

VII.

**Ueber den Fehler der Blutkörperchenbildung
bei der perniciösen Anämie.**

Von Prof. Dr. Rindfleisch in Würzburg.

Ein Fall von ausgesprochener, uncomplicirter progressiver Anämie, welcher vor einiger Zeit eine hiesige Arbeitersfrau zum Opfer fiel, bot mir die längst erwünschte Gelegenheit mich eingehend mit der Frage zu befassen, worin denn eigentlich der Fehler besteht, welcher bei dieser Krankheit dem histologischen Prozess der Blutbildung anhaftet.

Bekannt ist, dass das Knochensystem dieser Individuen abnorm reich an hämatoblastischem Marke gefunden wird. Nicht nur die Wirbelkörper und die platten Knochen des Kopfes und Rumpfes, welche ja für gewöhnlich rothes Mark enthalten, sind mit einem auffallend dunkelrothen, weichen Markgewebe gefüllt, welches an den Wirbelkörpern sogar eine partielle Einschmelzung der Spongiosa und die Bildung grösserer pulpöser Heerde zur Folge hat; sondern auch solche Knochen, welche schon vor der Mitte des Lebens mit Fettmark gefüllt zu sein pflegen, können wieder rothes Mark enthalten, was die Vermuthung nahe gelegt, dass hierbei eine Rückbildung des Fettgewebes in hämatoblastisches Mark erfolgt sei.

Ich halte mich auch bei meinen auf die Blutbildung gerichteten Untersuchungen in erster Linie immer an die mittleren Lendenwirbelkörper, weil ich gefunden habe, dass man hier immer am ehesten Veränderungen antrifft, welche zu vorhandenen histologisch abnormen Blutmischungen Beziehungen erkennen lassen. Im vorliegenden Falle konnte man von einer förmlichen rothen Erweichung des Knocheninneren reden. Die Consistenz der grösseren zusammenhängenden Markmassen, die man mit dem Scalpellstiel aus erbsengrossen und noch grösseren, rundlichen Lücken des Gewebes herausheben konnte, glichen äusserlich einer mässig festen Milzpulpa.

Die weitere Behandlung des Materials war eine verschiedenartige. Kleine Mengen des ausgepressten Markes wurden theils in Müller'scher Flüssigkeit, theils in 0,6 prozentiger Kochsalzlösung unter Zusatz von 0,01 Sublimat, theils in 2 prozentiger Ueberosmiumsäure vertheilt und so conservirt; so lange es aber irgend möglich war, wurde das frische Material zur Untersuchung gezogen. Von den fixirten oder gehärteten Zellen waren die aus Müller'scher Flüssigkeit am brauchbarsten. Ich habe mir da eine eigene Methode ausgebildet, die gehärteten Zellen in Celloidinhäutchen zu fixiren, welche ich hier kurz beschreiben will.

Nachdem die Zellen von allen Härtungsflüssigkeiten befreit, in etwas Wasser suspendirt sind, fügt man diesem Wasser eine ganz kleine Menge Glycerin zu, lässt ein wenig stehen, damit das Glycerin auch in die Zellen eindringen kann, und giesst dann das Ganze auf einer gereinigten Glasplatte aus. Das Wasser lässt man freiwillig verdunsten, natürlich unter sorgfältiger Abhaltung von Staubtheilchen. Ganz trocken wird die Schicht natürlich nicht wegen des Glycerins, aber doch fast trocken. Nun überfährt man die Glasplatte mit einer Celloidinschicht, welche die Zellen ganz prompt einschliesst und sich in beliebig grossen Stückchen leicht abziehen lässt. Diese Häutchen kann man nun wie Schnitte behandeln, die Zellen darin färben u. s. w., ähnlich wie die von Biondi auf andere Weise hergestellten „Blutschnitte“.

Ausser an den in Wasser vertheilten Bestandtheilen wurde das Wirbelmark unseres Falles auch an feinsten Durchschnitten untersucht, und gerade diese sind, wie man sehen wird, besonders lehrreich.

Intra vitam war das Blut leider nicht untersucht worden. Post mortem fanden sich im Blut des rechten Ventrikels Makrocyten und Poikilocyten neben einer überwiegenden Menge gewöhnlicher Formen vor. Uebrigens möchte ich meine Meinung über jene Abweichungen der Form, welche man bei Anämien so häufig beobachtet, dahin aussprechen, dass sie im Wesentlichen auf verschiedene Contractionszustände des rothen Blutkörperchens zu beziehen und der bekannten Maulbeerform, welche man an ganz normalen Blutkörperchen findet, zur Seite zu stellen seien.

Das mit Hämoglobin beladene Protoplasma hat seine Contractilität zwar grösstentheils, aber doch nicht ganz eingebüßt.

Beschäftigen wir uns nun mit den Saftpräparaten, welche wir vom frischen Knochenmark herstellen konnten. Der erste Blick in das Mikroskop zeigt das Gesichtsfeld beherrscht von einer geradezu erstaunlichen Menge kernhaltiger rother Blutkörperchen (Hämatoblasten). Daneben gewöhnliche rothe Blutkörperchen, oder eine auffallend geringe Anzahl farbloser Zellen.

Die kernhaltigen rothen Blutkörperchen hatten alle typischen Charaktere dieser Zellen. Die Kerne durch Hämatoxylin leicht färbbar, von gewöhnlicher Grösse, bisweilen eingeschnürt oder auch doppelt vorhanden, lagen stets excentrisch, wie ich das wiederholt bei früheren Beschreibungen der Hämatoblasten betont habe. Der übrige Zelleib zeigte die charakteristische Homogenität und den leuchtenden Glanz bei deutlich ausgesprochener rother Färbung. Was aber diese Hämatoblasten absonderlich und geradezu abnorm erscheinen liess, war ihre ganz ungewöhnliche Grösse und die sehr wechselnde Gestalt des hämoglobinhal- tigen Protoplasmas.

Der Durchmesser eines gewöhnlichen rothen Blutkörperchens beträgt bekanntlich 6 bis 8 Micra, derjenige der Hämatoblasten darf bis 16 Micra reichen. In unserem Falle sind auch von normaler Grösse die kernlosen rothen Blutscheiben, welche sich neben den Hämatoblasten vorfinden. Letztere aber zeigten durchschnittlich vier bis sechs Mal so grosse Durchmesser, ja es gab Riesenexemplare unter ihnen, an denen man den längsten Durchmesser auf 50 Micra bestimmen konnte, also Zellen so gross wie die Froschblutkörperchen. Da die Kerne von normaler Grösse sind, so kommt diese ausgiebige Volumszunahme allein auf Rechnung des rothen Zelleibes und drängt sich dem Beobachter um so mehr auf, je unregelmässiger die ganze Zelle ge- staltet ist.

Den Hauptanstoß zu dieser Unregelmässigkeit der äusseren Gestalt giebt die excentrische Lage des Kernes. Diese macht sich ja schon bei den grösseren unter den normalen Hämatoblasten bemerklich, hier aber finden wir den Kern sogar gewöhnlich ganz zur Seite gedrängt, eine herniöse Vorstülpung

der Zellencontour füllend. Das gelbe Protoplasma hängt ihm als ein sackförmiges Gebilde an, mit ein oder mehreren plumpen abgerundeten Ecken. Farbe und Homogenität sind aber durchaus normal, so dass an der Bedeutung dieser Zellen als Megalohämatoblasten nicht gezweifelt werden kann.

Von farblosen Blutkörperchen wird man, wie gesagt, sehr wenig gewahr, und dieser Umstand wird noch auffallender, wenn man das Mark nach sorgfältiger Erhärtung an feinsten Durchschnitten untersucht. Ein solcher Markdurchschnitt lehrt nicht mehr und nicht weniger, als dass fast alle Zellen des Knochenmarks in diesem Falle Hämatoblasten sind. Statt der im normalen Mark überwiegenden, von mir so genannten grosszelligen Markelemente mit feinkörnigem Protoplasma und bläschenförmigem Kern, — statt der einkernigen kleinen Markzellen mit einem Minimum von Protoplasma, die man „freie Kerne“ nennen möchte —, statt der etwas grösseren farblosen Zellen mit mehrlappigem oder fragmentirtem Kern — in unserem Falle nichts als Hämatoblasten. Nur einige Riesenzellen und hier und da vereinzelte Fettzellen sind neben den Hämatoblasten zu finden. Letztere sind in ein überaus zartes und weitmaschiges Stützwerk von Bindegewebsfasern eingelassen, welche auch die unvollkommene Umrahmung der sehr weiten und mit rothen Blutkörperchen gefüllten venösen Capillargefässer bilden. Dass die Hämatoblasten an dieser Stelle gelegentlich aus dem Markparenchym in die Blutbahn gelangen, ist durch den Befund Ehrlich's bewiesen, welcher sehr grosse kernhaltige rothe Blutkörperchen bei der perniciösen Anämie im Blute antraf und sie Megaloblasten nannte (Berl. klin. Wochenschrift 1880, No. 28). Die arteriellen Capillaren sind leer und von gewöhnlichem Aussehen.

Was liegt nun hier vor? Offenbar ist an die Stelle der normalen Aufeinanderfolge von Erscheinungen, welche mit der Bildung kernloser rother Blutkörperchen endigen, die einseitige und alleinige Ausbildung sehr grosser und unförmiger Hämatoblasten getreten. Das hämoglobinhaltige Protoplasma, welches normaler Weise längst hätte in kernlose rothe Blutkörperchen verwandelt werden müssen, ist statt dessen wie ein Vorrathsstoff aufgespeichert in denjenigen Zellen, welche wir als die Vorstufen

der rothen Blutkörperchen nach Neumann's wichtiger Entdeckung ansehen müssen. Dass es unter diesen Verhältnissen zu einer fortschreitenden Anämie kommen musste, begreifen wir ohne Schwierigkeit. Da nur Vorstufen von rothen Blutkörperchen gebildet werden und die Hämatopoiesis hierbei Halt macht, so kann auch die massenhafteste Ansammlung dieser Vorstufen im Markgewebe die wirkliche Ausprägung der kernlosen Blutscheiben und ihre Absonderung in den Blutstrom nicht ersetzen. Und wenn auch immer grössere Abschnitte des Knochenmarksystems, wenn schliesslich das ganze Skelet sich mit rothem Knochenmark füllen sollte, so würde dadurch das Fortschreiten der perniciösen Anämie nicht gehemmt werden, so lange die Ausbildung der kernlosen rothen Blutscheiben in ihrem vorletzten Stadium eingestellt bleibt.

Dieses also scheint mir der Fehler in der cellulären Blutbildung bei der progressiven Anämie zu sein, und wenn sich bei weiterer Verfolgung des Gegenstandes herausstellen sollte, dass ich es mit einem „extremen“ Falle zu thun gehabt habe, so wird doch jede stärkere Entwicklung von Megaloblasten im Knochenmark nur in dem durch diesen Fall nahegelegten Sinne zu deuten sein.

Es fragt sich noch, welche weiteren Betrachtungen wir etwa an die beobachteten Thatsachen anknüpfen könnten. Vielleicht sind Rückschlüsse auf die normale Blutbildung möglich. Ich möchte in dieser Beziehung nur auf den beinahe gänzlichen Mangel an farblosen Blutkörperchen in dem krankhaften Knochenmark hinweisen und die Meinung aussprechen, dass es sich hierbei wohl kaum um eine blosse mechanische Verdrängung derselben durch die Hämatoblasten handeln möchte, — Platz wäre noch hinreichend vorhanden —, sondern um das Verschwinden gewisser Stufen, die bei der normalen Blutbildung neben den Hämatoblasten zum Vorschein kommen.

Ich habe z. B. gelehrt, dass die kernlosen rothen Blutkörperchen in der Weise aus den kernhaltigen hervorgehen, dass sich der Kern der letzteren mit einem Rest von ungefärbtem Protoplasma von dem hämoglobinhaltigen Protoplasma ablöst, wenn dieses eine gewisse Grösse erreicht hat. Was wir dann neben

den neugebildeten rothen Blutkörperchen finden, sind diese frei gewordenen Kerne, welche ich für identisch mit gewissen grosskernigen Leukocyten des Knochenmarkes ansehe.

Welche Rolle die grosszelligen Leukocyten mit dem feinkörnigen Protoplasma und den oft mehrfachen Kern bei der Blutbildung spielen, ist noch nicht ermittelt. Aber auch sie fehlen oder sind durch die grossen Hämatoblasten ersetzt.

Indessen wollen wir für jetzt diese Fragen beruhen lassen und zum Schluss nur den eigentlichen Thatbestand dahin feststellen, dass bei der perniciösen Anämie die kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Knochenmarks statt kernlos zu werden, ihre Kerne behalten, um in übermässiger Weise hämaglobinhaltiges Protoplasma anzusetzen und dadurch selbst zu sehr grossen, aber für die Ernährung werthlosen Zellenriesen anzuschwellen.
