

Ich bedauere es, dass ich in derselben so häufig die mit verblüffender Sicherheit vorgetragenen und deshalb bisher auch offenbar von Niemandem nachgeprüften Ausführungen Schleich's über die theoretischen Grundlagen der Infiltrations-Anästhesie einer scharfen Kritik unterziehen musste. Von den dieselben behandelnden Kapiteln seines Buches ist eigentlich so gut wie nichts übrig geblieben. Das Verdienst aber, diese Fragen angeregt zu haben, die Infiltrations-Anästhesie ungefährlich und weiteren Kreisen zugänglich gemacht, ihre Technik vortrefflich ausgebildet zu haben, wird ihm Niemand streitig machen. Mit Recht wird man daher, auch wenn die Zusammensetzung der anästhetischen Lösungen zweckmässig geändert wird, die Infiltrations-Anästhesie stets mit seinem Namen verbinden. —

Zum Schluss sei es mir gestattet, der angenehmen Pflicht zu genügen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Privatdocent Dr. Braun für die Anregung und die meiner Arbeit zugewandte stete Theilnahme, wie für die reiche Hülfe und Bereitwilligkeit, durch die er meine Untersuchungen förderte, meinen ergebensten Dank auszusprechen.

---

## XXV.

### **Ist die progressive perniciöse Anämie als Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung aufzufassen?**

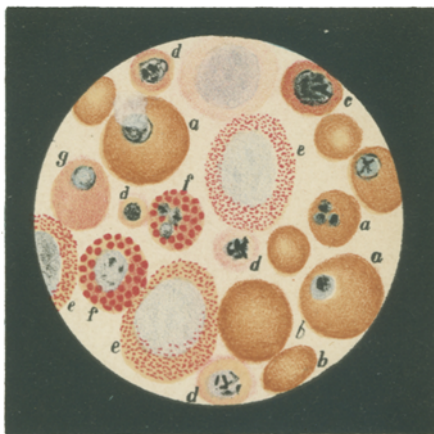
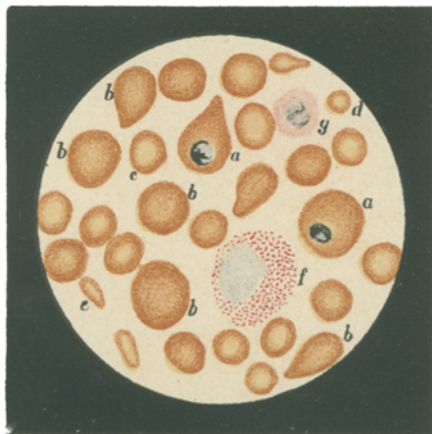
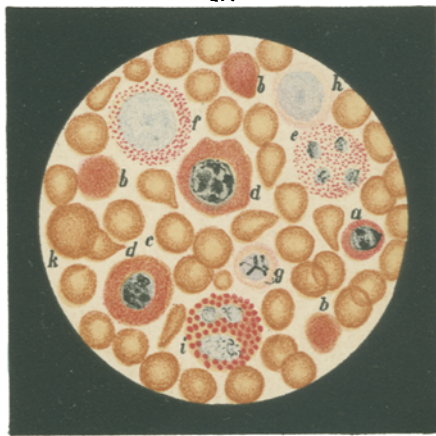
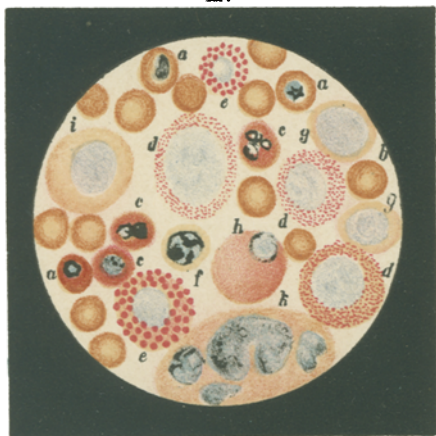
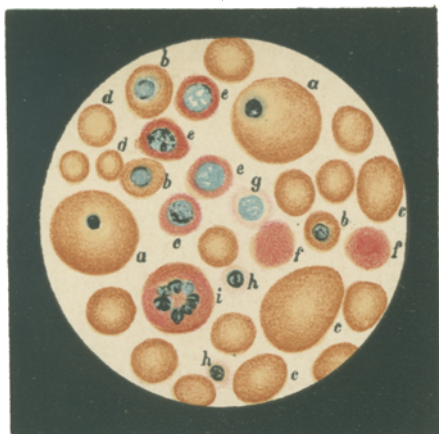
(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von Dr. C. S. Engel, Berlin.

(Hierzu Tafel XIII.)

Seitdem Biermer<sup>1)</sup> im Jahre 1868 und noch specieller im Jahre 1872 die Aufmerksamkeit der Aerzte auf die pro-

<sup>1)</sup> Biermer, Tageblatt der 42. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Dresden 1868. Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte 1872.



gressive perniciöse Anämie gelenkt hat, wurde wiederholt der Versuch gemacht, aus dem Blute beim Lebenden Anhaltspunkte für die Erkennung dieser Krankheit zu gewinnen. Die von Quincke<sup>1)</sup> als Poikilocytose bezeichnete Blutveränderung, die für die perniciöse Anämie charakteristisch sein sollte, findet sich auch bei anderen schweren Anämien, auch solchen, die nicht zum Tode führen. Ebenso spricht die von Gabritschewsky<sup>2)</sup> als polychromatische, von Ehrlich als anämische Degeneration bezeichnete Veränderung der rothen Blutkörperchen — die darin besteht, dass einige kernlose rothe Blutkörperchen aus einem Farbungemisch von Eosin-Hämatoxylin oder Eosin-Methylenblau sich nicht rein roth färben, sondern durch Aufnahme des Kernfarbstoffs einen mehr violetten Farbenton zeigen — zwar für schwere Anämie, sie ist aber ebenfalls nicht auf die progressive perniciöse Anämie beschränkt. Eine grössere Beachtung verdient die von Laache<sup>3)</sup> herrührende Feststellung, dass bei der perniciosen Anämie die Zahl der Erythrocyten im höheren Maasse verringert ist, als der Hämoglobingehalt des Blutes. Während das anämische Blut fast ohne Ausnahme neben einer Verminderung der rothen Blutkörperchen eine gleiche, meistentheils sogar eine bedeutendere Herabsetzung des Hämoglobins zeigt, so dass in vielen Fällen jedes der im anämischen Blute gefundenen rothen Blutkörperchen chlorotisch ist, finden wir in den schwersten Formen, die zum Tode führen, dass der Hämoglobingehalt des Blutes oft nicht in demselben Maasse vermindert ist, wie die Zahl der Rothen. In solchen Fällen zeigt das Deckglas-Trockenpräparat ebenso, wie die Untersuchung des frischen Blutes, meistens die von Ehrlich als Makrocyten bezeichneten, kernlosen rothen Blutkörperchen, die aber nicht immer, wie es auch von Grawitz<sup>4)</sup> angegeben wird, einen chlorotischen Eindruck machen, sondern die im Gegentheil vielfach durch ihren Reichthum an Blutfarbstoff,

<sup>1)</sup> Quincke, Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. Nr. 100. Leipzig 1876.

<sup>2)</sup> Gabritschewsky, Archiv f. experiment. Pathologie. Bd. 28.

<sup>3)</sup> Laache, Die Anämie. Christiania 1883.

<sup>4)</sup> Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 1896. Berlin.

namentlich im ungefärbten Präparate, auffallen. Ausser den kernlosen Makrocyten hat Ehrlich<sup>1)</sup> bei der perniziösen Anämie noch eine kernhaltige Form von grossen rothen Blutkörperchen im Blute nachgewiesen, eine Zellform, die er mit dem Namen der Megaloblasten bezeichnet hat. Nach Ehrlich's Behauptung sind diese Megaloblasten im Blute identisch mit grossen kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die man oft im Knochenmark bei der perniziösen Anämie findet. Da nun seit den Untersuchungen von Neumann<sup>2)</sup> und Hayem<sup>3)</sup> die in der jüngsten Zeit der embryonalen Blutentwicklung gefundenen Zellen ebenfalls als grosse kernhaltige, rothe Blutkörperchen erkannt sind, — ein Befund, den Howell<sup>4)</sup> und ich<sup>5)</sup> bestätigen konnten, — so nimmt Ehrlich an, dass sowohl die grossen kernhaltigen Erythrocyten des Knochenmarks als auch die Megaloblasten des Blutes bei der perniziösen Anämie als ein „Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung anzusehen sind“. Mit dieser Behauptung Ehrlich's gewann plötzlich das Studium des embryonalen Blutes, welches bis dahin mehr theoretisches Interesse bot, eine praktische Bedeutung, um so mehr, als auch H. F. Müller<sup>6)</sup>, sowie Muir<sup>7)</sup> sich der Ansicht Ehrlich's anschlossen. Doch ist diese Annahme nicht ohne Widerspruch geblieben. Van der Stricht<sup>8)</sup> nennt Ehrlich's Behauptung zwar eine „inter-

<sup>1)</sup> Ehrlich, Verhandlungen des XI. Congresses für innere Medicin. Wiesbaden 1892.

<sup>2)</sup> Neumann, Archiv für Heilkunde. Bd. 16. 1874.

<sup>3)</sup> Hayem, Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris 1889. Des globules rouges à noyau dans le sang de l'adulte. Arch. de Physiol. 1883.

<sup>4)</sup> Howell, The life history of the formed elements of the blood etc. Journal of Morph. 1890.

<sup>5)</sup> Engel, Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. f. mikr. Anat. 1893.

<sup>6)</sup> Müller, Ueber die atypische Blutbildung bei der progressiven perniziösen Anämie. D. A. f. klin. Med. 1893.

<sup>7)</sup> Muir, On the changes in the bone marrow in pern. anaemia. Journ. of Pathol. 1894.

<sup>8)</sup> Van der Stricht, Etude anatomo-pathologique de la moelle osseuse dans l'anémie perniciouse progressive. Académie royale de Médecine de Belgique. 1895.

essante Idee“, schliesst sich ihr jedoch nicht an. Da an der Existenz der Megaloblasten im Blute der perniciösen Anämie nicht gezweifelt wird, da andererseits von einer Anzahl Autoren die Anwesenheit von grossen kernhaltigen Erythrocyten im Knochenmark bei der perniciösen Anämie sicher gestellt ist, da endlich gegen das Vorhandensein von grossen kernhaltigen, rothen Blutkörperchen in der jüngsten Zeit des embryonalen Lebens von denjenigen Untersuchern, die sich brauchbarer Methoden bedient haben, Einwände nicht gemacht werden, so spitzt sich die Frage, ob Ehrlich's Behauptung zu Recht besteht, zu den anderen Fragen zu: a) Sind die grossen kernhaltigen Erythrocyten im Knochenmark bei der perniciösen Anämie identisch mit den im Blute der perniciösen Anämie meistens zu findenden Megaloblasten? b) Sind die im jüngsten embryonalen Blute stets vorhandenen grossen kernhaltigen, rothen Blutkörperchen identisch oder wenigstens verwandt mit den bei der perniciösen Anämie gefundenen Zellformen? Es liegt auf der Hand, dass diese Fragen nur durch das eingehendste Studium des embryonalen Säugethierblutes, speciell des menschlichen, gelöst werden können. Da eine richtige Beantwortung der beiden von mir aufgeworfenen Fragen nicht nur für die perniciöse Anämie sondern auch für das Verständniss der Blutbildung und Blutneubildung von dem grössten Interesse ist, habe auch ich mich vor etwa 6 Jahren — nachdem ich den Vorzug genoss, einige Jahre hindurch durch Herrn Prof. Ehrlich selbst in die Hämatologie eingeführt zu werden — in der Weise mit dem Studium des embryonalen Blutes beschäftigt, dass ich systematisch das Blut embryonaler Mäuse und Menschen frisch und mit Hülfe der Ehrlich'schen Trockenmethode einer Untersuchung unterzog. Soweit mir bekannt, war diese Trockenmethode, die sich für das normale und pathologische Blut mit die erste Stelle unter allen Blutuntersuchungsmethoden erobert hat, bis dahin auf das embryonale Säugethierblut für systematische Untersuchungen noch nicht verwendet worden, und ich gewann mit Hülfe dieser Methode, — die namentlich für das Studium des Zellprotoplasma, auch das der Erythrocyten, von unschätzbarem Werthe ist —, Ergebnisse, die sich nur zum Theil mit denen deckten,

die an frischen Präparaten oder nach Anwendung von Kernfarbstoffen von anderen Untersuchern gefunden worden sind. Da eine Vergleichung der Zellen der perniciösen Anämie mit denen des embryonalen Blutes nur nach Klarstellung der embryonalen Verhältnisse möglich ist, möge es mir gestattet sein, in Kürze das Ergebniss meiner damaligen Untersuchungen zu skizziren<sup>1)</sup>.

Wie andere Untersucher, z. B. Howell<sup>2)</sup>, habe auch ich zwei Formen kernhaltiger rother Blutkörperchen beim Embryo festgestellt. Ich unterschied sie dadurch, dass ich die im allerjüngsten Blute vorkommenden hämoglobinreichen Zellen als Metrocyten, die im späteren embryonalen Leben — beim Menschen vom vierten Monat ab — vorhandenen kernhaltigen Erythrocyten als kernhaltige rothe Blutkörperchen bezeichnete. Wenn ich es für nothwendig hielt, einen neuen Namen zu wählen, so geschah es deshalb, weil die beiden zur Verfügung stehenden Namen, „Erythroblasten“ von Löwit<sup>3)</sup> und „Entwicklungsformen“ von Neumann<sup>4)</sup>, sich nicht mit dem deckten, was ich glaubte ausdrücken zu müssen. Mit dem Namen „Metrocyten“ (Mutterzellen) sollte angedeutet werden, dass sich von ihnen nicht allein die kernlosen und kernhaltigen rothen Blutkörperchen ableiten lassen; ich war auch der Ansicht, dass selbst einige Leukocytenformen und namentlich die Blutplättchen aus ihnen entwickelt werden können. Bezüglich der Leukocyten, von denen ich annahm, dass sie aus umgewandelten Kernen der kernhaltigen Erythrocyten hervorgegangen seien, glaube ich jetzt, dass die Entwicklung derselben nur zum geringen Theil in der Blutbahn stattfindet. Soweit die zweite Hälfte des embryonalen Lebens und besonders die Blutneubildung nach der Geburt in Frage kommt,

<sup>1)</sup> Engel, a. a. O.

<sup>2)</sup> Howell, a. a. O.

<sup>3)</sup> Löwit, Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Prag. med. W. 1883. Sitzungsbericht der Wiener Acad. 1883. — Ueber Blutbildung unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Prager med. W. 1887.

<sup>4)</sup> Neumann, E., Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Med. Centralbl. 1868.

glaube ich mich Löwit<sup>1)</sup> anschliessen zu müssen, der Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen sowohl für die Entstehungsorte der Erythrocyten (durch Bildung der Erythroblasten), als auch für die der Leukocyten (durch Bildung der Leukoblasten) ansieht. Es würde zu weit führen, wollte ich auf diese Fragen hier näher eingehen, ich muss mich darauf beschränken, die im embryonalen Blute zu verschiedenen Zeiten vorhandenen Zellen der Reihe nach aufzuzählen.

Entsprechend der Ansicht anderer Autoren<sup>2)</sup> sind, wie auch ich behauptet habe, die ersten embryonalen Blutkörperchen hämoglobinreiche, grosse Kugeln mit einem Kern, der namentlich bei der Maus, zuweilen ausserordentlich viele Mitosen zeigt. Diese Zellen habe ich als Metrocyten I. Generation bezeichnet. Sie haben einen verhältnissmässig grossen Kern und bilden in der jüngsten embryonalen Zeit die einzigen Blutzellen. — Ihr Protoplasma färbt sich etwas schwerer mit sauren Farbstoffen, als das der späteren rothen Blutkörperchen. Weder eine kernlose, noch eine hämoglobinfreie Zelle ist in der ersten Zeit im Blute zu finden. Von etwa der zehnten Woche ab besteht das Blut beim Menschen aus einer Reihe anderer Zellen. Wir können, wenn wir von den Leukocyten absehen, zwei Formen kernhaltiger und zwei Formen kernloser rother Blutkörperchen unterscheiden. Sie sind sowohl in Hinblick auf ihre Grösse, als auch nach ihrem Verhalten dem Ehrlich'schen Triacid gegenüber von einander zu trennen. Erhitzt man die Präparate auf etwa 130° C. auf der Kupferplatte<sup>3)</sup> und färbt man mit Triacid, das bekanntlich zwei saure Farbstoffe — Orange-G und Säurefuchsin — enthält, so nimmt die grössere Form der kernhaltigen rothen Blutkörperchen, die einen verhältnissmässig kleinen Kern und grossen Protoplasmaleib hat und die ich als Metrocyten II. Generation bezeichnet habe, das Orange an (ist orangeophil), die kleinere Form der kernhaltigen Rothen, die einen

<sup>1)</sup> Löwit, a. a. O.

<sup>2)</sup> Z. B. van der Stricht, a. a. O.

<sup>3)</sup> Specielles siehe: Engel, Verhandlungen des Congresses f. innere Medicin, Wiesbaden 1898, und Engel, Leitfaden zur klinischen Untersuchung des Blutes. Berlin 1898.

verhältnissmässig grossen Kern und weniger Protoplasma enthält, und die als Ehrlich's Normoblasten bezeichnet werden müssen, mehr das Fuchsin an (ist fuchsinophil). Daneben giebt es aber noch kernhaltige Rothe, die dasselbe Verhalten wie die Metrocyten zeigen, jedoch ausserordentlich viel kleiner und aus den letzteren entstanden sind, wie ich an anderer Stelle<sup>1)</sup> gezeigt habe. Wir trennen also die embryonalen, kernhaltigen rothen Blutkörperchen in orangeophile Metrocyten und orangeophile und fuchsinophile Normoblasten. Die kernlosen Rothen sind ebenfalls theils orangeophil, theils fuchsinophil. Die orangeophilen haben zum kleineren Theil die Grösse der gewöhnlichen rothen Blutkörperchen, zum grösseren Theil sind sie jedoch grösser, als diese, und dann als Makrocyten zu bezeichnen. Die fuchsinophilen kernlosen rothen zeigen, wie die fuchsinophilen kernhaltigen rothen, bei Färbung mit Methylenblau-Eosin die sogenannte polychromatische (Gabritschewsky) oder anämische (Ehrlich) Degeneration. Alle diese Zellen finden sich im embryonalen Blute, noch bevor Knochenmark gebildet ist. Auch die Milz ist noch ausserordentlich klein, so dass sie für die Blutbildung noch nicht in Frage kommt. Die Leber zeigt zwar dieselben Zellen wie das Blut, doch überwiegen die fuchsinophilen Normoblasten ganz bedeutend über die anderen Zellen. Wenn etwa vom 4. Monat an das Knochenmark sich bildet, verschwinden allmählich die Metrocyten, und alle rothen Blutkörperchen, sowohl die kernhaltigen als auch die kernlosen, nehmen die normale Grösse an. In der Leber finden sich dann viele grosskernige fuchsinophile Zellen, die als Ehrlich's Megaloblasten zu bezeichnen sind.

Mit diesen embryonalen Zellen sollen diejenigen verglichen werden, die ich bei fünf Fällen von perniciöser Anämie im Pathologischen Institut der königl. Charité zu Berlin im Blute und namentlich im Knochenmark zu beobachten Gelegenheit hatte.

<sup>1)</sup> Engel, Zur Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes. Arch. f. mikr. Anat., 1893, und Die Blutkörperchen des bebrüteten Hühneries. Arch. f. mikr. Anat. 1895.



Bevor ich jedoch auf die perniciöse Anämie übergehe, muss ich mich mit einer Dissertation eingehender befassen, die geeignet erscheint, die von mir zum Theil in Uebereinstimmung mit anderen Untersuchern gewonnenen Ergebnisse des embryonalen Blutes in Frage zu stellen. Es handelt sich um eine unter Leitung des Herrn Prof. O. Israel von Herrn Pappenheim angefertigte Arbeit (Die Bildung der rothen Blutscheiben. Inaug.-Dissert. Berlin, 1895). Pappenheim hat, wie ich, das Blut von Mäuse-Embryonen untersucht und hat nicht nur nicht meine Befunde bestätigt, sondern kommt zu dem Resultat, „dass die von Engel so sonderbar ausgelegten Bilder einer ungeeigneten Behandlung ihre Entstehung verdanken und keinen Anspruch auf eine, physiologische Verhältnisse wiedergebende Existenzberechtigung hätten“ (S. 30). Er fährt fort: „Die von mir angestellten, weiter unten mitgetheilten Untersuchungen machen eine nochmalige Kritik der Engel'schen Arbeiten und eine besondere Widerlegung seiner, unsere Frage betreffenden Resultate überflüssig.“ An anderer Stelle sagt P. (S. 68): „Ob nun Engel streng sich an Ehrlich's Vorschriften gehalten hat, d. h. ob Ehrlich's Methode, so wie sie von ihrem Begründer angegeben wurde, für embryonales Blut überhaupt ungeeignet ist oder ob sie vielleicht doch in sachkundiger Hand (!) auch hier brauchbare Resultate giebt, lasse ich unentschieden; ich selbst habe mit ihr hier keine Nachprüfung angestellt“ (!). „Jedenfalls aber habe ich bei der Untersuchung frischer Präparate niemals derartige Bilder gesehen, wie sie Engel in seinen Arbeiten abbildet, beschrieben und allen zellphysiologischen Lehren widersprechend gedeutet hat; nach Ullmann's Kritik sind sie wohl sicher als Kunstproducte anzusehen, zumal ich bei meinem, gleich jetzt zu schildernden Verfahren nur dem frischen Blute, nie aber Engel's Beschreibungen entsprechende Formen zu sehen bekam, welche zu einer Auslegung im Sinne Rindfleisch's veranlassen konnten“. P. meint den Kernaustritt. Nachdem er sein neues, von dem Ehrlich's abweichendes Verfahren zur Anfertigung von Deckglas-Trockenpräparaten — über das ich noch zu sprechen haben werde — geschildert hat, bemerkt er unter Hinweis auf die Ehrlich'sche

Methode: „In geübterer Hand (!) wird gewiss auch das elegantere Abziehen des Deckglases selbst für embryonales Blut (!) tadellose Präparate herstellen lassen; indessen habe ich so, wenigstens wie ich glaube, wenn auch mit Inkaufnahme einiger Schönheitsfehler (?), meinen Zweck unfehlbar sicher (!) erreicht“ (S. 69). Bevor ich an die Widerlegung der Behauptungen des Herrn P. herantrete, will ich bemerken, dass ich die Untersuchung des embryonalen Blutes im Jahre 1892 begann, nachdem ich während des Jahres 1886 als Candidat im Laboratorium der Gerhardt'schen Klinik Famulus des Herrn Prof. Ehrlich gewesen war, ferner in den Jahren 1890, 1891 und 1892 während 5 Semester an den Ehrlich'schen Cursen über Blutkrankheiten Theil genommen und dann noch einige Monate in Ehrlich's Privatlaboratorium gearbeitet hatte. Wie beweist nun Herr P. die an verschiedenen Stellen seiner Arbeit aufgestellte Behauptung, die von mir beschriebenen Untersuchungsergebnisse entsprechen nicht den anatomischen Verhältnissen, sondern sind das Product einer fehlerhaften Untersuchungsmethode? Dass sich „in geübterer Hand selbst für embryonales Blut tadellose Präparate herstellen lassen“, giebt Herr P. selbst zu. Es wäre also, wenn Herr P. die Ehrlich'sche Methode so beherrscht, dass er über die diesbezüglichen Fähigkeiten Anderer ein absprechendes Urtheil fällen zu dürfen glaubt, für ihn ein Leichtes gewesen, mit Hülfe desselben Blutes und derselben Methode meine Arbeit zu controliren, um so mehr, als meine Präparate noch heute, nach 6 Jahren, in meinem Besitze sind und die damals von mir behaupteten Zustände noch mit derselben Deutlichkeit und denselben feinen Farbennuancen zeigen, wie zur Zeit der Abfassung meiner Arbeit. So naheliegend diese Beweisführung wäre, so scheint Herr P. zu seiner Geschicklichkeit kein grosses Vertrauen gehabt zu haben; denn obwohl er das Bedürfniss hat, eine Trockenmethode anzuwenden, unterliess er es, sich der freilich einige Uebung voraussetzenden Ehrlich'schen Methode zu bedienen, sondern fühlte sich genöthigt, eine neue Trockenmethode zu entdecken. Erst etwa 2 Jahre später theilt P. gelegentlich einer zweiten Veröffentlichung mit, dass er die Ehrlich'sche Methode an-

gewendet habe. Daraus ist erstens zu schliessen, dass sich Herr P. doch allmählich davon überzeugt hat, dass man über Blutuntersuchungen nicht eher schreiben soll, als bis man auch eine geeignete Methode beherrscht; zweitens, dass er wohl bereits selbst die von ihm entdeckte Methode, die ihm mit die Mittel geliefert hat, meine Befunde zu bekämpfen, als unbrauchbar verlassen hat. Wenn es nun auch Herr P. vermieden hat, die von mir angewendete Methode nachzuprüfen, so hätte er wenigstens durch ein sachliches Eingehen auf das von mir Behauptete diejenigen Punkte bezeichnen müssen, welche er als den thatsächlichen Verhältnissen nicht entsprechend befunden hätte. Statt dessen vermeidet er jede sachliche Kritik und wiederholt etwa vier- bis fünfmal, dass ich Kunstproducte gesehen habe. Ein Beweis von Seiten des Herrn P., dass ich mich habe täuschen lassen, ist für ihn nach seiner Behauptung gar nicht nothwendig; denn durch meine „so abenteuerlichen Befunde . . . sind sehr bald Nachprüfungen und Kritiken wachgerufen worden.“ Er beruft sich dabei (S. 30) auf einen in den Verhandlungen der physiolog. Gesellschaft zu Berlin 1894 abgedruckten, von Herrn Ullmann gehaltenen Vortrag über neuere Untersuchungen über die Blutentwicklung. Da P. die „Nachprüfungen und Kritiken,“ Ullmann's als genügende, thatsächliche Beweisstücke gegen meine Behauptungen ansieht und noch zu wiederholten Malen (S. 31, 68) die Autorität Ullmann's gegen mich ausspielt, so erscheint es nothwendig, dass ich ebenso, wie ich es in der erwähnten Verhandlung der physiol. Gesellschaft in der sich an Ullmann's Vortrag anschliessenden Diskussion gethan habe, auch an dieser Stelle die wissenschaftliche Arbeit des Herrn Ullmann beleuchte. Würde die P.'sche Dissertation nicht, wenn auch nur für kurze Zeit, auf Kosten meiner Glaubwürdigkeit einen Anklang gefunden haben, der im umgekehrten Verhältniss zu ihrem sachlichen Werth steht, würde ich auf das Abenteuer, das ich mit Herrn Dr. Ullmann erlebt habe, nicht wieder zurückkommen. Da jedoch der von P. gewählte Ausdruck „Nachprüfungen und Kritiken“ Ullmann's den Glauben erweckt haben, als ob es sich um eine wissenschaftliche Arbeit des genannten Herrn handelt, bin ich

behufs Abwehr genöthigt, mich zu meinem Bedauern hier mit Herrn Ullmann zu beschäftigen. Wegen der wenig sachlichen Ausführungen muss ich um Verzeihung bitten.

Nachdem ich im Jahre 1893 das Ergebniss meiner embryonalen Studien in der physiologischen und in der medicinischen Gesellschaft unter Demonstration von Präparaten und Mikrophotogrammen vorgetragen hatte, suchte mich Herr Dr. Ullmann auf, der mir erklärte, er interessire sich für meine Arbeit, und mich bat, ihm meine Präparate zu demonstrieren. Ich zeigte ihm 4 bis 5 derselben. Aus seinen Bemerkungen glaubte ich schliessen zu dürfen, dass er möglicherweise Zeitungsberichterstatte oder dergl. sei, und da ich aus seinen Fragen und Urtheilen die Ueberzeugung gewann, dass er selbst sich mit der Blutentwicklung nicht beschäftigt habe, er sogar höchst mangelhafte hämatologische Kenntnisse verrieth, hielt ich mich nicht weiter verpflichtet, mich mit ihm einzulassen. Mit der Bitte, ihm einen Abdruck meiner Arbeit zu überlassen, verliess er mich. Kurze Zeit darauf forderte mich Herr Dr. Ullmann auf, in seiner Gegenwart dem Director des I. Anatomischen Instituts, auf dessen Anrathen ich meinen Vortrag gehalten hatte, meine Präparate noch einmal zu demonstrieren, was ich ablehnte, indem ich Herrn U. den Rath ertheilte, sich seinerseits mit der Untersuchung der Frage zu beschäftigen. Statt dessen meldete Herr Dr. U. einen Vortrag über neuere Untersuchungen der Blutentwicklung an, — denselben, auf den sich Herr Pappenheim be ruft —, und legte als Beweise für seine Behauptungen nicht, wie erwartet wurde, Blutpräparate vor, sondern — meinen Separatabdruck. Es war deshalb in der seinem Vortrage folgenden Diskussion ein Leichtes, Herrn Ullmann die verdiente Abfertigung zu Theil werden zu lassen und ihm zu bedeuten, dass er über eine Sache nicht eher zu reden das Recht hat, als bis er den Nachweis geliefert, dass er sich auch mit ihr beschäftigt habe.

Es ist im höchsten Grade betrübend, dass ein derartiges unliebsames Intermezzo in einer wissenschaftlichen Arbeit erwähnt werden muss. Hätten die Herren Israel und Pappenheim den traurigen Verlauf des Vortrags gekannt, sie hätten

sich gewiss nicht auf Herrn Ullmann berufen. Ein schwerer Vorwurf ist aber Herrn Pappenheim zu machen, dass er aus dem mich kritisirenden Vortrage des Herrn Ullmann „Nachprüfungen und Kritiken“ gemacht hat und so den Leser in den Glauben versetzen konnte, dass seine, von den meinigen abweichenden Untersuchungsergebnisse an denen des Herrn Ullmann eine Stütze finden.

Gehen wir nun zu der Arbeit des Herrn P. selbst über. Herr P. will die Frage lösen, ob die Bildung der Erythrocyten durch Kernausstossung oder Kernschwund bedingt ist. Da ich mich in meiner Arbeit „Ueber die Entstehung der körperlichen Elemente des Blutes“ mit der successiven Entwicklung der Blutzellen während des embryonalen Lebens von dem ersten nachweisbaren Auftreten von Blutkörperchen an bis zur Geburt beschäftigt hatte, so durfte Herr P. nur einen kleinen, engbegrenzten Theil meiner Arbeit, soweit das Schicksal des Erythroblastenkerns in Frage stand, zur Discussion stellen. Ueber den weitaus grössten Theil meiner Arbeit hatte er gar kein Recht zu urtheilen, um so weniger, als er sein Untersuchungsgebiet selbst für die Frage, ob Kernaustritt oder Karyolyse noch ganz ausserordentlich eingeengt hat. Er bindet sich ganz unnöthiger Weise die Hände, indem er das Blut der vierzehntägigen Mäuseembryonen untersucht und sich der Möglichkeit beraubt, durch eingehendes Studium der späteren Stadien und ganz besonders der früheren, seine für den 14. Tag gewonnenen Resultate zu controliren. Nun ist aber der 14. Tag gar nicht besonders für das Studium der Entkernung geeignet, weil um diese Zeit, wie P. selbst sagt, die Zahl der kernlosen Erythrocyten die der kernhaltigen schon ganz bedeutend übertrifft. Er hätte also, wenn er sich auf die Beantwortung der von ihm aufgeworfenen Frage beschränken wollte, einige Tage früher wählen müssen. Aber es ist ganz verfehlt, anzunehmen, dass das embryonale Blut an einem bestimmten Entwicklungstage eine ganz bestimmte Zusammensetzung haben müsse. Wie ich mich an jungen menschlichen Embryonen von genau derselben Grösse und angeblich gleichem Alter überzeugen konnte, geht die Blutentwicklung nur bis zu einem gewissen Grade mit der Körper-

entwicklung parallel. Hätte Herr P. sich einwandfreier Methoden bedient, dann hätte wenigstens dieses eine von ihm willkürlich gewählte Stadium zur Vergleichung mit den Ergebnissen anderer Untersucher herangezogen werden können. Für ihn existirten jedoch die altbewährten Methoden nicht. Sowohl zum Studium des frischen Blutes, als auch für die Anfertigung von Deckglas-Trockenpräparaten musste er neue Methoden entdecken. Und da er keine neue Methode zur Anfertigung von Schnittpräparaten einführen konnte, hat er wenigstens ein neues Farbgemisch angewendet, so dass, da dieses nicht nur drei saure Anilinfarbstoffe (Rose bengale, Orange-G. und Aurantia), sondern noch als Lösungs-, Entfärbungs- und Differenzirungsmittel Aq. dest., Glycerin und Alkohol abs. enthält, keines seiner Blutbilder mit denjenigen verglichen werden kann, die nach den gewöhnlichen Färbungsmethoden hergestellt worden sind.

Sehen wir uns nun die neuen Methoden des Hrn. Pappenheim genauer an. Zum Ziel hat er sich (auf S. 53) gesetzt, „sich möglichst einwandfreier Methoden zu bedienen und das Blut unter solchen Bedingungen zu beobachten, welche den physiologischen Verhältnissen am besten entsprechen. Wie kommt nun P. dieser seiner Forderung nach? Wenn er nicht nur das Deckgläschen, sondern auch den decapitirten Embryo nie mit den Fingern, sondern mit der Pincette fasst, wenn er ferner, „um den Druck des Deckglases zu eliminiren,“ dieses nicht direct auf den Objectträger, sondern auf drei Leistchen auflegt, so wird man ihm die Anerkennung nicht versagen können, dass er das Bestreben gehabt hat, das Blut in unverändertem Zustande zu untersuchen. Nur schade, dass er seine Cautelen da anwendet, wo sie unnöthig sind, während er andererseits grobe Fehler macht. Das Fassen des decapitirten Embryon mit der Pincette ist eben so unzweckmässig, wie das Auflegen der Deckgläschen auf Leistchen, um die Blutkörperchen nicht zu drücken; denn dem lebenswarmen Gewebe des Thierchens entströmen auf jeden Fall noch mehr Wasserdämpfe, als der Hand des Untersuchers. Wollte er das Anlaufen der Deckgläschen verhüten, so musste er sie etwas anwärmen. Ferner kann das auf der Blutschicht ruhende

Deckgläschen die Blutkörperchen nicht zerdrücken, weil diese im Plasma suspendirt sind und wenn nicht besonders gedrückt wird, die Plasmaschicht meistens zwei- bis dreimal so dick ist, wie ein selbst noch so grosses Blutkörperchen. Die zum Anfertigen von Blutpräparaten von Ehrlich empfohlenen, besonders dünnen Deckgläschen sollen es ermöglichen, eine möglichst dünne, capillare Blutschicht zu erlangen, weil die Deckgläschen — die bekanntlich nicht plan, sondern Calotten mit möglichst grossem Radius sind — um so eher sich planparallelen Flächen nähern, je weniger sie dem Zuge der capillaren Blutschicht widerstehen können. Will man also eine möglichst dünne Blutschicht zur Anfertigung von Deckglas-Trockenpräparaten gewinnen, so bedient man sich nach Ehrlich möglichst dünner Deckgläschen. Wenn Pappenheim, sich auf Ehrlich's Vorschrift berufend, dünne Deckgläschen benutzt und diese auf Leisten setzt, so beweist er wiederum, dass er den Sinn der Ehrlich'schen Vorschrift nicht erfasst hat. Obwohl fast auf jeder Seite der Arbeit, die zum Theil in diesem Archiv 1895 abgedruckt ist, Einwände zu machen wären, will ich mich nunmehr auf einige wenige Punkte beschränken, die, wie ich glaube, genügen werden, die völlige Unbrauchbarkeit der Arbeit der Herren Israel und Pappenheim zu erweisen. P., dem es darauf ankommt, zu beweisen, dass die Kerne der kernhaltigen Erythrocyten nicht auswandern, sondern einen Kernschwund erleiden, glaubt, diese Frage am frischen Blutpräparat auf folgende Weise beantworten zu können: „Als geeignet hierfür fanden wir die Färbung des frischen, unfixirten Blutes mittelst chemisch reinen, crystallisirten Methylenblaus, oder was sich als noch vorzüglicher erwies, mittelst des ebenfalls von Ehrlich zu vitalen Injectionen angegebenen Neutralroths“. Wiederum eine Berufung auf Ehrlich, die auf den unvorbereiteten Leser den Eindruck machen muss, dass sich Herr P. einer Methode bedient, die durch Ehrlich's Autorität gestützt, unangreifbare Resultate giebt, um so mehr, als Herr P. wenige Zeilen später wiederum Ehrlich nennt und erzählt — wie die Deckgläschen gereinigt werden sollen. P.'s umständliches Schildern aller möglicher, nichtssagender Aeusserlichkeiten darf uns jedoch

nicht von der Cardinalfrage ablenken, ob das Hinzufügen von ungelösten Farbstoffpartikelchen zu frischem, unfixirtem Blute zu dem Schlusse berechtigt, dass, je nachdem der Kern Farbstoff aufgenommen hat oder nicht, der Kernschwund weniger weit oder weiter vorgeschritten ist. P. schreibt: „Ich nehme nun keinen Anstand, die zuletzt oben geschilderten Bilder der diffusen Kernschatten in ihrem allmählichen Uebergang zu kernlosen Erythrocyten, als einen Ausdruck der Entkernung anzusehen.“ Das ist ein falscher Schluss. Zunächst hat Ehrlich niemals zu vitalen Injectionen ungelösten Farbstoff angewendet, sondern stets Lösungen, auch von Neutralroth. Mit dieser Methode hat Ehrlich niemals etwas zu thun gehabt; sie beweist wiederum, dass Herr P. die Absichten und Ziele Ehrlich's missverstanden hat. Denn die unter Ehrlich's Namen in die Wissenschaft, leider noch viel zu wenig, eingedrungene Deckglas-Trockenmethode bezweckt gerade, das Blut in einen Zustand zu versetzen, wo die anzuwendenden Farben keinerlei Einfluss mehr auf den Wassergehalt des Blutes ausüben können. Wie empfindlich das Blut in Betreff des geringsten Wasserverlustes ist, zeigen die sorgfältigen Studien Hamburger's über die Isotonie des Blutes, der auch nachgewiesen hat, dass selbst die „physiologische Kochsalzlösung“ für das menschliche Blut keineswegs physiologisch ist. Was geschieht mit dem frischen Blute, wenn es mit trockenen Farbstoffpartikelchen in Berührung gebracht wird? Vor dem Hinzufügen des Farbpulvers besteht Isotonie zwischen Plasma und rothen Blutkörperchen, die von einer solchen Empfindlichkeit ist, dass Verdunstung Schrumpfung, Anhauchen Quellung mit Austritt des Hämoglobins aus dem Stroma in's Blutplasma zur Folge hat. Da bekanntlich auch für das Färben der Satz gilt: *Corpora non agunt nisi soluta*, so müssen die trockenen Farbstoffkörperchen im Plasma gelöst werden, wodurch die Isotonie zwischen Plasma und Blutkörperchen unter allen Umständen gestört wird. Ferner! Sehen wir einen Augenblick von dem Wasserverlust des Blutplasma ab und berücksichtigen wir, dass in unmittelbarster Nähe um jedes Farbstoffkörnchen die Farbstofflösung viel concentrirter auf jede Zelle einwirkt, als in den Theilen des



Präparates, welche von zwei Farbstoffkörnchen am meisten entfernt sind. Und nun aus dem Füllhorn voller Einwände, die gegen diese neue, hoffentlich für immer begrabene Methode zum Nachweis der Karyolyse erhoben werden können, noch den einen: Selbst wenn die Methode keine Wasserentziehung zur Folge hätte, selbst wenn der gelöste Farbstoff gleichmässig auf alle Kerne einwirken würde, dürfte aus der verschieden starken Färbung der Kerne kein Schluss auf die Karyolyse gezogen werden. Haben wir es doch mit lebenden Zellen zu thun, deren Kerne bekanntlich so lange keinen künstlichen Farbstoff aufnehmen, als ihre Lebensfunctionen nicht gestört sind. Eine verschieden starke Färbung der Kerne, die zuweilen erst nach Stunden eintritt und auch dann keine Gewähr dafür liefert, dass nicht nach noch längerem Abwarten noch andere bis dahin ungefärbte Kerne den Farbstoff annehmen, beweist noch lange keine Karyolyse, sondern nur, dass einzelne Kerne bereits abgestorben sind, während die noch lebenden der Einwirkung des Farbstoffs noch widerstehen. Also nicht eine verschieden weit vorgeschrittene Entkernung hat Herr P. nachgewiesen, sondern die längst bekannte und durch gute Methoden erhärtete Thatsache, dass lebende Kerne der Einwirkung von Farbstoffen mehr oder weniger widerstehen können. Will man sich von dem Aussehen solcher nach Pappenheim's neuer Methode hergestellter Präparate ein Bild machen, so braucht man nur seine eigenen Worte zu lesen, mit denen er seine Präparate schildert. Man traut seinen Augen nicht. Er schreibt Seite 58: „Ich muss hier, bevor ich weiter fortfahre, auf einen Umstand aufmerksam machen, der zwar die Beobachtung durchaus nicht stört, der aber doch Anlass zu Missdeutungen geben und die hier zum ersten Male angewandte Methode in Misskredit bringen könnte. Durch Gerinnung scheiden sich nemlich aus dem Plasma intensiv gelbrothe Fibrinfasern, Blutplättchen und bräunliche Krystalle aus, welche das Gesichtsfeld hier und da erfüllen. Da es mir nicht darauf ankam, schöne Präparate herzustellen, die sich auf die Dauer doch nicht hielten, so suchte ich nach keinen Verbesserungen; was an Blutkörperchen und Kernen zu sehen ist, wird durch derlei Dinge dem Auge des Be-

schauers nicht verdeckt. Ausserdem frappirt es, dass das sonst stets homogen und glatt erscheinende Cytoplasma der rothen Blutkörperchen von kleinen Körnchen bedeckt ist, welche im Gegensatz zu der gelblichen Farbe des Kerns einen himbeer- bis karmoisinrothen Farbenton aufweisen. Zwar ist das Neutralroth empfohlen speciell zur Färbung von Granulationen, an rothen Blutzellen hat jedoch bis jetzt, soviel ich weiss, nur M. B. Schmidt bei den Hb-armen Formen eine leichte Körnelung beschrieben; hier aber erweisen sich sogar die protoplasmaarmen und dunkel gefärbten Blutscheiben granulirt. Die Vermuthung, dass es sich nicht um präformirte Gebilde, sondern um Niederschläge aus dem Farbstoff handeln könnte, liegt nahe, weil die Körnchen durchaus unregelmässig, bei einzelnen Zellen mehr, bei anderen weniger oder gar nicht, angetroffen werden; bei manchen Zellen finden sie sich nur an einer beliebigen Stelle und lassen den übrigen Theil frei, bei den kernlosen Blutscheiben, besonders auf der Delle, durch ihre dichte Zusammenballung einen Kern vortäuschend u. s. w. u. s. w.“ Und mit solchen Präparaten wollen Israel und Pappenheim den seit Rindfleisch dutzendfach beschriebenen Kernaustritt widerlegen und mit Ehrlich's Trockenpräparaten in Concurrenz treten. Dabei fällt es mir nicht ein, den Kernschwund zu leugnen; im Gegentheil ist sowohl im ersten Drittel des embryonalen Lebens im Blute, als auch von da ab an den kernhaltigen Erythroblasten (Löwit) des Knochenmarks mit Nothwendigkeit eine Karyolyse anzunehmen. Doch lässt sie sich auf die eben besprochene Art nicht beweisen.

Ich will die Dissertation verlassen, obwohl die Untersuchungen am Schnitt und die neue Deckglasmethode P.'s eine ähnliche Beurtheilung erforderten. Auch den Nachweis, dass sich Herr Pappenheim in Betreff der Dicke der von ihm angefertigten Schnitte, — von denen er glaubt und angiebt, dass sie  $2,5\ \mu$  betragen —, in unglaublicher Weise im Irrthum befindet, will ich ungeführt lassen, wie ich auch nicht näher darauf eingehen will, dass Herr P. bezüglich der freien Kerne mir irgend eine, von mir niemals aufgestellten Behauptungen unterlegt und dieser eine Beweisführung

entgegenstellt, welche ich selbst in einer in diesem Archiv erschienenen Arbeit ausführlich entwickelt habe, einer Arbeit, die P. in seinem Literaturverzeichniss anführt. Ich hätte mir das Eingehen auf diese Dissertation erspart, wenn nicht die Sicherheit, mit der meine Untersuchungsergebnisse als Kunstproducte bezeichnet werden, Bedenken betreffs der Richtigkeit meiner Befunde, soweit sie die embryonalen Blutkörperchen betreffen, hervorgerufen hätte. —

Wenn ich nun in die Besprechung der Blutkörperchen bei der perniciosen Anämie eintrete, um sie mit denen des embryonalen Lebens zu vergleichen, so muss ich zunächst feststellen, welcher Unterschied zwischen der normalen Blutentwicklung beim Erwachsenen und der bei der perniciosen Anämie besteht. Durch die Arbeiten von Neumann, dann von Bizzozero und Anderen steht es fest, dass für die Bildung der rothen Blutkörperchen im extra-uterinen Leben in allererster Linie das Knochenmark in Frage kommt. Neumann zeigte, dass das Knochenmark zu allen Zeiten des extra-uterinen Lebens kernhaltige rothe Blutkörperchen enthält, die den embryonalen gleichen. Er nannte sie „Entwicklungsformen“. In der That finden wir, wenn wir diejenigen Knochen untersuchen, welche stets rothes Mark enthalten, — das sind die Rippen und die Wirbelkörper, — in allen Fällen kernhaltige rothe Blutkörperchen. Mir ist, so lange ich Gelegenheit habe, das Knochenmark an dem Leichenmaterial der königl. Charité zu Berlin zu untersuchen, noch kein Fall vorgekommen, wo das Knochenmark keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen enthielt. In manchen Beziehungen — nicht in allen — sind die kernhaltigen Erythrocyten des normalen Knochenmarks mit denen des embryonalen Blutes identisch. Aber wie wir gesehen haben, müssen wir verschiedene Formen der kernhaltigen rothen im embryonalen Leben unterscheiden. Welchen von diesen gleichen nun die kernhaltigen rothen Knochenmarkszellen? Mit Hülfe der von mir oben erwähnten und an anderer Stelle ausführlich beschriebenen Erhitzungsprobe mit nachfolgender Triacidfärbung, sind wir, wie wir oben gesehen haben, im Stande, während des embryonalen Lebens folgende Zellen zu unterscheiden:

Von kernhaltigen zuerst die orangeophilen Metrocyten I. Generation; später, am Ende des ersten Drittels, 1. orangeophile Metrocyten II. Generation (mit kleinem Kern), 2. orangeophile Normoblasten, 3. fuchsinophile Normoblasten. Von kernlosen Zellen: 1. (orangeophile) normale rothe Blutkörperchen, 2. orangeophile, grosse rothe Blutkörperchen (Macrocyten), 3. fuchsinophile kernlose Rothe. In der zweiten Hälfte der embryonalen Blutentwicklung, wenn Knochenmark, Milz und Leber sich an der Blutbildung betheiligen, existiren nur noch orangeophile und fuchsinophile Normoblasten und orangeophile und wenig fuchsinophile Erythrocyten (also ohne Kern) im Blute. Bei der Geburt sind, wie wir gesehen haben, nur noch die orangeophilen Erythrocyten vorhanden. Da im normalen Knochenmark die kernhaltigen rothen Blutkörperchen einerseits orangeophiles Protoplasma haben, — abgesehen von stets vorhandenen fuchsinophilen kernhaltigen rothen, — andererseits nur die Grösse der normalen, kernlosen rothen Blutkörperchen besitzen, so sind die im extra-uterinen Leben im Knochenmark regelmässig vorhandenen kernhaltigen Rothen nicht identisch mit denjenigen grossen embryonalen, kernhaltigen Rothen, die wir als Metrocyten I. und II. Generation bezeichnet haben und die im ersten Drittel des embryonalen Lebens zahlreich gefunden werden. Sie sind identisch mit den orangeophilen Normoblasten, die im Blute, im Knochenmark und in der Milz während des zweiten Drittels des embryonalen Lebens vorhanden sind. — In der Leber herrschen die fuchsinophilen Normoblasten und Megaloblasten vor. — Die orangeophilen Normoblasten sind schon von den letzten Monaten der embryonalen Entwicklung ab auf das Knochenmark beschränkt, sie sind dann aber auch in den langen Röhrenknochen zu finden, weil diese dann noch rothes Knochenmark enthalten. Es besteht also eine Continuität in der Bildung von kernhaltigen, orangeophilen rothen Blutkörperchen im Knochenmark, die aus der Embryonalzeit stammend bis zum Lebensende reicht. Dabei kann die Zahl dieser orangeophilen Normoblasten (oder als Knochenmarkszellen besser Erythroblasten) im Verhältniss sowohl zu den fuchsinophilen kernhaltigen Rothen, als auch zu den übrigen

Zellen des Knochenmarks ausserordentlich schwanken. Es würde zu weit führen, wollte ich auf diese Schwankungen hier näher eingehen, betont muss werden, dass zwischen der Grösse der orangeophilen Erythroblasten im Knochenmark und den orangeophilen kernlosen Erythrocyten des Blutes in der Weise eine Parallele besteht, dass, so lange die Erythroblasten normale Grösse haben, auch die Erythrocyten des Blutes keine Vergrösserung zeigen, dass jedoch regelmässig Makrocyten im Blute gefunden werden, wenn die Erythroblasten des Knochenmarks zu grossen kugligen Zellen ausgewachsen. Dies ist bei der perniziösen Anämie der Fall.

Nachdem wir die embryonale Blutentwicklung, soweit die rothen Blutkörperchen in Frage kommen, besprochen haben, nachdem die normale Blutentwicklung in der post-embryonalen Zeit erörtert worden ist, wollen wir die pathologische Blutentwicklung, wie wir sie bei der perniziösen Anämie gefunden haben, einer Besprechung unterziehen.

Es standen uns fünf Fälle zur Verfügung, die im letzten Semester im Pathologischen Institut der Charité zur Section kamen. Drei von diesen hatten auf der ersten medicinischen Klinik, je einer auf der zweiten und dritten gelegen. Für die Ueberlassung der Krankenjournalen sage ich den Directoren derselben, Herren von Leyden, Gerhardt und Senator an dieser Stelle meinen besten Dank.

Aus den Krankenjournalen entnehme ich folgende ganz kurze Bemerkungen:

Fall I. Mann Q., 66 J. alt. III. med. Klinik. Klinische Diagnose: Perniciöse Anämie. Blutbefund: Hämoglobingehalt höchstens 15 pCt. (Gowers), Erythrocyten 64 000, Leukocyten 7200. Triacidpräparat ergab bei einer Untersuchung Makrocyten, aber keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen.

Section: Perniciöse Anämie; Fettmetamorphose des Herzfleisches, Atrophia laevis baseos linguae; im Uebrigen negativer Befund.

Fall II. Frau M., 35 J., Arbeiterin. I. med. Klinik. Klinische Diagnose: Perniciöse Anämie. Blutbefund: Hämoglobin schwankt zwischen 52 und 15 pCt., Erythrocyten zwischen 580 000 und 1 860 000, Leukocyten 3120 bis 16 000. Morphologisch ist festgestellt: Poikilocytose, Fehlen der Geldrollenbildung, sehr viel Blutplättchen, Mikrocyten, mässig viel Makrocyten, vereinzelte Megaloblasten (Lymphkörperchen und Eosinophile fehlen scheinbar).

Section: *Anaemia perniciosa*; *Nephritis chronica interstitialis* (syphilitica); *Paranephritis chronica fibrosa*; *Colpitis chronica levis*; *Atrophia laevis linguae*; *Cicatrices laryngis*; *Metamorphosis adiposa cordis*.

Fall III. Frau V., 55 J., Kammerfrau. I. med. Klinik. Klinische Diagnose: Perniciöse Anämie. Blutbefund: Nach häufig vorgenommenen Untersuchungen sank Hämoglobin von 35 auf 10 bis 15 pCt., Erythrocyten von 1 265 000 auf 518 000. Im frischen mikroskopischen Präparate Blutkörperchen sehr blass, keine Geldrollenbildung, Makrocyten, Mikrocyten, Poikilocyten, Megaloblasten und Normoblasten. Letztere beide fehlten anfangs.

Section: *Anaemia perniciosa*; *Hydropericardium*; *Polysarcia cordis* et *metamorphosis adiposa myocardi*; *Oedema pulmonum*; *Atrophia laevis linguae* et *cicatrices pharyngis*; *Duplicatura marginis anterioris epiglottidis*; *Nephritis chronica* et *cicatrices renum*; *Oophoritis chronica fibrosa*; *Degeneratio cystoides telarum chorioidearum cornuum posteriorum*; *Anaemia pulmonum, renum, cerebri, universalis*.

Fall IV. Frau v D., 56 J., Näherin. I. med. Klinik. Klinische Diagnose: Perniciöse Anämie. Blutbefund: Hämoglobin 25 pCt. Rothe: 1250 000. Mikroskopische Untersuchung: Starke Grössenunterschiede der Rothen, spärliche kernhaltige Erythrocyten, keine Megaloblasten.

Section: *Metamorphosis adiposa cordis*; *Oedema pulmonum*; *Anaemia universalis*.

Fall V. Frau O., 29 J., Dienstmädchen. II. med. Klinik. Klinische Diagnose: Perniciöse Anämie, Tumor in abdomine (Magenkrebs?). Blutbefund: Hämoglobin schwankt zwischen 20 und 25 pCt, Rothe zwischen 400 000 und 1 440 000. Weisse 3750. Mikroskopische Untersuchung: Frisches Blut sehr blass, keine Geldrollenanordnung, Poikilocyten, im gefärbten Präparat bedeutende Grössenunterschiede der Rothen, kernhaltige Rothe; multinucleäre und Eosinophile in gewöhnlicher Zahl.

Section: *Carcinoma ventriculi ulcerosum ad curvaturam majorem*; *Metastases carcinomatosae glandularum retrogastricarum, retroperitonealium et hepatis*; *Induratio pancreatis*; *Metamorphosis adiposa myocardi*; *Dilatatio cordis*; *Aorta angusta, metamorphosis adiposa intimae*. *Hyperplasia lienis*. *Oedema pulmonum* *Anaemia universalis*.

Von diesem letzteren Falle, bei dessen Section sich ein Magencarcinom herausstellte, wurde das Knochenmark untersucht, bevor ich von dem Ergebniss der Section unterrichtet war. Wie wir sehen werden, unterschied sich das Knochenmark in nichts betreffs der rothen Blutkörperchen von dem der anderen Fälle. Von den fünf aufgeführten Fällen ist der Fall I der am meisten charakteristische, und wir wollen uns ausführlicher nur mit ihm beschäftigen, da die anderen mit ihm in vielen Punkten übereinstimmen.

Was zunächst das Blut betrifft, welches ich an der Leiche der Aorta entnehmen konnte, so ergab es morphologisch Folgendes: Das sehr wässrige, schwarzrothe Blut, welches nur zum sehr geringen Theil geronnen war, zeigte im frischen Zustande wenig normale rothe Blutkörperchen mit Delle, meist grosse kernlose Formen, wie sie als Makrocyten bezeichnet werden. Von einer geldrollenartigen Anordnung war fast nichts zu sehen. Die Zahl der Zellen schien verhältnissmässig sehr gering zu sein. Von Leukocyten und Blutplättchen war sehr wenig zu finden. Das fixirte, mit Triacid gefärbte Präparat ergab Folgendes: Die kernlosen rothen Blutkörperchen haben oft keine Delle, ihre Grösse schwankt zwischen 7 und 15  $\mu$ , daneben kommen kleine, meist poikilocytotische Formen vor, die meist eine Delle zeigen. Fuchsinophile kernlose Erythrocyten, welche denen mit polychromatischer Degeneration entsprechen, waren in geringer Anzahl vorhanden. Entgegen der Angabe, dass kernhaltige Rothe im Leben nicht vorhanden waren, konnte ich im Aortablut mit Sicherheit einige, und auch nicht zu wenige, feststellen. Der Widerspruch erklärt sich vielleicht daraus, dass der Mann somnolent, fast sterbend in die Charité gebracht wurde und schon nach 1½ Tagen verstarb. Es konnte nur eine Blutuntersuchung vorgenommen werden. Die kernhaltigen Rothen waren theils von der Grösse der normalen Erythrocyten — und zwar sowohl orangeophil, als auch fuchsinophil — theils grösser. Während nun meistens, namentlich bei den schweren Kinderanämien, die grossen kernhaltigen Rothen des Blutes grosskernig sind und ein nicht sehr breites, meist fuchsinophiles Protoplasma haben (Ehrlich's Megaloblasten), hatten die grossen kernhaltigen Rothen in diesem Blute ein kugliges, orangeophiles Protoplasma mit verhältnissmässig kleinem Kern. Die Zellen waren in jeder Beziehung denjenigen grossen, kernhaltigen Blutkugeln ähnlich, die im embryonalen Blute bis zum dritten Monat vorkommen, und die ich als Metrocyten II. Generation bezeichnet habe. Wir dürfen das Blut dieses interessanten Falles nicht verlassen, ohne auch der Leukocyten Erwähnung zu thun. Es finden sich nur zwei Formen, eine grosse Form

mit neutrophiler Granulation und eine kleine ohne Granulation. Während die letzten Zellen gewöhnliche Lymphkörperchen waren und etwa ein Drittel aller Leukocyten ausmachten, waren die grossen Zellen mit neutrophiler Granulation auffallenderweise nicht mehrkernig, sondern, so viel ich finden konnte, einkernig. Es waren Ehrlich's Myelocyten, wie sie in jedem Knochenmark die Majorität aller Zellen bilden und aus denen, wie ich gezeigt habe, erst die multinucleären neutrophilen entstehen. Die Myelocyten waren zum Theil sehr gross, bis zu  $30\ \mu$  Länge und  $21\ \mu$  Breite. Dieser Myelocyten-Befund im Leichenblute ist für mich um so interessanter, als ich dieselben Zellen nicht nur bei einigen tödtlichen Diphtheriefällen<sup>1)</sup> im Blute constatiren konnte, ich habe sie auch in der Agone, namentlich bei Kindern, auch bei anderen Krankheiten festgestellt, so dass ich geneigt bin, anzunehmen, dass in der Agone die aus dem Knochenmark in's Blut gelangenden Leukocyten mit neutrophiler Granulation im unfertigen Zustande das Knochenmark verlassen und dass im Blute des Sterbenden die Kraft nicht mehr vorhanden ist, die einkernigen Neutrophilen in mehrkernige sich umwandeln zu lassen. Eosinophile Zellen wurden in mehreren Blutpräparaten nicht angetroffen, ebenso fehlten ganz die Blutplättchen. Auch Blutkugeln mit herausplatzenden Blutplättchenhaufen, wie sie von mir und neuerlich auch von anderen Untersuchern beschrieben worden sind, konnten nicht aufgefunden werden.

Wenden wir uns nun den Zellen des Knochenmarks zu! Das aus einer Rippe herausgepresste Mark ist roth und dickflüssig. Im ungefärbten frischen Präparat fallen besonders zahlreiche hämoglobinhaltige (rothe) Blutkörperchen auf, die eine intensiv gelbliche, natürliche Farbe haben, meistens grösser, als normale Blutkörperchen sind, grösstentheils keine Delle, sondern eine kuglige, zuweilen eine ellipsoide Form haben. Sie sind die Ehrlich'schen Makrocyten, zum Theil von bedeutender Grösse. Ausser diesen finden sich sehr zahlreiche kernhaltige Zellen mit gleich intensiv gefärbtem, reichlichem Protoplasma und einem, zuweilen zwei verhältnissmässig kleinen Kernen, die an ihrer helleren Farbe zu erkennen sind. Diese

<sup>1)</sup> Engel, Hämatologischer Beitrag zur Prognose der Diphtherie. D. med. W. 1897.



ebenfalls kugeligen Zellen erinnern stark an die embryonalen Metrocyten II. Generation, doch ist ihr Kern etwas grösser, auch haben die embryonalen Metrocyten II. Generation, soweit ich bisher beobachten konnte, selten mehrere Kerne. Selbst einige kugelige, hämoglobinhaltige Zellen finden sich im Knochenmark, die mit verhältnissmässig grossem Kern an die allerjüngsten embryonalen Blutkörperchen, die Metrocyten I. Generation, erinnern. Die ein- und mehrkernigen Zellen, die man im Gegensatz zu den normal grossen, kernhaltigen Rothen des Knochenmarks (Erythroblasten) als Knochenmarksmetrocyten (im Gegensatz zu den Blutmetrocyten des jüngsten Lebens) bezeichnen könnte, sind, namentlich die mehrkernigen, besonders gross, bis zu  $15\ \mu$  und darüber. Ausserdem sieht man etwas flachere, mit einem, scheinbar den grössten Theil der Zelle ausfüllenden Kern mit weniger intensiv gefärbtem Protoplasma. Diese sind die grosskernigen Megaloblasten. Nach einer oberflächlichen Schätzung betragen die hämoglobinhaltigen Blutkörperchen etwa 7—10 pCt. aller Zellen im Knochenmark, was im Vergleich zum gesunden Mark sehr viel ist. Bevor ich mit einigen Worten der hämoglobinfreien (weissen) Blutkörperchen gedenke, kann ich nicht umhin, eine bei der perniziösen Anämie übliche Bezeichnung, die ich für verkehrt halte, zu bekämpfen. Bekanntlich haben bei der perniziösen Anämie nicht nur die spongiösen Knochen, sondern auch die langen Röhrenknochen meistens rothes Mark. Man bezeichnet das letztere dann als „lymphoides Mark“. Nun hat aber dieses weder etwas mit der Lymphe, noch mit den Lymphkörperchen zu thun, sondern es ist viel hämoglobinreicher als das gewöhnliche Fettmark der langen Röhrenknochen, ja sogar in Folge der starken Vermehrung und bedeutenden Grösse der Knochenmarksmetrocyten erheblich hämoglobinreicher, als das gewöhnliche rothe Mark der spongiösen Knochen. Man sollte also lieber „hämoglobinreiches Mark“ sagen.

Von weissen (hämoglobinfreien) Blutkörperchen sind im frischen Präparat solche mit Granulation und solche ohne dieselbe zu unterscheiden. Leicht sind die grossen, scheinbar einkernigen Zellen mit feiner Granulation zu erkennen, welche

den Ehrlich'schen Myelocyten mit neutrophiler Granulation entsprechen. Sie betragen schätzungswise etwa 60—65 pCt. aller Zellen des Knochenmarks. (Im gesunden Mark des Erwachsenen sind meistens mehr). Mehrkernige Zellen mit feiner Granulation sind erst nach Essigsäure-Zusatz zu erkennen. Einige Myelocyten-Kerne zeigen Einbuchtungen.

Von grobgranulirten (eosinophilen) Zellen sind sowohl einzeln als auch mehrkernige zu erkennen, doch überwiegen die ersteren, die auch meistens grösser sind, aber in den meisten Fällen die Myelocyten an Grösse nicht erreichen. Die Zahl der grobgranulirten Zellen entspricht etwa der des gewöhnlichen Knochenmarks (abgesehen von Fällen, wo die Eosinophilen besonders zahlreich sind); für das Knochenmark bei perniciöser Anämie, wo meistens die Zahl der Eosinophilen verringert ist, ist ihre Zahl in diesem Falle als verhältnissmässig reichlich zu bezeichnen. Ich möchte sie auf 2 bis 3 pCt. aller Zellen im Knochenmark schätzen. Von granulationslosen Zellen liessen sich im frischen Präparat folgende unterscheiden: 1. gewöhnliche Lymphkörperchen (etwa 25 pCt.), für Knochenmark verhältnissmässig viel. 2. Zellen von Form und Grösse der Ehrlich'schen Myelocyten mit grossem Kern (aber ohne Granulation), welche wohl als Müller's Markzellen anzusprechen sind. 3. kuglige Zellen von der Grösse der gewöhnlichen multinucleären Neutrophilen, doch auch grösser oder kleiner, mit einem kleinen runden, meistens am Rande liegenden Kern. Diese „kleinkernigen Knochenmarkzellen“ konnte ich auch bei anderen Zuständen im Knochenmark finden. Wie es scheint, sind sie es, die das aus den untergegangenen rothen Blutkörperchen zurückgebliebene Blutpigment enthalten. Jedoch könnten die einkernigen Blutpigmentzellen, die auf jeden Fall mit den gewöhnlichen Neutrophilen nichts zu thun haben, noch andere Zellen mit noch reichlicherem Protoplasma sein. Viele Blutpigmentzellen waren in diesem Knochenmark nicht zu finden. Eine Ergänzung fanden diese Befunde im stark erhitzten Triacid-Präparat. Zunächst fielen die grossen ein- und mehrkernigen Knochenmark-Metrocyten auf. Einige dieser kugligen, kleinkernigen Zellen nahmen selbst, wenn sie unmittelbar neben

orangeophilen lagen, mehr das Säurefuchsin an, was gewöhnlich nur bei den grosskernigen Megaloblasten mit schmalereem Protoplasma der Fall ist. Zweitens sind einige wenige fuchsinophile Megaloblasten vorhanden. Drittens orangeophile und sehr wenig fuchsinophile Normoblasten. Viertens orangeophile und sehr wenig fuchsinophile kernlose Rothe von normaler (Erythrocyten) und von abnorm grosser Form (Makrocyten). Von den Leukocyten erkennt man neben den neutrophilen Myelocyten, welche die Mehrzahl aller Zellen bilden, wenige mehrkernige Neutrophile, dann ziemlich viele Eosinophile, von denen die meisten nur einen Kern besitzen. Schwierigkeit machen die granulationslosen Leukocyten, unter denen noch am leichtesten die Lymphkörperchen zu erkennen sind. Einige dieser letzteren gleichen in Grösse, Farbe, Kernstruktur so ausserordentlich den Kernen der Knochenmark-Metrocyten, dass man versucht ist, die Lymphkörperchen — die stets einen schmalen hämoglobinfreien Protoplasma-Saum besitzen — für Abkömmlinge der Metrocyten-Kerne zu halten. Ausser diesen kleinkernigen Lymphkörperchen mit wenig Protoplasma fallen die „kleinkernigen Knochenmarkzellen“ mit viel Protoplasma auf. Einige von ihnen enthalten Blutkörperchenreste und Blutpigment. Von den grosskernigen Zellen sind die den Myelocyten ähnlichen, aber granulationslosen Markzellen (Müller's) und die ein- und mehrkernigen Riesenzellen zu erwähnen.

Von der Milz ist anzugeben, dass zwar ebenfalls orangeophile, den Metrocyten ähnliche kernhaltige Blutkugeln vorhanden waren, diese jedoch im Vergleich zum Knochenmark ganz erheblich weniger zahlreich waren. Normoblasten mit schmalen Protoplasma waren noch etwas häufiger; die kernlosen Rothen hatten theils normale, theils pathologische Grösse. Unter den Leukocyten waren, wie stets in der Milz, Lymphkörperchen ganz besonders vorherrschend, dazu kamen grössere Lymphocyten (ohne Granulation) und einige multinucleäre Neutrophile; ferner sehr wenig Myelocyten. Eosinophile wurden nicht gefunden.

Das Leberblut (aus der Vena portae) unterschied sich vom Blute der Aorta nur durch die grössere Zahl von Metro-

cyten-ähnlichen Zellen. Ferner war die Zahl der Leukocyten verhältnissmässig grösser, als dort.

Nachdem das Blut und die Bildungsorgane (bis auf die Lymphdrüsen, die ja für die rothen Blutkörperchen belanglos sind) bei Fall I eingehender beschrieben sind, erübrigt es, mit wenigen Worten anzugeben, ob und inwieweit die anderen Fälle von dem eben beschriebenen abweichen.

Fall II. Das Blut der Aorta hat fast keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen. Das Leberblut (*Vena portae*) enthält einige Metrocyten-ähnliche kernhaltige Rothe; von Leukocyten verhältnissmässig viele Myelocyten — also ähnlich wie in Fall I. Milz und namentlich Knochenmark waren denen bei Fall I ausserordentlich ähnlich.

Fall III verhielt sich fast ebenso wie Fall II, nur dass das Mark, selbst das der Rippen, nicht so hämoglobinreich (lymphoid) war, wie in Fall II. Bei der Section enthielten grössere Partien in den langen Röhrenknochen noch Fettmark, was sich auch bei der mikroskopischen Untersuchung durch zahlreiche Fettkugeln bemerkbar machte.

Fall IV unterschied sich von allen übrigen durch das Verhalten der kernhaltigen Rothen im Knochenmark. Diese waren zwar stark vermehrt, doch fanden sich verhältnissmässig viele fuchsinophile kernhaltige Rothe darin. Was jedoch besonders auffiel, war, dass sowohl die stark vermehrten Orangeophilen, als auch die Fuchsinophilen von der Grösse der normalen rothen Blutkörperchen nicht besonders abwichen. Sehr selten wurden orangeophile kernhaltige Rothe gefunden, die den grossen embryonalen Metrocyten entsprachen. Auch in Milz und Leberblut waren letztere Zellen nicht vorhanden. In diesem Falle haben wir also im Knochenmark Vermehrung und leichte Vergrösserung der orangeophilen und Vermehrung der fuchsinophilen Normoblasten<sup>1)</sup>; aber

<sup>1)</sup> Für die normal grossen, orangeophilen kernhaltigen rothen Blutkörperchen des Knochenmarks mit verhältnissmässig kleinem Kern, die in jedem rothen Knochenmark vorhanden, als die Entwicklungsformen der normalen rothen (ebenfalls orangeophilen) Blutkörperchen anzusehen sind, würde es sich empfehlen, den Namen Erythroblasten (Löwit) zu wählen. Ihnen würden dann Ehrlich's Normoblasten

bevor diese Zellen zu grossen Metrocyten-Formen ausgewachsen waren, trat bereits der Tod der Kranken ein. Die im Leberblute derselben angetroffenen kernhaltigen Rothen waren zuweilen orangeophil, meist fuchsinophil. Meine früher ausgesprochene Meinung, dass orangeophile Rothe überhaupt nicht in's Blut gelangen, muss ich deshalb erheblich einschränken, wenn auch die kernhaltigen Rothen des Blutes in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle fuchsinophil sind.

Von ausserordentlichem Interesse ist endlich Fall V. Das klinische Verhalten machte in jeder Beziehung den Eindruck der perniciösen Anämie, sogar die für die perniciöse Anämie charakteristische (Laache), relativ stärkere Abnahme der Zahl als des Hb. der Rothen war im ausgeprägtesten Maasse zu constatiren. Die Untersuchung des Knochenmarks ergab dieselben grossen Metrocyten-ähnlichen Zellen, wie sie bei den ersten drei Fällen beschrieben worden sind; bei der Section stellte es sich heraus, dass ein Magencarcinom vorlag. Ich muss es mir versagen, auf diesen Fall hier näher einzugehen, da der Assistent der II. med. Klinik, Herr Oberarzt Dr. Zinn, die Absicht hat, diesen in den Charité-Annalen genauer zu erörtern. Ich will mich darauf beschränken, zu betonen, dass dieser Fall als eine ächte perniciöse Anämie anzusehen ist. Wir müssten dann freilich auf die leicht zu verschmerzende Forderung verzichten, dass die Ursache der progressiven perniciösen Anämie unbekannt sein soll. Dieses Postulat kann um so eher aufgegeben werden, als schon andere veranlassende Momente für die pathologische Entwicklung der Blut-Erneuerungszellen des Knochenmarks gefunden sind. Nicht in jedem Falle von perniciöser Anämie liegt ein Bothriocephalus oder ein Anchylostomum oder Lues oder Carcinom vor. Für viele Fälle von perniciöser Anämie ist die Ursache noch unbekannt, ebenso wie noch ganz unklar ist, weshalb in der Mehrzahl der Fälle von Lues, Carcinom u. s. w. die Blutentwicklung nicht sonderlich schwer gestört ist.

(mit verhältnissmässig grossem, structurirtem Kern und weniger — fuchsinophilem — Protoplasma) gegenüberstehen, aus denen meistens die kernhaltigen Rothen des Blutes bestehen

Ebenso jedoch, wie zu erwarten ist, dass immer mehr ätiologische Momente für die perniciöse Anämie werden aufgefunden werden, ist es wahrscheinlich, dass ein systematisches Studium des Knochenmarks, wenn auch graduell verschiedene, Veränderungen der rothen Blut-Bildungszellen bei den eben aufgeführten Krankheiten feststellen lassen wird.

Ist nun die perniciöse Anämie als ein Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung aufzufassen?

Ehrlich, Müller, Muir behaupten es, van der Stricht bestreitet es. Ich muss Ehrlich beipflichten, doch habe ich nach dem Obigen noch folgende Erläuterungen beizufügen. Embryonale Blutentwicklung ist kein einheitlicher Begriff. Wie wir gesehen haben, ist dieselbe in zwei Epochen zu theilen: a) diejenige Zeit, wo das Blut (vielleicht daneben auch die Leber) Blutbildungsorgan ist, und weder die Milz, noch insbesondere das Knochenmark in Function getreten sind; b) diejenige Zeit, wo die Milz und namentlich das Knochenmark die Function der Blutkörperchen-Bildung übernommen haben. Die Grenze beider liegt beim Menschen etwa zwischen dem dritten und vierten Monat. In der ersten Periode herrschen die grossen orangeophilen Metrocyten im Blute (auch in der Leber) vor, in der zweiten ist das Knochenmark Bildungsorgan von kleinen orangeophilen kernhaltigen Rothen, deren Zahl zuweilen hinter der der fuchsinóphilen ganz erheblich zurücksteht. — Streng genommen ist Ehrlich's Ausdruck nicht ganz genau. Es fehlt eine Angabe, in welche Periode der Blutentwicklung der Rückschlag erfolgt ist. In der ersten haben wir grosse orangeophile Metrocyten im Blute, aber — das Knochenmark ist noch nicht Blutbildungsorgan. In der zweiten ist das Knochenmark bereits Blutbildungsorgan, aber — das Blut und das Knochenmark enthalten keine grossen Metrocyten mehr. Bei der perniciösen Anämie haben wir von der ersten Periode die grossen Metrocyten, von der zweiten das Knochenmark als Blutbildungsorgan. Es wachsen also — wahrscheinlich weil sie ihren Kern aus irgend einer noch unbekannten Ursache nicht los werden können — die kleinen normalen, orangeophilen kern-

haltigen Rothen des Knochenmarks zu grossen, den embryonalen Metrocyten ähnlichen Zellen aus. Der Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung ist jedoch gradweise verschieden.

Diese Verschiedenheit zeigt sich selbst unter den vorliegenden fünf Fällen. Während bei der normalen Blutentwicklung die langen Röhrenknochen Fettmark enthalten, finden wir bei allen uns vorliegenden fünf Fällen das Fettmark mehr oder weniger in hämoglobinreiches (lymphoides) rothes Mark umgewandelt, wie auch bei den meisten Fällen in der Literatur angegeben ist. Schon diese Erscheinung ist ein Rückschlag; denn beim Neugeborenen ist auch das Mark der langen Röhrenknochen rothes, hämoglobinreiches. Auch wenn die Milz und das Leberblut zahlreiche kernhaltige Rothe enthalten, könnte man diese Erscheinung, wie wir gesehen haben, als Rückschlag in die embryonale Zeit auffassen. Auf diesem Punkte stehen die Blutbildungsorgane in Fall IV, wo wir im Knochenmark selbst der langen Röhrenknochen rothes Mark haben, wo die kernhaltigen Erythrocyten jedoch von der normalen Grösse nicht erheblich abweichen. Es ist also hier scheinbar noch nicht der höchste Grad der Veränderung erreicht worden. Hier haben wir also einen Rückschlag in die zweite Periode der embryonalen Blutentwicklung vor uns: Knochenmark als vornehmliches Blutbildungsorgan, Bildung von zahlreichen orangeophilen kernhaltigen Rothen von (fast) normaler Grösse. Die übrigen vier Fälle, insbesondere Fall I, sind in dem Rückschlag weiter gegangen; sie enthalten alle im Knochenmark den grossen Metrocyten ähnliche Zellen. Was die Zellform betrifft, so ist der Rückschlag selbst bis in die Zeit der Metrocyten I. Generation zurückgegangen; von der embryonalen Blutbildung unterscheiden sich diese Fälle trotzdem, da ja das Knochenmark Blutbildungsorgan geblieben ist und nicht, wie in der jüngsten embryonalen Zeit, das Blut wieder die Function übernommen hat. Auch die grosskernigen Megaloblasten mit verhältnissmässig schmalem, fuchsinophilem Protoplasma, wie ich sie am häufigsten im Blute bei der schweren Anämie der Kinder angetroffen habe, haben in der embryonalen Blutentwicklung ein Analogon. Sie finden sich

reichlich in der embryonalen Leber um den vierten Monat herum, wo sich äusserst zahlreiche Normoblasten und Megaloblasten in jeder Uebergangsform gebildet haben. Also auch aus Normoblasten zu Megaloblasten ausgewachsene grosse kernhaltige Rothe könnten als ein Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung aufgefasst werden. Der Ausdruck: Rückschlag in die embryonale Blutentwicklung wäre gerechtfertigt, wenn wir keine Continuität in der Blutentwicklung aus der jüngsten Zeit des embryonalen Lebens bis zum Lebensende hätten. Correcer wäre es wohl, wenn man sagt, dass bei der perniciosösen Anämie die Entwicklungsformen der rothen Blutkörperchen im Knochenmark zu grossen Zellen anwachsen, wie sie in der jüngsten embryonalen Zeit der Blutentwicklung im Blute vorkommen.

Zum Schluss erlaube ich mir, Herrn Geh. Rath Virchow für die gütige Ueberlassung eines Arbeitsplatzes meinen besten Dank auszusprechen.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel XIII.

Figur I. Blut eines menschlichen Embryo von 3 Monaten.

*a* Metrocyten II. Generation; *b* kleinere orangeophile, kernhaltige Rothe; *c* Macrocyten; *d* normale rothe Blutkörperchen; *e* fuchsinophile (gewöhnliche) Normoblasten; *f* fuchsinophile (pathologische) kernlose Rothe (polychromatische); *g* Lymphkörperchen; *h* kleine Lymphkörperchen (den Metrocyten-Kernen ähnlich); *i* Megaloblast (fuchsinophil) mit Mitose.

Figur II. Knochenmark eines menschlichen Embryo von 4½ Monaten.

*a* orangeophiles kernhaltiges rothes (Erythroblast), *b* normales kernloses rothes, *c* fuchsinophiles (gewöhnliches) kernhaltiges rothes Blutkörperchen (Normoblast); *d* Megaloblasten (fuchsinophil); *e* polychromatisches, kernloses rothes Blutkörperchen; *f* Myelocyten; *g* multinucleäre Neutrophile; *h* einkernige Eosinophile; *i* granulationslose Markzelle (Müller); *k* Lymphkörperchen; *l* Blutplättchen.

Figur III. Knochenmark eines an Miliartuberkulose verstorbenen Kindes (mit verhältnissmässig viel orangeophilen kernhaltigen Rothen).



*a* orangeophile kernhaltige Rothe (Erythroblasten; *b* normales rothes Blutkörperchen; *c* fuchsinophile (gewöhnliche) Normoblasten; *d* Myelocyten; *e* einkernige Eosinophile (eosinophile Markzellen); *f* Lymphkörperchen; *g* grosse Lymphocyten; *h* „kleinkernige Knochenmarkzelle“; *i* grosser Lymphocyt mit breitem Protoplasma (Markzelle Müller's); *k* mehrkernige Riesenzelle.

Figur IV. Blut eines Kindes mit schwerer Anämie, (gestorben.)

*a* Normoblast; *b* polychromatische kernlose Erythrocyten; *c* normales rothes Blutkörperchen; *d* Megaloblasten; *e* multinucleäre Neutrophile; *f* Myelocyt; *g* Lymphkörperchen; *h* grosser Lymphocyt; *i* gewöhnliche Eosinophile; *k* Makrocyt.

Figur V. Blut des Falles I von perniciöser Anämie.

*a* Metrocyten; *b* Makrocyten; *c* normales Rothes; *d* Mikrocyt; *e* Poikilocyt; *f* Myelocyt; *g* Lymphkörperchen.

Figur VI. Knochenmark des Falles I von perniciöser Anämie.

*a* Metrocyten; *b* rothe Blutkörperchen; *c* fuchsinophiles kernhaltiges Rothes; *d* Lymphkörperchen; *e* Myelocyten; *f* Eosinophile; *g* „kleinkernige Knochenmarkzelle“.