkrankung, bei der eine starke Zunahme sonst nach der Natur des Prozesses erwartet werden muß, weist auf Insuffizienz des Knochenmarkes und damit auf eine sehr schwere Erkrankung hin (Beispiele: Pneumonie, Perityphlitis, Peritonitis).

Die Entstehung der polymorphkernigen neutrophilen Leukocytose hat Ehrlich ins Knochenmark verlegt. Diese Ansicht muß heute nicht mehr mit so vielen Argumenten wie noch vor zehn Jahren bewiesen werden. Nicht daß es etwa heute keine Zweifler mehr gäbe, denen der Ursprung der Leukocytose aus Entzündungs- und Eiterungsherden, aus der Darmwand, aus der Mucosa des Uterus usw. als möglich und wahrscheinlich erschiene; aber derartige Ansichten verdienen höchstens noch als Curiosa Erwähnung. Der Ursprung der neutrophilen Elemente aus dem Knochenmark steht deshalb fest, weil gar kein anderes Organ die Vorstufen der Blutneutrophilen, die Myelocyten, besitzt. Hier aber sind sie in größter Menge in Gewebsformation vorhanden. Man trifft alle Umlagerungen der Kerne, alle Übergänge zu den im Blute auftretenden Zellen. Hier findet man Mitosen und wenn auch ganz zweifellos unter gewissen Erkrankungen auch an anderen Orten myeloische Formationen auftauchen, so spielen derartige Bildungen doch nahezu ausnahmslos, von der Leukaemie vielleicht abgesehen, funktionell eine äußerst bescheidene Rolle.

## 2. Die polynucleäre eosinophile Leukocytose.

Nachdem Ehrlich die konstante 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 Müllers, 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 Canons bei chronischen Hautkrankheiten. Aus der Flut der weiteren Arbeiten über diesen Gegenstand wollen wir hier nur die zusammenfassenden Darstellungen dieses Gebietes von Zappert und K. Meyer hervorheben.

Wir verstehen unter Eosinophilie eine einseitige Vermehrung der polynucleären eosinophilen Zellen im Blute. Eine Verwechslung dieser Form der Leukocytose mit der Leukaemie ist ganz unmöglich, 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 Blute einen absoluten Beweis für eine Leukaemie sehen, da sie auch in einzelnen Fällen gewöhnlicher Leukocytose gefunden werden.

Die Vermehrung der eosinophilen Zellen ist stets nicht nur eine relative, sondern auch eine absolute. Die Prozentzahl, die normal 2 bis 4% aller Leukocyten beträgt, steigt bei der Eosinophilie auf 10, 20, 30% und darüber.

Die polynucleäre eosinophile Leukocytose 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 Blute bis zu 10 und 20% und darüber regelmäßig gefunden worden. Ganz analoge Vermehrungen findet man auch bei Heuasthma und Heuschnupfen. (Über den speziellen 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 Kubikmillimeter fand, ist diese interessante Beobachtung bestätigt worden.

3. Bei akuten 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 lokale Intensität, als der Grad der Ausdehnung des Prozesses in einer gewissen Proportion zu der Vermehrung der eosinophilen Elemente stehe. In einem Falle von akuter ausgedehnter Urticaria fand A. Lazarus die Eosinophilen bis zu 60% der Leukocyten 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 H. F. 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 Blute bis zu 17% gefunden habe; gleichzeitig konstatierte er in den Faeces Charcotsche Kristalle. In einem dritten Falle von Ankylostomiasis fand Zappert weder eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute, noch die Kristalle im Kot. 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 Tatsache 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 perniziösen Ankylostomen, eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute, 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 späteren Mitteilung von Leichtenstern entnehmen, hat dieser in einem Falle von Ankylostomiasis 72% eosinophile Zellen gefunden, in einem Falle von *Taenia mediocanellata* 34%.

Sehr bemerkenswert ist es, daß Leichtenstern zahlreiche eosinophile Zellen im Blute besonders in denjenigen Fällen nachweisen konnte, welche in den Faeces reichliche Charcotsche Kristalle führten. Da eosinophile Zellen und Charcotsche Kristalle auch sonst vielfach als konjugierte Erscheinungen beobachtet worden sind (z. B. beim Asthma bronchiale, in Nasenpolypen, im myelaemischen Blute und Knochenmark), wird man sich Leichtensterns Vermutung anschließen müssen, daß auch im Darmschleim bei Ankylostomiasis eosinophile Zellen zu finden sein dürften. Positive Beobachtungen hierüber liegen noch nicht vor.

Diagnostisch als ganz besonders wertvoll hat sich die fast absolut konstant erhöhte Zahl der Eosinophilen bei Trichinosis erwiesen. Zuerst ist diese Tatsache von T. R. Brown, der unter Leitung von Thayer arbeitete, konstatiert worden, indem bis 68% Eosinophile und in absoluten Werten bis 20.400 festgestellt werden konnten.

Seither sind ganz analoge Beobachtungen besonders von Schleip (große Epidemie), dann hauptsächlich bei experimenteller Trichinosis von Opie und Stäubli mitgeteilt worden. Wiederholt gelang es, klinisch dunkle oder zweifelhafte Fälle durch haematologische Untersuchung klarzustellen.

5. Postinfektiöse Form der Eosinophilie (nach dem Ablauf verschiedener Infektionskrankheiten). In dem Abschnitt über die poly-

nucleäre neutrophile Leukocytose haben wir schon erwähnt, daß auf der Höhe der meisten akuten Infektionskrankheiten, mit der einzigen Ausnahme des Scharlachs, 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 Leukocytose auf, die im allgemeinen nur mäßige Grade erreicht.

Nicht selten indessen kann man, besonders wenn die Untersuchung nach Überstehen der Krankheit noch lange fortgesetzt wird (2—3 Monate), doch ganz ansehnliche Steigerungen, so bei Typhus bis 1200 und 1500, entdecken.

Hierher gehört auch die Eosinophilie nach Tuberkulininjektionen, die aber nach den Forschungen von Fauconnet noch nicht als bewiesen anzusehen wäre.

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 Falle von Sarcoma antibrachii, 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 konstatiert worden ist.

Mäßige Zunahmen sind in Frühstadien häufig, besonders bei Carcinom. Je mehr aber die Kachexie fortschreitet, desto mehr sinkt die Zahl bis auf subnormale Werte.

Auch lokal werden recht oft in der Umgebung von Krebsknoten eigentliche Nester und Komplexe eosinophiler Zellen gefunden.

7. Kompensatorische Eosinophilie (nach Ausschaltung der Milz). Auf diese Form sind wir in dem Kapitel über die Milzfunktion 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 Milzfunktion bezogen werden könnte; aber sichere Kenntnisse liegen noch nicht ausreichend vor.

8. Medikamentöse Eosinophilie. Hierzu liegt nur eine Beobachtung v. Noordens vor, der bei zwei chlorotischen Mädchen nach innerlicher Verabreichung von Kampfer eine Eosinophilie bis zu 9%

eintreten sah. Bei anderen Patienten wiederholte sich dieses Vorkommnis nicht. Auch nach anderen Präparaten kann man Zunahme der Eosinophilen beobachten, wobei die hohen Zahlen stets auf eine anfängliche Verminderung folgen. Es unterliegt hiebei, wie bei der postinfektiösen Eosinophilie, keinem Zweifel, daß es sich nicht um chemotaktische Verhältnisse handelt, sondern darum, daß ein toxischer (toxisch-infektiöser) Einfluß auf die Bildung der Eosinophilen im Knochenmark erst zu einer Verminderung der Funktion und Cytogenese, dann aber zu einer Erholung geführt hat, die überaus lange anhält und weiter über das Ziel hinausschießt. Ob anfänglich eine direkte Vertreibung und kein Untergang der Eosinophilen im Spiele ist, also negative Chemotaxis, müßte noch genauer bewiesen werden.

9. Nervöse Eosinophilie. Die Genese dieser Erscheinung ist noch recht dunkel, aber ihr Vorkommen gesichert. Bei Neurasthenie sind ansehnliche Erhöhungen der Eosinophilen nicht selten. Bei nervösen Durchfällen, die kolikartig auftreten, habe ich bis 10% acidophile Zellen festgestellt.

Die Analogie mit Asthma bronchiale ist so naheliegend, daß ich sie nicht weiter auszuführen brauche.

10. Scharlacheosinophilie. Scharlach ist die einzige bakterielle Infektionskrankheit, die schon auf der Höhe des Leidens (gewöhnlich vom zweiten Exanthemtage an) eine Zunahme der Eosinophilen aufweist. Meistens handelt es sich nur um mäßig erhöhte Zahlen, 500—1000, in einzelnen Fällen gehen aber zur Fieberzeit die Werte bis zu 2000 und 3000. Es ist recht wahrscheinlich, daß diese Eosinophilie in irgendeiner Weise mit dem Scharlalexanthem in Beziehung steht; denn Scarlatina sine exanthemate gibt keine Zunahme.

11. Leukaemische Eosinophilie. Bei myeloischer Leukaemie ist die Zunahme der Eosinophilen nahezu gesetzmäßig und, wenigstens in absoluten Werten, oft sehr bedeutend. Wir werden später darauf ausführlicher zurückkommen.

Über die **Entstehung der polynucleären eosinophilen Leukocytose** haben die Autoren verschiedene Theorien aufgestellt und Ehrlich mußte seine Auffassung der Knochenmarksgenese dieser Zellen in der ersten Auflage dieses Werkes mit Aufwand von viel Scharfsinn begründen. Dies ist wohl heute nicht mehr nötig. Die Ansichten, daß eosinophile Zellen aus neutrophilen innerhalb der Blutbahn hervorgehen könnten, entbehren jeder histologischen Stütze. Etwas derartiges kann unter keinen Umständen je beobachtet und niemals im Ernste behauptet werden.

Der Knochenmarksursprung ist klar und kann sofort histologisch mit den modernen Schnittfärbungen dargelegt werden. Gerade so wie

bei den neutrophilen Zellen, so ist auch hier das Knochenmark normalerweise der einzige Ort, an dem eosinophile Myelocyten vorkommen und alle Umbildungen zu polymorphkernigen Zellen gesehen werden.

Eine lokale, histiogene Genese eosinophiler Zellen ist von vielen Autoren angenommen worden. Im allgemeinen ist sie indessen nicht vorhanden. So erweisen sich die Infiltrate um die Trichinen, die enormen peribronchialen Ansammlungen bei Asthma bronchiale, die Anhäufungen in der Darmwand als chemotaktische, indem lediglich polymorphkernige Zellen und keine Myelocyten vorhanden sind. Im Sputum sieht man zwar häufig einkernige Eosinophile; es stellen dies aber Involutionsformen dar, denn die Zellen sind nicht groß wie Myelocyten; der Kern ist sehr klein und es gelingt nicht, ein Chromatingerüst zur Darstellung zu bringen.

Dennoch kann auch, freilich nur unter ganz speziellen Bedingungen, eine extramedulläre Genese eosinophiler Elemente vorkommen, aber nicht aus beliebigen Bindegewebszellen, sondern nur im Anschluß an die Gefäße, wobei die Bildung entweder eine adventitielle ist oder, nach der Ansicht von Schridde, aus Gefäßwandzellen hervorgeht. Derartige Formationen sind aber nie ausschließlich eosinophile, sondern stets handelt es sich um myeloische Komplexe, in denen auch neutrophile Zellen, oft auch kernhaltige rote, gebildet werden.

Solche extramedulläre myeloische Herde sind beim Embryo sehr verbreitet und häufig; bei Tieren trifft man sie vielfach auch noch im erwachsenen Organismus. Beim Menschen werden sie bei Infektionen, Intoxikationen, bei Anaemien, ganz besonders aber bei Leukaemien in großer Ausdehnung gefunden.

Daß es sich beim Bronchialasthma tatsächlich um chemotaktische Ansammlung handelt, geht schon aus der Art und Weise hervor, wie die Mengenverhältnisse der Eosinophilen außerordentlich schwanken. Nach dem Anfall sinkt nämlich nach Heineke und Deutschmann die Zahl der Eosinophilen im Blute ganz außerordentlich, so daß man sofort zu der Annahme einer temporären, funktionellen Eosinophilie gedrängt wird, die nach jeder Analogie mit analogen Verhältnissen bei den Neutrophilen nur der Ausdruck einer gesteigerten Knochenmarkstätigkeit sein kann.

Die Frage, welche Zellen bei ihrem Zerfall chemotaktisch wirksame Stoffe bilden, ist äußerst wichtig, an der Hand des bisher 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 Zerfallsprodukte von Epithelzellen und epitheloiden Zellen chemotaktisch zu wirken pflegen. So erklären wir uns das häufige Vorkommen der Eosinophilie bei allen möglichen Hautkrankheiten; ferner die Er-

scheinung, daß bei allen atrophischen Zuständen der Magen-, Darm- und Bronchialschleimhaut lokale 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 Sekret ausgebildet ist. Hier ist ferner der Beobachtungen zu gedenken, in denen bei Scarlatina sine exanthemate die sonst so charakteristische Eosinophilie gefehlt hat.

Andererseits ist es nicht zu bezweifeln, daß auch dem Organismus fremdartige Substanzen, die im Körper kreisen, positiv chemotaktisch auf die eosinophilen Zellen wirken können. Goldmann fand in Präparaten vom Pankreas 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. Genau dasselbe gilt von den eingekapselten Trichinen nach Opie, während Stäubli mehr die Anwesenheit interstitieller Herde von Eosinophilen hervorhebt.

Überzeugend ist besonders die Beobachtung von Pröscher, daß mit Bandwurmextrakten experimentell eine eosinophile Pleuritis erzeugt werden kann.

Besonders erwähnenswert sind hier die oben zitierten Erfahrungen über hochgradige Eosinophilie bei den verschiedenen Formen der Helminthiasis. Während man früher die Wirkung der Helminthen als rein lokale auffaßte, mehren sich immer mehr die Anzeichen, daß sie auch durch Produktion 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.

Auch dem *Bothriocephalus latus* wird jetzt allgemein die Produktion 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 soviel hervor, daß die Bandwürmer nicht nur selbst resorbieren, sondern auch Substanzen abgeben können, die vom Darm des Wirtes aufgenommen werden und Fernwirkungen auslösen können. Ein Ausdruck dieser Fernwirkungen ist, wie Leichtenstern hervorhebt, die Eosinophilie des Blutes. Daß diese die eosinophilen Zellen anlockende Substanz mit der anaemisierenden identisch ist, glauben wir auf Grund des vorliegenden Materials bestimmt ablehnen zu dürfen; manche Beobachtungen, z. B. das Fehlen der Eosinophilie bei *Bothrio-*

cephalus-Anaemie (Schauman u. eig. Beob.), machen es wahrscheinlich, daß es sich hierbei um zwei verschiedene Funktionen handelt. Auf jeden Fall ist aber der die Eosinophilie erzeugende Stoff weit verbreiteter als der den anaemischen Zustand verschuldende.

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 Pemphiguskranken, 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 Dühringschen 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 Neussersche Experiment und die Leredde-Perrinsche 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 chemotaktischer 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 Neussersche Versuch in folgender Weise zu analysieren: In den Blasen des Pemphigus ist ein Stoff vorhanden, der die Eosinophilen chemotaktisch heranlockt; daher wandern die normalerweise im Blute 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 lokalisierten 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 chemotaktische Wirkungen auf die physiologische Ablagerungsstätte der Eosinophilen, das Knochenmark, aus, die zu einer mehr weniger hochgradigen Vermehrung der Eosinophilen im

Blute 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-Leydenschen Kristallen 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 im Blut 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 Anfalle steht und nicht etwa der Ausdruck einer dauernden Konstitutionsanomalie ist, beweist ein Fall, bei welchem v. Noorden während des Anfalles 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 lokale Ausdehnung für den Grad der eosinophilen Leukocytose maßgebend ist, also derjenige Faktor, der für die Mengen, welche von dem spezifischen Agens in das Blut übertreten, direkt bestimmend ist. —

Auch bei der eosinophilen Leukocytose gelten nun aber alle jene Gesetze, die wir schon bei der neutrophilen kennen gelernt haben; vor allem ist es Tatsache, daß durch Funktionslähmung des Knochenmarkes, trotz Anwesenheit von chemotaktisch wirksamen Stoffen, jede Eosinophilie ausbleibt. So sehen wir die ganz schweren experimentellen Trichinosen Stäublis unter völligem Absinken der acidophilen Zellen letal verlaufen, ebenso bieten die Ankylostomumpatienten Liermbergers bei schwersten Krankheitszuständen nur wenige Prozente Eosinophiler, mit der Arsenbesserung steigt aber die Zahl ohne Abtreibung der Helminthen, z. B. von 3·2% bis auf 33·7%. Schon früher hat Leichtenstern beobachtet, daß eine croupöse Pneumonie bei einem Ankylostomumkranken die Zahl der Eosinophilen von 72% bis auf 6—7% herabdrücken kann und diese nachher sich den früheren Werten wieder nähert.

Die Anwesenheit chemotaktisch wirksamer Substanzen ist also noch nicht das Entscheidende; dazu ist noch die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes nötig, ja es kann eine zu große Toxinmenge (experimentelle Trichinosis) sogar die Eosinophilie nahezu oder völlig verhindern. Opié wies direkt nach, daß das Zuviel des Agens nicht eine Reizung des Markes, sondern eine Abtötung der Zellen zur Folge hatte.

In letzter Instanz beweisen auch diese Erfahrungen wieder, wie sehr eine Organfunktion die eosinophile Kurve schreibt, und gerade daraus resultiert die Unmöglichkeit, die Veränderungen des Blutes und der Gewebe aus einer lokalen histiogenen Bildung abzuleiten.

### 3. Die Mastzellenleukocytose.

Diese Art der Vermehrung weißer Blutkörperchen ist entschieden selten und nahezu immer (von Leukaemie abgesehen) geringen Grades, wobei freilich sehr zu berücksichtigen bleibt, daß eben schon die normale Zahl dieser Zellen im Blute außerordentlich klein ist, so daß selbst eine Vermehrung um das Drei- bis Vierfache immer noch gegenüber der Menge der anderen Zellen fast keine Rolle zu spielen scheint.

Vermehrungen sind, von Leukaemie abgesehen, bisher beobachtet bei Hautkrankheiten, dann bei Milchstauung in der menschlichen Mamma (Unger), bei Urticaria pigmentosa (Sabrazès). Bei Tieren erzielte Levaditi Mastzellenleukocytose.

Ganz zu trennen von den eigenartigen Mastzellen des Blutes mit ihren polymorphkernigen charakteristischen Kernformen sind die einkernigen Mastzellen der Gewebe, die man bei chronischen Entzündungen, Lungeninduration, Hautkrankheiten, in entzündeten Lymphdrüsen oft in großer Zahl entdecken kann. Diese Zellen sind total andere Gebilde, die so gut wie sicher gar keine Verwandtschaft zu den Blutmastzellen besitzen und mit ihnen nur das Vorhandensein basophil-metachromatischer Granulation gemeinsam haben. Diese Gewebszellen besitzen kleine runde Kerne, deren Tinktion mit Kernfarbstoffen stark ausfällt.

Dagegen nehmen sich die Mastmyelocyten des Knochenmarkes, die Stammformen der Blutmastzellen, ganz anders aus und es braucht nur geringe histologische Kenntnis, jede engere Beziehung dieser zwei Arten von Mastzellen als ganz ausgeschlossen zurückzuweisen.

### V. Die Leukaemie.

Das Interesse der Forscher und Kliniker für die Leukaemie hat auch im letzten Dezennium keineswegs nachgelassen. In fast ungezählten

Publikationen ist es zum Ausdruck gekommen und viele Theorien über das Zustandekommen dieser merkwürdigen Krankheit haben das Licht der Welt erblickt.

Manches hat dabei freilich nur kurzen Bestand gehabt und ist schnell als unhaltbar wieder der Vergessenheit verfallen. Es hat sich auch hier gezeigt, daß nicht das Studium des Blutes oder der Zellen genetische Aufschlüsse geben kann, sondern immer in erster Linie die sorgfältigste Untersuchung der **Organe**, freilich in innigster Verbindung mit der eingehendsten Zellanalyse der Organschnitte. Die Ergebnisse auf dieser Basis waren denn auch so reiche, daß unsere Kenntnis von der Leukaemie außerordentlich vertieft worden ist.

Es wird sich aber empfehlen, zunächst den Weg der Forschung zu überblicken, der seit der Entdeckung der Leukaemie allmählich zurückgelegt worden ist. So kommen wir von selbst auf die Erörterung derjenigen Probleme, welche die Gegenwart beschäftigen.

Wenn man früher vom rein klinischen Standpunkt aus gewöhnlich eine lymphatische, eine lienale, eine lienomedulläre, beziehungsweise eine rein medulläre (myelogene) Form der Leukaemie unterschieden hat, so sind hierfür rein äußerliche und grobe Merkmale maßgebend gewesen, welchen die Haematologie nicht folgen kann.

Eine derartige Klassifikation hält sich ja in allererster Linie an die Größe der Organveränderungen und nicht an das Wesen derselben und berücksichtigt das Allerwichtigste, die Art der Zellwucherung, nicht.

Von Neumann ist zuerst für die lymphatische Leukaemie nachgewiesen worden, daß die lymphatische Wucherung sich nicht auf die Lymphdrüsen beschränkt, sondern auch in Milz und Knochenmark platzgreifen kann. Solche Wucherungsvorgänge können nun z. B. eine ganz enorme Vergrößerung der Milz bedingen, ohne daß jedoch der spezifische Charakter des leukaemischen Prozesses oder der Blutbefund eine Änderung erfährt; wir haben es also trotz des Milztumors mit einer rein lymphatischen Leukaemie zu tun. 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 Wucherung. Auch die Leber kann bei lymphatischer Leukaemie durch Lymphombildung zu einem großen Tumor anwachsen und folgerichtig müßte man in einem solchen Falle 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 überreten, 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 und histologischen 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 spezifischen Blutveränderung fast ausgeschlossen und die Erfahrungen der Pathologie bestätigen diese Anschauungen durchaus.

Es gibt nicht einen einzigen Fall der ganzen Literatur, in dem eine rein lienale Leukaemie angenommen werden könnte.

Ganz entsprechend liegen die Verhältnisse bei der myeloischen Leukaemie insofern, als hier in Milz, beziehungsweise Lymphdrüsen Herde von myeloischem Gewebe auftreten. Da die Wucherung dieses Gewebes und nicht die begleitende Schwellung der Milz oder der Lymphdrüsen das Spezifische des Prozesses ist, so muß man die Benennung „lienomedulläre oder medullär-lymphatische“ Leukaemie ebenfalls als unlogische und irreführende bezeichnen.

Ehrlich unterschied demnach vom haematologischen Standpunkt nur zwei Formen der Leukaemie:

1. leukaemische Prozesse unter Wucherung lymphatischen Gewebes:

„lymphatische Leukaemie“.

2. leukaemische Prozesse unter Wucherung myeloischen Gewebes:

„myeloische Leukaemie“.

Den begleitenden klinischen Erscheinungen könnte man, sofern man dies überhaupt als nötig ansähe, durch einfache, nicht Mißverständnisse herbeiführende Zusätze gerecht werden, z. B.: „lymphatische Leukaemie mit Milzschwellung oder mit Leberschwellung“, „myeloische Leukaemie mit Lymphdrüsenanschwellung“ u. a. m.

Diese zunächst rein cytologisch vorgenommene Einteilung hat in der histologischen Forschung eine glänzende Bestätigung erhalten. Das Studium der Organe führte zu der Gewißheit, daß es nur zwei Arten leukaemischer Wucherung gibt. Bei der einen handelt es sich um lymphatisches, bei der anderen um myeloisches Gewebe, entsprechend der Tatsache, daß es auch normal nur zwei Arten leukocytenbildender Gewebe gibt. Bevor ich indessen darauf weiter eingehe, mögen zuerst klinische Gesichtspunkte berührt werden, denn schon diese verlangen die Trennung aus der durchgreifenden Verschiedenheit des allgemein klinischen Bildes bei den beiden Leukaemien.

Die **lymphatische Leukaemie** zerfällt klinisch in zwei leicht von einander unterscheidbare Formen. Erstens die akute 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 fast allen Beobachtern den Eindruck einer akuten Infektionskrankheit 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. Haematologisch sind alle lymphatischen Leukaemien durch ein hochgradiges Überwiegen der Lymphzellen gekennzeichnet. Dabei findet man entweder kleine oder große Lymphocyten oder eine sehr variable Mischung beider Formen. Es muß hier ausdrücklich betont werden, daß der Reichtum des Blutes an großen Lymphzellen durchaus nicht etwa für die akute 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 Falle sämtliche Untersucher (Grawitz, v. Noorden, Ehrlich) die großen Zellen während des ganzen Verlaufes gesehen.

Für die Entstehung dieser Leukaemie bietet die histologische Untersuchung der Organe eine einwandfreie Erklärung. Die lymphatischen Formationen sind überall nicht nur sehr ausgedehnt, sondern, wie die zahlreichen Mitosen beweisen, auch in regster Produktion. Es handelt sich also um eine enorme Steigerung der Zellbildung und die entstandenen Zellen werden, offenbar nach dem gleichen Modus, wie das sonst normal der Fall ist, ins Blut abgeliefert.

Chemotaktische Gesetze spielen also offenbar gar keine Rolle, ebenso wenig rein passive Ausschwemmungen, sondern die Hyperfunktion der Gewebe ist das Entscheidende.

Ein nach jeder Richtung abweichendes Bild bietet die **myeloische Leukaemie**.

In früheren Jahren hat die Unterscheidung der myeloischen Leukaemie und der einfachen Leukocytose 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 Leukocytose aufhöre und die Leukaemie beginne. Erst mit Hilfe der farbenanalytischen Methoden gelang es, den fundamentalen Unterschied beider Zustände aufzudecken. Die Leukocytose ist nunmehr lediglich als eine Vermehrung der normalen polynucleären neutrophilen Leukocyten erkannt, während die myeloische Leukaemie Elemente in großer Zahl im Blute 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 oder sogar vermindert ist.

Freilich muß in derartigen Fällen eine große Kritik und Erfahrung walten, weil auch bei schweren Anaemien starke Störungen in der Leukopoese vorhanden sein können, ohne daß deshalb leukaemische Zustände vorliegen.

Mit unserer jetzigen haematologischen Technik gelingt es, gemäß den Ehrlichschen Prinzipien in fast jedem Falle aus dem Blutpräparat allein mit absoluter Sicherheit die Leukaemie zu erkennen. Schwierigkeiten bieten nur noch vorübergehend jene Fälle, in denen entweder die Krankheit erst in Entwicklung sich befindet — wobei freilich dieses Stadium nur sehr selten zur Beobachtung kommt — und jene Beobachtungen, in denen durch Komplikationen, z. B. durch Hinzutritt von Infektionskrankheiten, das leukaemische Bild zeitweise ausgeschaltet wird.

Es ist daher heute jede Opposition gegen die ausschlaggebende Bedeutung des Blutbefundes, die noch vor zehn Jahren sogar in Lehrbüchern über Blutkrankheiten (v. Limbeck) sich geltend gemacht hat, verstummt, ja für uns direkt unverständlich geworden.

Das mikroskopische Bild der myeloischen 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 zustande, welche darin bestehen:

A. Daß außer den polynucleären Zellen auch ihre Vorstufen, die mononucleären gekörnten Leukocyten, die Myelocyten im Blute 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, Ehrlichs „Myelocyten“. Dieselben sind in dem Blute der medullären Leukaemie so massenhaft vorhanden, daß sie dem ganzen Bilde, wenigstens in späteren Stadien, einen vorwiegend mononucleären Charakter aufprägen. Normalerweise kommen die Myelocyten, wie wir schon wiederholt hervorgehoben haben, nur im Knochenmark,

nicht im strömenden Blute vor. Ihre hervorragende Bedeutung für die Diagnose der medullären Leukaemie wird durch ihr vorübergehendes Auftreten bei manchen anderen Zuständen in keiner Weise verkleinert. Wenn sie z. B. in der kritischen Periode einer Pneumonie als Teilerscheinung einer allgemeinen Leukocytose 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 überwiegend polynucleäre Charakter der Leukocytose, der durch den geringen Prozentgehalt der Myelocyten nicht verwischt wird; 4. die unvergleichlich geringere absolute Zahl der Myelocyten. Berechnet man z. B. in einem der ausgeprägtesten Fälle Türks, bei welchem die Prozentzahl der Myelocyten 11.9% bei einer croupösen Pneumonie betrug, ihre absolute Zahl, so erhält man höchstens 1000 Myelocyten im Kubikmillimeter. 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 Kubikmillimeter und darüber vorhanden sind.

Schwierigkeiten bereiten lediglich die sogenannten atypischen Leukaemien; doch liegen hier die Verhältnisse so verwickelt, daß eine eingehende Besprechung an dieser Stelle mir nicht tunlich erscheint und der monographischen Darstellung der Leukaemie vorbehalten bleiben muß. Ich darf vielleicht auf dieses Kapitel in meinem Lehrbuch der Blutkrankheiten S. 364 verweisen.

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 bezeichneten. Sie repräsentieren sich als große, ziemlich plumpe Elemente mit ovalem, relativ schwach färbbarem Kerne. Wenn sie auch unleugbar ein sehr 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 myeloischen

Leukaemie stets sehr vermehrt sei. Diese Angabe Ehrlichs 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 falsche Voraussetzungen.

Denn Ehrlich hat nicht von einer Steigerung des Prozentgehaltes der eosinophilen Zellen, sondern nur von einer Erhöhung ihrer absoluten Zahlen gesprochen. Wenn auch bei einem Falle von Leukaemie sich nur normale Prozentzahlen der Eosinophilen finden, so bedeutet das dennoch stets eine hochgradige absolute Vermehrung und Müller und Rieder selbst hätten Ehrlichs 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 Kubikmillimeter
„ 30 . . .	3·9 %	„	8.000	„
„ 31 . . .	3·4 %	„	11.000	„

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

Seither ist in einer sehr großen Zahl weiterer Untersuchungen die Richtigkeit der starken Vermehrung der Eosinophilen bestätigt worden. Daß in seltenen Ausnahmen bei septischen oder infektiösen Komplikationen und bei atypischen, namentlich akuten Fällen die Zunahme fehlt, ist freilich richtig.

Als Ehrlich den Satz von der diagnostischen Bedeutung der Eosinophilen bei der Leukaemie aufstellte, war die einfache eosinophile Leukocytose (siehe S. 125), die erst später durch die Untersuchungen beim Asthma u. a. gefunden wurde, noch nicht bekannt. Aber auch diese vermag die Gültigkeit jenes Gesetzes nicht umzustößen. Denn eine Verwechslung der von Eosinophilie begleiteten Zustände mit Leukaemie ist erhellend, vom klinischen Standpunkt 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 Leukocytosen 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 Falle 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 Falle eine myeloische Leukaemie diagnostizieren müssen. Nach dem Ehrlichschen Schema war diese aber, der Wirklichkeit entsprechend, durch die vollkommene Abwesenheit der eosinophilen Zellen ausgeschlossen.

Nach all diesen Beobachtungen wird man daher gut tun, ganz im Sinne Ehrlichs für die Diagnose der Leukaemie eine absolute Vermehrung der eosinophilen Zellen als ein sehr wichtiges Symptom anzusehen, das durchaus mit zum Wesen der Leukaemie gehört. Man wird beim Fehlen dieser Erscheinung eventuell in der Stellung der Diagnose ganz besonders vorsichtig sein, stets aber bedenken, daß ganz besondere ungewöhnliche Verhältnisse vorliegen, für die eine Erklärung gefunden werden muß.

4. Die absolute Vermehrung der Mastzellen. Die Mastzellen sind bei der myeloischen Leukaemie fast stets vermehrt. Die Zählung dieser Gebilde im leukaemischen Blute ist sowohl mit Hilfe 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 rekognosziert.

Viel besser erkennt man die Mastzellen bei Giemsa- und ganz besonders bei Jennerfärbung, indem die Granula bei Methylalkoholfärbung sich nicht wie in wässrigen Flüssigkeiten auflösen.

Die Vermehrung der Mastzellen ist in fast allen Fällen von myeloischer 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 myeloischen Leukaemie ist vielleicht

noch höher anzuschlagen als der der eosinophilen Zellen, und zwar aus dem Grunde, weil wir, im Gegensatz zu der eosinophilen Leukocytose, zur Zeit noch keinen anderen Zustand kennen, in welchem es zu einer hochgradigen Vermehrung der Mastzellen kommt.

Auch hier muß jedoch der Ausnahme gedacht werden, daß in akuten und atypischen Fällen gewöhnlich die Vermehrung ganz fehlt, ja sogar jedes Exemplar vermißt werden kann.

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 Leukocyten. — 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 Abschürfung so sehr an Größe einbüßen. Wahrscheinlicher ist aber doch, daß die Bildung von vorneherein defekt war, entsprechend der überhasteten Produktion. c) Zellen mit Mitosen. Man hatte früher auf den Nachweis von Mitosen im leukaemischen Blute einen besonderen Wert gelegt, denn man glaubte, auf Grund solcher Befunde annehmen zu können, daß die Vermehrung der weißen Blutkörperchen durch Teilungsvorgänge im strömenden Blute 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 Blute 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 Kernteilungsfiguren etwas reichlicher waren, d. h. immer noch eine Mitose auf mehrere hundert Leukocyten.

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

6. Myeloblasten. Jede myeloische Leukaemie enthält ferner eine gewisse Anzahl ungranulierter Zellen des myeloischen Systems, Myeloblasten (Naegeli). Diese Gebilde sind früher mit den sogenannten „großen Mononucleären“ (Ehrlich), von denen sie sich aber sofort schon

durch den Kern unterscheiden, oder mit großen Lymphocyten verwechselt oder zusammengeworfen worden. Die genauere Cytoanalyse zeigt aber, daß hier eine ganz andere Zellart vorliegt. Für den in morphologischen Fragen Vertrauten erscheinen die Zellen sofort als etwas Besonderes und springt ihre hohe prinzipielle Übereinstimmung mit den Myelocyten in die Augen. Namentlich sind es die Färbung, die Größe des Kernes und dessen Proportion zu dem Zellprotoplasma, die vollkommene Analogie zu den Myelocyten aufweisen. Der Kern zeigt gewöhnlich mehrere, bei Giemsa-Färbung sehr deutliche Nucleolen (2—4), das Protoplasma ist basophil. Oft entdeckt man beginnende Granulation neutrophiler Natur in diesen Zellen und in zahlreichen Beobachtungen zeigen Giemsa- und Triacidfärbungen geradezu massenhaft alle nur erdenkbaren Zwischenformen zwischen Myeloblasten und Myelocyten.

Daß in diesen Zellen keine Lymphocyten vorliegen, ist aus vielen Gründen klar und einleuchtend. In erster Linie beweist die Entwicklung einer neutrophilen Körnelung, daß Zellen des lymphatischen Gewebes nicht vorliegen können, da diese unter gar keinen Umständen imstande sind, neutrophile Granula zu produzieren. Dann kann man sich natürlich auch fragen, woher denn Lymphocyten kommen sollten, wenn die histologische Forschung zeigt, daß das lymphatische Gewebe vom myeloischen verdrängt und substituiert wird. Den vollen Beweis gegen die Lymphocytennatur erbringt endlich die Schridde-Altmanische Färbung, bei der die in jedem Lymphocyten vorhandene fuchsinophile Körnelung stets vermißt wird. Auch biologische Gründe sprechen außerordentlich dafür, daß diese ungranulierten Zellen dem myeloischen und nicht dem lymphatischen Zellstaat angehören müssen. Vor dem Tode und bei akuten Verschlimmerungen nehmen nämlich, wie bereits Ehrlich gefunden hatte und wie später ausführlicher dargelegt werden soll, diese Zellen an Zahl gewaltig zu. Wäre es da nicht überaus auffällig, an ein Hervortreten einer lymphatischen Zellproduktion zu denken statt an eine Bildung der unreifsten, indifferentesten Myeloidzellen? Zwar ist diese Annahme von Türk tatsächlich gemacht worden; allein die histologische Prüfung muß darüber in erster Linie entscheiden und sie hat entschieden, und zwar dahin, daß das lymphatische Gewebe nicht wuchert, sondern erdrückt ist, und daß tatsächlich myeloischer Charakter der Wucherung vorliegt mit großen Mengen von Myeloblasten.

Ein weiterer und meines Erachtens sehr beweiskräftiger biologischer Grund für die vertretene Auffassung liegt endlich darin, daß alle akuten myeloischen Leukaemien (siehe später) von vornherein mit hohen und sich stetig steigenden Myeloblastenmengen auftreten. Es ist also die Entsendung einer so unreifen Markzelle als ein Symptom der Erschöpfung und der vollkommen überstürzten Zellbildung des myeloischen Gewebes anzusehen.

Ehrlich hatte derartige Umänderungen des leukaemischen Blutes bereits in der 1. Auflage erwähnt und betont, wie gelegentlich derartige Ereignisse der Diagnose ernstliche Schwierigkeiten entgegenstellen könnten. So schreibt er auf S. 126 der 1. Auflage dieses Werkes:

Zappert berichtet von einer Patientin, welche im Februar 1892 das typische Bild der myeloischen Leukaemie dargeboten hatte; unter anderem waren das Verhältnis der weißen zu den roten wie 1:4.92 gefunden und 1400 eosinophile Zellen im Kubikmillimeter (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 Prozentsatz der Eosinophilen von 0.43; die Mehrzahl der mononucleären, welche im ganzen etwa 70 % der Leukocyten betrug, 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 Ehrlichs Leitung, Dr. Blachstein untersucht. Der betreffende Patient war ebenfalls schon lange vorher wegen einer myeloischen 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 Komplikation 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 Infektion; 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 Falle 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 Her-

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

Man sieht, wie beide Beobachter durchaus an dem myeloischen Charakter des Blutbildes festhalten. Seither sind nun zahlreiche weitere Beobachtungen dieser Art (Naegeli, Hirschfeld, Billings und Capps, Warburg, v. Jaksch, Mager und Sternberg) hinzugekommen und die eingehende Histologie, die Biologie und die feinere Morphologie beweisen übereinstimmend, daß hier tatsächlich nicht Lymphocyten, sondern Myeloblasten vorliegen.

Zu erklären bliebe jetzt nur noch, ob es sich bei diesen Myeloblasten darum handelt, daß die Myelocyten, wie Ehrlich und Helly angenommen hatten, ihre Granulation verlieren oder ob es sich um das Auftauchen einer neuen Zellart, einer Vorstufe der Myelocyten handelt. Diese letztere Auffassung ist wohl heute die herrschende geworden, denn diese Zellen lassen sich nicht unterscheiden von den im Knochenmark schon normal vorhandenen Myeloblasten und das Studium der Zelle selbst zeigt, daß es sich um junge, unreife Zellen handelt, weil ihr Protoplasma noch stark basophil reagiert und weil die Granula sogar sehr häufig unreif mit basophiler Jugendquote erscheinen. Man beobachtet das sowohl an Zellen mit beginnender neutrophiler, wie ganz besonders deutlich an Zellen mit eosinophiler Granulation.

7. Kernhaltige rote Blutkörperchen. Dieselben bilden einen konstanten 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 Zwischenformen zwischen beiden Formen. Mitosen innerhalb der roten Blutscheiben sind von verschiedenen Autoren beschrieben, besitzen aber geringe 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 Faktoren in jedem Falle von medullärer Leukaemie zu konstatieren ist, doch die Art ihres Auftretens, ihr numerisches Verhalten zu einander und zum Gesamtblut ein äußerst wechselndes ist. Abgesehen von dem Grade der

Leukocytenvermehrung, gleicht auch bezüglich der anderen Anomalien selten ein Fall einem anderen: das Blutbild trägt in einem Falle 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 Falle sehen wir eine Überschwemmung des Blutes mit Mastzellen. Es ergibt sich hieraus eine solche Fülle von Kombinationen, daß jeder einzelne Fall ein ganz individuelles Gepräge besitzt. Freilich sind auch die Stadien der Krankheit deutlich von einander verschieden, namentlich in der Beziehung, daß anfänglich die Myelocytenzahl geringer und später immer stärker ausfällt.

Besonders wichtig ist es, die Veränderungen zu studieren, welche das Blutbild der medullären Leukaemie durch gewisse interkurrente Krankheiten und ebenso auch bei erfolgreicher Arsen- oder Röntgentherapie erfährt. Aus den eingehenden Untersuchungen, welche von A. Fränkel, Lichtheim, Neutra, Dock u. a. diesem Gegenstand gewidmet worden sind, geht hervor, daß unter dem Einfluß fieberhafter Erkrankungen die Gesamtzahl der Leukocyten 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 Prozentsätze erreichen, wie sie auch sonst bei gewöhnlichen Leukocytosen häufig vorkommen, bis 90 % und darüber.

Es werden die leukocytenbildenden Organe gleichsam umgestimmt und die Funktionen den normalen genähert. Sind aber die fremden Reize in ihren Wirkungen vorüber, so stellt sich auch bald das frühere leukoemische Bild wieder her.

In den letzten Jahren ist außer der gewöhnlichen, chronisch verlaufenden myeloischen Leukaemie auch eine akute beobachtet worden und bereits liegen eine Reihe völlig einwandfreier Fälle vor, z. B. von Billings und Capps, Hirschfeld, Naegeli, Benjamin und Sluka, Mager und Sternberg, Ziegler und Jochmann u. a. Das klinische Bild hat sehr nahe Verwandtschaft zu demjenigen der akuten Lymphoemie, insbesondere wegen der starken haemorrhagischen Diathese, der großen Prostration und dem oft fast plötzlichen Einsetzen der Krankheit. Der Verlauf ist vielfach ein stürmischer. In allen unzweifelhaften Beobachtungen dieser Art zeigt auch das Blutbild so große Abweichungen vom gewohnten, daß man schon daraus das Abnorme und Ungewöhnliche erkennen kann. Entsprechend der rapiden Zellwucherung kommen schon von Beginn an zahlreiche Myeloblasten ins Blut als die indifferentesten, am tiefsten stehenden Zellelemente und ihre Zahl steigert sich

gewöhnlich prozentlich und absolut in überraschender Schnelligkeit. Sehr oft sind auch kernhaltige rote Blutkörperchen in großen, zuweilen in enormen Mengen vertreten.

Gewisse Atypien sind im Blute bei dieser rapiden Wucherung sehr oft vorhanden, vor allem die Spärlichkeit oder sogar das Fehlen der Eosinophilen und der Mastzellen. Doch ist das nicht absolut gesetzmäßig. Einzelne Beobachtungen, so eine eigene, ergeben doch auch recht hohe Werte für acidophile Zellen.

Histologisch zeigt diese Abart der myeloischen Leukaemie wenig Besonderes, außer, wie natürlich zu erwarten steht, die auch in den Organen sehr zahlreich vertretenen Myeloblasten.

**Über das Wesen des leukaemischen Zustandes** kann man sich heute ganz klare Vorstellungen machen. Zwar fehlt uns noch die Kenntnis der Ursache der Affektion; sie selbst aber charakterisiert sich als eine enorme Wucherung von myeloischem Gewebe an allen Stellen, wo solches sich bilden und vermehren kann. Daher ist in erster Linie das ganze Knochenmark von funktionierendem Zellmark erfüllt. Im weiteren bilden sich wie bei Anaemien und Infektionskrankheiten Herde in Milzpulpa, im Zentrum der Lymphdrüsen, in der Leber, im Netz, kurz überall, stets aber nur im engen Anschluß an Blutgefäße. Nach Marchand und Naegeli würde es sich dabei im wesentlichen um eine Differenzierung von Adventitiazellen zu Myelocyten handeln, um eine Entwicklung bisher indifferent gebliebener Zellen, nach Schridde würden dagegen die „Gefäßwandzellen“, embryonal gebliebene Endothelien, genau wie zur Embryonalzeit, sich wieder weiter entwickeln können zu Erythroblasten, Myeloblasten und Myelocyten. Unter allen Umständen geht jedenfalls die Bildung nur lokal und im innigsten Anschluß an Blutgefäße vor sich. Niemals werden dabei aus anderen Zellen, etwa aus Lymphocyten, Zellen der Knochenmarksreihe gebildet. Diese Metaplasie, oder nach Schridde besser Heteroplasie, kann nicht als ein tumorartiger Prozeß, als Sarkomatose angesehen werden; denn die gleichen Formationen finden wir bei vielen Anaemien, Infektionskrankheiten und im größten Umfang z. B. bei der heilbaren Anaemia pseudoperniciosa infantum. Es liegt also eine krankhafte, aber nicht tumorartige Wucherung des myeloischen Zellstaates vor, die uns bei den verschiedensten Affektionen begegnet, bei der Leukaemie aber ihren höchsten Grad erreicht.

## Literatur.

- Altmann, Über die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig. 1. Aufl. 1890, 2. Aufl. 1894.
- Arneth, Die neutrophilen weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Fischer, Jena 1904.
- Arnold, Zur Morphologie und Biologie des Knochenmarks. Virchows Archiv, Bd. 140.  
— Über die Struktur der haemoglobinlosen und haemoglobinhaltigen Knochenmarkszellen. Virchows Archiv, Bd. 144. 1876.  
— Zur Morphologie und Biologie der Mastzellen, Leukocyten und Lymphocyten. Münchner mediz. Wochenschr. 1906, S. 585.
- Aschoff, Ein Fall von Myelom. Münchner mediz. Wochenschr. 1906, S. 337.
- Askanazy, Der Ursprung und die Schicksale der farblosen Blutzellen. Münchner Mediz. Wochenschr. 1904, S. 1945.  
— Über amoeboider Beweglichkeit der Lymphocyten. Zieglers Zentralbl. 1905, Nr. 22.
- Banti, Trattato di Anatomia patologica. Milano 1906.  
— Über Leukaemien. Zieglers Zentralbl. 1904, Nr. 1.
- Bauer, Über die Wirkung der sogenannten Fixationsabszesse. Virchows Archiv, Bd. 156.
- v. Beck, Subkutane Milzruptur, Milzexstirpation, Heilung. Münchner mediz. Wochenschr. 1897, Nr. 47.
- Benjamin u. Sluka, Zur Leukaemie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderh., Bd. 65, Erg.-Bd. 1907.
- Bezançon et Labbé, Traité d'hématologie. Paris, Steinheil, 1904.
- Billings and Capps, Akute myelogenie Leukaemia. Americ. Journ. 1903.
- Bizzozero, Sul midollo delle osse. Il Morgagni 1869.
- Brandenburg, Über die Reaktion der Leukocyten auf Guajak tinktur. Münchner mediz. Wochenschr. 1900.
- Browning, Observations on the developpement of the granular leucocytes in the human foetus. Journ. of Path. X. 1905.
- Buchner, Untersuchungen über die bakterienfeindlichen 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 Charcotschen Kristalle in den Faeces bei Wurmkranke. Münchner mediz. Wochenschr. 1894, Nr. 2 u. 3.
- Canon, Über eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker. Deutsche mediz. Wochenschr. 1892, Nr. 10.
- Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie I und II. Berlin 1877.
- Credé, Über die Exstirpation der kranken Milz an Menschen. Langenbecks Archiv 1883, Bd. 38. (Literatur!)
- Dock, The influence of complicating diseases upon leukaemia. Americ. Journ. 1904.
- Domarus, Die Blutbildung in Milz und Leber bei experimentellen Anaemien. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 58, 1908.
- Dominici, Des éléments basophiles de la moëlle osseuse. Compt. rend. Soc. Biol., Bd. 51, 1899.  
— Sur l'histologie de la rate dans les états infectueux. Arch. de méd. exp. XII, 1900.  
— A propos de la théorie du M. Ehrlich sur le plan de structure du système hématopoiétique des mammifères. Bibliogr. anat. 1901. Suppl.  
— Sur le plan de structure du système hématopoiétique des mammifères. Arch. méd. exp. XIII, 1901.

- Dominici, Sur le plan de structure du système hématopoiétique des mammifères. Arch. gén. Méd. 1906.
- 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 akuten Milztumors. Charité-Annalen 1882, Bd. 9.
  - Über schwere anaemische Zustände. XI. Kongreß f. innere Medizin 1892.
  - De- und Regeneration roter Blutscheiben. Verhandl. d. Gesellsch. d. Charité-Ärzte, 10. Juni und 9. Dezember 1880.
  - (Frerichs), Über das Vorkommen von Glycogen im diabetischen und im normalen Organismus. Zeitschr. f. klin. Medizin 1883, Bd. 7, S. 33.
- Ehrlich u. Lazarus, Die Anaemie. Nothnagels spez. Pathologie u. Therapie VIII, 1898.
- Einhorn, Über das Verhalten der Lymphocyten zu den weißen Blutkörperchen. Inauguraldissertation. Berlin 1884.
- J. Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Medizin 1896, Bd. 30.
- Fauconnet, Tuberkulöse Prozesse und Lymphocyten. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 82.
- Federmann, Über Perityphlitis mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der Leukocyten. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Bd. 12, 1903 und Bd. 13, 1904.
- Was leistet die Leukocytenuntersuchung im Frühstadium der Appendicitis? Münchener mediz. Wochenschr. 1904.
- A. Fischer, Untersuchungen über den Bau der Cyanophyceen und Bakterien. Jena 1897.
- A. Fränkel, Über akute Leukaemie. Deutsche mediz. Wochenschr. 1895, Nr. 39—43.
- und C. Benda, Klinische Mitteilungen über akute Leukaemie. XV. Kongreß f. innere Medizin 1897.
- Frerichs, Über den plötzlichen Tod und über das Coma bei Diabetes. Zeitschr. f. klin. Medizin 1883, Bd. 6.
- Gabbi, Die Blutveränderungen nach Exstirpation der Milz in Beziehung zur haemolytischen Funktion der Milz. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie, Bd. 19, Heft 3.
- Gluzinski u. Reichenstein, Myeloma und Leukaemia lymphatica plasmacellularis, Wiener klin. Wochenschr. 1906 und Polnisches Archiv f. biolog. u. mediz. Wiss., Bd. 3, 1907.
- Goldmann, Beitrag zu der Lehre von dem „malignen Lymphom“. Zentralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1892, Bd. 3.
- Goldscheider u. Jakob, Über die Variationen der Leukocytose. (Literatur!) Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 25, 1894.
- Gollasch, Zur Kenntnis des asthmatischen Sputums. Fortschritte d. Medizin 1889, Bd. 7.
- Grawitz u. Grüneberg, Die Zellen des menschlichen Blutes im ultravioletten Lichte. Leipzig 1906.
- Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes, 3. Aufl. Leipzig 1906.
- Grünberg, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. Virchows Archiv, Bd. 163, 1901.
- Grünwald, Studien über Zellen im Auswurf und in entzündlichen Ausscheidungen des Menschen. Virchows Archiv, Bd. 158.

- Gütig, Über die Beziehungen der Hyperleukocytose zum Knochenmark. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
- Gulland, On the granular leucocytes. Journ. of physiol. 1896, Bd. 19.
- M. Hahn, Über die Beziehungen der Leukocyten zur bakteriziden Wirkung des Blutes. Archiv f. Hygiene 1895, Bd. 25.
- Hayem, Du sang et de ses altérations pathologiques. Paris 1889.
- Heineke, Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie XIV, 1904.
- Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark usw. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 78, 1905.
- Heineke u. Deutschmann, Das Verhalten der weißen Blutzellen während des Asthmaanfalles. Münchner mediz. Wochenschr. 1907, Nr. 17.
- Helly, Zur Morphologie der Exsudatzellen und zur Spezifität der weißen Blutkörperchen. Zieglers Beitr., Bd. 37, 1905.
- Experimentelle Untersuchungen über weiße Blutkörperchen und Exsudatzellen. Wiener klin. Wochenschr. 1904.
- Die haematopoetischen Organe. Wien 1906. A. Hölder, Nothnagelsche Sammlung.
- Weitere Versuche über Exsudatzellen und deren Beeinflussung durch Bakterien. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. 39, 1905.
- Hesse, Zur Kenntnis der Granula der Zellen des Knochenmarks, beziehungsweise der Leukocyten. Virchows Archiv, Bd. 167, 1902.
- Hirschfeld, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. Virchows Archiv, Bd. 149, 1897.
- Horwitz, Über die Histologie des embryonalen Knochenmarkes. Wiener mediz. Wochenschr. 1904.
- Jakob, Über Leukocytose. XV. Kongreß f. innere Medizin 1897. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 30 u. 32.
- R. v. Jaksch, Über die Zusammensetzung des Blutes gesunder und kranker Menschen. Zeitschr. f. klin. Medizin 1893, Bd. 23.
- v. Jaksch, Über die prognostische Bedeutung der bei croupöser Pneumonie auftretenden Leukocytose. Zentralbl. f. klin. Medizin 1892, Nr. 5.
- v. Jaksch u. Kretz, Fall von Leukaemie. Wiener mediz. Wochenschr. 1908.
- Japha, Die Leukocyten beim gesunden und kranken Säugling. Jahrb. f. Kinderh., Bd. 52, 1900 u. Bd. 53, 1901.
- Jolly, Sur les mouvements des myélocytes. Compt. rend. Soc. Biol., Bd. 53, 1901.
- Warthon Jones, Philosophical transactions 1846, Bd. 1, Fo. 82 (zitiert nach Schultze).
- Jordan, Die Extirpation der Milz, ihre Indikation und Resultate. Mitteil. aus den Grenzgebieten XI, 1903.
- Keuthe, Über die funktionelle Bedeutung der Leukocyten im zirkulierenden Blute bei verschiedener Ernährung. Deutsche mediz. Wochenschr. 1907.
- Kikodse, Die pathologische Anatomie des Blutes bei der croupösen Pneumonie. Inauguraldissertation. 1890 (russisch). Referat: Zentralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1891, Nr. 3.
- Kothe, Über die Leukocytose bei der Appendicitis. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 88, 1907.
- Laache, Die Anaemie. Christiania 1883.
- Labadie-Lagrave, Traité des maladies du sang. Paris 1893.
- v. Limbeck, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Jena 1896.
- Lengemann, Über die Entstehung der Leukocytose und von Zellverschleppungen aus dem Knochenmark. Deutsche mediz. Wochenschr. 1899.

- Lengemann, Knochenmarksveränderungen als Grundlage von Leukocytose usw. Zieglers Beitr. Bd. 29, 1901.
- Liermberger, Beitrag zur Behandlung der Ankylostomiasisanaemie und der Tropenanaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
- Litten, Die Krankheiten der Milz und die haemorrhagischen Diathesen. Nothnagels spez. Pathol. u. Therapie VIII, 1899.
- Lobenhoffer, Über extravaskuläre Erythropoese in der Leber unter pathologischen und normalen Verhältnissen. Zieglers Beitr., Bd. 43, 1908.
- Loewit, Beziehungen der einzelnen Leukocytenformen untereinander, Leukocytose, Leukaemie, Pseudoleukaemie. Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse, Bd. VII.
- Leredde et Perrin, Anatomie pathologique de la Dermatose de Dühring. Annal. de Dermat. et Syphiligraph., III<sup>m</sup>e Sér. VI, S. 281 u. 452.
- E. Leyden, Über eosinophile Zellen aus dem Sputum von Bronchialasthma. Deutsche mediz. Wochenschr. 1891, Nr. 38.
- Lichtheim, Leukaemie mit komplizierender tuberkulöser Infektion. Verein f. wissenschaftl. Heilkunde zu Königsberg, 22. Februar 1897.
- A. Loewy, Über Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. Berliner klin. Wochenschr. 1896, Nr. 4.
- u. P. F. Richter, Über den Einfluß von Fieber und Leukocytose auf den Verlauf von Infektionskrankheiten. Deutsche mediz. Wochenschr. 1895, Nr. 15.
- — Zur Biologie der Leukocyten. Virchows Archiv, Bd. 151, 1898.
- Mager u. Sternberg, Zur Kenntnis der akuten myeloiden (gemischtzelligen) Leukaemie. Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 49.
- Marchand, Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chirurgie, Bd. XVI, 1901.
- May u. Grünwald, Beiträge zur Blutfärbung. Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 79, 1904.
- S. Mayer, Über die Wirkung der Farbstoffe Violett B und Neutralrot. Sitzungsber. d. deutschen naturwissenschaftl.-mediz. Vereines f. Böhmen „Lotos“ 1896, Nr. 2.
- K. Meyer, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Inauguraldissertation. Rostock 1904.
- Meinertz, Beiträge zur vergleichenden Morphologie der farblosen Blutzellen. Virchows Archiv, Bd. 168, 1902.
- Erich Meyer u. A. Heineke, Über Blutbildung bei schweren Anaemien und Leukaemien. Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 88, 1907.
- Erich Meyer, Beiträge zur Leukocytenfrage. Münchener mediz. Wochenschr. 1903, S. 1489.
- Erich Meyer u. Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. 2. Aufl. Leipzig 1907.
- Michaelis u. Wolff, Die Lymphocyten. Deutsche mediz. Wochenschr. 1901, Nr. 38.
- — Über Granula in Lymphocyten. Virchows Archiv, Bd. 167, 1902.
- Morawitz, Über atypische schwere Anaemien. Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 88, 1907.
- Morawitz u. Rehn, Über einige Wechselbeziehungen der Gewebe in den blutbildenden Organen. Deutsches Archiv f. klin. Mediz., Bd. 92, 1907.
- Mosler, Die Pathologie und Therapie der Leukaemie. Berlin 1872.
- H. F. Müller, Zur Leukaemiefrage. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 48.
- Über die atypische Blutbildung bei der progressiven perniziösen Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1893, Bd. 51.
- Zur Lehre vom Asthma bronchiale. Zentralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog.-Anatomie 1893, Bd. 4.

- H. F. Müller u. Rieder, Über Vorkommen und klinische Bedeutung der eosinophilen Zelle im zirkulierenden Blute des Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 48.
- Über einen bisher nicht beachteten Formbestandteil des Blutes. Zentralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie 1896, S. 929.
- Die Morphologie des leukaemischen Blutes und ihre Beziehungen zur Lehre von der Leukaemie (zusammenfassendes Referat). Zentralbl. f. allgem. Pathologie u. patholog. Anatomie, Bd. 5, Nr. 13 u. 14.
- Naegeli, Die Leukocyten beim Typhus abdominalis. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 67, 1900.
- Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsche mediz. Wochenschr. 1900.
- Über die Funktion und Bedeutung des Knochenmarks. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1901.
- Die Prinzipien der morphologischen Blutuntersuchungen. Ebenda 1905.
- Beiträge zur Embryologie der blutbildenden Organe. Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin 1906.
- Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der morphologischen Haematologie. Leipzig, Veit & Co., 1908.
- E. Neumann, Über Blutregeneration und Bluthildung. Zeitschr. f. klin. Medizin 1881, Bd. 3.
- Farblose Blut- und Eiterzellen. Berliner klin. Wochenschr. 1878, Nr. 41.
- Ein neuer Fall von Leukaemie mit Erkrankung des Knochenmarks. Archiv d. Heilkunde 1872, Bd. 13.
- Haematologische Studien. Virchows Archiv, Bd. 143, 1896 u. Bd. 174, 1903.
- Neutra, Über den Einfluß akuter Infektionskrankheiten auf die Leukaemie. Zeitschr. f. Heilkunde 1903, Bd. 24.
- 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. Medizin, Bd. 20.
- Opie, The occurrence of cells with eosinophile granulation and their relation to nutrition. Americ. Journ. 1904, S. 217.
- An experimental study of the relation of cells with eosinophile granulation to infection with an animal parasite (*trichina spiralis*). Americ. Journ. 1904, S. 477.
- The relation of cells with eosinophile granulation to bacterial infection. Americ. Journal 1904, S. 988.
- Pappenheim, Die Bildung der roten Blutscheiben. Inauguraldissertation. Berlin 1895. (Reichhaltige Literaturangaben.)
- Zur Verständigung. Virchows Archiv, Bd. 164, 1901.
- Neuere Streitfragen aus dem Gebiet der Haematologie. Zeitschr. f. klin. Medizin 1902, Bd. 47.
- Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander. Virchows Archiv, Bd. 159 u. 160, 1900.
- Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena 1905.
- *Folia haematologica*, Internationales Zentralorgan für Blut- und Serumforschung, Bd. 1—5, 1904—1908. Ausgezeichnete Übersicht und Referate der ganzen neueren Literatur.
- Die Stellung der akuten großzellig-lymphocytären Leukaemie im nosologischen System der Leukaemien. Fol. haem., Bd. 4, 1907.

- Pappenheim, Über akute myeloide und lymphadenoide makrolymphocytäre Leukaemie. *Fol. haem.* 1908, Bd. V.
- Proescher, Über experimentelle Erzeugung von Lymphocytensexudaten. *Virchows Archiv*, Bd. 179, 1905.
- Prowazek, Vitalfärbungen mit Neutralrot an Protozoen. *Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie* 1897.
- Przesmycki, Über die intravitale Färbung des Kernes und des Protoplasmas. *Biolog. Zentralbl.*, Bd. 17, Nr. 9 u. 10. (Ausführliche Literatur über Körnchenfärbung.)
- Reckzeh, Das Verhalten des Blutes bei Masern und Scharlach im Kindesalter. *Zeitschrift f. klin. Medizin* 1902, Bd. 45.
- Das Verhalten der weißen Blutkörperchen, besonders der eosinophilen Zellen, bei einigen Erkrankungen der Haut und bei Infektionskrankheiten. *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, Bd. 77, 1903.
- Rieder, Atlas der klinischen Mikroskopie des Blutes. Leipzig 1893.
- Beiträge zur Kenntnis der Leukocytose. (Literatur!) Leipzig 1892.
- Reinbach, Über das Verhalten der Leukocyten bei malignen Tumoren. *Langenbecks Archiv* 1893, Bd. 46.
- Reinert, Die Zählung der roten Blutkörperchen. Leipzig 1891.
- Roger et Josné, La moëlle osseuse à l'état normal et dans les infections. *Suite des Monographies* 21, 1899.
- v. Roietzky, Contributions à l'étude de la fonction hématopoiétique de moëlle osseuse. *Arch. de scienc. biol. Petersburg* 1877, T. V.
- Rosin u. Bibergeil, Das Verhalten der Leukocyten bei der vitalen Blutfärbung. *Virchows Archiv*, Bd. 178, 1904.
- — Ergebnisse vitaler Blutfärbungen. *Deutsche mediz. Wochenschr.* 1902.
- Sadler, Klinische Untersuchungen über die Zahl der corpusculären Elemente und den Haemoglobingehalt des Blutes. *Fortschritte d. Medizin* 1892.
- Schleip, Die Homberger Trichinosisepidemie und die für Trichinosis pathognomonische Eosinophilie. *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, Bd. 80, 1904.
- Atlas der Blutkrankheiten. Urban u. Schwarzenberg, 1907.
- Schindler, Untersuchungen über das Auftreten der Myelocyten im Blute. *Zeitschr. f. klin. Medizin*, Bd. 54, 1904.
- Schridde, Die Körnelungen der Lymphocyten des Blutes. *Münchener mediz. Wochenschrift* 1905.
- Die Wanderungsfähigkeit der Lymphocyten. *Münchener mediz. Wochenschr.* 1905.
- Die Darstellung der Leukocytenkörnelungen im Gewebe. *Zieglers Zentralbl.* 1905.
- Studien über die farblosen Zellen des menschlichen Blutes. *Münchener mediz. Wochenschr.* 1906.
- Beiträge zur Lehre von den Zellkörnelungen. *Anatom. Hefte*, Bd. 28, 1905.
- Über Myeloblasten und Lymphoblasten. *Berliner klin. Wochenschr.* 1906 u. *Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin* 1906 u. *Zieglers Beitr.*, Bd. 41, 1907.
- Über die Herkunft und Entstehung der menschlichen Blutzellen. *Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung* 1907.
- Die Entstehung der ersten embryonalen Blutzellen des Menschen. *Verhandl. d. deutsch. Pathol. Gesellsch.* 1907.
- Max Schultze, Ein heizbarer Objektisch und seine Verwendung bei Untersuchung des Blutes. *Archiv f. mikroskop. Anatomie* 1865, Bd. 1.
- O. Schultze, Die vitale Methylenblaureaktion der Zellgranula. *Anatom. Anzeiger* 1887.
- Schur u. Löwy, Über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und seine Beziehungen zur Blutbildung. *Zeitschr. f. klin. Medizin* 1900, Bd. 40.

- Schumacher, Über Phagocytose und die Abfuhrwege der Leukocyten in den Lymphdrüsen. Archiv f. mikroskop. Anat., Bd. 54, 1899.
- Eugen Schultz, Über umkehrbare Entwicklungsprozesse. Vorträge u. Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen, Heft IV. Leipzig 1908.
- Spilling, s. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen.
- Stachelin, Blutuntersuchungen bei einem Falle von Milzexstirpation. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 76, 1903.
- Sternberg, Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen und haemopoetischen Apparates. Normale und pathologische Morphologie des Blutes. Wiesbaden 1905.
- Stiénon, Recherches sur la leucocytose dans la Pneumonie aigue. Bruxelles 1895.  
— De la leucocytose dans les maladies infectieuses. Bruxelles 1896.
- Sonnenburg, Leukocytenzählungen. Deutsche mediz. Wochenschr. 1906, S. 1604.  
— Weitere Beobachtungen über die Verwertbarkeit der Leukocytenzählungen bei der akuten Appendicitis. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 81, 1906.
- Stäubli, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Trichinosis und über die Eosinophilie im allgemeinen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 85, 1905.
- Studer, Über das Verhalten der weißen Blutzellen unter der Einwirkung von Typhus und Colitoxinen. Inauguraldissertation. Zürich 1903.
- Teichmann, Mikroskopische Beiträge zur Lehre von der Fettresorption. Inauguraldissertation. Breslau 1891.
- Troje, 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: Zentralbl. f. d. mediz. Wissensch. 1894, Nr. 39 u. Annales Institut Pasteur 1892.
- Türk, Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten. Wien u. Leipzig 1898.  
— Vorlesungen über klinische Haematologie. Wien 1904.  
— Über die Beziehungen zwischen myeloidem und lymphoidem Gewebe im Verlauf von Leukaemien. Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin 1906.
- Unger, Das Colostrum. Virchows Archiv, Bd. 151, 1898.
- Unna, Plasmazellen. Biolog. Abteil. d. ärztl. Vereins Hamburg. Referat: Münchner mediz. Wochenschr. 1902, S. 817.
- Uskoffs und seiner Schüler Arbeiten s. besonders Archiv des sciences biolog. St. Petersburg.
- Uthemann, Zur Lehre von der Leukaemie. Inauguraldissertation. Berlin 1888.
- Virchow, Weißes Blut (Leukaemie). Virchows Archiv, Bd. 1.  
— Cellularpathologie. 4. Aufl. Berlin 1871.
- Waldstein, Beobachtungen an Leukocyten usw. Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 17.
- Warburg, Fall von Leukaemie. Referat: Münchner med. Wochenschr. 1906, S. 1493.
- Wassermann, Pneumokokkenschutzstoffe. Deutsche med. Wochenschr. 1899.
- Weidenreich, Studien über das Blut usw. Archiv f. mikroskop. Anat., Bd. 65, 1904.  
— Über die Entstehung der weißen Blutkörperchen im postfoetalen Leben. Anat. Anzeiger, XXVII. Erg. 1905.
- Weiß. Haematologische Untersuchungen. Wien 1896.
- Williamson, Über das Verhalten der Leukocytose bei der Pneumokokkenerkrankung der Kaninchen und des Menschen. Zieglers Beiträge, Bd. 29, 1901.
- A. Wolff, Die eosinophilen Zellen, ihr Vorkommen und ihre Bedeutung. Zieglers Beitr. 1900, Bd. 28.

- A. Wolff, Über die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und bei der Leukaemie. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 45, 1902.  
 — Über die aktive Beweglichkeit der Lymphocyten. Berliner klin. Wochenschr. 1901.  
 — Über Leukocytengranulationen. Zeitschr. f. klin. Medizin 1904, Bd. 52.
- Wolff u. Torday, Über die experimentelle Erzeugung von Lymphocytenexsudaten. Berliner klin. Wochenschr. 1904.
- J. Zappert, Über das Vorkommen der eosinophilen Zellen im anaemischen Blute. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 23. (Literatur!)  
 — Neuerliche Beobachtungen über das Vorkommen des Ankylostomum duodenale bei den Bergleuten. Wiener klin. Wochenschr. 1892, Nr. 24.
- G. Zesas, Beitrag zur Kenntnis der Blutveränderung bei entmilzten Menschen und Tieren. Langenbecks Archiv 1883, Bd. 28.
- K. Ziegler, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Histogenese der myeloischen Leukaemie. Jena, Fischer, 1906.
- K. Ziegler u. Schecht, Untersuchungen über die leukocytotischen Blutveränderungen bei Infektionskrankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Medizin, Bd. 92, 1908.
- Ziegler u. Jochmann, Zur Kenntnis der akuten myeloiden Leukaemie. Deutsche mediz. Wochenschr. 1907.
- Zollikofer, Die Jodreaktion des Blutes. Inauguraldissertation. Bern 1899.

### 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  $\mu$ . Besonders charakteristisch 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 exakte Bestimmungen und Zählungen. Insbesondere wird dadurch 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 Übelstande schon dadurch zu begegnen versucht, daß sie eine besondere Verdünnungsflüssigkeit (14%ige Magnesiumsulfatlösung) 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 eine 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:

Dahliaglyzerin,  
2%ige Kochsalzlösung . . . . . aa

Sahli setzt der Bizzozeroschen Magnesiumsulfatlösung so viel Methylviolett zu, daß die Flüssigkeit in einem Meßzylinder von  $10\text{ cm}^3$  noch gut durchsichtig erscheint, bringt einen Tropfen dieser Lösung auf die Haut und sticht durch den Tropfen hindurch, so daß das austretende Blut sich sofort mit der Lösung mischt; aus dieser Mischung wird das relative Verhältnis der Plättchen zu den Blutzellen bestimmt. — Helber benutzt zur Verdünnung frischbereitete 10%ige Natriummetaphosphatlösung.

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 Jod-eosinmethode (siehe S. 39) behandelten Präparaten, entsprechend ihrem hohen Alkaligehalt, durch ihre intensive Rotfärbung hervorgehoben werden und so leicht bestimmbar sind.

Bürker empfiehlt eine Art Anreicherungsverfahren zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials. Er läßt den Tropfen Blutes auf eine glatte Fläche Paraffin fallen und bringt das Stück Paraffin in die feuchte Kammer. Hier setzen sich die schwereren Erythrocyten und Leukocyten ab, während die Blutplättchen nach 20–30 Minuten sich fast völlig an der Kuppe des Tröpfchens finden. Von hier sind sie mit einem Deckglas leicht abzuheben und zur direkten Untersuchung zu bringen.

Levaditi, Rosin und Bibergeil, Puchberger und später zahlreiche andere gingen so vor, daß sie einen Tropfen einer schwachen alkoholischen Lösung eines Farbstoffes (z. B. Brillantkresylblau) am Deckglas antrocknen ließen und mit diesem den zu untersuchenden Blutstropfen auffingen. In neuerer Zeit sind besonders die Romanowsky-Giemsa-Färbungen auch mit Erfolg für das Studium der Blutplättchen verwendet worden.

Die Zählungen, sowohl die relativen als die absoluten, haben aber noch keinerlei zuverlässige Resultate geliefert; so werden als Normalwerte beispielsweise angegeben 200.000 bis 300.000 (Ebner), 635.000 (Brodie & Russell), 730.000 bis 962.000 (Kemp). Man sieht daraus, wie wenig Wert zur Zeit noch zahlenmäßige Bestimmungen in Krankheitsfällen und Schlußfolgerungen daraus haben können.

Eine besondere Methode, die Plättchen überlebend zu studieren, hat Deetjen angegeben. „Es werden 5 g Agaragar in 500 g Aqua destillata durch etwa halbstündiges Kochen gelöst und die heiße Flüssigkeit dann durch ein Faltenfilter filtriert, durch welches sie auch ohne Anwendung eines Dampftrichters leicht durchfließt. Zu je  $100\text{ cm}^3$  des

Filtrates setzt man 0.6 g NaCl., 6—8 cm<sup>3</sup> einer 10%igen Lösung von NaPO<sub>3</sub> und 5 cm<sup>3</sup> einer 10%igen Lösung K<sub>2</sub>HPO<sub>3</sub>. Zur Untersuchung des Blutes wird ein wenig von der Agarlösung auf einen Objektträger ausgegossen und erstarren gelassen. Darauf schneidet man aus der erkalteten Masse einen etwa 2 mm breiten Streifen aus, auf den man das aus der Fingerspitze entnommene Bluttröpfchen bringt, welches man mit einem Glase bedeckt.“

Mit Hilfe dieser Methode gelingt es häufig, amöboide Beweglichkeit der Plättchen festzustellen und sie auch sonst genauer zu studieren.

Was die Entstehung und Bedeutung der Blutplättchen anbetrifft, so nehmen die meisten Autoren, von denen vor allen Hayem, Bizzozero, Laker, Arnold zu nennen sind, mit Recht an, daß sie im lebenden Blute präformiert sind. Die entgegenstehende, besonders von Löwit vertretene Anschauung, daß diese Gebilde erst in dem aus den Gefäßen ausgetretenen Blute entstehen, können wir auch auf Grund eigener, ausgedehnter Erfahrungen als nicht zutreffend bezeichnen.

In neuerer Zeit sind einige Autoren (Deetjen, Argutinsky u. a.) dafür eingetreten, die Blutplättchen als selbständige vollwertige Zellen anzuerkennen. Sie stützen sich hierbei namentlich auf die allgemein anerkannte Struktur der meisten Plättchen, die zuweilen schon im ungefärbten Präparat eine stärker lichtbrechende Innensubstanz und schwächer lichtbrechende Außensubstanz erkennen lassen, eine Trennung, welche durch das färberische Verhalten bestätigt wird; mit starken basischen Farbstoffen, beziehungsweise intensiver Färbung mit Kernfarbstoffen (Pappenheim), färbt sich die Innensubstanz.

Morawitz folgert aus der Bedeutung der Plättchen für die Gerinnung (siehe unten) und ihrem Gehalt an Thrombogen, durch das sie ja vor allen anderen Blutelementen ausgezeichnet sind, daß sie selbständige Zellen sein müssen.

Diese Tatsachen können aber nicht genügen, die Plättchen als wirkliche Zellen anzusprechen. Der wichtigste Einwand gegen diese auch von anderen, namentlich älteren Autoren verfochtene Auffassung ist aber die Beobachtung Schwalbes, daß im doppelt unterbundenen Gefäß die Blutplättchen besonders zahlreich gefunden werden.

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 Tatsache mehr für die letztere Annahme zu sprechen scheint. Besonders dürfte der Glycogengehalt der Plättchen (siehe S. 38) sie als Abkömmlinge der Blutzellen kennzeichnen!

Von einigen Autoren (Fr. Müller, Arnold, Grawitz) wird die Entstehung der Plättchen aus den Leukocyten angenommen. Wohl der schlagendste Einwand, der dagegen erhoben werden kann, ist der von Helber geführte Nachweis, daß man beim Säugetierembryo Plättchen zu einer Zeit auftreten sieht, wo Leukocyten noch fehlen; man müßte denn annehmen, daß sie im postembryonalen Leben eine andere oder mehrfache Herkunft haben können.

Die meisten Anhänger hat wohl heute die Lehre von der Entstehung der Blutplättchen aus den roten Blutkörperchen. Aber auch diese vertreten drei von einander ganz verschiedene Auffassungen.

Durch Erythrorrhaxis und Erythrochisis entstehen nach Arnold, Schwalbe und deren Schülern sowohl farbstoffhaltige als farbstofffreie Plättchen. Dieser Annahme gegenüber ist namentlich insofern größte Vorsicht am Platze, da hier eine Trennung der Schistocyten von den Plättchen kaum möglich ist, da ferner auf diese Weise der komplizierte Bau der Plättchen schwer zu erklären ist.

Dasselbe gilt gegenüber der Hypothese Weidenreichs, der in den Blutplättchen abgeschnürte Oberflächenteilchen der Erythrocyten sieht.

Am besten gestützt und zur Zeit von der Mehrzahl der Haematologen anerkannt ist die sogenannte „Nucleoidtheorie“. Diese führt die Entstehung der Blutplättchen auf diejenigen Reste der Kernsubstanz, die nach der endoglobulären Karyolyse im Erythrocyten zurückbleibt. Die Theorie des Nucleoids als solche hat durch ihren Begründer Pappenheim noch in neuester Zeit nach Untersuchungen im Dunkelfeld eine sehr gute Stütze erfahren. Die Blutplättchen sind nun in Konsequenz dieser Theorie nichts anderes als die ausgestoßenen Nucleoide. Hierfür sprechen in der Tat einige sehr gewichtige Tatsachen. Einmal die Chromatinfärbung der Plättchen; vor allem aber die direkte morphologische Beobachtung. So begegnet man sehr häufig Bildern, die den Anschein erwecken, als ob die fertigen Blutplättchen aus dem Leibe der roten Blutkörperchen hervorträten (Köppe, Engel, Maximow, Hirschfeld). Diese Bilder sind vielfach so durchaus eindeutig, daß sie keineswegs durch Naegelis Einwand in ihrer Bedeutung entkräftet werden können, es handelte sich bei ihnen nur um Auflagerungen der Plättchen auf die Mitte oder an den Rand von Erythrocyten.

Am allerwenigsten Wahrscheinlichkeit hat aber die Annahme mehrerer Forscher (Schwalbe, Grawitz) für sich, daß die Blutplättchen verschiedener Abkunft sein können. Stellt man sich auf diesen Standpunkt, dann gibt man den preis, in den Blutplättchen ein einheitliches Element des Blutes zu sehen.

In allerjüngster Zeit hat J. H. Wright die Bildung der Blutplättchen in Knochenmark und Milz beobachtet, wo sie durch Abschnürung vom Plasma der Megakaryocyten entstünden.

Auch unsere Kenntnisse von der physiologischen Funktion der Blutplättchen bedürfen noch sehr der Vervollständigung. Die ursprüngliche Ansicht Hayems, welcher in den Blutplättchen die Vorstufen der roten Blutscheiben sieht und sie deshalb als „Haematoblasten“ bezeichnet, ist nach dem Urteil der meisten Haematologen unhaltbar. Dagegen erkennen fast alle neueren Arbeiten (vgl. Löwits und Schwalbes Zusammenfassungen) enge Beziehungen der Blutplättchen zur Gerinnung an, die zuerst von Bizzozero betont worden ist. Ob die Substanz der Plättchen direkt das Material für die Fibrinbildung hergibt, 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. Dem steht die wichtige Beobachtung von Denys gegenüber, welcher in zwei Fällen von Purpura, bei der bekanntlich die Gerinnung 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.

Von einigen Autoren (Cesaris-Demel, Hayem, Levaditi, Rowley) ist bei verschiedenen Anaemien, von Pappenheim bei Polyglobulie, Volumenzunahme der Plättchen bis zur Größe der normalen roten Blutkörperchen beschrieben.

Le Sourd und Pagnier haben auf einen anderen Weg aufmerksam gemacht, über die Natur der Blutplättchen Aufschluß zu erhalten. Sie gewannen durch Injektion von Kaninchenblutplättchen ein Serum von Meerschweinchen, das spezifische Wirkungen auf die Plättchen des Kaninchens auszuüben imstande war. Es zerstörte die Plättchen *in vitro* und bewirkte ihr völliges Verschwinden im lebenden Tier, ohne die Erythrocyten oder Leukocyten zu beeinflussen. Der Schluß, den die Autoren daraus ziehen, daß die Plättchen nicht die Abkömmlinge der roten und

weißen Blutkörperchen sein können, erscheint nicht berechtigt; man kann ja sehr wohl annehmen, daß die Plättchen als Zerfallsprodukte eine geringere, beziehungsweise andere Widerstandsfähigkeit haben als ihre Mutterzellen.

Gruber und Futaki haben eine gegenüber Milzbrand bakterizide Substanz aus den Plättchen extrahiert. Tschistowitsch ist auf Grund seiner Blutplättchenzählungen geneigt, dies schon zu verallgemeinern und den Plättchen überhaupt die Rolle als Träger von Schutzsubstanzen zuzuerkennen.

Ottolenghi bezeichnet die Blutplättchen als Alexinerreger, indem er ihnen die Fähigkeit zuschreibt, Esel- oder Kaninchenserum zu reaktivieren, das, ursprünglich bakterizid für Milzbrandbazillen, durch Hitze inaktiv gemacht worden ist.

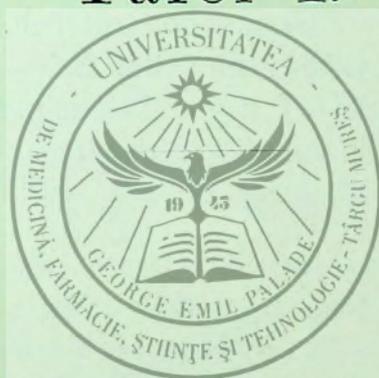
Einen vierten Formbestandteil des Blutes hat H. F. Müller beschrieben und als „**Haemokonien**“ oder „**Blutstäubchen**“ bezeichnet. Dieselben finden sich im Plasma des Blutes als sehr kleine, granula- oder kokkenähnliche, farblose, stark lichtbrechende Körperchen von sehr lebhafter Molekularbewegung, 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 Blute, jedoch in wechselnder Zahl; sehr stark vermehrt unter anderem in einem Falle von Morbus Addisonii; vermindert im Hungerzustande und bei Kachexien.

### L i t e r a t u r .

- Argutinsky, zitiert nach Naegeli. Anat. Anzeiger 1901, Bd. 19, Nr. 21.  
 Arnold, Zur Morphologie und Biologie der roten Blutkörperchen. Virchows Archiv 145, 1896.  
 — Über die Herkunft der Blutplättchen. Zentralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1897, Bd. 8.  
 Bizzozero, Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. Virchows Archiv 1882, Bd. 90.  
 Brodie and Russell, The enumeration of blood-platelets. Journ. of physiology 1897, Nr. 4 u. 5.  
 Bürker, Münchner mediz. Wochenschr. 1904, Nr. 27.  
 Cesaris-Demel, Beobachtungen über das Blut. Lo Sperimentali 1905, Bd. 59. (Zitiert nach Fol. haem. 1906).  
 Deetgen, Untersuchung über die Blutplättchen. Virchows Archiv 164, 1901.  
 Denys, Un nouveau cas de Purpura avec diminution considérable des plaquettes. Revue „La Cellule“, t. V, 1<sup>er</sup> fasc.

- C. S. Engel, Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes. III. Aufl. Berlin 1908.
- Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. III. Aufl. Leipzig 1906.
- Gruber u. Futaki, Über die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. Münchner mediz. Wochenschr. 1907, Nr. 6.
- Hayem, Du sang. Paris 1889.
- Helber, Über die Entstehung der Blutplättchen usw. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin 82, 1905.
- Hirschfeld, Demonstration mikroskopischer Blutpräparate und Blutplättchen. Ver. f. innere Medizin, 4. Februar 1901.
- Kemp, Catham and Harris, The blood-plates; their enumeration in Physiology and Pathology. Journ. of the Amer. Med. Ass. 1906; 7. April. (Zitiert nach Fol. haem.)
- Laker, Die Blutscheiben sind konstante Formelemente des normal zirkulierenden Säugetierblutes. Virchows Archiv 1889, Bd. 116.
- Levaditi, zitiert nach Schwalbe.
- Maximow, Über die Struktur und Entkernung der roten Blutkörperchen der Säugtiere und die Herkunft der Blutplättchen. Archiv f. Anat. und Entwicklungsgesch. 1899.
- R. Muir, Contribution to the physiology and pathology of the blood. Journ. of Anat. and Physiol. 1891, Bd. 25, S. 475.
- H. F. Müller, Über einen bisher nicht beachteten Formbestandteil des Blutes. Zentralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anat. 1896, S. 929.
- Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1907.
- Ottolenghi, Die Blutplättchen als Alexinerreger. Münchner mediz. Wochenschr. 1907, Nr. 17.
- Pappenheim, Dunkelfeldbeleuchtung. Fol. haem. VI, 1903, S. 190.  
— Demonstration von Blutplättchen. Münchner mediz. Wochenschr. 1901, Nr. 24, S. 989.
- Rosin u. Bibergeil, Über vitale Blutfärbung usw. Zeitschr. f. klin. Medizin 1902, Bd. 54. (Literatur!)
- Rowley, Note on the morphology of blood-plates. Journ. of Amer. Med. Ass. 1906 10. März. (Fol. haem.).
- Sahli, Klinische Untersuchungsmethoden. IV. Aufl. Leipzig 1905.
- Schimmelbusch, Die Blutplättchen und die Blutgerinnung. Virchows Archiv 1885, Bd. 101.
- Schwalbe, Thrombose, Gerinnung, Blutplättchen. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse 1907.
- Le Sourd et Pagniez, Recherches expérimentales sur le rôle des hématoblastes dans la coagulation. Compt. rend. Soc. de Biolog. 1907; 62, S. 934.
- Tschistowitsch, Über die Blutplättchen bei akuten Infektionskrankheiten. Fol. haem. 1907, Nr. 3.
- J. H. Wright, Die Entstehung der Blutplättchen. Virchows Archiv 186, 1906.

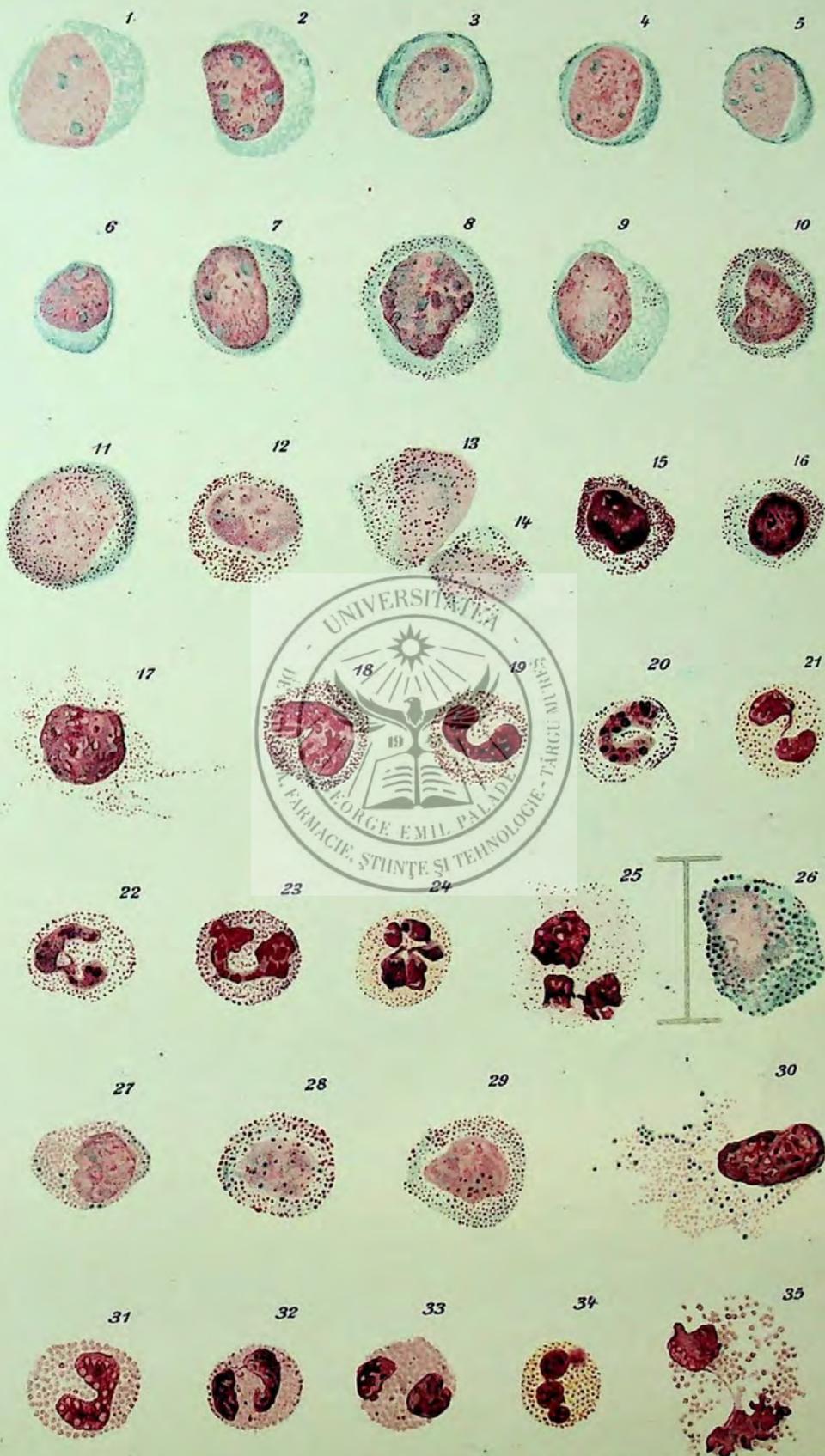
# Tafel I.



# Erklärung zu Tafel I.

Vergrößerung 1:700.

- 1—6: **Myeloblasten** bei Giemsa-Färbung.  
Zellen 1—3 von einer chronischen myeloischen,  
Zellen 4—6 von einer akuten myeloischen Leukaemie.  
Der Kern entspricht ganz einem Myelocytenkern, zeigt einen feinen Chromatinaufbau und deutlich 3—4 blaue Nucleolen. Das Protoplasma hat basophiles Reticulum bis an den Kern und entbehrt der Granula.
- 7—9: **Entwicklung der Myeloblasten zu neutrophilen Myelocyten** (Giemsa).  
Zelle 7 (chron. myel. Leuk.) noch stark basophiles Reticulum, Granula spärlich. Nucleolen noch deutlich.  
Zelle 8 (chron. myel. Leuk.). Ähnlich, Nucleolen noch deutlich, aber Granulation reichlicher.  
Zelle 9 (anderer Fall von chron. myel. Leuk.). Nucleolen nicht sichtbar, Granulation spärlich.
- 10—17: **Neutrophile Myelocyten** (Giemsa),  
Zellen 10—14 und 17 von 3 Fällen myeloischer Leukaemie.  
Zellen 15—16 von kroupöser Pneumonie.  
Die Granula sind sehr zahlreich. Die Basophilie des Protoplasmas hat abgenommen.  
Zelle 17, leicht zerquetscht (Demonstr. der isolierten Granula).
- Zelle 18: **Metamyelocyt** (von Leukaemie), (Giemsa).  
Myelocytenkern in Umbildung zur Polymorphie.
- 19—25: **Polymorphkernige neutrophile Leukocyten** (Giemsa).  
Normales Blut und Leucocytose.  
Zelle 25 zerquetscht (isolierte Granula!).
- 26—30: **Eosinophile Myelocyten** (Giemsa) von zwei Fällen chronischer myeloischer Leukaemie.  
Zelle 26: Fast alle Granula blau (basophile Vorstufe), nur am Rande rote Körner.  
Zellen 27—28 u. 30 (zerquetscht): mit überwiegender roter und spärlicher blauer Granulation.  
Zelle 29: Alle Granula rot (oxyphil, reif), aber das Protoplasma deutlich blau reticuliert.
- 31—35: **Eosinophile Leukocyten** (Giemsa).  
Zelle 31: Metamyelocyt von einer myeloischen Leukaemie. Kern erst in Lappung.  
Zelle 35: zerquetscht (isolierte Granula!).



L. Schröter, pinx.

Meisenbach, Fiffarth & Co. Berlin-Schöneberg

Verlag v. Alfred Hölder, k. u. k. Hof- u. Univ.-Buchhändler, Wien.

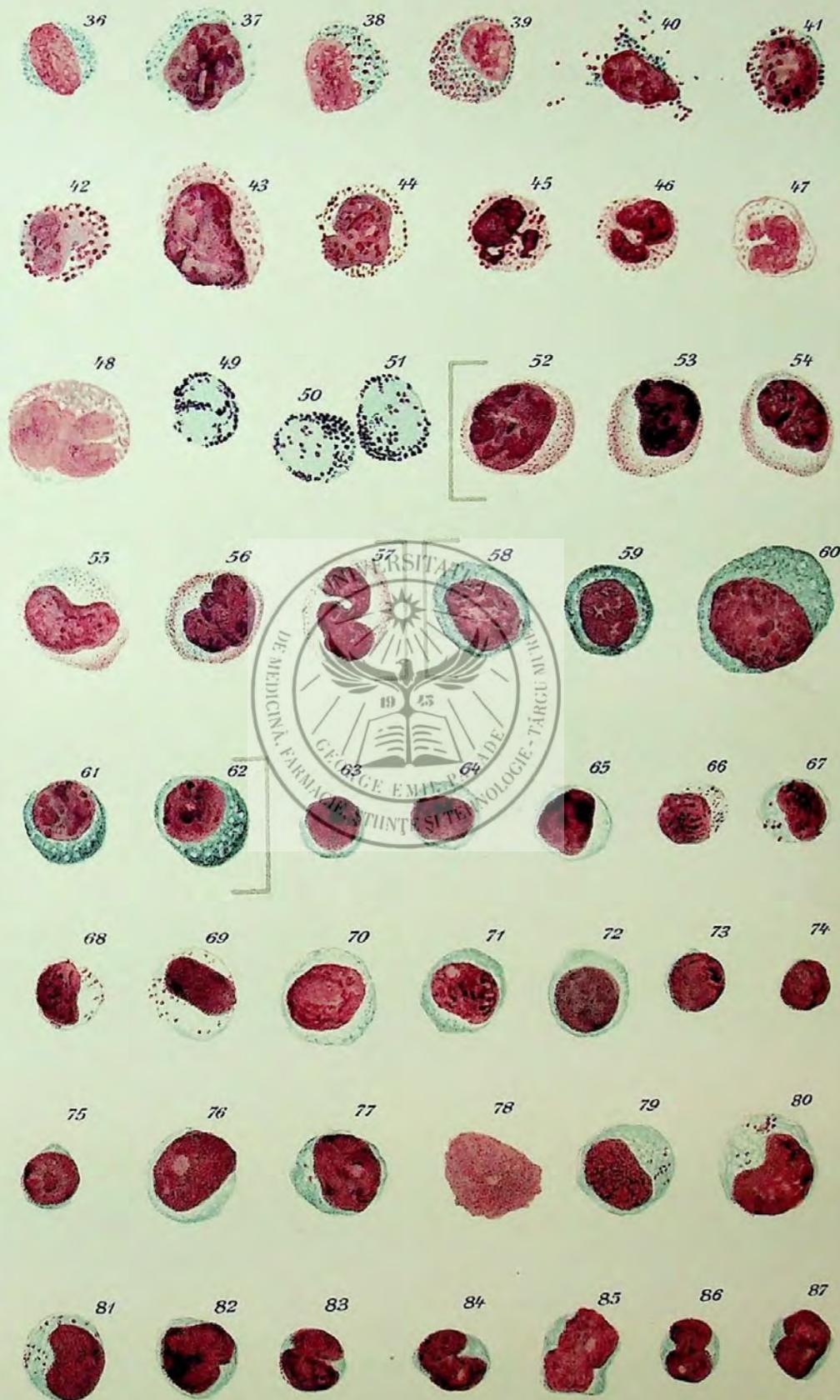
## Tafel II.



# Erklärung zu Tafel II.

Vergrößerung 1 : 700.

- 36—43: **Mastmyelocyten** (Giemsa) von einer chron. myel. Leukaemie mit sehr zahlreichen Mastzellen.  
Zelle 36: Im Protoplasma differenziert sich die blaue Vorstufe der reifen Granulation.  
Zelle 37: Zahlreiche blaue Granula.  
Zellen 38—40: Mischung von unreifer blauer und reifer malvenfarbener Granulation.  
Zellen 41—42: Malvenfarbene Granulation, stark wasserbeständig.  
Zelle 43: Reife malvenfarbene Granulation, nicht mehr stark wasserbeständig.
- Zelle 44: **Mastmyelocyt** (Giemsa) von myeloischer Leukaemie.
- 45—48: **Mastleukocyten** (Giemsa).  
Die Granulation ist leicht wasserlöslich.  
Zellen 45—46 normales Blut.  
Zellen 47—48 chron. myel. Leukaemie.
- 49—51: **Mastleukocyten** (May-Grünwald-Färbung) von myeloischer Leukaemie.
- 52—57: **Große Mononucleäre und Übergangsformen** (Giemsa).  
Normales Blut und Leukocytosen. Die Granulation ist sehr fein und sehr reichlich, das Protoplasma schieferfarben. — Die Reihe zeigt die allmählich stärkere Umbildung des Kernes. — Zu beachten die viel intensivere Kernfärbung als an den Myelocyten und die viel feinere Granulation.
- 58—62: **Reizungsformen = pathol. Myeloblasten** (Giemsa).  
Vacuolen im tiefblauen Protoplasma.  
58—59 von einer perniziösen Anaemie.  
60—62 von einer Encephalitis (6jähriges Kind).
- 63—87: **Lymphocyten** (Giemsa).  
63—69 Normales Blut, 63—65 ohne, 66—69 mit Azurgranulation. Zelle 69 etwas gequetscht.  
70—72 etwas größere Lymphocyten (4jähriges Kind).  
73—87 Lymphocyten einer lymphatischen Leukaemie.  
73—75 fast nacktkernig.  
76—81 große Formen, 78 zerquetscht, 79—81 mit Azurgranula.  
82—87 Kernumbildungen zu Riederformen.

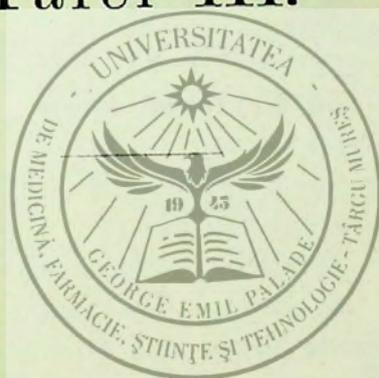


L. Schröter, pinx.

Meisenbach, Färbearth & Co. Berlin-Schöneberg.

Verlag v. Alfred Hölder, ku k Hof- u. Univ.-Buchhändler, Wien.

# Tafel III.



# Erklärung zu Tafel III.

Vergrößerung 1 : 700.

88—97: **Erythroblasten** (Giemsa).

Fall von Knochenmarkskarzinom.

\*88—90 **Megaloblasten**, Protoplasma polychromatisch.

\*91—93 Mittelformen zw. Megaloblasten und Normoblasten,  
zwei fast orthochromatisch.

94—95 Polychromatischer und orthochromatischer Normo-  
blast.

96—97 Kernzerfall in polychromatischer und basophil ge-  
tupfelter Zelle.

\*98—105: **Erythrocyten** (Giemsa).

Megalocyten und Normocyten in allen Abtönungen von starker  
Polychromasie bis zur Orthochromasie. — Fall von Knochenmarkskarzinom.

106—118: **Mitosen von Erythroblasten** (Giemsa).

Alle Zellen haben eigenartige basophile Granulation des Protoplasmas.

106—115 Alle Stadien der Mitose bei einem Fall von Anaemia  
pseudoleuk. infant.

116—118 Atypische, pathologische Mitosen von einer akuten  
myeloischen Leukaemie.

118 Dreifache Mitose und Dreiteilung der Zelle.

119—122: **Kernreste und Kerntrümmer** (Giemsa) bei Anaemia  
pseudoleuk. infant.

119—121 Auflösung der Kernreste.

123—142: **Ringkörper** (Giemsa), oft mit roter oder blauer oder roter  
und blauer Granulation. Ringe z. T. frei im Plasma.

123—134 Perniziöse Anaemie.

135—142 Akute myeloische Leukaemie.

\* Durch ein bedauerliches Versehen, dessen nachträgliche Kor-  
rektur nicht mehr möglich war, ist bei der Lithographie der Serie  
88—93 sowie von 102 und 103 eine wesentliche und irreführende  
Verkleinerung der Zellen herbeigeführt worden. Die Durchmesser  
dieser Zellen sind um  $\frac{1}{3}$  vergrößert zu denken.

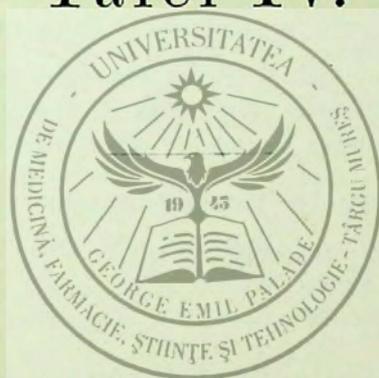


L. Schröter, pinx.

Meisenbach, Füllorff & Co Berlin-Schöneberg

Verlag v. Alfred Hölder, k. u. k. Hof- u. Univ.-Buchhändler, Wien.

# Tafel IV.



## Erklärung zu Tafel IV.

Vergrößerung 1 : 700.

---

143—156: **Rote und blaue Punktierung in Erythrocyten** (Giemsa).

143—153 Perniziöse Anaemie.

154—156 Akute myeloische Leukaemie.

Oft findet sich Mischung von roter und blauer Punktierung, oft nur rote allein. Zwei Zellen zeigen diffuse Rotfärbung des Protoplasmas. Die Größe der roten Körner ist oft verschieden.

157: **Rote Punktierung in Erythrocyten** (Giemsa).

Fall von perniziöser Anaemie. Die Zellen zeigen scharf hervortretende rote Körner einzeln oder in der Mehrzahl. In der Mitte ein polychromatischer Megalocyt mit zahlreichen roten Körnern.

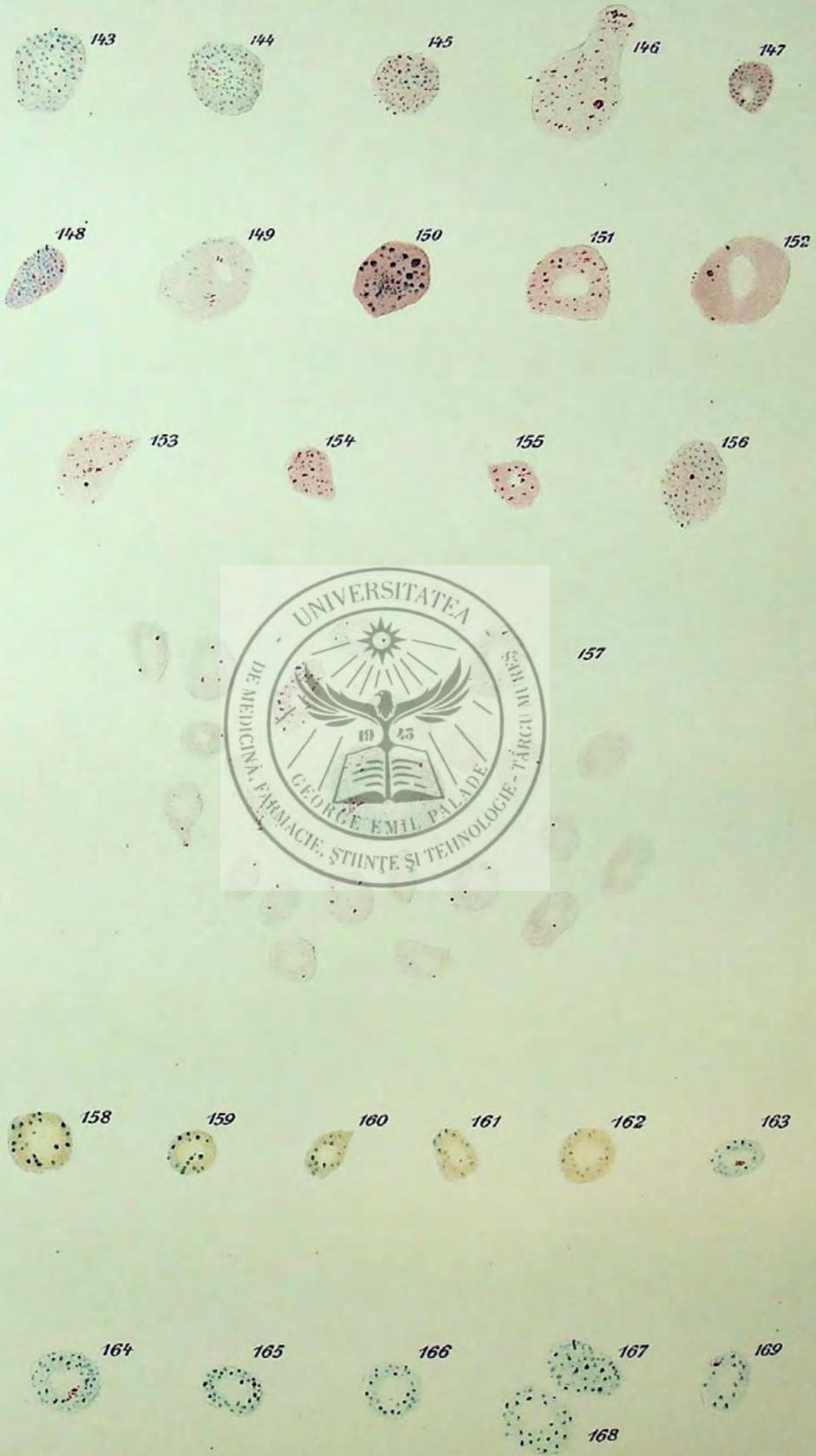
158—169: **Blaue basophile Punktierung** (Giemsa).

Bleivergiftung. Alle hier abgebildeten Zellen orthochromatisch.

163—169 Schwere Chlorose, Stadium der Besserung.

Zahlreiche polychromatische Zellen mit blauer basophiler Punktierung. Daneben ein rotes Korn.

---

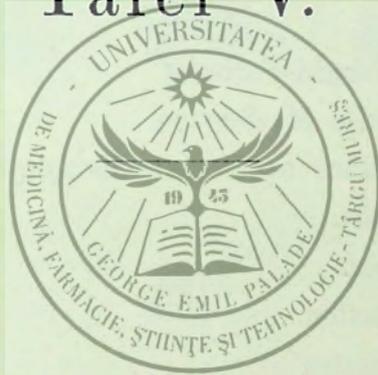


L. Schröter, pinx.

Meisenbach, Riffarth & Co. Berlin-Schöneberg

Verlag v. Alfred Hölder, k. u. k. Hof- u. Univ.-Buchhändler, Wien.

# Tafel V.



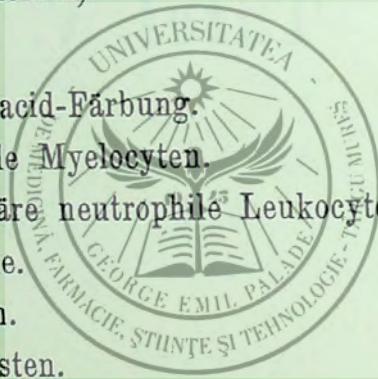
# Erklärung zu Tafel V.

Vergrößerung 1 : 700.

## 170: Blutplättchen (Giemsa).

Chlorose.

- a—g Zellen in Triacid-Färbung.
- a) Neutrophile Myelocyten.
  - b) Polynucleäre neutrophile Leukocyten.
  - c) Eosinophile.
  - d) Mastzellen.
  - e) Normoblasten.
  - f) Megaloblasten.
  - g) Erythrocyten.



Die Abbildungen 1—170 sind vom akademischen Maler L. Schröter (Zürich-Heidelberg) nach Präparaten von Dr. Naegeli und unter dessen Leitung hergestellt worden.

