

VIII.

Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Function desselben.

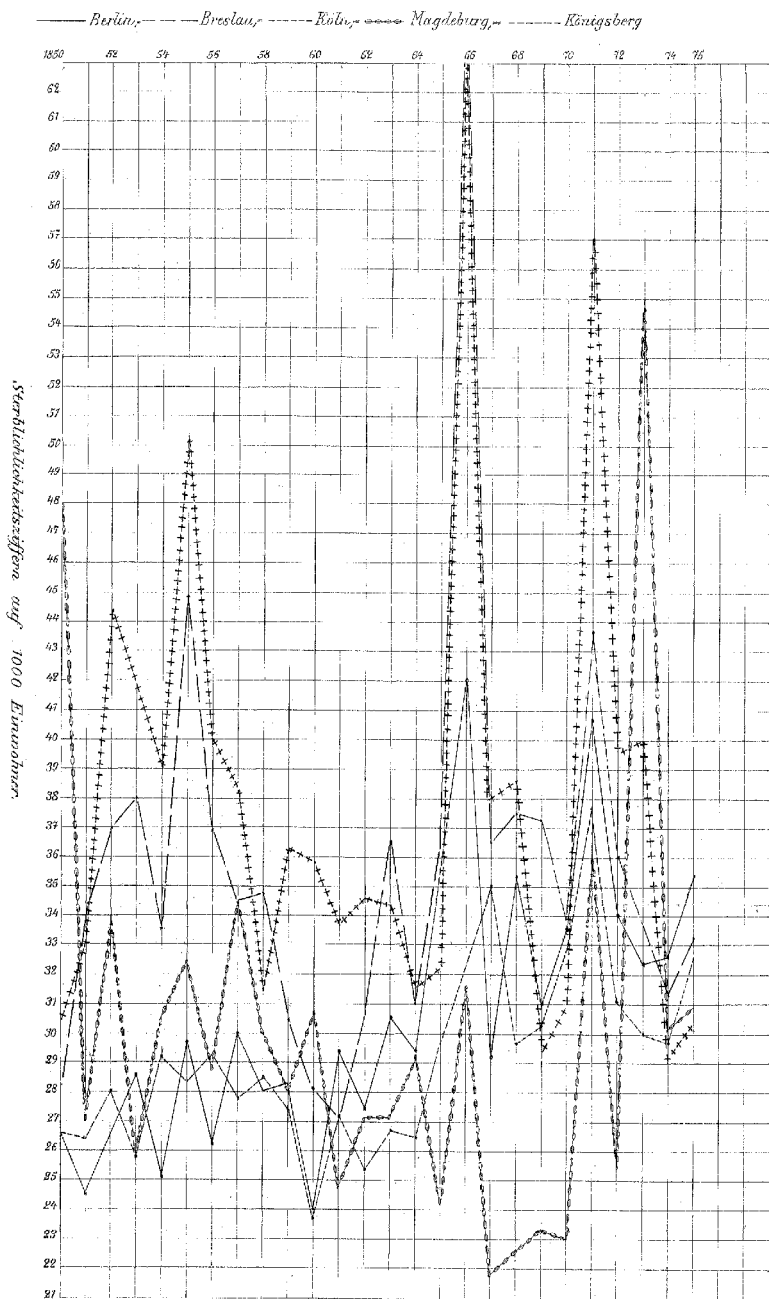
Von H. Chr. Geelmuyden.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut in Christiania.

(Hierzu Taf. VIII.)

Nachstehende Abhandlung ist ein Auszug aus einer Beantwortung der von der medicinischen Facultät in Christiania gestellten Preisaufgabe: „über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiologische Function desselben“. Die Originalarbeit wurde mit der von Professor Skjelderup gestifteten Goldmedaille belohnt und findet sich vollständig abgedruckt in dem „Archiv for Mathematik og Naturvidenskab“ Bd. XI. Meine, zum Behuf dieser Beantwortung vorgenommenen Untersuchungen sind in dem pathologisch-anatomischen Institut in Christiania unter der Leitung des Herrn Professor H. Heiberg ausgeführt. Der grösste Theil des Materials ist den hier vorgenommenen Obductionen entlehnt und umfasst 224 Krankheitsfälle. Daneben habe ich eine Reihe von Controluntersuchungen ausgeführt, theils an frischem Material, welches mir die chirurgische Abtheilung des Reichshospitales lieferte, theils an Thieren. Letztere wurden zum Theil in dem physiologischen Institut (Prof. Dr. Worm-Müller) vorgenommen. Diese Untersuchungen vertheilen sich über einen Zeitraum von etwa 2 Jahren, vom Januar 1883 bis November 1884. Ehe ich jedoch zur Darlegung der von mir erhaltenen Resultate übergehe, werde ich in möglichster Kürze die verschiedenen Phasen besprechen, durch welche die Frage auch der Physiologie und Pathologie des Knochenmarkes seit ihrem ersten Auftauchen hindurchgegangen ist.

sterblichkeit in Berlin, Breslau, Köln, Magdeburg und Königsberg in den
Jahren 1850—1875. ¹⁾



¹⁾ Die Zahlenbelege zu obiger Tafel befinden sich in der eingangs erwähnten Arbeit in Bd. 2, Heft 1 der Ergänzungshefte zum Centralblatt für allg. Gesundheitspf. Tab. 13

Historischer Ueberblick.

Das Knochenmark ist ein Organ, das erst in neuester Zeit zum Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen gemacht worden ist. Niemand ahnte, dass dieses Organ möglicherweise den Träger einer wichtigen Function darstellen könnte, ehe, vor etwa 17 Jahren, eine zufällige Entdeckung die Veranlassung dazu gab, dass dasselbe der Gegenstand eingehenderer Untersuchungen wurde. Es war dies die im Jahr 1868, fast gleichzeitig, von Neumann in Königsberg und von Bizzozero in Turin*) gemachte Beobachtung, dass das Knochenmark sogenannte kernhaltige rothe Blutkörperchen enthielt.

Bereits seit langem wusste man, dass die rothen Blutkörperchen der Säugethiere im Fötalzustande, ebenso wie dies bei den niederen Wirbelthieren durchgängig der Fall ist, mit Kernen versehen seien, und man nahm demzufolge an, dass die gewöhnlichen kernlosen rothen Blutkörperchen, die nur bei den Säugethiern auftreten, spätere Entwicklungsstadien dieser embryonalen Blutkörperchen darstellten. Bei dem Fötus der Säugethiere aber finden letztere sich zwar auch im Blute, in grösster Anzahl jedoch in der Milz und Leber. Diese zwei Organe sind demgemäss auch (Kölliker²⁶) vorzugsweise als die Entwicklungsheerde der rothen Blutkörperchen aufgefasst worden. Das Auftreten der kernhaltigen Blutkörperchen im Knochenmark gehört erst dem extrauterinen Leben an, gleichzeitig verschwinden aber diese Gebilde im Blut und den eben genannten Organen, Milz und Leber.

Neumann und Bizzozero bauten natürlich auf diese Prämissen alsbald den Schluss, dass die Bildung der rothen Blutkörperchen im extrauterinen Zustand im Knochenmarke vor sich gehe.

Dieser, auf den ersten Blick so einleuchtenden Lehre wurde jedoch von verschiedenen Seiten, namentlich durch französische Forscher, widersprochen. So hielt ihr gegenüber Hayem seine frühere Auffassung fest, nach welcher die rothen Blutkörperchen sich im Blute selbst bilden sollen, und zwar aus gewissen kleinen

*) Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften.

„Granulationen“ (Hayem's Hämatoblasten, Bizzozero's Blutplättchen), welche sich daselbst in grossen Mengen vorfinden. Ihm schliesst sich Pouchet⁴⁹ an; ebenso Ranvier*) und Robin⁵¹, die sich gleichfalls gegen die Neumann'sche und Bizzozero'sche Auffassung des Knochenmarkes als des blutbildenden Organes aussprechen.

Im Gegensatz hierzu ist jedoch in Deutschland und Italien im Laufe der Zeit eine Reihe von Arbeiten über das Knochenmark erschienen, die alle dem letzteren das Recht zum Eintritt in die Reihe der physiologisch wichtigen Organe zusprechen und genauer nachzuweisen versuchen, wie die Bildung der rothen Blutkörperchen in demselben vor sich geht.

Zur Beibringung dieses Nachweises hat man verschiedene Wege eingeschlagen. Theils hat man eine continuirliche Reihe von „Uebergangsformen“ zwischen den Zellen des Knochenmarkes und den rothen Blutkörperchen aufzeigen wollen, theils hat man bei der Untersuchung des histologischen Baues des Knochenmarkes auf die mancherlei Uebereinstimmungen aufmerksam gemacht, welche zwischen dem Bau desselben und demjenigen der Milz und der Lymphdrüsen sich nachweisen lassen, während die beiden letztgenannten Organe ja bereits lange als blutbildende Organe gegolten haben. Ebenso hat man versucht, auf experimentalem Wege, durch Blutentziehungen an Thieren, eine reichlichere Production von rothen Blutkörperchen im Knochenmark zu veranlassen, und endlich hat man aus Untersuchungen über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten Schlüsse über die Functionen desselben ableiten wollen.

Das Knochenmark zeigt eine sehr verschiedene Beschaffenheit je nach seinem Auftreten in den verschiedenen Höhlungen des Knochensystems. Virchow hat in seiner Cellularpathologie drei Hauptformen aufgestellt: das gelbe oder Fettmark, das rothe oder lymphoide Mark, und das gelatinöse Mark, welches letztere jedoch nur unter pathologischen Zuständen vorkommt. Man glaubte früher, dass das gelbe Mark nur in den Diaphysen der Röhrenknochen auftreten könne, das rothe Mark dagegen überall zu finden sei, wo spongiöse Knochen-

*) Ranvier, Histologie.

substanz sich zeigt, z. B. in den Knochen der Fuss- und Handwurzel. Dem gegenüber hat Neumann⁴⁴ nachgewiesen, dass bei erwachsenen vollentwickelten Individuen das Fettmark überall in den Knochen der Extremitäten vorkommt, auch in den Enden derselben, wo das Knochengewebe spongiös erscheint, dass dagegen das rothe Mark sich ausschliesslich auf die Knochen des Rumpfes beschränkt, namentlich auf die Wirbelsäule, die Rippen und das Sternum.

In diesem rothen Mark war es nun, dass Neumann und Bizzozero die kernhaltigen rothen Blutkörperchen auffanden. Dasselbe enthält jedoch daneben eine Anzahl anderer Elemente, besonders gewöhnliche rothe Blutkörperchen und Rundzellen. Von letzteren begegnet man zwei Formen: einer grösseren mit gekörntem, und einer kleineren mit homogenem Protoplasma. Ausserdem findet man Myeloplaxen, d. h. grosse, körnige Zellen mit knospentreibendem Kern. Diese liegen im Parenchym des Knochenmarkes eingelagert, und unterscheiden sich in mehrfacher Beziehung von den längs der Wände der Markhöhlungen liegenden Osteoklasten. Letztere sind nemlich verästelte Zellen mit zerstreut liegenden runden Kernen, während die Myeloplaxen rund sind und einen central gelegenen, zusammenhängenden, oft ziemlich unregelmässigen Complex von Kernen besitzen. Ausserdem findet man Blutkörperchen haltende Zellen, Pigmentzellen, spindelförmige und sternförmige Bindegewebszellen, — sämmtlich von sehr verschiedener Gestalt und Aussehen.

Man hat selbstverständlich, wie bereits bemerkt, eifrige Versuche gemacht, eine ununterbrochene Reihe von Uebergangsformen nachzuweisen, die von den runden Markzellen bis zu den rothen Blutkörperchen der verschiedenen Thierarten herüberleiteten. Neumann und Bizzozero nehmen an, dass die kleinen Markzellen zunächst eine gelbe Färbung erhielten, die dadurch verursacht werde, dass sie in irgend welcher Weise Hämoglobin in ihr Protoplasma aufnahmen. Darnach sollte der Kern durch eine Art von Atrophie verschwinden, wobei derselbe in immer kleinere Körnchen zerfiel. Rindfleisch⁵⁰ kommt zu dem Resultat, dass der Kern, von einer kleinen Menge farblosen Protoplasmas umgeben, aus dem kernhaltigen rothen Blutkörperchen auswandert und das gefärbte Protoplasma als ein glockenförmiges

Gebilde hinterlässt, das später durch die rollende Bewegung im Blutstrom die normale biconcave Gestalt erhält. — Eine recht bemerkenswerthe Theorie über die Entstehung der rothen Blutkörperchen stellte Obrastzow⁴⁸ auf. Wie die ebengenannten Forscher ist auch er der Ansicht, dass die kernführenden rothen Blutkörperchen Derivate der kleinen Rundzellen des Knochenmarkes darstellen; er behauptet jedoch, dass der Kern bei beiden Zellenformen nicht als ein morphologisch differenzirter Bestandtheil der Zellen anzusehen sei, sondern dass die Kernsubstanz sich im Protoplasma der Zelle aufgelöst befinde und erst allmählich, mit dem Absterben der Zelle, sich zu einem verschieden geformten Körper verdichte. In den Zellen, die mit Hämoglobin gefärbt sind, lässt er diese Kernsubstanz durch einen nicht genauer bezeichneten Prozess immer mehr schwinden, bis dieselbe endlich durch das Protoplasma der Zelle so stark verdünnt worden ist, dass sie das Vermögen, sich zu verdichten, ganz einbüsst. Dadurch entsteht dann das kernlose rothe Blutkörperchen der Säugethiere. Ganz entsprechende Vorgänge sind in der That von Malassez³⁰ an kernhaltigen rothen Blutkörperchen beobachtet worden, insofern der Kern derselben bei einer ganzen Anzahl erst durch Färbung sichtbar wurde. In Bezug auf die Bildung der normalen rothen Blutkörperchen der Säugethiere ist Malassez jedoch zu einem andern Resultat gekommen. Er nimmt an, dass aus dem Protoplasma der kernhaltigen rothen Blutkörperchen Knospen hervorsprossen, die sich später ablösen und die bekannte biconcave Form annehmen.

Die Bilder des Kerns, welche Obrastzow und Malassez beschreiben, erinnern so stark an die karyokinetischen Kerntheilungsfiguren, dass man kaum dem Verdachte wehren kann, es seien wirkliche Figuren letzter Art gewesen, welche jene beiden Forscher beobachtet haben. In den Blutkörperchen der Frösche und der übrigen niederen Wirbelthiere findet in der That ein derartiger Theilungsprozess statt. Flemming*) entdeckte zuerst diese karyokinetischen Figuren in dem Blutkörperchen der Froschlarven; später hat Bizzozero⁶ dieselben auch bei vollentwickelten Fröschen aufgefunden, jedoch fast ausschliess-

*) Zellsubstanz, Kern und Kerntheilung.

lich im Knochenmark, seltener im Blut oder in der Milz. Er glaubt, dass die Blutkörperchen der Wirbelthiere und die kernhaltigen rothen Blutkörperchen der Säugethiere eine spezifische Zellenform vorstellen, und dass dieser Zellentypus sich durch Theilung vermehrt, aber nicht von den kleinen Rundzellen des Knochenmarkes abstammt. Für diese Behauptung hat er jedoch keine Unterstützung gefunden. Löwitt²⁹, Feuerstack¹⁶, Eberth¹³, sowie Korn²⁵ nehmen vielmehr immer noch die Existenz von Uebergangsgliedern zwischen beiden Zellformen an.

Unter den übrigen Zellenformen, welche im Knochenmark vorkommen, haben besonders die Pigmentzellen und die Myeloplaxen die Aufmerksamkeit der Forscher beschäftigt. Bei letzteren beruht dies vornehmlich auf dem eigenthümlichen Verhalten, welches der Kern derselben zeigt. Arnold¹ hat, auf seine Studien über die Kerne der Myeloplaxen sich stützend, einen neuen Typus der Kerntheilung aufgestellt, welchen er „die indirecte Fragmentirung“ nennt. Foa und Salvioli¹⁸ haben diese Zellen sogar mit der Bildung der rothen Blutkörperchen in Verbindung setzen wollen und sehen dieselben als die Mutterzellen der kleinen Rundzellen an, welche dann später in die kernhaltigen rothen Blutkörperchen sich umwandeln. Die Myeloplaxen findet man nur bei Säugethieren, aber nicht bei den Thierarten, deren Blutkörperchen das ganze Leben hindurch den Kern bewahren. Nach den Untersuchungen Neumann's³⁶, Foa's und Salvioli's trifft man aber auch in der Embryonalperiode bei Säugethieren zahlreiche grosse Zellen mit vielen Kernen in der Milz und Leber, und daneben enthalten diese Organe eine Menge kernhaltiger rother Blutkörperchen. Neumann fand sogar kernhaltige rothe Blutkörperchen im Protoplasma der vielkernigen Zellen der Leber eingelagert, und er nimmt an, dass diese das Product einer endogenen Zellenbildung darstellen.

Die Pigmentzellen werden von allen Forschern als Repräsentanten des Zugrundegehens der rothen Blutkörperchen betrachtet, in ähnlicher Weise, wie dies von den Pigmentzellen gilt, denen man an anderen Orten des Organismus begegnet, z. B. da, wo ein Extravasat resorbirt wird. Es lassen sich sämmtliche Stadien dieses Verfalls — von den frischen rothen Blutkörper-

chen an bis zu braunen Pigmentklumpen — in den Zelleneinschlüssen nachweisen. Das Pigment scheint aber auch frei vorzukommen. Bisweilen sieht man im Innern der Zelle bloss ein bis zwei Blutkörperchen, oft aber ist die Anzahl derselben so gross, dass sie sich nicht leicht genau bestimmen lässt. Es dürfte dieselbe auf 50 bis 100 Stück steigen, die sich von einer sehr dünnen, kaum sichtbaren Protoplasimahaut umschlossen zeigen. Bisweilen erscheinen die blutkörperchenführenden Zellen rund und den gewöhnlichen grossen Markzellen ähnlich; am häufigsten sind sie jedoch mit Ausläufern versehen und scheinen dann dieselbe Entstehung zu haben, wie die sternförmigen Bindegewebszellen.

Die Entwicklung des Knochenmarkes fällt in die frühe Embryonalperiode. Die innere weiche Schicht des Perichondrium wächst in die fötale Knorpelmasse hinein, die dabei zu Grunde geht, um dem neugebildeten Knochenmark Platz zu machen. In der ganzen Fötalperiode spielt letzteres bekanntlich bei der Bildung der Knochensubstanz eine grosse Rolle, dagegen scheint dasselbe in eben diesem Zeitraum mit der Bildung der rothen Blutkörperchen nichts zu schaffen zu haben; wenigstens finden sich in demselben in dieser Periode die kernhaltigen rothen Blutkörperchen in keiner grösseren Menge, als in der für das fötale Blut durchgängig normalen. Das eben erwähnte rothe, fötale Mark, welches nach Consistenz und Aussehen viel Aehnlichkeit mit der Pulpa der Milz zeigt, beginnt gegen den Schluss des intrauterinen Lebens in Fettmark überzugehen. Dies geschieht dadurch, dass die sternförmigen Bindegewebszellen, und vielleicht auch die runden Markzellen, sich in Fettzellen umbilden. In den Röhrenknochen setzt dieser Prozess sich fort, bis die ganze Markhöhle von grossen, dichtgepackten Fettzellen erfüllt ist, zwischen welchen nur sparsame Capillargefässe sich hindurchschlingen; dagegen entwickelt sich in den centralgelegenen spongiösen Knochen — Wirbeln, Rippen und Brustbein — nur wenig Fett, und es behält das Mark hier seine rothe Farbe und seine Aehnlichkeit mit der Milzpulpa. Zwischen den beiden, eben charakterisirten Markarten finden sich jedoch alle nur möglichen Uebergangsformen: so besonders im jüngeren Alter, wo die Entwicklung noch nicht zu ihrem Abschluss gelangt ist, aber auch bei Krank-

heitsfällen, in welchen das Fett geschwunden ist. Ausserdem trifft man nicht selten ein gallertartiges Mark bei solchen Personen, die chronischen, mit Kachexie und Marasmus verbundenen Krankheiten erlegen sind, z. B. Tuberculose oder krebsartigen Leiden. In letzterem Mark, das überhaupt als ein Product der bis auf das Aeusserste fortgeschrittenen Abmagerung aufzufassen ist, findet sich nur wenig Fett. Dasselbe ist durch eine schleimige oder gallertartige Masse ersetzt. Uebrigens finden sich auch hier Uebergangsformen von dieser zu den beiden oben genannten Markarten.

Wenn man einen körnigen Farbstoff, z. B. in einer Flüssigkeit suspendirten Zinnober, in das Blut eines Frosches einspritzt, so findet man dies Pigment in den verschiedensten Organen wieder, unter andern auch im Knochenmark. Hoyer²² fand es hier sogar im Innern der Markzellen, die ausserhalb des Lumens der Gefässe lagen. Er legte sich demgemäss die Frage vor, wie das Pigment die Gefässwände passirt habe, und fand hierin Veranlassung zu Untersuchungen über die Structur des Knochenmarkes mit specieller Berücksichtigung der Gefässe. Es gelang ihm nicht, die Gefässe des Knochenmarkes durch die zuführende Arterie zu injiciren. Spritzte er dagegen eine gefärbte Leimmasse durch ein in den Knochen gebohrtes Loch direct in das Innere der Markhöhle ein, so erhielt er eine sehr schöne Füllung der Venen des Knochenmarkes. Die Masse entleerte sich schliesslich durch die Vena nutritia. Diese Venen waren ziemlich weit und bildeten ein Marknetz, in dessen Zwischenräumen das Parenchym des Knochenmarkes sich befand. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte es sich, dass die Wände der Venen nicht aus homogenem Protoplasma bestanden, sondern aus einem feinen fibrillären Netz mit Kernen in den Knotenpunkten. In den Maschen dieses Netzes lagen sowohl Rundzellen als rothe Blutkörperchen.

Bizzozero und Sophus Fenger¹⁵ lassen die Venen des Knochenmarkes von dünnen Wänden umgeben sein. Dagegen behauptet Rindfleisch⁵⁰, dass das Blut im Knochenmark nach seinem Austritt aus den feinen Capillargefässen sich in ein System breiter Venen ergiesst, die jeder Spur von Wänden ermangeln. Es gelang ihm durch die Arteria nutritia schöne

Injectionen derselben herzustellen. Als letztere unter dem Mikroskop untersucht wurden, ergab es sich, dass die Grenze zwischen der Injectionsmasse und dem Parenchym nicht eine gleichmässig fortlaufende Linie bildete, sondern dass die Masse zahlreiche Eindrücke von den im Parenchym befindlichen runden Zellen erhalten hatte, welche letztere somit nicht durch irgend welche Wand vom Blutstrom geschieden sein konnten.

Es ist ein nahe liegender Gedanke, dass eine durch Blutentziehung hervorgerufene künstliche Anämie Veränderungen im Knochenmark hervorrufen muss. Derartige Experimente sind denn auch von nicht wenigen der Forscher angestellt worden, die sich mit dem Studium des Knochenmarkes beschäftigt haben (Torre, Salvioli^{7, 8 u. 9}, Korn²⁵, Litten und Orth²⁸, Grohe²⁰, Neumann⁴³). Unter allen diesen herrscht Einigkeit darüber, dass die Anzahl der „Uebergangsformen“ im Knochenmark sich unter solchen Umständen in beträchtlichem Grade vermehrt. Die schönste Reihe derartiger Experimente verdanken wir Korn²⁵. Sie ist zu dem Zweck unternommen, die Betheiligung der Milz und des Knochenmarkes an der Blutregeneration klarzulegen. Er verwendete dazu 24 Tauben. Bei 12 derselben wurde die Milz exstirpiert. Diese ertrugen die Blutentziehungen ebenso gut, wie diejenigen, deren Milz nicht exstirpiert war, doch zeigte sich bei ihnen das Organ nach den Blutentziehungen ziemlich atrophirt. In dem lymphoiden Knochenmark sämtlicher 24 Exemplare fand man zahlreiche Uebergangsformen, d. h. dunklere und hellere hämoglobingefärbte Rundzellen. Dagegen fand man keine solche Uebergangsformen in der Milz der 12 Thiere. Gleichzeitig ergab sich, beim Vergleich mit normalen Tauben, dass das gelbe Fettmark in mehreren Knochen in lymphoides Mark übergegangen war, und dass eine Neubildung von lymphoidem Mark an der Innenseite der luftgefüllten Knochen begonnen hatte.

Auch aus dem Verhalten des Knochenmarks bei Krankheiten durfte man erwarten wichtige Aufschlüsse über die Function dieses Organs zu erhalten.

Bereits Bizzozero² hat eine Reihe derartiger Untersuchungen veröffentlicht die in Allem 38 Krankheitsfälle umfassen. Darauf hat Ponfick⁴⁷ denselben Gegenstand behandelt, und

später haben Blechmann*) 35 Fälle, Litten und Orth²⁸ 100 Fälle, und endlich Grohe 431 Fälle zusammengebracht. Alle diese gelangen zu einem ganz übereinstimmenden Resultat. In den chronischen Krankheiten, die zu Kachexie oder Marasmus führen, besonders bei Tuberculose und Carcinom, verschwindet das Fett in den Röhrenknochen und macht einem gelatinösen oder lymphoiden Marke Platz. Letzteres ist jedoch der seltenere Fall; nur in der perniciösen Anämie sind die Röhrenknochen regelmässig mit lymphoidem Mark gefüllt. Dieser lymphoide Zustand wird allgemein als eine physiologische, und kaum als eine pathologische Veränderung des Knochenmarkes angesehen, indem man annimmt, dass dieselbe den Zweck habe, die durch die Krankheit eingetretene Anämie zu compensiren. Grohe^{19, 20} glaubt sogar das Entstehen der Anämie aus der grossen Anzahl blutkörperchenhaltiger Zellen erklären zu können, welche unter den betreffenden Krankheitszuständen im Knochenmark aufgespeichert werden.

In Sonderheit giebt es zwei Krankheiten, bei welchen das Verhalten des Knochenmarkes ein hervorragendes Interesse darbietet. Es sind dies die perniciöse Anämie und die Leukämie. Auf das Verhalten des Knochenmarkes in der perniciösen Anämie werde ich weiter unten ausführlicher eingehen; über sein Verhalten bei der Leukämie haben Neumann's⁴¹ verdienstvolle Untersuchungen viel Licht verbreitet. Auf eigene sowohl, als auf fremde Beobachtungen über das Verhalten des Knochenmarkes in dieser Krankheit sich stützend, kommt er zu dem Resultat, dass die Leukämie sich immer durch eine Veränderung im Knochenmark bedingt zeige und also ausnahmslos myelogenen Ursprungs sei. Die betreffenden Veränderungen bestehen zunächst und vor Allem in einer Hyperplasie, die sich auf Kosten der compacten Knochensubstanz entwickelt. Es kann dies entweder eine einfache „lymphadenoide Hyperplasie“ sein, bei welcher die Structur des Markes keine Veränderung erleidet, oder eine „pyoide Hyperplasie“ (Waldeyer⁵³, H. Heiberg²¹), unter welchen das Markgewebe ganz oder theilweise durch ein eiterartiges Gewebe verdrängt wird. Neumann nimmt an, dass in Folge

*) Archiv der Heilkunde Bd. 19.

der Hyperplasie eine grosse Menge von Rundzellen in den Blutstrom hineingetrieben werden. Diesen folge eine Partie kernhaltiger rother Blutkörperchen, aus deren Auftreten im Blute er bereits während des Lebens die Betheiligung des Knochenmarkes am Krankheitsprozess meint diagnosticiren zu können.

Die meisten anderen Schriftsteller schliessen sich Neumann darin an, dass auch sie eine myelogene Leukämie neben der lienal-lymphatischen aufstellen; dass jedoch das Knochenmark in allen Fällen das primär afficirte Organ sein müsse, wird vielfach bestritten. So beschreibt Ponfick⁴⁸ einen Fall von Leukämie, der nach seiner Auffassung von einem Trauma in der Milzregion mit nachfolgender Perisplenitis herrührte; Heuck²¹ einen anderen, bei welchem das Knochenmark keineswegs, wie dies nach den Beschreibungen das gewöhnliche sein soll, hyperplastisch sich erwies, sondern im Gegentheil seinem Volumen nach sich vermindert zeigte und theils einem fibrillären Bindegewebe, theils einer beträchtlichen Verdickung der Knochensubstanz Platz gemacht hatte. Endlich fanden Fleischer und Penzoldt¹⁷ in einem ausgeprägten Fall von Leukämie das Knochenmark vollständig normal, im graden Gegensatz zu den Lymphdrüsen, die sehr stark angeschwollen waren, und auch zur Milz, die einige Schwellung zeigte.

Eigene Untersuchungen.

Allgemeines über das Knochenmark.

Bei der Eröffnung der Höhlungen, in welchen das Knochenmark sich befindet, habe ich folgendes Verfahren befolgt. Nach dem Abschluss der eigentlichen Obduction stemmte ich mittelst eines gewöhnlichen Meissels Stücke aus den spongiösen Theilen der Wirbelkörper und des Brustbeines heraus. Darauf machte ich einen etwa 9 Zoll langen Schnitt durch die Haut und die Weichtheile des Schenkels mitten auf dem Knochen. Nach Ablösung des Periosts wurden nun mit einer Säge zwei quere, ungefähr 1 Zoll von einander entfernte Einschnitte in den Knochen gemacht, die bis in die Mitte desselben eindringen. Das zwischen denselben liegende Knochenstück wurde alsdann mittelst eines Meissels abgesprengt, und darauf das in der Markhöhle befindliche Mark mit letzterem Instrumente herausgeschält. Bei diesem

Verfahren wurde der Knochen nicht zerbrochen, und der ganze Eingriff war wenig bemerkbar.

Um eine möglichst genaue Untersuchung des Knochenmarkes zu erzielen, habe ich bei jedem Falle beide Markarten untersucht, sowohl diejenige, welche sich in den röhrenförmigen Knochen vorfindet und ein sehr verschiedenes Verhalten zeigen kann (gewöhnlich benutzte ich das Mark der Diaphyse des Femur), als auch diejenige, welche in den spongiösen Knochen der centralen Körpertheile vorkommt (Wirbel, Rippen und Brustbein) und fast immer ein lymphoides Mark darstellt. Das erste Ziel der Untersuchung war zu ermitteln, ob das Knochenmark bei Krankheiten in grösserer Ausdehnung makroskopische oder mikroskopische Veränderungen erkennen lässt; ein zweites, das Verhalten der verschiedenen Zellenarten zu beobachten.

Die Zellen, aus welchen das lymphoide Mark sich zusammensetzt, sind von sehr verschiedener Form und Grösse. Untersucht man ein frisches Präparat in $\frac{3}{4}$ procentiger Kochsalzlösung bei 500facher Vergrösserung, so erblickt das Auge zunächst eine Masse Rundzellen von allen Grössen, deren Protoplasma theils homogen erscheint, theils eine Menge glänzender Körnchen enthält. Ein grosser Theil dieser Zellen ist kleiner als der Rest und zeigt einen glänzenden Kern, der in einem hyalinen, oft kaum erkennbaren Protoplasma eingeschlossen liegt.

Den eben genannten am nächsten verwandt sind die sogenannten kernhaltigen rothen Blutkörperchen (Fig. 16, 17, 18), die ziemlich regelmässig im Knochenmark sich vorfinden. Dieselben gleichen ganz den kleinen hyalinen Zellen, mit dem einzigen Unterschied, dass sie eine stärkere oder schwächere Färbung mit Hämoglobin erkennen lassen. Bisweilen umschliessen sie zwei deutliche Kerne, und in solchem Fall bemerkt man eine Einschnürung in der Mitte der Zelle, was zu zeigen scheint, dass die Körperchen sich durch Theilung vermehren können. Bisweilen sieht man auch den Kern mehr oder weniger ausserhalb des Protoplasmarandes gerückt; ja derselbe kann sogar ganz freiliegend erscheinen, als ob er in einer schalenförmigen Vertiefung der Protoplasmaoberfläche liege. Nur selten findet man diese Zellen in grösserer oder geringerer Anzahl in runde Markzellen eingeschlossen.

Nach den von mir angestellten Beobachtungen, wage ich keine Vermuthung darüber aufzustellen, wie die kernlosen rothen Blutkörperchen sich aus den kernhaltigen herausbilden. Doch dürfte die alte Bizzozero-Neumann'sche Theorie, nach welcher die Kerne in Körnchen zerfallen und sich durch eine Art von Atrophie auflösen sollen, kaum mehr haltbar sein. Unzweifelhaft beobachtet man Kerne, die rissig aussehen, fast als wären sie aus mehreren kleinen Körnchen zusammengeflickt, doch besteht ein solches Gebilde nie aus mehr als 3—5 solcher Bruchstücke, und das Gesamtvolumen derselben dürfte, soweit sich dies abschätzen lässt, stets ungefähr dasselbe sein, wie das eines gewöhnlichen runden Kernes in einem kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Ueber die von Rindfleisch aufgestellte Theorie einer Auswanderung des Kernes darf ich noch weniger ein entscheidendes Urtheil aussprechen. Man beobachtet, wie bemerkt, Bilder, die dafür sprechen könnten, dass ein derartiger Prozess statthabe. Es lässt sich jedoch nicht in Abrede stellen, dass dieselben möglicher Weise die Folge cadaveröser Zersetzungen sein können.

Mit den Myeloplaxen habe ich mich bei meinen Untersuchungen nicht eingehend beschäftigt. Was ich beobachtet habe, weicht von den Beschreibungen Arnold's nicht ab. Das Bemerkenswertheste an dieser Zellenart ist ihr sehr complicirt gebauter Kern. Derselbe besteht aus kleinen Kügelchen und Bändern, welche durch feine Fädchen verbunden sind und die verschiedenartigsten Figuren, am häufigsten jedoch ringartige Gebilde darstellen. Auch bemerkt man isolirte kleine runde Kerne, die von einem hyalinen Protoplasmaringe innerhalb des sonst körnigen Protoplasma umschlossen sind. Es hat überhaupt den Anschein, als ob von diesen Zellen eine lebhafte Zellenproliferation ausgehe. Die ganze Zellengattung kommt nur bei Säugthieren vor.

Spindelförmige und sternförmige, bald mehr, bald weniger protoplasmatische Bindegewebszellen kommen im rothen Knochenmark in grosser Menge vor.

Einen in physiologischer Beziehung sehr wichtigen Bestandtheil unseres Markes stellen ohne Zweifel die Pigmentzellen und die blutkörperchenhaltigen Zellen vor, insofern diese beiden

Bildungen eine sehr bedeutende Entartung der rothen Blutkörperchen anzeigen. Man findet nemlich, und bisweilen in grosser Zahl, derartige Zellen, welche mehr als 50 rothe Blutkörperchen umschliessen (Fig. 31). Gewöhnlich beträgt jedoch die Anzahl der umschlossenen Blutkörperchen kaum 20, und oft entdeckt man nur ein einziges. Man kann den Vorgang der Auflösung rother Blutkörperchen durch alle seine Stadien verfolgen von den frischen rothen Blutkörperchen bis zu den Pigmentklumpen. Die Zellen, welche in solcher Weise rothe Blutkörperchen umschliessen, sind theils rund, theils mit Ausläufern, nach Art der sternförmigen Zellen, versehen.

Von rothen Blutkörperchen findet man eine grosse Menge im Knochenmark. Sie sind, nebst den Markzellen, die einzige Zellenform, welche immer im rothen Mark zu finden ist. Auch Fettzellen fehlen fast nie. Die übrigen oben angeführten Zellenformen können dagegen bisweilen ganz verschwunden sein oder nur hie und da vereinzelt vorkommen, während in anderen Fällen mehrere oder alle Zellenarten gleichzeitig, doch immer in sehr wechselnden Mengen, auftreten.

Gute Schnittpräparate des Knochenmarks darzustellen ist mir in folgender Weise gelungen: Zuerst wurden die Knochen durch Chromsäure entkalkt und das Fett durch Alkohol und Aether extrahirt. Demnächst wurden die Markstücke in toto in Pikrocarmin gefärbt, um dann, nach erneuter Behandlung mit Alkohol und Aether, in Celloidin eingebettet, mit dem Mikrotom geschnitten zu werden.

Die drei Hauptformen des Knochenmarks, deren Zellengefüge in dieser Weise untersucht wurde, sind die mehrfach genannten: 1) das gelbe Fettmark, 2) das rothe oder lymphoide Mark und 3) das nur unter pathologischen Zuständen vorkommende gelatinöse Mark.

Das Fettmark besteht aus grossen, dichtgedrängten Fettzellen, zwischen denen nur sparsame Gefässe sichtbar sind. Der Eindruck desselben auf das unbewaffnete Auge ist daher der einer gelben, butterartigen Masse, die nur hie und da von einem rothen Blutstreifen unterbrochen wird. Dies reine Fettmark füllt übrigens die Röhrenknochen gewöhnlich nur zum Theil. Es wechselt nemlich mit Partien, deren Farbe ein blasserer oder

mehr gesättigtes Roth ist. Die Ursache dieser rothen Färbung ist, wie man auf den Schnitten erkennt, theils eine einfache Hyperämie, theils eine gleichzeitige Infiltration von Rundzellen.

Auf Schnitten eines rein hyperämischen Fettmarkes treten dem Auge besonders die stark entwickelten, sehr dünnwandigen capillaren Venen mit ihrer Füllung von Blutkörperchen entgegen. Die Wand dieser Gefässe zeigt sich auf dem Schnitte als eine feine, dunkle Grenzlinie (Fig. 24). Dass diese Wand nicht sehr widerstandsfähig sein kann, lässt sich daraus schliessen, dass man das Blut nicht selten über grosse Strecken zwischen den etwas atrophischen runden Fettzellen extravasirt findet (Fig. 25).

Tritt zu einer derartigen Hyperämie noch eine Infiltration mit Markzellen hinzu, so entsteht rothes oder lymphoides Fettmark (Fig. 27). Die Infiltrationen des Fettmarks mit den verschiedenen Zellen — Blutkörperchen und Markzellen — gehen gewöhnlich ohne scharfe Grenzen in einander über. Das Verhalten der Gefässe bleibt auch hier das frühere.

Wenn die Markzelleninfiltration auf Kosten des Fettes überhand nimmt, und somit das Volumen der ersteren das Fettvolumen übertrifft, so ergibt sich lymphoides Mark (Fig. 28) von der Art, wie man dasselbe unter besonderen Umständen auch in den röhrenförmigen Knochen, normal dagegen immer in den in der Körperaxe gelegenen spongiösen Knochen antrifft. In dem lymphoiden Mark ist das Fett oft auf eine kleine Zahl zerstreut liegender Tröpfchen reducirt. Als Stütze des sonst nur lose zusammenhängenden Gewebes erscheint hier, statt der Fettzellen, ein Netz von sternförmigen anastomosirenden Bindegewebszellen. Jenes erweiterte, capillare Venennetz findet man gemeiniglich auch in dieser Markart wieder, aber neben demselben beobachtet man oft ausgetretene Blutkörperchen in grosser Ausdehnung. Bei hochgradig anämischen Zuständen, z. B. bei der perniciosösen Anämie, besteht das lymphoide Mark fast ausschliesslich aus einer sehr innigen Mischung von Markzellen und rothen Blutkörperchen (Fig. 29). In einem solchen Mark erblickt man nicht mehr die oben erwähnten capillaren Venen.

In gewissen Krankheitszuständen, die mit einer bedeutenden

Abmagerung des Fettgewebes verbunden sind, z. B. bei Carcinom und Tuberculose, schwindet auch das Fett des Knochenmarkes in den Röhrenknochen, obschon nicht in demselben Maasse, wie in den übrigen Organen. Wird nun das dadurch entstandene Vacuum zwischen den Fettzellen nicht, wie eben besprochen, durch Blut und Markzellen ausgefüllt und in solcher Weise ein lymphoides Gewebe geschaffen, so geschieht der Ersatz durch eine schleimige Zwischensubstanz, und das Resultat ist gelatinöses Mark. Dasselbe erscheint dem blossen Auge als eine honiggelbe, durchscheinende, mehr oder weniger feste, gelatinöse Masse. Wenn dieses Mark nicht gleichzeitig, wie dies jedoch häufig vorkommt, mit einem Theile von Rundzellen infiltrirt ist, so lässt sich auf den Schnitten deutlich erkennen, wie die Fettzellen durch Ausläufer mit einander in Verbindung stehen. Zwischen den Fettzellen findet man in der gelatinösen Substanz die bekannten breiten capillaren Venen, sowie auch Blutextravasate (Fig. 26). Erreicht die Atrophie des Fettes einen sehr bedeutenden Grad, so werden die Fettzellen so klein, dass die gelatinöse Grundsubstanz sich nicht mehr denselben anschliesst. Die kleine, runde Fettzelle, die von einer deutlichen Protoplasma-membran mit Kern umschlossen ist, erscheint dann als in einer Aushöhlung der Grundsubstanz liegend (Fig. 30).

Das Auftreten des gelatinösen Markes ist in der Regel auf die Röhrenknochen beschränkt. In den spongiösen Knochen treten gewöhnlich die lymphoiden Zellenelemente in solcher Menge auf, dass ihr Inhalt sich als lymphoides Mark darstellt. In einigen Fällen habe ich jedoch auch letzteres so arm an Fett- und Rundzellen gefunden, dass ich auf dem Schnitt mit Leichtigkeit ein hübsches Netz anastomosirender Bindegewebszellen erkannte, das mit den Wänden der Gefässe in Verbindung stand.

Zwischen diesen drei Hauptarten des Knochenmarkes giebt es verschiedene Uebergangsformen. Oft findet man in demselben Röhrenknochen mehrere Formen gleichzeitig vertreten.

Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten.

Bei meinen Untersuchungen über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten habe ich meine Aufmerksamkeit beson-

ders auf das Verhalten des Markes der Röhrenknochen und dann auf das verschiedene Auftreten der kernhaltigen rothen Blutkörperchen und der Pigmentzellen in den spongiösen Knochen gerichtet. Die Bedeutsamkeit dieser Punkte liegt auf der Hand. Das Mark der Röhrenknochen geht nemlich oft in einen gleichsam embryonalen Zustand über und erhält dadurch Aehnlichkeit mit dem lymphoiden Mark der spongiösen Knochen, welches ja die Quelle der Blutbildung sein soll. Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen und Pigmentzellen dagegen werden als Ausdruck einer Regeneration, bez. einer Zerstörung der rothen Blutkörperchen aufgefasst.

Nachfolgende Tabelle giebt in gedrängter Uebersicht das Resultat meiner Untersuchungen über das Verhalten des Knochenmarkes in obiger Beziehung bei Krankheiten. In der ersten Reihe findet man die Krankheit angeführt, an welcher die Kranken gestorben sind, in der zweiten die Anzahl der untersuchten Fälle. Die Zahlen sämmtlicher übriger Reihen geben procentweise an, in wie vielen Fällen in den Röhrenknochen Fettmark oder lymphoides oder gelatinöses Mark, in den spongiösen Knochen kernhaltige rothe Blutkörperchen und Pigmentzellen gefunden wurden. Bei der Bestimmung dieser Procentzahlen ist jedoch nicht immer die ganze Anzahl der unter Rubrik II aufgeführten Fälle in Rechnung gebracht worden. Einige mussten ausgeschlossen werden, weil die betreffenden Individuen in einem so jungen Alter gestorben waren, dass die Entwicklung des Knochenmarkes noch nicht abgeschlossen war, andere, weil die Untersuchung Lücken liess u. s. f.

Bei der Anordnung des Materials in nebenstehender Uebersicht bin ich hauptsächlich von dem Gesichtspunkte ausgegangen, ob die Krankheit eine rein locale Affection darstellt, oder ob sie als ein mehr universelles Leiden auftritt (dem entsprechend, was man früher als Dyskrasie bezeichnete), da man ja grade im letzteren Fall vorzugsweise erwarten darf, eine, sei es primäre, sei es secundäre Alteration im Chemismus des Blutes anzutreffen.

Unter der Diagnose: normale Individuen, sind alle die Fälle gesammelt, in welchen der Tod herbeigeführt wurde durch Unglücksfälle, Selbstmord, Altersschwäche oder andere dergleichen Umstände, bei welchen keine besonders grosse Abweichung von

Diagnose.	Zahl der Fälle.	Röhrenknochen.			Spongiöse Knochen.	
		Fett- mark pCt.	Lym- phoides Mark pCt.	Gelati- nöses Mark pCt.	Kernbaltige rothe Blut- körper pCt.	Pigment- zellen pCt.
Normale Individuen, durch Unglücksfälle od. Selbstmord gestorben	20	100	—	—	91	64
Apoplexia cerebri. Chron- ische Gehirnleiden	7	100	—	—	57	43
Geschwülste der weib- lichen Genitalien (Tumores ovarii et uteri)	6	100	—	—	33	33
Vitia organica cordis	13	83	8	8	69	27
Pneumonie	11	100	—	—	40	80
Entzündung seröser Häute (Meningit., Pleu- rit., Peritonit.) . . .	7	83	17	—	67	33
Anämie nach Blutungen	6	83	17	—	100	80
Perniciöse Anämie . .	43	18	82	—	78	44
Krankheiten, die mit mangelhafter Assimila- tion verbunden sind (Inanition wegen Stric- tura oesoph., Krank- heiten des Magens) .	5	80	—	20	60	20
Morbus Brightii . . .	9	100	—	—	72	43
Diabetes mellitus . .	2	100	—	—	50	—
Arthrocace mit Kräfte- verlust	17	100	—	—	66	66
Amyloiddegeneration .	20	69	6	25	69	66
Carcinom	12	59	8	33	60	55
Sarcom	8	100	—	—	33	50
Chronische Tuberculose	29	43	13	43	73	86
Subacute Lungentuber- culose	5	80	—	20	100	60
Miliartuberculose . .	10	100	—	—	83	16
Syphilis	7	100	—	—	25	75
Typhus	4	75	25	—	75	100
Pyämie	14	83	17	—	72	72
Verschiedene (Combustio, Graviditas, Hernia incarcerata, Diphtheritis ilei, Rachitis et diarrhoea, Bronchitis et diarrhoea) . . .	10					

dem physiologisch normalen Zustande vorauszusetzen ist. Darauf folgen die localen Krankheiten der Organe und die reinen, mit keinen weiteren krankhaften Zuständen complicirten Anämien. In der nächsten Gruppe ist eine Anzahl von Krankheiten vereinigt, unter welchen die Ernährung des Organismus gelitten hat, theils in Folge mangelhafter Assimilation, theils unter dem Einfluss abnormer Secretionen. Zu ersterer Kategorie gehören Krankheiten des Magens, zu letzterer Morbus Brightii, Diabetes, Arthrocace, nebst einer Reihe von Krankheitsfällen, in welchen als hauptsächlichster Sectionsbefund sich eine mehr oder weniger ausgebreitete Amyloiddegeneration vorfand. Die folgende Abtheilung umfasst alsdann die bösartigen Geschwülste, Tuberculose, Syphilis und Infectionskrankheiten. Den Schluss bilden endlich verschiedene Krankheitsfälle, die sich unter keinem der eben genannten Gesichtspunkte einreihen liessen.

* * *

Ist es nun wirklich so, dass die rothen Blutkörperchen im Knochenmarke sich bilden, so werden die Krankheitsfälle, bei welchen man a priori eine charakteristische Veränderung im Knochenmarke erwarten darf, zunächst unter denjenigen zu suchen sein, die in besonderem Grade mit Anämie verbunden sind und bei denen die Zahl der rothen Blutkörperchen stark abgenommen hat.

Von dem gelben Fettmark und dem gelatinösen Mark lässt es sich nun aber kaum annehmen, dass dieselben mit der Blutbereitung etwas zu schaffen haben sollten. Dieselben bestehen ausschliesslich aus Fett oder schleimigem Gewebe, und von den charakteristischen Uebergangsformen sind in denselben keine nachzuweisen. Es ist somit ausschliesslich das rothe oder lymphoide Mark, sowohl in den schwammigen, als in den Röhrenknochen, welches als Quelle der Blutbereitung angesehen werden kann, und dieses wird demgemäss im Nachfolgenden fast allein unsere Aufmerksamkeit beschäftigen.

In einigen chronischen Krankheiten, die vorzugsweise zu secundären Anämien Veranlassung geben, namentlich Carcinose, Tuberculose und den mit Amyloidentartung verbundenen Krankheiten, aber auch in einer Reihe anderer, wie Infectionskrankheiten, findet man bisweilen das Mark der Röhrenknochen in

lymphoides Mark umgewandelt. Letzteres zeigt in solchen Fällen genau dieselbe Structur, und enthält genau dieselben Zellelemente, wie das lymphoide Mark der spongiösen Knochen. Hier ist somit das Gesamtvolumen des lymphoiden Markes bedeutend vermehrt, und es sind alle Bedingungen vorhanden, um eine gesteigerte Production von rothen Blutkörperchen in's Werk zu setzen.

Die lymphoide Veränderung des Markes der Röhrenknochen muss hier aller Wahrscheinlichkeit nach als eine secundäre, compensatorische Abänderung angesehen werden, die erst durch die bereits vorhandene Anämie in's Leben gerufen wird, und letztere kann dann wohl nur aus einer gesteigerten Zerstörung rother Blutkörperchen erklärt werden.

Die Wahrscheinlichkeit dieser Auffassung steigert sich bis zur Gewissheit, wenn wir die Verhältnisse bei der perniciösen Anämie in's Auge fassen. Ich habe persönlich freilich nur dreimal Gelegenheit gehabt, das Knochenmark bei letzterer Krankheit zu untersuchen; dafür habe ich aber aus der Literatur*) 40 solcher Fälle zusammengetragen, in welchen die Knochenmarkuntersuchungen so genau ausgeführt und beschrieben waren, dass dieselben sich für meinen Zweck benutzen liessen. Bei dieser Krankheit, deren Hauptsymptom bekanntlich eine excessive Herabsetzung der Anzahl der rothen Blutkörperchen ist, findet man fast als Regel (in 82 pCt. aller Fälle) ein in hohem Grade entwickeltes lymphoides Mark in den Röhrenknochen. Normales Fettmark ist hier geradezu Ausnahme. Dieses lymphoide Mark zeigt die gleiche Structur, wie dasjenige, welches auch bei anderen Krankheiten bisweilen in den Röhrenknochen auftritt und normal in den spongiösen Knochen der centralen Körpertheile zu finden ist. Dies erhellt besonders aus Schnitten des Knochenmarks, welche ich in zwei Fällen von perniciöser Anämie herstellen konnte. In dem lymphoiden Mark findet man hier freilich nicht die oben besprochenen, wohl abgegrenzten Blutbahnen, sondern die Elemente des Blutes zeigen sich überall sehr innig mit den Zellen des Markparenchyms gemengt. Doch

*) S. Literaturübersicht No. 54--74.

ist auch dieses Verhalten keineswegs der perniciösen Anämie eigenthümlich, vielmehr kann man fast in jedem Schnitt aus lymphoidem Mark grössere oder kleinere Partien gewahren, in welchen das Blut nicht von deutlichen Wänden umschlossen ist, sondern sich mit den Markzellen vermischt. Bei den perniciösen Anämien tritt dies nur noch mehr hervor, als bei anderen Krankheiten.

Von grosser Wichtigkeit ist das Verhalten der kernhaltigen rothen Blutkörperchen bei dieser Krankheit. Die Procentzahl der Fälle, in welcher diese auftreten, bleibt zwar hinter der Ziffer zurück, die wir für normale Individuen ermittelt haben, ist aber doch grösser, als bei den meisten anderen Krankheiten; es beläuft sich dieselbe nemlich auf 78 pCt. Die Menge, in welcher diese Körperchen in den verschiedenen Fällen von perniciöser Anämie sich zeigen, ist nur selten eine geringfügige; gewöhnlich sind dieselben reichlich vertreten und oft sogar in ausserordentlich grosser Menge. Ganz entgegengesetzt ist das Verhalten derselben bei anderen Krankheiten und im normalen Zustande, wo sie gewöhnlich nur vereinzelt auftreten und nur selten in grösserer Menge erscheinen.

Die Thatsache, dass die kernhaltigen rothen Blutkörperchen in einzelnen Fällen von perniciöser Anämie wirklich fehlen, scheint im ersten Augenblick der Ansicht zu widersprechen, welche den Regenerationsprozess in das Knochenmark verlegt. Wenn man aber bemerkt, dass die kernhaltigen Blutkörperchen bei den Verblutungsanämien nie fehlen, und dass ihre Zahl bei den experimentellen Anämien, die bei Thieren durch Blutentziehungen hervorgerufen wurden, recht bedeutend ist, so können diese Ausnahmefälle, wo man bei perniciöser Anämie keine kernhaltigen Blutkörperchen findet, nicht schwer in das Gewicht fallen. Wahrscheinlich sind hier auch andere Umstände zugegen. Während nemlich bei den Blutungsanämien der Organismus im Ganzen gesund ist, muss man bei der perniciösen Anämie wohl annehmen, dass das Individuum ziemlich stark mitgenommen und die Zellenthätigkeit im Ganzen bedeutend herabgesetzt ist. Unter solchen Umständen darf es nicht Wunder nehmen, dass auch die compensatorische Blutbildung im Knochenmark aufgehoben wird.

Bei der perniziösen Anämie kommt dann auch ein anderer Umstand vor, der sehr stark dafür spricht, dass die gewöhnlichen rothen Blutkörperchen von den kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Knochenmarkes herkommen. Beide Arten zeigen nemlich bei dieser Krankheit Abweichungen in Bezug auf Form, Grösse und Intensität der Farbe (Fig. 32—36. Vgl. Fig. 16—18), die sehr gut mit einander zusammenstimmen. In dem einen der Fälle, die ich selbst untersuchte, fand ich nemlich im Blute zahlreiche Makrocyten. Hier waren aber auch die kernhaltigen rothen Blutkörperchen viel grösser, als normal. Ebenso war die Farbe der letzteren besonders dunkel. Eine entsprechende Beobachtung über die Farbe der rothen Blutkörperchen im gleichen Krankheitsfall habe ich freilich nicht aufgezeichnet, doch ist es eine bekannte Thatsache, dass die rothen Blutkörperchen bei perniziöser Anämie mehr Hämoglobin, als normal, enthalten, was sich schon unter dem Mikroskop durch ihr auffallend dunkles Aussehen bekundet. Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen hatten ferner theilweise eine ovale, am einen Ende zugespitzte Form angenommen, was an die bekannten „geschnäbelten“ Blutkörperchen erinnert, die bei der perniziösen Anämie vorkommen.

Mit dem eben Gesagten stimmen die Beobachtungen überein, welche wir Cohnheim⁵⁶, Strümpell⁶², sowie Osler und Gardner⁶³ verdanken. Cohnheim stellt die Vermuthung auf, dass die grosse Menge kernhaltiger rother Blutkörperchen auf einen mangelhaften Bildungsprozess hindeuten dürfte, in Folge dessen die embryonalen Formen im Knochenmark festgehalten würden. In diesem Punkte wird er aber von Neumann⁴⁰ widerlegt, der die Vermehrung der kernhaltigen rothen Blutkörperchen und die ganze lymphoide Umwandlung des Knochenmarkes vielmehr als einen Beweis einer secundären, compensatorischen Ueberproduction auffasst. Der Umstand, dass die kernhaltigen rothen Blutkörperchen oft nur in geringer Anzahl vertreten sind und manchmal sogar ganz fehlen (3 von Laache⁷³, und 3 von Quincke⁵⁹ beschriebene Fälle), spricht unzweifelhaft auch gegen die Cohnheim'sche Theorie.

Die abnorme Grösse der kernhaltigen rothen Blutkörperchen, ihr körniges Protoplasma und überhaupt ihre Aehnlichkeit mit den grösseren Markzellen sind die einzigsten Momente, durch

welche das Verhalten des Knochenmarkes in der perniziösen Anämie sich von dem Verhalten desselben in anderen Krankheiten unterscheidet. Ob nun aber die eben genannten Abnormitäten ebenfalls als Folge der hochgradigen Anämie zu erklären sind, oder ob sie in einer genaueren Verbindung mit dem eigentlichen Wesen der Krankheit stehen, — über diese Frage wage ich keine Meinung zu äussern.

Die meisten Thatsachen sprechen für die Auffassung, dass die Veränderungen, denen das Knochenmark in der perniziösen Anämie unterliegt, secundärer Natur sind und darauf abzielen, die aus irgend welcher anderen Ursache stammende Anämie zu compensiren. Die fragliche Umwandlung ist jedoch keine spezifische; sie findet sich vielmehr auch in anderen Krankheiten und besteht darin, dass das Fett der Röhrenknochen schwindet, um lymphoidem Mark, d. h. einem blutbildenden Gewebe, Platz zu machen.

Ganz verschieden hiervon sind die Veränderungen, welche das Knochenmark in der Leukämie zu erleiden hat. Einzelne von den Fällen letzterer Krankheit, welche ich aus der Literatur gesammelt habe, sind in dieser Beziehung von besonderem Interesse. So ein von Fede⁵⁴ beschriebener Fall, in welchem das Knochenmark leukämische Hyperplasie zeigte, obschon nichts weiter sich documentiren liess, als eine Herabsetzung der Anzahl der rothen Blutkörperchen, aber keine Vermehrung der Zahl der weissen. Dieser Fall ist vielleicht ein Seitenstück zu dem bekannten Litten'schen²⁷, in welchem sich die Leukämie auf der Basis einer bereits früher bestehenden perniziösen Anämie entwickelte. In keinem anderen Fall von perniziöser Anämie habe ich in der Literatur Hyperplasie des Knochenmarkes erwähnt gefunden. Weitaus in den allermeisten Fällen zeigt aber das Knochenmark in der perniziösen Anämie weder Hyperplasie, noch sonst irgend welche der Veränderungen, die als charakteristisch für ein leukämisches Knochenmark angegeben werden. Der Befund im Knochenmarke kann somit die Anschauung nicht unterstützen, nach welcher die perniziöse Anämie durch eine primäre, leukämische Knochenmarkaffection bedingt sein soll. Es ist dieselbe keine „medulläre Pseudoleukämie“.

Noch eine weitere Eigenthümlichkeit des Knochenmarkes bei der perniciösen Anämie verdient hier Erwähnung. Es ist dies das häufige Vorkommen grosser blutkörperchenhaltiger und pigmenthaltiger Zellen. So befremdend es erscheinen mag, ist demgemäss anzunehmen, dass im Knochenmark auch eine Zerstörung von rothen Blutkörperchen stattfinden kann, und dass dieser Zerstörungsprozess allem Anschein nach oft ebenso grosse Dimensionen annehmen dürfte, als der Regenerationsprozess. Doch darf auch dieses Phänomen keineswegs als die eigentliche Ursache der Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen in der perniciösen Anämie aufgefasst werden. Dies beweist der Umstand, dass die erwähnten Zellen in gleich grosser Zahl und in demselben Entwicklungsgrade in anderen Krankheiten vorkommen, bei welchen die Anämie eine viel geringfügigere ist. Ich halte diese Zerstörung rother Blutkörperchen ebenfalls für ein secundäres Phänomen, und glaube, dass dieselbe sich am leichtesten erklären lässt durch die exceptionellen Circulationsverhältnisse, die im lymphoiden Mark bestehen. Das Strombett des Blutes ist hier ausserordentlich erweitert und der Blutstrom in Folge davon sehr langsam. Kommt nun noch dazu, dass das Blut auch ausserhalb der abgegrenzten Bahnen als Extravasat oder Infiltration im eigentlichen Parenchym auftritt, so begreift man leicht, dass dies der Blutbewegung weitere Hindernisse in den Weg legen muss. Möglicherweise steht das Blut an solchen Orten wirklich ganz still und stellt somit im eigentlichen Sinne ein Extravasat vor. Wo sich ein solches an anderen Orten, z. B. im Gehirne, gebildet hat, erscheint bekanntlich alsbald eine Menge kleiner Rundzellen, welche die rothen Blutkörperchen verzehren und dieselben in Pigment umwandeln, um darauf mit letzteren weiterzuwandern. Die Vermuthung liegt nahe, dass genau derselbe Prozess auch im Knochenmark vor sich geht.

Sollte es nun durch weitere Untersuchungen sich bestätigen, dass das Blut in der perniciösen Anämie in höherem Grade, als in anderen Krankheiten, das Parenchym des Knochenmarkes infiltrirt, so könnte es, nach dem eben Gesagten, auch nicht befremden, dass jene grossen, blutkörperchenhaltenden Zellen in dieser Krankheit häufiger vorkommen, als in anderen Zuständen.

Untersuchungen an Thieren.

Um die Resultate zu controliren, zu welchen ich auf Grund meiner Untersuchungen über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten gelangt war, und um, so weit es mir möglich war, auch die verschiedenen Behauptungen einer genaueren Prüfung zu unterwerfen, welche von anderer Seite über die detaillirten Prozesse bei der Bildung der rothen Blutkörperchen in jenem Gewebe aufgestellt sind, habe ich eine Reihe von Untersuchungen an Thieren verschiedener Art vorgenommen. Der Punkt, auf welchen ich hier meine Aufmerksamkeit besonders gerichtet habe, ist die Formentwicklung der rothen Blutkörperchen. Könnte man nemlich eine continuirliche Reihe von Entwicklungsformen nachweisen, die ohne Unterbrechung von den indifferenten Markzellen bis zu den vollentwickelten kernlosen rothen Blutkörperchen der Säugethiere sich erstreckt, so würde man mit einer an Gewissheit grenzenden Wahrscheinlichkeit den Schluss machen dürfen, dass diese Uebergangsglieder überall, wo sie sich finden, eine Neubildung rother Blutkörperchen darstellen. Als Versuchsthiere habe ich Frösche, Kröten, Tritonen, Hühner, Kaninchen und ein paar junge Katzen benutzt.

Von Kröten und Fröschen habe ich eine grosse Menge zur Verfügung gehabt. Es ist mir jedoch nicht geglückt, bei diesen Thieren, weder in der Milz, noch im Knochenmark, Uebergangsformen zwischen rothen Blutkörperchen und Markzellen nachzuweisen. Ebenso wenig fand ich irgendwo, mit Ausnahme in der Milz der Tritonen, karyokinetische Theilungsformen der rothen Blutkörperchen, obwohl ich solche nicht nur im Blute, sondern auch in den Organen gesucht habe. Doch zweifle ich nicht daran, dass dergleichen sich auch bei Fröschen finden, da dieselben von so zuverlässigen Beobachtern, wie Bizzozero und Flemming, gesehen worden sind. In der Milz dieser Thiere fand ich dagegen eine grosse Menge eigenthümlicher Formen der rothen Blutkörperchen, bei welchen der Kern sich fast in vollständigstem Ruhezustand befand, während man an einer oder mehreren Stellen des Protoplasma Schnüpfungsfurchen bemerkte, welche grössere oder kleinere Stücke desselben abgrenzten (Fig. 1—9). Ebenso grenzten verschiedene Blutkörper-

chen eine Gestalt, die deutliche Spuren davon trug, dass bereits Stückchen derselben abgeschnürt worden waren (Fig. 11—13). Einigemal sah ich auch kleine, runde hämoglobingefärbte Kügelchen ohne Kern (Fig. 14—15), die bisweilen sogar noch die Narben nach ihrer Abtrennung vom Mutterblutkörperchen erkennen liessen (Fig. 10). Vielleicht entledigen sich die rothen Blutkörperchen in dieser Weise eines Theiles des unbrauchbaren Protoplasmas. Auch in den farblosen runden Markzellen gelang es mir nicht, karyokinetische Theilungsformen zu entdecken.

Durch dasselbe Verfahren, das ich zur Herstellung von Schnitten des Knochenmarkes des Menschen angewendet habe, gelang es mir auch, solche bei Fröschen herzustellen. Verschiedene Exemplare wurden zu Injectionsversuchen geopfert, von denen einige ein günstiges Resultat ergaben. In den langen röhrenförmigen Knochen fand ich bei den früh im Frühling gefangenen Fröschen ein etwas zelleninfiltrirtes und fetthaltiges gelatinöses Mark. In der Längensexaxe desselben zieht sich eine schmale Arterie hin, die sich unter spitzen Winkeln in mehrere Aeste verzweigt. Letztere lösen sich in der Peripherie des Markes in ein Netz von Capillargefässen auf, welches in ein Maschenwerk von breiten, mit dünnen, kernführenden Wänden versehenen Blutbahnen ausmündet. Letztere vereinigen sich wieder in eine breite Sammelbahn, die neben der Arterie in der Längensexaxe des Knochens hinläuft. Bei den Fröschen fand ich nie rothe Blutkörperchen frei im Parenchym ausserhalb der Gefässe. Dagegen lag innerhalb des Lumens der Blutbahnen eine weit grössere Menge von Markzellen, als im eigentlichen Markparenchym. Dieselben nehmen den peripherischen Theil des Lumens der Blutbahn ein, die Blutkörperchen dagegen den centralen. Im Parenchym zeigte sich oft ein sehr zierliches reticuläres Bindegewebenetz, das mit den Wänden der Gefässe anastomosirte.

Von Vögeln habe ich 6 ziemlich ausgewachsene Hühner benutzt. Drei derselben wurden untersucht, ohne dass vorher etwas mit ihnen vorgenommen war. Den drei anderen dagegen wurde durch wiederholte Aderlässe aus einer Vene unter dem Flügel eine Partie Blut entzogen. Die Menge des entleerten Blutes betrug bez. 16, 29 und 41 g.

Die Ergebnisse dieser Versuche stimmen ziemlich genau mit den Korn'schen überein, mit der Einschränkung, dass ich bei den anämisch gemachten Thieren eine grössere Verbreitung des lymphoiden Markes auf Kosten des Fettmarkes nicht constatiren konnte. Auch fand ich keine Vascularisation auf der Innenseite der lufthaltigen Knochen. Das Mark in den Knochen der Unterextremitäten war ein Fettmark, das auch bei den nicht anämischen Hühnern sich ziemlich stark lymphoid zeigte, — ein Umstand, der jedoch wahrscheinlich mit dem noch nicht voll entwickelten Zustande der Thiere in Verbindung zu setzen ist.

Bei einem der normalen Exemplare fand ich im Knochenmark eine Anzahl „Uebergangsformen“, d. h. hämoglobinfarbige Rundzellen, die deutlich alle Uebergänge erkennen liessen: einerseits zu den farblosen Markzellen herab, andererseits zu den rothen Blutkörperchen hinauf, welche letztere bei den Vögeln bekanntlich Kerne enthalten. Diese Uebergangsformen waren in bedeutend vermehrter Zahl im Knochenmark der anämischen Hühner vertreten, sie fanden sich jedoch nicht im Blut und in der Milz. Ihr Kern zeigte kein Anzeichen der Theilung durch Karyokinese. Letzteres gilt dagegen nicht von den Rundzellen, unter welchen man verschiedene bemerken konnte, die karyokinetische Kerntheilungsfiguren in verschiedenen Stadien enthielten. Die Anzahl dieser Karyokinesen war bei den Thieren, denen Blut entzogen worden war, etwas grösser, als bei den anderen.

Ebenso wie Korn fand auch ich die Milz nach den Blutentziehungen bedeutend atrophirt. Bei den nicht anämischen Hühnern enthielt dieselbe eine grosse Menge rother Blutkörperchen mit mehr oder minder tiefen Schnüpfungsfurchen, nach Art derjenigen, die ich in der Milz der Frösche gefunden hatte. Von derartigen Blutkörperchen bemerkte ich nur sehr wenige in der atrophirten Milz der anämischen Hühner. Verhält es sich nun wirklich so, wie wir vermuthen möchten, dass diese eigenthümlichen Formen der rothen Blutkörperchen, welche wir in der Milz antreffen, als Repräsentanten einer Degeneration von hämoglobinhaltigem Protoplasma anzusehen sind, so erscheint es sehr erklärlich, dass diese Degeneration mehr oder minder in's Stocken geräth, sobald das Individuum anämisch wird, weil ja in diesem Fall der Organismus für die ganze Menge des Hämoglobin, über

welches er nur irgendwie verfügen kann, unmittelbare Verwendung hat. Es liegt daher auch sehr nahe, jene Atrophie der Milz, die nach Blutentziehungen eintritt, als eine Art von Inaktivitätsatrophie zu betrachten.

Von Säugethieren habe ich zu meinen Versuchen zwei halbwüchsige junge Katzen und 3 Kaninchen verwendet. Die Kätzchen wurden einfach getödtet und untersucht, während jedem der Kaninchen zuerst durch die Arteria carotis je 50 ccm Blut entzogen wurden und ich dieselben dann bez. 2, 5 und 6 Tage nach der Blutentziehung tödtete. Bei den Katzen fand ich, ihrer Jugend wegen, in allen Knochen lymphoides Mark; bei den Kaninchen dagegen enthielten die Röhrenknochen Fettmark, doch war dasselbe in dem oberen Theile der Tibia, sowie im Femur und Humerus, roth und lymphoid infiltrirt. In wie weit diese Lymphoidinfiltration eine Folge der Anämie war, kann ich leider nicht entscheiden, da ich nicht gleichzeitig das Mark solcher Kaninchen untersucht habe, denen kein Blut entzogen war. Die Zellen des Knochenmarkes der Katze und des Kaninchens sind ganz dieselben, wie die oben beschriebenen des Menschen. Ich habe meine Aufmerksamkeit besonders auf die kleinen hyalinen Rundzellen, die kernhaltigen rothen Blutkörperchen und die Myeloplaxen gerichtet. Was die ersten beiden Zellenformen betrifft, so kann ich durchaus nicht mich mit Obrastzow und Malassez einig erklären, wenn diese behaupten, dass der Kern beständig (Obrastzow) oder doch bisweilen (Malassez) sich im Protoplasma aufgelöst vorfinde und sich erst dann zu einem morphologischen Körper verdichte, wenn die Zelle bereits ihre Vitalität eingebüsst hat. Ich konnte nur einzelne unter diesen Zellen auffinden, bei welchen letzteres möglicherweise der Fall hätte sein können. Bei den Katzen entdeckte ich nur sehr wenige kernhaltige rothe Blutkörperchen, dagegen waren dieselben bei den Kaninchen sehr zahlreich. Bei letzteren traf man alle Nuancen der Färbungsintensität von Zellen an, die den hyalinen Zellen ganz ähnlich sahen und sich von diesen nur durch einen schwachen gelben Schimmer des Protoplasmas unterschieden, bis zu solchen, deren Farbe eben so dunkel erschien, wie diejenige der normalen rothen Blutkörperchen. Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen sind einem Theilungsprozess unterworfen. Dieser

vollzieht sich entweder durch directe Abschnürung von Protoplasma und Kern, — einen Vorgang, den ich theilweise unter dem Mikroskop verfolgt habe; oder es nimmt der Kern Formen an, die sich als karyokinetische Theilungsfiguren deuten lassen (Fig. 19). Letzteres kommt jedoch nur selten vor.

Der Kern liegt oft excentrisch, bisweilen sogar in dem Grade, dass ein Theil seiner Peripherie ausserhalb des Protoplasma der Zelle erscheint; dagegen habe ich an meinen Präparaten, die aus frischem Material hergestellt wurden, keine Andeutung einer vollständigen Auswanderung des Kernes beobachten können. Ebenso wenig habe ich, wie Malassez dies gethan hat, irgend welche Knospenbildung am Protoplasma der kernhaltigen rothen Blutkörperchen wahrnehmen können und muss somit die Frage, wie bei den Säugethieren die normalen rothen Blutkörperchen sich aus den kernhaltigen herausbilden, bis auf weiteres unbeantwortet lassen.

Bei den Kätzchen zeigte sich in den Markzellen eine grosse Anzahl karyokinetischer Kerntheilungsfiguren (Fig. 20—23). Bei den wenigen Untersuchungen, die ich darüber anstellen konnte, fand ich ganz ähnliche Figuren, wie im menschlichen Mark, bis 12 Stunden nach dem Tode.

Die Myeloplaxen zeigten keine wesentlichen Veränderungen nach Blutentziehungen. Die Kerne derselben waren blasenförmig und bildeten verschiedene Figuren. Es zeigte sich in denselben keine Andeutung von einer Abschnürung von Kernchen oder überhaupt von irgend welcher endogener Neubildung von Zellen. Einzelne besaßen eine nur dünne, andere jedoch eine sehr dicke Protoplasmaschicht; ein Theil bestand fast ausschliesslich aus Kernsubstanz. Die Frage, ob und wie weit diese Zellen in irgend welcher Beziehung zur Blutbildung stehen, lässt sich zur Zeit noch nicht beantworten.

Christiania im October 1885.

Literaturübersicht.

Die mit * bezeichneten Werke sind mir gar nicht oder nur durch Referate zugänglich gewesen.

1. Arnold, Beobachtungen über Kerne und Kerntheilungen in den Zellen des Knochenmarks. Dieses Archiv Bd. 93.

- 2.* Bizzozzero, Sulla funzione ematopoetica del midollo delle ossa. *Gaz. med. ital.-lombard.* 1868. No. 46. Referat in diesem Archiv Bd. 52.
- 3.* — Sul midollo delle ossa. Napoli 1869. Referat im *Centralbl. f. d. med. Wissenschaften* 1871. No. 24.
- 4.* — Intorno al lavoro de prof. Robin. *Gazet. med. ital.-lombard.* 1874. No. 5.
5. — Ueber die Theilung der rothen Blutkörper im Extrauterinleben. *Centralbl. f. d. med. Wissensch.* 1881. No. 8.
6. — Ueber die Bildung der rothen Blutkörperchen. Dieses Archiv Bd. 95.
- 7.* Bizzozzero e Salvioli, Ricerche sperimentale sulla ematopoesi splenica. *Arch. p. le scienze med.* Vol. IV. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre Bd. 12.
8. — Ueber die Blutbildung bei Vögeln. *Centralbl. f. d. med. Wiss.* 1880. No. 40.
- 9.* Bizzozzero e Torre, Sulla produzione dei globuli rossi del sangue. *Archivio per le scienze mediche* Vol. IV.
10. — Ueber die Bildung der rothen Blutkörper bei den niedern Wirbelthieren. *Centralbl. f. d. med. Wiss.* 1882. No. 33.
11. — Ueber die Entstehung der rothen Blutkörperchen bei den verschiedenen Wirbelthierklassen. Dieses Archiv Bd. 95.
12. Blechmann, Ein Beitrag zur Pathologie des Knochenmarks. *Archiv der Heilkunde* Bd. 19.
13. Eberth, Ueber die Vermehrung der rothen Blutkörperchen. *Fortschritte der Medicin.* 1885. No. 1.
14. Fellner, Ueber die Entwicklung und Kernformation der rothen Blutkörperchen der Säuger. *Wiener medicinische Jahrbücher* IV.
15. Fenger, Benmarvens udvikling og bidrag til den udviklede marvs normale histologi. Kjöbenhavn 1872.
16. Feuerstack, Die Entwicklung der rothen Blutkörperchen. *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie* Bd. 38.
17. Fleischer und Penzoldt, Klinische, pathologisch-anatomische und chemische Beiträge zur Lehre von der lienal-myelogenen, sowie der lymphatischen Form der Leukämie. *Deutsches Archiv für klin. Medicin* Bd. 26.
- 18.* Foa e Salvioli, Sulla origine dei globuli rossi del sangue. *Archivio per le scienze mediche.* Referat in Virchow-Hirsch's Jahresberichte 1879.
19. Grohe, Ueber das Verhalten des Knochenmarks bei verschiedenen Krankheitsformen. *Berliner klin. Wochenschr.* 1881. No. 44.
20. — Ueber das Verhalten des Knochenmarks in verschiedenen Krankheitszuständen. *Berliner klin. Wochenschr.* 1884. No. 15.
21. H. Heiberg, Et Tilfaelde af Leukaemi. *Norsk magasin for laegevidenskaben.* Forhandlinger 21de Mai 1873.
- 21b. Heuck, Zwei Fälle von Leukämie mit eigenthümlichem Blut- und Knochenmarksbefund. Dieses Archiv Bd. 78.

22. Hoyer, Zur Histologie des Knochenmarks. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1869.
- 23.* — Knochenmark bei Kaninchen und Hunden. Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie Bd. 22.
24. Kelsch, Note pour servir à l'anatomie pathologique de la leucémie. Archives de physiologie normale et pathologique. 1875. No. 3 et 4.
25. Korn, Ueber die Betheiligung der Milz und des Knochenmarks an der Bildung rother Blutkörperchen bei Vögeln. Dieses Archiv Bd. 68.
26. Kölliker, Gewebelehre.
27. Litten, Ueber einen in medulläre Leukämie übergehenden Fall von pernicioser Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1877. No. 19, 20 u. 51.
28. Litten und Orth, Ueber Veränderungen in Röhrenknochen unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen. Berl. klin. Wochenschr. 1877. No. 51.
- 29.* Löwitt, Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Sitzungsberichte der kaiserlichen Akademie in Wien No. XIX. Juli.
30. Malassez, Sur l'origine et la formation des globules rouges dans la moëlle des os. Arch. de physiologie. 1882. No. 1.
- 31.* Morat, Contribution à l'étude de la moëlle des os. Thèse de Paris 1873.
- 32.* Neumann, Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Archiv der Heilkunde. 1869.
33. — Blutkörperhaltige Zellen im Knochenmark. Archiv der Heilkunde. 1869.
34. — Ein Fall von Leukämie mit Erkrankungen des Knochenmarks. Archiv der Heilkunde. 1870.
35. — Ein neuer Fall von Leukämie mit Erkrankungen des Knochenmarks. Archiv der Heilkunde. 1872.
36. — Neue Beiträge zur Kenntniss der Blutbildung. Archiv der Heilkunde. 1874.
37. — Das Knochenmark als Organ der Blutbildung. Archiv für die gesammte Physiologie von Pflüger Bd. 9.
38. — Die Heitzmann'schen Hämatoblasten. Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. 11.
39. — Knochenmark und Blutkörperchen. Archiv für mikroskopische Anatomie Bd. 12.
40. — Ueber das Verhalten des Knochenmarks bei progressiver pernicioser Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1877. No. 47.
41. — Ueber myelogene Leukämie. Berliner klinische Wochenschr. 1878. No. 6, 7, 9 u. 10.
42. — Ueber leukämische Knochenaffectionen. Berl. klin. Wochenschr. 1880. No. 21.
43. — Ueber Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschrift für klinische Medicin Bd. 3.
44. — Das Gesetz der Verbreitung des rothen und gelben Marks in den Extremitätenknochen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882. No. 18.

45. Obrastzow, Zur Morphologie der Blutbildung im Knochenmarke der Säugethiere. Dieses Archiv Bd. 84.
46. Palladino, Zur Histologie des Knochenmarks. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1869.
47. Ponfick, Ueber pathologische Veränderungen im Knochenmark. Dieses Archiv Bd. 56.
48. — Weitere Beiträge zur Lehre von der Leukämie. Dieses Archiv Bd. 67.
- 49.* Pouchet, De la dégénérescence hémoglobique de la moëlle des os. Gazette médicale de Paris. 1879. No. 14.
50. Rindfleisch, Ueber Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikroskopische Anatomie Bd. 17.
- 51.* Robin, Observations comparatives de la moëlle des os. Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1874. No. 1.
- 52.* Salvioli, Sul midollo delle ossa nelle gravi anemia. Rivista clin. di Bologna. 1878. No. 11.
53. Waldeyer, Diffuse Hyperplasie des Knochenmarks bei Leukämie. Dieses Archiv Bd. 52.

Verzeichniss der in Bezug auf die perniciöse Anämie
benutzten Werke.

- 54.* Fede, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875.
- 55.* Oepper, American journal of medical sciences. 1875. II.
56. Cohnheim, Dieses Archiv Bd. 68.
57. Scheby-Buch, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 17.
58. Pepper u. Thyson, Dieses Archiv Bd. 71.
59. Quincke, Deutsches Arch. f. klin. Medicin Bd. 20.
60. Eisenlohr, Deutsches Arch. f. klin. Medicin Bd. 20.
61. Pilz, Deutsches Arch. f. klin. Medicin Bd. 21.
62. Strümpell, Archiv der Heilkunde. 1877.
63. Osler und Gardner, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877.
64. Osler, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1877. No. 18 und 1878. No. 26.
65. Sørensen, Nordisk medicinsk Arkiv Bd. 9 No. 14 og 20.
66. Purser, Virchow-Hirsch's Jahresberichte. 1877. II.
67. Warfvinge, Hygiea. 1877 u. 1880.
- 68.* Bradbury, Brit. med. journal 19. August 1876. (Eichhorst, Progressive pern. Anämie.)
69. Eichhorst, Die progressive perniciöse Anämie. Leipzig 1878.
- 70.* Lodi, Rivista clin. di Bologna. 1878. Virchow-Hirsch's Jahresberichte. 1878. II.
71. Riess, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1881. No. 48.
- 72.* Grocco, Gazzett. med. italiana-lombard. 1882. Virchow-Hirsch's Jahresberichte. 1882. II.
73. Laache, Die Anämie. Christiania 1883.
74. Grohe, Berliner klin. Wochenschr. 1884. No. 15.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VIII.

- Fig. 1—15. Formtypen rother Blutkörperchen aus der Milz der Frösche. Fig. 1—9: Mit Schnürfurchen versehene Blutkörperchen. Fig. 10—15: Abgeschnürte Theile der rothen Blutkörperchen. Fig. 14—15: Kernlose drgl. Die Schattirung des Kerns bedeutet Färbung mit Methylviolet. (Zeiss Oc. 2, homog. Immers. $\frac{1}{12}$.)
- Fig. 16—18. Kernhaltige rothe Blutkörperchen aus dem Knochenmark des Menschen. (Hartnack Oc. 2, Immers. 10.)
- Fig. 19. Ein kernhaltiges rothes Blutkörperchen aus dem Knochenmark des Kaninchens mit Kernfigur, die höchst wahrscheinlich als Karyokinese zu deuten ist. (Seitz Oc. 1, Immers. 9.)
- Fig. 20—23. Verschiedene Formen der karyokinetischen Theilungsfiguren in den Markzellen aus dem Knochenmark der Katze. (Zeiss Oc. 2, homog. Immers. $\frac{1}{12}$.)
- Fig. 24—30. Schnitte des Knochenmarks aus dem menschlichen Schenkelknochen.
- Fig. 24. Schnitt eines reinen Fettmarkes. Zwischen einer Partie dicht gezackter Fettzellen erkennt man ein Stück einer Blutbahn mit linienartigen Contouren. Das Blut zeigt sich sowohl innerhalb der eigentlichen Blutbahn, als ausserhalb dieser Contouren in ganz geringer Erstreckung als Infiltration zwischen den Fettzellen. (Hartnack Oc. 2, Obj. 2.)
- Fig. 25. Stark blutinfiltrirtes Fettmark. Die Fettzellen sind rund. Das Blut zeigt sich in weiter Strecke frei in den Zwischenräumen der Zellen. (Hartnack Oc. 3, Obj. 2.)
- Fig. 26. Gallertartiges Mark. Die stark atrophischen Fettzellen sind mit anastomosirenden Ausläufern versehen. Man bemerkt auf dem Schnitte auch eine mit scharfen Contouren versehene Blutbahn. Die gallertartige Substanz hat nach der Härtung eine gleichmässige, feinkörnige Structur angenommen. (Hartnack Oc. 3, Obj. 4.)
- Fig. 27. Lymphoides, stark bluthaltiges Fettmark. Die Fettzellen nehmen den Haupttheil der Fläche des Schnittes ein. Das Blut befindet sich innerhalb wohlabgegrenzter Blutbahnen, doch in geringerer Erstreckung auch als Infiltration zwischen den Fettzellen. Man bemerkt ausserdem eine bedeutende Ansammlung von Lymphzellen, die ziemlich scharf von den Blutausbreitungen geschieden sind. (Hartnack Oc. 3, Obj. 4.)
- Fig. 28. Lymphoides Mark. Fettmenge nicht gross. Bedeutende Ausbreitungen von Blut und Markzellen, die ohne scharfe Grenze in einander übergehen. Keine Blutbahnen. Solche zeigen sich indessen in anderen Partien desselben Schnittes. (Hartnack Oc. 3, Obj. 5.)
- Fig. 29. Stück eines Schnittes, in welchem sich in grossen Partien eine intime Mischung von Blut und Markzellen vorfindet. Einzelne Markzellen enthalten karyokinetische Kerntheilungsfiguren. In anderen

Partien desselben Schnittes sind die Markzellen, im Verhältniss zu den rothen Blutkörperchen, in grösserer Menge vorhanden, als in der hier gezeichneten Partie des Schnittes. (Hartnack Oc. 1, Immers. 10.)

Fig. 30. Gallertartiges Mark. Die stark atrophischen Fettzellen liegen im Innern von runden oder mehr unregelmässigen Hohlräumen. Die in den Hohlräumen befindliche Substanz, sammt der die Höhlungen einschliessenden gallertartigen Substanz, ist in Gestalt eines Netzes feiner Fibrinfäden coagulirt. An einzelnen Stellen ist das Gefüge körnig. In der Mitte des Schnittes erkennt man eine Blutbahn. (Hartnack Oc. 3, Obj. 4.)

Fig. 31. Blutkörperchenhaltige Zelle aus dem Knochenmarke des Menschen. (Hartnack Oc. 2, Obj. 10.)

Fig. 32—36. Kernhaltige rothe Blutkörperchen aus dem Knochenmark eines an perniciöser Anämie gestorbenen Kranken. (Hartnack Oc. 2, Obj. 8.)

IX.

Ueber Doppelfärbung mit Orcëin.

Von Dr. O. Israel,

Privatdocenten und Assistenten am pathologischen Institut in Berlin.

Nachdem Wedl die Orseille zur Färbung von Zellen und Intercellularsubstanz empfohlen (dieses Archiv Bd. 74 S. 143), wurde dieselbe von Weigert zur Färbung der Actinomykose mit Gentianaviolett zu einer Doppelfärbung verbunden (ebenda Bd. 84 S. 285 f.), die wohl unter günstigen Verhältnissen recht gute Präparate giebt; aber die Unsicherheit in der Wirkung des zur Färbung verwandten Materials, wohl eine Folge seines mannichfachen Ursprungs aus den Chromogenen einer ganzen Gruppe von Flechten, sowie die Eigenschaft der Farbe, durch Alkohol mit grosser Leichtigkeit extrahirt zu werden, haben den so brillanten Farbstoff, dem auch unter Umständen eine grosse Echtheit eigen ist, keine weitere Vorbereitung in der mikroskopischen Färbetechnik gewinnen lassen.

Die erwähnte Unsicherheit des Resultats veranlasste mich, für die Färbung der Actinomyceten nach einem Ersatz zu suchen, und ich verwende als solchen seit längerer Zeit das Orcëin ($C_4H_7NO_6$), welches ich aus der Fabrik des Herrn Dr. Theodor