

## XIII.

**Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen, speciell der Erythrocyten bei der Toluyendiamin -Vergiftung.**

(Aus dem pathologischen Institut zu Heidelberg.)

Von

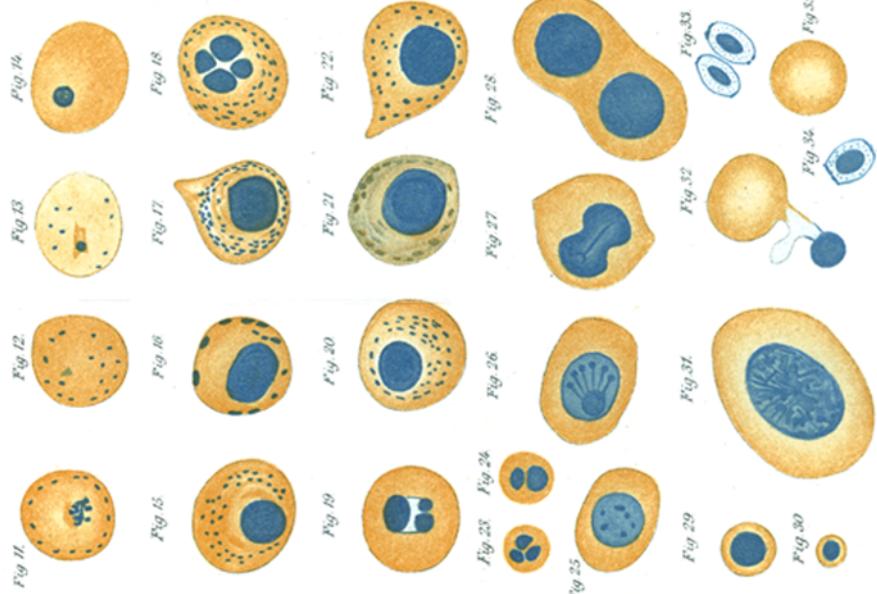
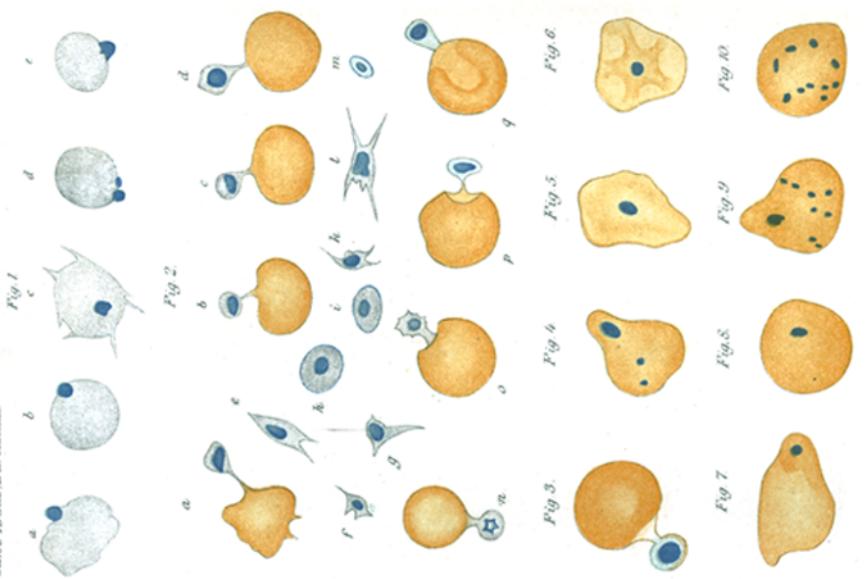
Dr. Ernst Schwalbe, Privatdocenten und I. Assistenten  
und Dr. J. B. Solley.

(Hierzu Taf. XII.)

---

„Die Lehre von den Veränderungen des Blutes, soweit sie auf morphologischen Studien, besonders unter Anwendung der Farben-Analyse, beruht, gehört zu den am meisten geklärten Capiteln der gesammten Pathologie und scheint vorläufig zu einem gewissen Abschluss gelangt zu sein, so dass eigentlich nur noch wenige Punkte der Aufklärung bedürftig sind.“

Die vorstehenden Worte enthalten das Urtheil Ehrlich's, dem wir in neuerer Zeit so ausserordentlich viel in der Lehre der Morphologie des Blutes verdanken, dessen unbestrittenes Verdienst es ist, für die klinische Untersuchung der Blut-Veränderungen bei den verschiedenen anämischen Zuständen durch Angabe einer vorzüglichen Methode eine Grundlage geschaffen zu haben. Ueberblicken wir aber die grosse Reihe von Arbeiten, die auch in neuerer Zeit über die Morphologie des Blutes erschienen sind, sowohl von klinischer, wie von anatomischer und pathologisch-anatomischer Seite, so will es uns doch scheinen, als ob das Urtheil Ehrlich's etwas optimistisch wäre, als ob vielmehr noch manche Punkte in der Morphologie des Blutes der Aufklärung bedürften. Viel umstritten erscheint auch heute noch das schwierige Gebiet der Blutgerinnung, auch heute noch sind die Veränderungen, welche man nach Vergiftungen, die experimentell hervorgebracht werden, beobachten kann, von grösstem Interesse und müssen sich die verschiedenste Deutung gefallen lassen. Dennoch kommt gerade diesen Vergiftungs-Studien für unsere Erkenntniss der Morphologie des Blutes, sowie für andere sich daran knüpfende Fragen eine grosse Wichtigkeit zu. Ich



erinnere aus früheren Jahren besonders an die Arbeiten Kobert's und seiner Schüler.

In unseren Tagen hat ja nun das Studium des Blutes noch nach anderer Seite, als nach morphologischer, grosse Wichtigkeit erlangt, ich brauche nur die Schlagworte Immunität, Hämolysse zu nennen. Aber gerade auch für dieses Gebiet scheint mir das Studium der Morphologie des Blutes bei Vergiftungen nicht überflüssig. Wir müssen ja bei Immunitäts-Studien stets die Wirkung von Bakteriengiften und anderen Giftstoffen auf das Blut berücksichtigen, allerdings spielt hierbei die Wirkung auf die morphologischen Veränderungen vorerst nach unsren heutigen Anschauungen eine geringe Rolle. — Es muss endlich hervorgehoben werden, dass gerade in neuerer Zeit auch gegen die festgefügte Lehre von der Leukämie und den typischen Anämien, die sich auf den klinischen Blutbefund stützte, von mancher Seite Angriffe erfolgt sind. Wir sind daher der Ansicht, dass eine exacte Untersuchung der morphologischen Veränderungen des Blutes noch mancherlei Beiträge zu unserer Auffassung dieser Veränderungen zu liefern vermag. In diesem Sinne sind wir an die vorliegenden Studien herangegangen.

Eine Fragestellung scheint uns in neuerer Zeit gerade über Gebühr in den Hintergrund gedrängt zu sein, die Frage der Beziehung der Degenerations-Erscheinungen des Blutes bei den anämischen Zuständen zu den Metamorphosen, welche wir bei dem physiologischen Vorgang der Gerinnung finden. Dass es gerechtfertigt ist, diesem Punkte besonders Aufmerksamkeit zu schenken, dafür spricht wohl, dass Alexander Schmidt wenigstens in gewisser Hinsicht diesem Vergleich die Bahn gegeben hat. Er erzeugte künstliche Anämie, und für den morphologischen Theil seiner Theorie der Gerinnung sind gerade die Erfahrungen für ihn von grösstem Werth gewesen, welche er bei diesen Studien gesammelt hatte.

Wollen wir die eben angedeutete, später weiter zu erörternde Frage verfolgen, so ist natürlich die erste Bedingung, eine genaue Orientirung über die morphologischen Vorgänge bei der Gerinnung zu erlangen. In früheren Arbeiten des einen von uns sind die Resultate, die er beim Studium der normalen Gerinnung gewann, niedergelegt. Es ist vielleicht die Bemerkung

gestattet, dass nach unserer Ansicht viel zu wenig Rücksicht auf die physiologischen Umänderungen der Blutkörperchen, die sich bei der Gerinnung finden, genommen wird, wenn es sich darum handelt, pathologische Veränderungen des Blutes zu beurtheilen.

Die Gesichtspunkte, welche uns leiteten, als wir das Studium einer künstlichen Anämie, hervorgebracht durch Toluylendiamin-Vergiftung unternahmen, waren mannigfaltiger Art. Erstens lag uns daran, eine Form der Anämie experimentell zu verfolgen, um Fragen, die sich bei dem klinischen Studium der Anämie aufdrängen, zu prüfen. Bei jeder Anämie lassen sich im Blut morphologische Veränderungen nachweisen, die in zweierlei Richtung gedeutet werden müssen, einerseits als Degenerations-Erscheinungen, andererseits als Regenerations-Processe. Welche Veränderungen sind degenerativer, welche regenerativer Natur? Das ist durchaus nicht leicht in allen Fällen zu entscheiden, ich weise hier auf die Erscheinung der basophilen Granulationen der rothen Blutkörperchen hin. Durch Vergleich mit den Gerinnungs-Erscheinungen liess sich hier eine Förderung unserer Anschauungen hoffen. Von einigen Autoren ist die Meinung aufgestellt worden, dass für manche Vergiftungen ein typisches Bild der Blut-Veränderungen morphologisch nachweisbar ist.“<sup>1)</sup>

Durch den Vergleich unserer Resultate mit denen anderer Forscher, durch Heranziehung der Erfahrungen, die wir bei Beobachtung der Gerinnungsvorgänge gewonnen hatten, schien uns hier eine weitere Klärung unserer Ansichten möglich. Dass viele Fragen zu streifen sind, welche bezüglich der Degenerations- und Regenerations-Erscheinungen bei Anämien immer wieder aufgeworfen werden, z. B. die Frage nach dem Schicksal des Kerns der Erythroblasten, das ergiebt sich von selbst.

Ferner musste aber das Studium einer Anämie noch von einem

<sup>1)</sup> Diese Behauptung ist namentlich von Heinz ausgesprochen worden, Limbeck (Wiener kl. Wochenschr. 1893), vorher Maragliano und Castellino (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 21) sind dieser Anschauung entgegen getreten. Auch Ehrlich wendet sich gegen die Annahme von Heinz (Ehrlich, Ueber schwere anämische Zustände. Verh. d. XI. Congr. f. innere Med. 1892).

andern Gesichtspunkt für uns von grossem Interesse sein. Es handelte sich darum, die schon angedeutete Parallele zwischen den morphologischen Vorgängen bei der Gerinnung und den Degenerations-Erscheinungen der Blutkörperchen bei den Vergiftungen zu verfolgen. Bei dem Studium der Gerinnung lassen sich Resultate gewinnen, die für die gesammte Morphologie des Blutes von hoher Wichtigkeit sind. Wir erinnern nur daran, dass gerade für das Studium der Blutplättchen die Gerinnung immer herangezogen worden ist. Sie muss hierfür in erster Linie berücksichtigt werden, da ja schon Bizzozero die Bedeutung der Blutplättchen für die Gerinnung betont. Gerade durch eine genaue Beobachtung der morphologischen Vorgänge bei der Gerinnung schien die Ansicht gestützt zu werden, dass die Blutplättchen von den rothen Blutkörperchen abstammen. Es findet bei der Gerinnung eine Schädigung der rothen Blutkörperchen statt. Eine solche ist auch bei Anämien, speciell bei der Toluylendiamin-Vergiftung wahrzunehmen. Wir konnten also hoffen, für die Frage der Provenienz der Blutplättchen durch die Beobachtung der Toluylendiamin-Vergiftung neues Material zu liefern. Auch für andere Fragen der Blut-Morphologie schienen solche Untersuchungen wichtig, beispielsweise für die Kenntniss des Baues der rothen Blutkörperchen, für die Bedeutung des „Hämoglobinämischen Innenkörpers“ u. s. w. Zum mindesten konnten wir hoffen, uns über solche Dinge ein auf eigene Anschauungen gestütztes Urtheil bilden zu können, bezw. unser Urtheil, das wir aus früheren Untersuchungen gewonnen hatten, sicherer zu gründen. Diese Darlegungen mögen genügen, um die Hauptgesichtspunkte klar zu stellen, aus denen wir die vorliegende Untersuchung unternahmen.

Wir wollten also eine experimentelle Anämie erzeugen. Wir wählten den Weg der Vergiftung. Das Toluylendiamin wurde bekanntlich von Stadelmann zunächst für das Studium des Icterus benutzt. Stadelmann glaubte Anfangs, dass das Blut durch dieses Gift nicht beeinflusst würde, Afanassiew wies bald darauf nach, dass die rothen Blutkörperchen durch Toluylendiamin-Vergiftung intensiv verändert würden, eine That-sache, von der sich nun auch Stadelmann überzeugte. Das Toluylendiamin ist dann von vielen Autoren zu Vergiftungen

gebraucht worden, eine ausführliche Zusammenstellung der bei dieser Vergiftung in der Literatur niedergelegten Beobachtungen über Blut-Veränderungen wird an anderer Stelle demnächst gegeben werden<sup>1</sup>). Hier sei nur hervorgehoben, dass Afanassiew's Beobachtungen im Wesentlichen von allen folgenden Autoren bestätigt sind. — Das Toluylendiamin wirkt verschieden auf verschiedene Thierarten, worauf schon Stadelmann nachdrücklich hinwies. Das classische Versuchstier für diese Vergiftung ist der Hund. Beim Hunde beobachtet man nach mittleren Gaben des Giftes einen intensiven Icterus, bei Blut-Untersuchungen lassen sich hochgradige Veränderungen nachweisen. Nur in seltenen Fällen kommt es bei Hunden im Laufe der Vergiftung zur Hämoglobinurie. Stellt man die Darreichung des Giftes rechtzeitig ein, so verschwindet der Icterus und der Hund ist alsbald wieder munter. Bei Katzen kommt es im Gegensatz zu Hunden zur Hämoglobinurie, während der Icterus an Bedeutung zurücktritt. Bei Kaninchen endlich kann auch durch lange fortgesetzte Gaben von Toluylendiamin im Allgemeinen weder Icterus, noch Hämoglobinurie erreicht werden. Vielmehr kommt es bei regelmässiger Darreichung des Giftes zu dem typischen Bilde einer Anämie, die ganz ausserordentlich hochgradig werden kann. Kaninchen vertragen colossale Dosen des Giftes, besonders wenn man durch vorsichtige Steigerung der Dosen eine Giftgewöhnung hervorbringt. Meerschweinchen scheinen sich im Wesentlichen wie Kaninchen zu verhalten, jedenfalls haben wir niemals Icterus bei Meerschweinchen beobachten können. Es ist zu bemerken, dass auch bei Hunden ein ähnliches Vergiftungsbild, wie bei Kaninchen hervorgebracht werden kann. Fängt man mit sehr kleinen Dosen an, Hunde zu vergiften, und steigt ganz vorsichtig und allmählich, so kann der Icterus ausbleiben, während sich eine schwere Anämie entwickelt. Es lässt sich dann Icterus nur durch eine grosse einmalige Gabe von Toluylendiamin hervorrufen.

Wir haben als Versuchstiere hauptsächlich Hunde, daneben Kaninchen und in sehr untergeordneter Weise auch Meerschweinchen benutzt. Wir vergifteten 6 Hunde, 4 Kaninchen, 2 Meerschweinchen, im Ganzen also 12 Thiere. Das Gift wurde fast stets subcutan in

<sup>1</sup>) Im Centralbl. für Pathol.

Lösung, nie intravenös, in einem Falle (bei einem grossen Hunde) durch Verfütterung beigebracht. Wir studirten sowohl die acute wie die subacute und chronische Vergiftung.

Nur einige Worte über die Methode. Wir sind der Ansicht, dass nur eine Combination verschiedener Methoden vor einseitigen Schlüssen schützen kann. Wir verwandten daher sowohl Methoden der frischen Untersuchung, wie auch die Herstellung von Trockenpräparaten.

Bei Anwendung der frischen Untersuchung bewährte sich wiederum die Arnold'sche Methode der Beobachtung des Bluts im Hollunder-Markplättchen vortrefflich. Wir können den Ausführungen Bettmann's, die in einer der letzten Mittheilungen dieses Autors zu finden sind, nur vollinhaltlich beistimmen. Es ist sehr zu bedauern, dass diese Methode sich in der Klinik bis jetzt so wenig Eingang verschafft hat.

Dem frischen Blute wurden verschiedene Farbstoffe zugesetzt, vor allem Neutralrot und Methylviolett. Sehr gut bewährte sich uns die Bizzozero'sche Methylviolett-Kochsalzlösung. Will man diesen Zusatz zum frischen Blut verwenden, so ist die Hollundermark-plättchen-Methode deshalb nicht zu gebrauchen, weil die Maschenwände des Hollundermarks den Farbstoff an sich reissen, worauf Schwalbe in einer früheren Mittheilung hingewiesen hat. Man kann in diesem Fall mit Vortheil die Neumann'sche Methode in der Weise anwenden, dass man die Mischung der Lösung mit Blut in den capillaren Spaltraum zwischen Deckglas und einem Deckglassplitterchen bringt und alsdann in gewohnter Weise das Deckglas auf einen hohlgeschliffenen Objectträger legt, sodass das Splitterchen in der Delle desselben enthalten ist, während das Präparat durch Umrandung mit Vaseline oder dergleichen gegen Verdunstung u. s. w. geschützt ist.

Die Trockenpräparate wurden meist mit Alkohol-Aether, auch mit Formalin fixirt. Gefärbt wurde nach verschiedenen Methoden. Die Hauptresultate ergaben die Färbungen mit Haematoxylin—Eosin und andererseits mit Methylenblau—Eosin, während wir mit Triacid keine wichtigen Resultate erhielten. Es wurde in verschiedener Weise mit Methylenblau—Eosin gefärbt, die besten Resultate erhielten wir nach der-

Methode von Laurent.<sup>1)</sup> Auch die Methode von Engel liefert gute Resultate.

Wir möchten nun nicht den Leser durch eine ausführliche Mittheilung unserer Versuchs-Protocolle ermüden, die naturgemäss etwas eintönig ausfallen würde, besonders da sich die Beobachtung in einzelnen Fällen über Monate hinaus erstreckte. So haben wir einen Hund, über einen Monat, Kaninchen über drei Monate am Leben erhalten. Auch darf wohl von einer tabellarischen Zusammenstellung der Untersuchungen abgesehen werden, wie dieselbe bereits vorgenommen war, da durch eine solche Tabelle nach unserer Ueberzeugung das Verständniss der Untersuchungsreihe nicht wesentlich gefördert werden kann.

Wir wollen vielmehr so vorgehen, dass wir die einzelnen Gruppen der morphologischen Veränderungen gesondert besprechen und das Mitgetheilte durch Beispiele belegen. Wir glauben, dass sich so am besten und auch am kürzesten das Wesentliche unserer Resultate darstellen lässt, worauf es uns vor Allem ankommt. Aus demselben eben angeführten Grunde, in dem Bestreben, uns möglichster Kürze zu befleissigen, haben wir auch von weitergehenden Literatur-Angaben Abstand genommen. Wir hoffen, dass aus den Ausführungen hervorgeht, dass ein sorgfältiges Studium der Literatur nicht verabsäumt wurde.

Die Veränderungen, welche das Blut bei einer Vergiftung betreffen, können naturgemäss erstens die chemische Zusammensetzung desselben beeinflussen, — davon soll hier ganz abgesehen werden. — Es soll auch zunächst noch nicht davon die Rede sein, wie biologische Vorgänge des Blutes durch Giftwirkung geändert werden können, wie der Gerinnungsvorgang; nur die Veränderungen, die an den morphologischen Elementen des Blutes sichtbar sind, sollen besprochen werden. Dass bei dem Studium einer Vergiftung auch die Organe einer makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung unterzogen werden müssen, besonders die blutbildenden Organe, das ist selbstverständlich. Wir wollen aber im Folgenden nur die Resultate der Blut-Untersuchungen in der oben angedeuteten Richtung mittheilen. Wir haben also nach dieser Umgrenzung des Stoffes

<sup>1)</sup> Centralbl. Path. 1900.

nur die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen ins Auge zu fassen:

Die Eintheilung der zu schildernden Ergebnisse gestaltet sich dann folgendermaassen:

1. Veränderungen der rothen Blutkörperchen, Vorbemerkungen über die Zählungs-Ergebnisse. Degenerations- und Regenerationserscheinungen.

a) Die Abschnürungs-Erscheinungen und Ausstossungs-Vorgänge von Theilen der rothen Blutkörperchen — die Blutplättchen-Frage. Der hämoglobinämische Innenkörper.

b) Die übrigen Degenerations-Erscheinungen: Poikilocytose, Polychromatophilie, Makrocytose, Mikrocytose, Schattenbildung.

c) Die Granulirung der rothen Blutkörperchen.

d) das Auftreten der kernhaltigen rothen Blutkörperchen.

Der Kernverlust derselben.

2. Veränderungen der weissen Blutkörperchen.

Ergebnisse der Zählung. — Die Granulirung der weissen Blutkörperchen.

Zusammenfassender Vergleich der Resultate, insbesondere bezüglich der Degenerations-Erscheinungen bei der Gerinnung. Die Beobachtungen über die weissen Blutkörperchen sollen mehr Anhangsweise gegeben werden, da bestimmte, durch das Toluylendyamin hervorgerufene Änderungen derselben nicht entdeckt werden konnten.

In der soeben getroffenen Eintheilung mag es für Manchen nicht einwandfrei erscheinen, dass wir neben den Blutkörperchen nicht die Blutplättchen als drittes Form-Element anführen. Wie Schwalbe zuletzt noch im anatomischen Anzeiger Bd. XX (1901) u. Bd. XXI (1902) auseinandergesetzt hat, halten wir die Blutplättchen für Producte der Blutkörperchen. Da sie vorwiegend von den rothen Blutkörperchen abstammen, wenn auch keineswegs ausschliesslich, so ist danach wohl die Besprechung im Zusammenhang mit den rothen Blutkörperchen gerechtfertigt.

Wir wollen also zunächst die Veränderungen der rothen Blutkörperchen betrachten, die bei dieser Vergiftung am auffallendsten sind und am häufigsten studirt wurden. Dass denselben weit mehr Wichtigkeit zukommt, als denen der weissen Blutkörperchen, ist schon bei einem oberflächlichen Studium

der Literatur ersichtlich. Dass die rothen Blutkörperchen durch das Toluylendiamin stark beeinflusst werden müssen, geht schon aus dem klinischen Verlauf der chronischen Vergiftung hervor, bei welcher alle Anzeichen einer hochgradigen Anämie, starke Abmagerung bei auffallender Blässe der sichtbaren Schleimhäute an den Thieren beobachtet werden können. Exact nachgewiesen wird dieser Einfluss auch durch die Zählung der rothen Blutkörperchen, wie dieselbe von Biondi und Bernhardt, auch von Heinz vorgenommen ist. Auch wir haben solche Zählungen ausgeführt, es lässt sich leicht die ausserordentliche Verminderung der Zahl der Erythrocyten erkennen. Vielleicht wird durch einen Umstand eine anscheinend noch grössere Verminderung herbeigeführt, als den Thatsachen entspricht. Wie wir sehen werden, und wie schon aus dem Studium der Literatur hervorgeht, neigen die rothen Blutkörperchen der vergifteten Thiere ausserordentlich zum Zerfall, mit anderen Worten, sie haben, wenigstens zum grossen Theil, eine sehr geringe Resistenz. Dass durch die Einflüsse, denen die Blutkörperchen zum Zweck der Zählung ausgesetzt werden, dieser Verfall beschleunigt werden kann, ist sicher und so die Möglichkeit gegeben, dass wir bei Zählungen noch zu geringeren Werthen kommen können, als der Wahrheit entspricht. Aber selbst wenn wir diese Fehlerquelle berücksichtigen, so ist doch durch die Zählung leicht die Oligocythämie nachzuweisen, worauf es für unsere Untersuchung ja allein ankam. Es lässt sich mit Hülfe der Zählung jedenfalls ohne Weiteres ausschliessen, dass die schon makroskopisch auffallende Blässe des Blutes etwa nur durch reducirten Hämoglobin-Gehalt bedingt wird.

Die wichtigsten und uns am meisten interessirenden Erscheinungen an den rothen Blutkörperchen sind solche, die nach unserer Ansicht mit der Blutplättchen-Bildung in Zusammenhang stehen, in erster Linie Abschnürungen von den Erythrocyten.

Betrachten wir diese Veränderungen zunächst am frischen Präparat. Am deutlichsten finden wir diese Erscheinungen am frischen Präparat, wenn wir das Blut eines Hundes untersuchen, der durch das Toluylendiamin frisch ikterisch geworden ist. Man sieht alsdann bei der Beobachtung im Hollundermark-Plättchen erstens die gewöhnlichen Stechapfel- und Maulbeer-Formen, bald treten

jedoch die Abschnürungen deutlich hervor. Es kommen einerseits Abschnürungen sehr kleiner Körnchen, andererseits solche grösserer Bestandtheile der rothen Blutkörperchen zu Stande. Es bildet sich an einer Stelle des rothen Blutkörperchens eine Erhebung, häufig zeigt dieser Theil einen anderen Glanz, als das übrige rothe Blutkörperchen; aus der Erhebung wird eine Halbkugel, oft, unter lebhaften Bewegungen, verdünnt sich alsdann der Stiel, der die Abschnürung mit dem Mutterkörperchen verbindet, schliesslich wird das Abschnürungs-Product frei und gleicht nun einem „praeexistenten“ Blutplättchen. Wir wollen die Schilderung dieser Vorgänge nicht weiter ausdehnen, es genügt, zu betonen, dass sich genau dieselben Veränderungen, wie bei der normalen Gerinnung beobachten lassen. Nur zweierlei ist hervorzuheben. Wir hatten den Eindruck, als ob von vorneherein bei dieser Vergiftung die Abschnürungs-Producte, die Blutplättchen, zahlreicher wären, dass fernerhin schon nach kürzerer Zeit ein starker Zerfall im frischen Blute vor sich geht. Es liegt also dieselbe Degeneration vor, wie bei der Gerinnung im normalen Blute, nur anscheinend gehen die Veränderungen unter den pathologischen Bedingungen rascher vor sich. Es liesse sich das auch so ausdrücken, dass man sagt, die Resistenzfähigkeit der Erythrocyten ist geschwächt, sie gehen daher leichter den normal sich in weit geringerem Maasse vollziehenden Verfall ein.

Gleich hier sei auf eine Beobachtung hingewiesen, die wir im Laufe unserer Untersuchungen zu machen Gelegenheit hatten, die wir aber noch nicht als sicher ansehen. Sollten weitere Untersuchungen diese Beobachtung bestätigen und ausbauen, so würden daraus vielleicht bedeutungsvolle Schlüsse für die Morphologie der Gerinnung ableitbar sein. Bei einem chronisch vergifteten Hunde fanden wir in der Zeit, in welcher kein Icterus, wohl aber exquisite Anämie vorhanden war, auffallend wenig Veränderungen der rothen Blutkörperchen im frischen Präparat. Es liegt die Annahme nahe, dass in solchen Fällen die wenig resistenten Blutkörperchen zu Grunde gegangen sind, die resistenten blieben übrig. Auf den eventuellen Zusammenhang mit der Gerinnung soll nur hingedeutet werden. Man weiss, dass bei künstlichen Anämien, z. B. durch wiederholte Ader-

lässe hervorgerufen, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zunächst zunimmt, dann aber rasch abnimmt, dass diese Abnahme einen grossen Grad erreichen kann. Bei der Annahme des Zusammenhangs dieser morphologischen Veränderungen mit der Gerinnung hätte obige Thatsache eventuell eine grosse Bedeutung. Wir haben aber noch keine Bestimmung der Beeinflussung der Gerinnungs-Geschwindigkeiten durch die Toluylendiamin-Vergiftung vorgenommen, eine Untersuchung, die viel Erfolg verspricht. Allerdings ist die Vorbedingung, eine zuverlässige Methode der Bestimmung der Gerinnungs-Geschwindigkeiten an normalem Blut zu gewinnen. Eine solche existirt noch nicht, deshalb haben wir die angedeutete Untersuchung auch nicht begonnen und möchten die eben angeführte morphologische Beobachtung nur erwähnen, ohne irgend welche Schlüsse aus derselben zu ziehen.

Wir können also für die Untersuchung des frischen Blutes sagen, dass die degenerativen Veränderungen der rothen Blutkörperchen im Sinne der Abschnürungs-Erscheinungen bei der Toluylendiamin-Vergiftung verstärkt erscheinen. Aber wir dürfen uns nicht darüber täuschen, dass das Urtheil, ob diese Vorgänge tatsächlich vermehrt sind, ein sehr stark persönliches ist. Bedenkt man, dass diese Vorgänge auch in normalem Blut nicht absolut regelmässig in gleicher Intensität verlaufen, dass die Unterschiede bei der Toluylendiamin-Vergiftung, wie wir sagten, quantitativer, nicht qualitativer Natur sein sollen, dass wir kein absolutes Maass haben, um die Menge der Abschnürungen festzustellen, so ist es klar, dass das Resultat, das allein auf dieser Methode basirt, ein unbefriedigendes genannt werden musste.

Zu einwandfreieren Resultaten kommt man bei der Benutzung einer Zusatzflüssigkeit, der Methylviolett-Kochsalzlösung, deren der Eine von uns, Schwalbe, sich in seinen früheren Untersuchungen häufig bedient hat, und die in neuester Zeit namentlich von Heinz und von Bloch angewandt ist. Wenn man normales Blut mit einer Methylviolett-Kochsalzlösung zusammenbringt, so bemerkt man an den rothen Blutkörperchen zunächst eine Färbung. Werden jedoch die Abschnürungs-Erscheinungen intensiver, so sieht man, dass viele Abschnürungs-Producte eine mehr oder weniger deutliche Färbung mit Methylviolett annehmen. Man sieht, dass die rothen Blutkörperchen

plumpe Fortsätze aussenden, dass diese blau gefärbt erscheinen, in derselben Weise, wie die „praeexistenten“ Blutplättchen in dieser Lösung eine blaue Färbung annehmen. Man kann bei fortgesetzter Beobachtung das Bild erhalten, als ob eine grosse Anzahl von rothen Blutkörperchen mit einem oder mehreren blauen Körnchen besetzt ist. Wir verweisen auf die Abbildungen, die Schwalbe in seiner Arbeit in diesem Archiv gegeben hat. Diese normaler Weise an den rothen Blutkörperchen auftretenden Körnelungen gleichen durchaus den von Heinz beschriebenen und abgebildeten „Blaukörnchen“. Während aber unter normalen Verhältnissen diese blau gefärbten Fortsätze und Abschnürungs-Producte an den rothen Blutkörperchen erst nach einiger Zeit auftreten, gestaltet sich das Bild durchaus anders bei Toluylendiamin-Vergiftung. Untersucht man das Blut eines durch Toluylendiamin-Vergiftung ikterisch gemachten Hundes in der angegebenen Weise, so gewinnt man ein ausserordentlich reizendes Bild. Nahezu alle rothen Blutkörperchen sind besetzt mit blauen Körnern und Fortsätzen. Die meisten lassen nur ein blaues Körnchen erkennen, manche auch mehrere. Bei genauerem Zusehen ist es klar, dass es sich um gefärbte Fortsätze, um Abschnürungs-Producte handelt, um dieselben Dinge, die man bei Beobachtung der Gerinnung auftreten sieht. In der Fig. 1 sind mehrere solche rothe Blutkörperchen dargestellt, wie sie nach Toluylendiamin-Vergiftung sofort nach der Blutentnahme beobachtet wurden. Man erkennt, dass ein Theil der rothen Blutkörperchen dabei seine Form gewahrt hat, an anderen sieht man neben den gefärbten noch ungefärbte Fortsätze. Alle oder fast alle rothen Blutkörperchen lassen häufig bei ikterischen Hunden dieses zierliche Bild erkennen, das weniger ausgesprochen bei Kaninchen und den chronisch vergifteten, aber nicht ikterischen Hunden vorhanden ist.

Diese Beobachtungen haben in verschiedener Beziehung Interesse. Sie fordern zunächst zu einem Vergleich mit andern Vergiftungen heraus. Heinz hat in einer ausführlichen Arbeit die Wirkung sehr verschiedener Gifte auf das Blut festgestellt, er hat bei gewissen Giften unter Benutzung einer Gentianaviolett-Lösung Resultate erhalten, wie sie soeben beschrieben sind. Er nennt die gefärbten Körperchen in den rothen Blutkörperchen „Blaukörnchen“.

Auch Bloch hält diese Blaukörnchen für etwas Charakteristisches der Pyrodin-Vergiftung. Er giebt an, sie bei der Vergiftung mit Toluylendiamin nicht gesehen zu haben. Dass die Blaukörnchen von Heinz, die blauen Körperchen Bloch's dieselben Dinge sind, wie wir sie soeben beschrieben haben, geht aus den Tafeln dieser beiden Autoren hervor. Nach unsrern Untersuchungen wird sich die Meinung, diese seien charakteristisch für bestimmte Vergiftungen, nicht aufrecht erhalten lassen.<sup>1)</sup>

Dieses wird um so weniger möglich sein, wenn man einen Vergleich zieht mit den normal bei der Gerinnung vorkommen den Erscheinungen. Wir sehen im normalen Blut bei der Gerinnung die Blaukörnchen in derselben Weise auftreten; der Unterschied des vergifteten Blutes ist kein qualitativer, sondern nur ein quantitativer. Die blaugefärbten Abschnürungs-Producte und Körnchen sind im vergifteten Blut sofort nach der Entnahme in grosser Menge zu sehen, im normalen Blut treten sie erst im Verlauf der Gerinnung auf. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass diese blaugefärbten Körnchen und Fortsätze auf eine Schädigung der Erythrocyten hinweisen, dass wir es mit einer Degeneration derselben zu thun haben. Diese Degeneration verläuft jedoch nach dem Typus der physiologischen Degeneration, wie sich dieselbe bei der Gerinnung findet, sie ist nicht eine eigenartige, für ein bestimmtes Gift charakteristische. Wohl ist es möglich, ja sogar sicher, dass nicht alle Blutkörperchen-Gifte schädigend auf die rothen Blutkörperchen einwirken, dass bald diese, bald jene Degenerations-Form besonders durch die Einwirkung des Giftes hervortritt, insofern also erscheint es bis zu einem gewissen Grade möglich, typische Vergiftungsbilder bei einzelnen Blut-Giften zu unterscheiden; wir müssen uns aber klar machen, dass wahrscheinlich die Schnelligkeit und Energie der Schädigung der Blutkörperchen für das Zustandekommen des morphologischen Vergiftungsbildes bei der Blut-Untersuchung mindestens von derselben Bedeutung ist, wie die Art des Giftes.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Nach der neuesten Arbeit von Heinz scheint derselbe die Annahme charakteristischer Veränderungen bei bestimmter Vergiftung in weniger ausgesprochener Weise zu betonen, als in seinen früheren Arbeiten.

<sup>2)</sup> Ehrlich sagt bezüglich der von Heinz beschriebenen Veränder-

Einige Gifte wirken vorwiegend auf die Erythrocyten, andere veranlassen z. B. Methämoglobin-Bildung, dadurch ist ein Unterschied gegeben. In dem einen Fall wiegen vielleicht die blau gefärbten Abschnürungs-Producte bei Untersuchung mit Methylviolett-Kochsalzlösung weit mehr vor, als in anderen Fällen, wo vielleicht andere Degenerations-Formen eine grössere Rolle spielen. Ob es aber wirklich Veränderungen der rothen Blutkörperchen giebt, die in dem Sinne für eine bestimmte Vergiftung charakteristisch sind, dass sie nur bei der Vergiftung mit einem bestimmten Blutgift oder chemisch verwandten Stoffen vorkommt, dafür liegen nach unseren Untersuchungen und der vorhandenen Literatur Anhaltspunkte nicht vor. (Ehrlich, Limbeck, Maragliano und Castellino).

Es ist das gerade aus dem Grunde unwahrscheinlich, weil alle Degenerationen der rothen Blutkörperchen, soweit man sie wenigstens im frischen Präparat oder mit Zusatzflüssigkeiten feststellen kann, ihre Vorbilder in der Degeneration der Erythrocyten bei der Gerinnung finden.

Es liegt nahe, die vorhin mitgetheilten Resultate bei der Untersuchung in Methylviolett-Kochsalzlösung sowie bei frischer Untersuchung durch den Vergleich mit Ehrlich's hämoglobinämischen Innenkörpern zu erläutern. Im frischen Präparat findet man, dass die Blutkörperchen oft mit Körnchen besetzt erscheinen, die stärkeren Glanz haben, bei genauerer Beobachtung findet sich häufig, dass es sich dabei um nach oben gerichtete hämoglobinhaltige Fortsätze handelt. Eine ungleiche Vertheilung des Hämoglobins im Erythrocyten-Leib wird sowohl im frischen, wie auch im fixirten Präparat in der verschiedensten Weise angetroffen. Ehrlich fasst den hämoglobinämischen Innenkörper als eine Degeneration des hämoglobinhaltigen Theiles der rothen Blutkörperchen auf. Die Fortsätze und Körnchen, welche im frischen Präparat sich mit Methylviolett färben, nehmen anscheinend vorwiegend im Trockenpräparat Eosinfarbe an. Dies lehrt der unmittelbare Vergleich.

ungen: „Ich selbst bin der Ansicht, dass diese Degeneration bei den höheren Thieren durch die Mehrzahl, vielleicht die Gesamtheit der Blutkörperchen-Gifte hervorgerufen wird.“ (Verh. d. XI. Congr. f. inn. Med. S. 40.)

Wenn man von demselben, mit Toluylendiamin vergifteten Thiere ein frisches Methylviolett-Kochsalz-Präparat und ein fixirtes, mit Hämatoxylín-Eosin gefärbtes Präparat anfertigt, so sieht man, dass im fixirten Präparat nicht etwa alle Blutkörperchen mit Hämatoxylin gefärbte Körnchen zeigen, sondern vielmehr eosinophil sind, trotzdem sie im frischen Präparat mit Methylviolett die schönst gefärbten Abschnürungen und Körnchen erkennen liessen. Es ist wohl richtig, dass ein grosser Theil der blau-gefärbten Körperchen mit Degeneration des hämoglobinhalptigen Theiles der Erythrocyten zusammenhängt, wie ja auch das frische Präparat, ohne Zusatz untersucht, beweist. Diese Ansicht wird durch Ehrlich's eigene Ausführungen gestützt, der die von Heinz beschriebenen, oben erwähnten Körnchen bei Vergiftung für identisch mit dem hämoglobinämischen Innenkörper erklärt. Beziehungen zum hämoglobinämischen Innenkörper sind also zweifellos vorhanden, dadurch wird wiederum eine Beziehung des hämoglobinämischen Innenkörpers zur Blutplättchen-Bildung gegeben, die sofort klar werden wird. Wir wollen hier nur noch auf die Beziehungen dieser mit Methylviolett erhaltenen Bilder und der Granulirung der Blutkörperchen im Trockenpräparat hinweisen, worauf wir später noch zurückzukommen haben.

Zunächst aber müssen wir uns über die Bedeutung der Abschnürungs-Producte, die wir im frischen Präparat sehen, klar zu werden suchen. Da müssen wir nun das Trockenpräparat zum Vergleich mit heranziehen. Auch am Trockenpräparat sehen wir die Hervorwölbungen, die Bückelchen der rothen Blutkörperchen in schönster Weise, grössere und kleinere Abschnürungs-Producte hängen oft noch mit ihnen zusammen. Man ist ja mit Recht in der Deutung des Trockenpräparates, das solche Bilder bietet, zur grössten Vorsicht geneigt, da ja dieselben Veränderungen als „Kunstproducte“ bei Herstellung des Präparates entstehen können! Wenn wir aber in normalem Blut solche Bilder nicht oder nur vereinzelt bekommen, beim vergifteten Thier dagegen massenhaft, wenn wir ferner die Ueber-einstimmung des Trockenpräparates mit dem frischen Präparat constatiren können, dann ist es wohl erlaubt, diese Bilder bei der Beurtheilung der Befunde zu verwerthen. Wir finden ferner im Trockenpräparat viele Blutplättchen. Es finden sich Häuf-

chen von solchen in der bekannten Weise zusammengeballt, es finden sich hämoglobinhaltige Scheibchen, sowie hämoglobinlose. Viele Blutplättchen zeigen in einem mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparat eine leichte Metachromasie, sie haben einen Ton, der zwischen der Eosin- und Hämatoxylin-Farbe steht. Andere sind rein eosin gefärbt. Endlich findet man Blutplättchen, die auf's Schönste einen kernähnlichen Körper zeigen, der sich mit Hämatoxylin färben lässt, wie das Arnold beschrieb, und wie es neuerdings von Deetjen, der für diese Befunde allerdings eine andere Deutung giebt, besonders hervorgehoben ist. Man sieht Blutplättchen, meist von zackiger Gestalt, als ob sie in amöboider Bewegung bei Anfertigung des Präparates begriffen gewesen wären, alleinliegend oder in Verbindung mit rothen Blutkörperchen, mit dem hämatoxylingefärbten kernähnlichen Körper. In Fig. 2 (Taf. XII) sind einige von uns beobachtete derartige Gebilde reproducirt. Dass sie absolut dasselbe sind, wie die Blutplättchen Deetjen's, geht aus einem Vergleich der Abbildungen hervor.

Hier sei es uns gestattet, mit einigen Worten auf die Blutplättchen-Frage einzugehen und besonders die Verwerthung unserer Befunde für diese Frage zu besprechen. Eine ausführliche Auseinandersetzung ist wohl schon deshalb nicht nöthig, als unser Standpunkt in dem letzten Aufsatz Schwalbe's genügend präcisirt erscheint.

Seitdem von Hayem und Bizzozero die Aufmerksamkeit der Forscher Ende der 70er und Anfang der 80er Jahre von Neuem auf die Blutplättchen gelenkt war, die sicherlich schon von manchen anderen Autoren früher gesehen, oft aber in wenig zutreffender Weise gedeutet waren, hat sich das Interesse gerade diesen Gebilden in intensivster Weise zugewandt. Zwei Fragen sind es besonders, die bei der Forschung über diese kleinen Körperchen in Betracht kommen, erstens die Herkunft, damit verbunden die Frage nach der Präexistenz derselben, zweitens die Bedeutung der Plättchen bei der Gerinnung. Wir müssen gestehen, dass eine Einigung über diese Punkte auch heute noch nicht erzielt ist. Was die erste Frage betrifft, so lassen sich 3 Hauptgruppen der Meinungen unterscheiden. Ein Theil der Autoren hält oder hält die Blutplättchen oder Thrombo-

cyten (Dekhuyzen) für selbständige, im Blute präexistente Gebilde von dem morphologischen Werth einer selbständigen Zelle. Die Blutplättchen stellen nach dieser Ansicht ein wirkliches drittes Form-Element des Blutes dar. Trifft diese Meinung zu, so muss auch ihr Entwicklungsgang sowie der Ort ihrer Entwicklung nachgewiesen werden können. — Die zweite, diametral entgegengesetzte Meinung geht dahin, dass die Blutplättchen im Blute nicht präexistent, lediglich „Kunstproducte“, „Globulin-Niederschläge“, „Fällungs-Produkte“ seien. Diese Meinung findet wohl nur noch wenig Anhänger.

Die Dritten glauben, dass die Blutplättchen von den Blutkörperchen abzuleiten seien, hier sind wiederum drei Möglichkeiten gegeben. Die Blutplättchen könnten von den rothen oder von den weissen Blutkörperchen stammen oder von beiden sich herleiten. Lange Zeit haben die angesehensten Forscher die Leukocyten allein als Quelle der Blutplättchen beansprucht, durch eine Reihe von Arbeiten wurde dargethan, dass die rothen Blutkörperchen einen grossen Antheil an der Blutplättchen-Bildung haben.

Die Beteiligung der Blutplättchen an der Gerinnung ist seit Hayem und Bizzozero stets wieder beobachtet worden, allerdings ist die Bedeutung der Blutplättchen bei diesem Vorgang von den verschiedenen Autoren je nach ihrem Standpunkt über die Provenienz derselben verschieden bewertet worden. Diese zweite Frage in der Lehre von den Blutplättchen soll uns jedoch hier nicht beschäftigen, da wir in den vorliegenden Untersuchungen in dieser Beziehung kein neues Material beizubringen vermögen.

Dagegen scheinen unsere Befunde, wie wir sie geschildert haben, im Zusammenhang mit früheren Arbeiten Arnold's, Franz Müllers, Feldbausch's, Schwalbe's von Bedeutung für die Frage der Provenienz der Blutplättchen. Dass die Erscheinungen der Abschnürungen an den Erythrocyten, welche wir am frischen Blutpräparat beobachteten, sowohl ohne, wie mit Zusatz von Methylviolett - Kochsalzlösung mit der Blutplättchen-Bildung in Zusammenhang stehen, dass wir es bei den vermehrten Abschnürungs-Erscheinungen mit vermehrter Blutplättchen-Bildung zu thun haben, darüber

kann für uns kein Zweifel bestehen. Es sind dieselben Vorgänge, welche Arnold und später Schwalbe am normalen Blutpräparat bei der Gerinnung beobachteten, die von ihnen gegebene Begründung der Auffassung der Abschnürungs-Producte als Blutplättchen gilt auch hier. Vergleichen wir das frische Präparat und das Trockenpräparat des Blutes unserer mit Toluylendiamin vergifteten Hunde, so liessen sich in beiden Blutplättchen nachweisen. Wir finden auch am Trockenpräparat Blutplättchen im Zusammenhang mit rothen Blutkörperchen. Dieser Zusammenhang kann auf zweierlei Art zu Stande kommen. Entweder haben wir durch das Trockenpräparat ein Blutplättchen bei der Abschnürung von dem rothen Blutkörperchen überrascht, bei dem Vorgang, den wir so leicht am frischen Präparat beobachten können, oder das Blutplättchen ist an das Blutkörperchen angeschwemmt worden und hatte sich hier festgeklebt, ein Vorgang, der zweifellos nicht selten ist. Häufig, vielleicht in der Mehrzahl der Fälle, wird sich eine Entscheidung am Trockenpräparat nicht treffen lassen, welcher Modus den Zusammenhang der Blutkörperchen und Blutplättchen bewirkt. Mitunter können wir aber wenigstens mit grosser Wahrscheinlichkeit den ersten Fall annehmen. Bei Betrachtung der Fig. 2 n, o, p, q (Taf. XII) fällt auf, dass in den rothen Blutkörperchen, an welchen das Blutplättchen hängt, ein heller Fleck zu sehen ist, es macht direct den Eindruck, als habe das Blutkörperchen an Substanz verloren. In solchen Fällen ist es wohl nicht zu gewagt, anzunehmen, dass dieser Substanzverlust durch das ausgetretene, noch anhängende Blutplättchen bewirkt wurde. Wir wissen wohl, dass durch das Trockenpräparat allein kein absoluter Beweis für diese Annahme zu erbringen ist, dieselbe erhält aber eine Stütze durch den Vergleich mit den Vorgängen am frischen Präparat. Wir sehen nun, dass diese sich anscheinend abschnürenden Blutplättchen im Trockenpräparat einen mit Hämatoxylin deutlich färbbaren Innenkörper, das Nucleoid Arnold's, den „Kern“ Deetjen's, Dekhuyzen's und Kopsch's enthalten. Besonders aufmerksam möchten wir auf die Fig. 3 (Taf. XII) machen, auf der wir wiederzugeben versuchten, dass in dem sich abschnürenden, Nucleoid enthaltenden Plättchen auch deutlich Hämoglobin vorhanden ist. Diese Beobachtung, dass Plätt-

chen, die einen mit Hämatoxylin färbbaren Innenkörper enthalten, auch hämoglobinhaltig sein können, haben wir wiederholt gemacht, nicht nur unter pathologischen Bedingungen, sondern auch bei Untersuchung des normalen Blutes. Diese Befunde scheinen uns für unsere Anschauung zu sprechen, dass die Blutplättchen von den rothen Blutkörperchen zum grössten Theil abstammen. Noch einmal betonen wir, dass unsere Befunde nur als Stütze dieser Ansicht verwerthet werden sollen, dass ferner der Vergleich des Trockenpräparates mit dem frischen für uns in der Deutung dieser Befunde ausschlaggebend ist. Die Ueberzeugung, dass die Blutplättchen Abkömmlinge der Blutkörperchen sind, gründet sich jedoch nicht allein auf die Beobachtung des frischen und trockenen Blutpräparates unter normalen und pathologischen Verhältnissen, nicht allein auf die Beobachtung der Gerinnungs-Vorgänge, sie ist vielmehr von Arnold durch die Beobachtung des circulirenden Blutes, insbesondere auch durch die ausgedehnte Untersuchung von Thromben nach den verschiedensten Methoden belegt worden. Gerade auf die Bedeutung der Untersuchung von Thromben möchten wir noch einmal hinweisen, sie ist für Jeden ausführbar und daher am meisten geeignet, die dargelegten Anschauungen zu stützen. Die Einwände, welche wir gegen die Beweisführung Deetjen's, Dekhuyzen's, Kopsch's einerseits, gegen die Auffassung Hirschfeld's andererseits vorzubringen haben, sind von Schwalbe in dem erwähnten Aufsatz zusammengestellt, wir wollen dieselben hier nicht noch einmal wiederholen. Wir werden weiterhin noch einen Befund berücksichtigen müssen, der ebenfalls für die soeben entwickelten Ansichten zu sprechen scheint.

Wir haben im Vorstehenden die mit der Blutplättchen-Bildung in Zusammenhang stehenden Veränderungen der Erythrocyten bei der Toluylendiamin-Vergiftung besprochen. Es finden sich ausser diesen Veränderungen an den rothen Blutkörperchen noch eine ganze Anzahl von Degenerations-Erscheinungen, die wir jedoch nur erwähnen, nicht besprechen wollen.

Kurz zusammenfassend lässt sich sagen, dass an den rothen Blutkörperchen die Degenerations-Erscheinungen auftreten, die man bei anämischen Zuständen findet. Da haben wir die Schattenbildung, auf die Afanassiew bei der Toluylendiamin-

Vergiftung besonders hingewiesen hat, wir haben die allgemein bekannte Erscheinung der Poikilocytose, wir finden Polychromatophilie. In wie weit letztere als sicheres Degenerations-Zeichen zu betrachten ist, darauf soll hier nicht eingegangen werden. Auch ungleiche Grösse der rothen Blutkörperchen, besonders auffallende Kleinheit derselben haben wir gelegentlich beobachtet. (Makrocytose, Mikrocytose).

Eine etwas ausführlichere Besprechung erfordert das Auftreten der Granulirung von rothen Blutkörperchen. Es ist von Askanazy und Anderen schon früher eine basophile Körnelung von rothen Blutkörperchen beschrieben worden, aber erst anknüpfend an die Untersuchungen A. Plehns haben eine grössere Reihe von Forschern dieser Erscheinung grössere Aufmerksamkeit zugewandt, wie vor allen Grawitz, Litten, Hamel, und in einer ganz neuen ausführlichen Arbeit Bloch. A. Plehn, dessen Ansichten wir in seiner im Jahre 1901 erschienenen Monographie zusammengestellt finden, in der seine Ansichten auch durch schöne Tafeln erläutert werden, glaubt, dass gewisse basophile Körnungen der Erythrocyten im Blut von Malaria-Kranken oder vielmehr solchen, welche Malaria vor längerer Zeit überstanden haben, als Latenzformen des Malaria-Parasiten anzunehmen seien. Es ist interessant, dass neuerdings, nachdem diese Plehn'sche Idee ziemlich allgemein zurückgewiesen war, Bloch nach Einsichtnahme der Präparate Plehn's zu dem Schluss kommt —, nachdem er selbst früher Plehn bekämpft hatte —, dass die Körnungen in Plehn's Präparaten höchst wahrscheinlich anderer Art seien, als die von ihm und anderen Autoren beschriebenen, dass daher Plehn's Anschauung sich nicht ohne Weiteres ausschliessen lasse. Hat Plehn Recht, so müssten wir jedenfalls zwei ganz verschiedene Arten der basophilen Körnungen der Erythrocyten annehmen, die einen, welche nach Plehn Latenzformen des Malaria-Parasiten darstellen, die anderen, welche sich bei verschiedenen anämischen Zuständen, bei der Biermer'schen Anämie, der Carcinom-Anämie, verschiedenen Vergiftungen etc. häufig, wenn auch nicht mit Regelmässigkeit finden.

Wir können uns nach der vorliegenden Literatur von der Nothwendigkeit einer solchen Annahme, von der Richtigkeit der

Plehn'schen Ausführungen nicht überzeugen, doch wollen wir mit dem Urtheil zurückhalten, da wir systematische Untersuchungen über Malaria nicht angestellt haben. Jedenfalls stimmen die von uns gesehenen Körnungen zum Theil mit den von E. Grawitz, Litten und Anderen beschriebenen Granulationen überein. Sowohl mit Hämatoxylin, wie mit Methylenblau lassen sich Granulationen in den rothen Blutkörperchen darstellen. Wir fanden dieselben nicht regelmässig bei unseren Hunden. Dagegen boten die Meerschweinchen die Granulirung in exquisiter Weise. Wir haben daraufhin Blut normaler Meerschweinchen untersucht und konnten auch in diesem Granulationen der rothen Blutkörperchen nachweisen. Auch bei normalen Kaninchen gelang dieser Nachweis, wenn auch weit seltener, als beim Meerschweinchen. Bloch giebt an, diese Granulationen im Blut normaler Meerschweinchen nicht gefunden zu haben, dagegen ist es bekannt, dass im Blut von Mäuse-Embryonen dieselben vorhanden sind, wie Engel nachgewiesen hat.

Man kann in unseren Präparaten Granula verschiedener Grösse unterscheiden. Nur die feinsten entsprechen den von Grawitz beschriebenen Körnchen, für die groben Granula muss eine andere Erklärung herangezogen werden. Auch in Meerschweinchenblut liess sich solche verschiedene Grösse der Granulationen zeigen, die sowohl in sonst nicht veränderten, wie in polychromatophilen Blutkörperchen vorkamen. Freilich war hier die Grössen-Differenz keine ausserordentliche. Im Hundebut dagegen, wo wir sie, wie gesagt, nur bei vergifteten Thieren finden konnten, fällt der Unterschied in der Grösse der Granulationen ohne Weiteres in die Augen. Wir haben hier erstens grosse, mit Hämatoxylin gefärbte Körnchen zu unterscheiden, zweitens kleinkalibrige. Auch mit Methylenblau liessen sich bei den chronisch vergifteten Hunden Granulirungen nachweisen, bei den acut vergifteten ist es uns nur in einem Fall gelungen.

Die mit Hämatoxylin gefärbten grossen Granula scheinen uns als Nucleoid angesehen werden zu müssen, wofür namentlich Fig. 4 (Taf. XII) spricht. Wir haben es hier mit dem Deetjen'schen „Kern“ der Blutplättchen zu thun, der noch in dem Blutkörperchen enthalten ist. Interessant sind Bilder wie Fig. 13 (Taf. XII). Hier scheint sich um ein solches Nucleoid

Hämoglobin gesammelt zu haben, „ein hämoglobinämischer Innenkörper“ (Ehrlich) mit „Kernsubstanz“ liegt hier in der Mitte des Blutkörperchens. Wir gehen wohl nicht fehl, hier ein vorbereitendes Stadium der Ausstossung von Blutplättchen, wie sie ja wiederholt beobachtet ist, zu vermuten. Dass wir in solchen Befunden eine weitere Stütze unserer vorhin über die Provenienz der Blutplättchen geäusserten Ansicht sehen, das mag nur angedeutet sein. Wir glauben, dass dieser Zusammenhang recht klar ist.

Für diese grobkalibrigen Granula lässt sich also ein Zusammenhang mit anderen Erscheinungen finden, wie steht es nun mit den kleinen und kleinsten Granulis, die in ihrer Erscheinung dem Befund von Grawitz u. A. gleichen? Zwei Ansichten stehen sich hauptsächlich in der Deutung derselben gegenüber; die einen glauben, dass die Granula auf den Kernzerfall der kernhaltigen rothen Blutkörperchen zurückgeführt werden müssen, die andern halten dieselben für den Ausdruck der Degeneration des Protoplasmas der rothen Blutkörperchen. Auch die Annahme, dass es sich nicht um degenerative, sondern um regenerative Prozesse handelt, wäre nicht undenkbar. Bloch, der gerade diese Befunde ausführlich behandelt, ist der Ansicht, dass es sich um eine Degeneration des Protoplasmas handeln muss. Er führt gegen die Ansicht, dass die Granulirung mit Kernzerfall in Zusammenhang zu bringen sei, hauptsächlich den Umstand an, dass er die Granulirung auch in einem kernhaltigen rothen Blutkörperchen fand, das in Theilung begriffen war. Ein solches haben auch wir in einem unserer Fälle beobachtet. Ob dieses Argument Bloch's absolut beweisend ist, müssen wir dahin gestellt sein lassen. Die Mitose zeigt den Theilungsvorgang der ganzen Zelle an, an der Theilung ist das Protoplasma ebensowohl betheiligt, wie der Kern. Wenn es also undenkbar ist, dass durch die Granulirung eine Kern-Degeneration angezeigt wird in einer Zelle, deren Kern sich in der Fortpflanzung befindet, so ist dasselbe Argument auch mit nur wenig geringerer Wahrscheinlichkeit gegen die Annahme einer Protoplasma-Degeneration anzuführen. Auch das Protoplasma befindet sich in der sich theilenden Zelle in Fortpflanzung. Kern und Protoplasma sind jedenfalls unter

denselben Bedingungen. Warum nicht der Kern, bevor er zur Mitose schritt, sich etwa unbrauchbarer Bestandtheile entledigt haben sollte, die nun als Granula imponiren, ist nicht einzusehen. Natürlich kann dasselbe vom Protoplasma gesagt werden. Kurz, der Befund Bloch's scheint uns in keiner Richtung eine Entscheidung darüber zu gestatten, ob es sich bei demselben um Degeneration des Kerns oder Protoplasmas handelt, oder ob vielleicht noch eine andere Deutung zulässig ist.

Die Deductionen Engel's, der hauptsächlich die Granula als Kernmasse deutet, scheinen uns durch Bloch nicht endgültig widerlegt.

Ehe wir weiter gehen, müssen wir den Vergleich der Granulirung im Trockenpräparat und frischen Präparat ziehen. Bisher war nur von den Granulationen des Trockenpräparates die Rede. Wir wiesen vorhin bei Besprechung des frischen Blutpräparats auf die mit Methylviolett sichtbar zu machende Körnelung der Erythrocyten hin. Im normalen Blut kommt bei Beobachtung der Gerinnungs-Erscheinungen eine basophile Körnung, mit Methylviolett nachweisbar, zu Stande, die Granulationen können verschiedene Grösse zeigen (vergl. Schwalbe). Ohne Weiteres ist diese Granulirung des frischen Präparates nicht derjenigen des Trockenpräparates gleich zu setzen. Dagegen spricht der unmittelbare Vergleich. In dem Blut, das frisch die schönste basophile Granulirung zeigte, liess sich im Trockenpräparat dieselbe durchaus nicht nachweisen, auch wurde im Trockenpräparat nie die Granulation an allen oder doch an den meisten Erythrocyten beobachtet, wie das im frischen Präparat der Fall war. Endlich war die bei vergifteten Thieren beobachtete Granulirung im frischen Präparat meist gröber und wurde von uns mit der Blutplättchen-Bildung in Zusammenhang gebracht, was für die Granulationen des Trockenpräparates nur für die grosskalibrigen Granula zutrifft. Die feinen Granulationen des frischen normalen Präparates, die auch in anderer Weise (z. B. mit Neutralroth) darstellbar sind, mögen dagegen den Vergleich mit den Granulationen der Trockenpräparate zulassen. Doch wollen wir das nicht mit Sicherheit entscheiden.

Gehen wir auf die vorhin aufgeworfene Frage zurück, ob wir in

diesen Granulationen des Trockenpräparats Kernreste oder Degenerations-Producte des hämoglobinhalten Protoplasma zu sehen haben oder ob noch andere Deutungen zulässig sind. Da sei zunächst der Hinweis gestattet, dass eine einheitliche Erklärung in der Weise, dass nur die eine oder die andere Möglichkeit, — entweder Kernreste oder Degenerations-Producte des Protoplasma, — zugegeben wird, gar nicht erforderlich scheint. Sehr wohl lässt es sich denken, dass beide Erklärungen zu Recht bestehen, oft wird es schwer zu entscheiden sein, welche von beiden für den vorliegenden Fall zutrifft. Endlich ist noch auf eine Möglichkeit hinzuweisen. Nach zahlreichen Untersuchungen, an denen besonders Arnold hervorragenden Anteil genommen hat, ist die Annahme eines granulären Baues des Protoplasma nicht von der Hand zu weisen. Es könnten nun sowohl die Befunde des frischen wie des Trocken-Präparates so gedeutet werden, dass durch besondere Umstände in den vorliegenden Fällen dieser granuläre Bau deutlich würde. Es liesse sich daran denken, dass eine Schädigung oder Veränderung des Hämoglobins den Bau des Protoplasma deutlicher erkennen liesse, da aus den Erfahrungen des frischen Präparates namentlich hervorzugehen scheint, dass gerade durch den Hämoglobin-Gehalt der feinere Bau des rothen Blutkörperchens verdeckt wird.

Dass Veränderungen des Hämoglobin-Gehaltes der rothen Blutkörperchen in ausgedehntester Weise stattfinden, ohne zu einem Untergang derselben zu führen, ist eine Annahme, für welche unsere klinische Erfahrung durchaus spricht. So erscheint der eben angedeutete Gedanke nicht so abliegend, er würde manche Befunde einfach darzustellen erlauben. Weitere Untersuchungen müssen allerdings erst volle Sicherheit über den granulären Bau der rothen Blutkörperchen bringen, doch gestehen wir, dass uns gerade unsere Befunde für die Annahme eines solchen nicht bedeutungslos erscheinen. Wir wollen vorläufig es unentschieden lassen, welche Auffassung die zutreffende ist, es ist sehr wohl möglich, dass nicht alle Granula die gleiche Bedeutung haben, dass vielmehr verschiedene Erklärungs-Möglichkeiten zugelassen werden müssen.

Wie bei jeder Anämie, wenn sie nicht eine ganz kurz-dauernde ist, oder der Tod sehr früh herbeigeführt wird, tritt

auch bei Toluylendiamin-Vergiftung neben der Degeneration der rothen Blutkörperchen eine Regeneration hervor. Das wird schon dadurch klar, dass selbst nach stärkstem Icterus sich die Thiere wieder erholen können. Als Ausdruck der Regeneration der rothen Blutkörperchen finden wir Erythroblasten im kreisenden Blut. Nach Ehrlich's Eintheilung unterscheidet man Normoblasten, Megaloblasten und Mikroblasten. Die grosse Mehrzahl der von uns beobachteten kernhaltigen rothen Blutkörperchen waren Normoblasten, sehr wenige Megaloblasten. Bekanntlich ist ja die Grösse für diesen Unterschied nicht allein entscheidend, vielmehr auch das Verhalten des Kérns. Dass es mitunter schwierig sein kann, eine Entscheidung zu treffen, ob man es mit einem Megaloblasten oder Normoblasten zu thun hat, ist in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten hervorgehoben.

Ehrlich hat auch drittens noch Mikroblasten unterschieden. Wir haben in seltenen Fällen so kleine, kernhaltige rothe Blutkörperchen beobachtet, dass sich für diese der oben angeführte Name wohl verwerthen liesse (Taf. XII Fig. 23, 24).

Wir möchten keine eingehende Besprechung unserer Befunde von kernhaltigen rothen Blutkörperchen hier geben. Es sei deshalb auf die Tafel verwiesen, wo wir eine Auswahl der wichtigsten Befunde dargestellt haben. Es lässt sich eine verschiedene Grösse der Kerne, ausserdem in einer Anzahl derselben eine Structur unterscheiden. In einigen Kernen finden wir intensiv gefärbte grössere und kleinere Nucleolen. Manche Structurformen des Kerns deuten auf Theilung hin (Taf. XII Fig. 27), in einzelnen Blutkörperchen sind sehr schön 2 Kerne sichtbar, mitunter unter Einschnürung des Protoplasma-Leibes. Wir sehen also den Theilungsvorgang z. Th. im circulirenden Blut stattfinden, wie das ja mehrfach beschrieben ist. In einem Fall fanden wir 3 Kerne in einem Erythroblasten.

Die Frage, wie der Kern des rothen Blutkörperchens schwindet, wird durch unsere Befunde wenig berührt. Hervorgehoben muss werden, dass auch wir „freie Kerne“ im Blut beobachtet haben, die wahrscheinlich von Erythroblasten stammen. Ferner lässt sich die Fig. 32 Taf. XII wohl als Kernaustritt deuten. Dass neben dem Kernaustritt der Kernzerfall vor-

kommt, scheint uns sicher, in wie weit die schon erwähnten Granulationen in Zusammenhang mit dem Kernzerfall zu bringen sind, wurde schon erörtert. Für den Kernzerfall liessen sich Bilder heranziehen, wie wir sie bei dem acut vergifteten Hund VI erhielten (Taf. XII Fig. 18). Im frischen Präparat leistete uns auch zur Erkennung der kernhaltigen rothen Blutkörperchen die Methylviolett-Kochsalzlösung ausgezeichnete Dienste. Die Kerne wurden sofort gefärbt. Auch die von Bettmann zum Studium der kernhaltigen Blutkörperchen in frischen Zustand empfohlene Neutralroth-Kochsalzlösung haben wir benutzt, ohne jedoch Vorzüge derselben vor der Methylviolett-Lösung finden zu können. Die Resultate Bettmann's bei Untersuchung des embryonalen Mäuseblutes werden natürlich dadurch in keiner Weise berührt.

Hiermit wären die Veränderungen der rothen Blutkörperchen wohl in der Hauptsache ausreichend beschrieben, mit einigen Worten müssen wir, wenn auch mehr anhangsweise, auf unsere Beobachtungen bezüglich der weissen Blutkörperchen eingehen. Wir werden uns kurz fassen können. Dass die weissen Blutkörperchen von der Toluylendiamin-Vergiftung wenig beeinflusst werden, lehrt schon eine kurze Beobachtung, sowie das Studium der Literatur. Geht man mit exakter Zählung vor, so findet man eine Vermehrung, jedenfalls keine Verminderung der Leukocyten. Biondi gab an, dass eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen um das 2—3fache der Norm gegenüber auftritt, er hält die Vermehrung für eine absolute. Wir haben ähnliche Resultate, wie Biondi, bei unseren Zählungen erlangt. Eine Vermehrung mindestens um das Doppelte konnten wir bei einer chronischen Vergiftung constatiren. Es scheint uns jedoch zweifelhaft, ob wir ohne Weiteres unser Resultat als den Ausdruck einer absoluten Vermehrung ansehen dürfen, besonders wenn man bedenkt, wie grossen Schwankungen auch normaler Weise die Zahl der Leukocyten ausgesetzt ist. Wir konnten eine constante Vermehrung nicht nachweisen. Da wir aber gerade diesem Punkte keine besondere Aufmerksamkeit zuwandten, die Zählung der Leukocyten mehr nebenbei unternahmen, so möchten wir unsere Resultate in dieser Beziehung nicht als maassgebend ansehen, vielmehr möchten wir unsere Befunde nur kurz erwähnen.

Sichere Degenerations-Vorgänge an den Leukocyten haben wir nicht nachweisen können, eine oft auffallende Blässe der Kerne der polynucleären Formen bei der Färbung nach Laurent kann nicht ohne Weiteres im Sinne einer Degenerations-Erscheinung verwerthet werden. Aufmerksam möchten wir auf die kleinen Lymphocyten machen, die wir besonders im Blute von Hund IV fanden. Bei der Laurent'schen Färbung nahmen sie an den zwei gegenüberliegenden Polen die Farbe des Methylenblau intensiver an (Fig. 33). Ob diese Formen einen pathologischen Befund darstellen, lassen wir unentschieden. Was die Granulirung betrifft, so hatten wir bemerkenswerthe Befunde, die freilich nicht ohne Weiteres auf die Toluylendiamin-Vergiftung zu beziehen sind. Ohne auf die ungeheure Literatur, die sich über Leukocyten-Granulation findet, einzugehen, wollen wir nur darauf verweisen, dass bekanntlich Hirschfeld bei seinen vergleichenden Untersuchungen zu dem Schluss kommt, dass die polynucleären eosinophilen Leukocyten allen Säugethier-Arten zukommen, dass aber jede Thierart noch polynucleäre Leukocyten mit „specifischen“ Granulationen besitzt. Der Mensch hat in seinen neutrophil granulirten Leukocyten solch specifische Formen, die in der Weise bei keinem Thiere gefunden werden.<sup>1)</sup>

Wenn wir nun die Leukocyten-Formen unserer mit Toluylendiamin vergifteten Kaninchen durchgehen, so finden wir ausser eosinophilen und pseudoeosinophilen Leukocyten solche mit groben rothen Granulis, die sich aber durch die Anordnung der Granula ohne Weiteres von den typischen eosinophilen unterscheiden. Wir finden dann Leukocyten mit violetten Granulis, von denen manche gröberes, manche feineres Kaliber haben. Gröbere und feinere Körnchen können in derselben Zelle vorkommen. Ueberhaupt scheint die verschiedene Dichtigkeit der Granulirung bemerkenswerth.

Wir möchten diese Erfahrungen hier nur niederlegen, ohne über die etwaige Bedeutung derselben zu discutiren. Die Granula-Lehre ist ja so eine umfassende und viel umstrittene, dass

<sup>1)</sup> „Neutrophile Granula von der Grösse, Anordnung und tinctoriellen Beschaffenheit der menschlichen kommen bei keinem der bis jetzt untersuchten Thiere vor.“ (Hirschfeld.)

zur Discussion der Befunde verschieden granulirter Leukocyten eine eigene Arbeit nöthig wäre. Der Hinweis sei gestattet, dass die verschiedene Färbbarkeit der Granula unserer Ansicht nach nicht als ein grundlegender Unterschied angesehen werden kann. Er scheint uns nach neueren Forschungen kaum zu bestreiten, dass die Färbbarkeit der Granula mit dem Zustand der Function der Zelle in Zusammenhang steht. Ausser auf die Arnold'schen Arbeiten möchten wir auf den Aufsatz Hesse's hinweisen. (Dieses Archiv Bd. 167.)

Wir sind am Schluss unserer Auseinandersetzungen. Manches hätte sich weiter ausführen lassen, doch scheinen uns die Hauptpunkte ausreichend gewürdigt zu sein, wir hoffen, dass es uns gelungen ist, hervorzuheben, was wir als Hauptresultate unserer gemeinsamen Arbeit ansehen. Auf das unserer Meinung nach wichtigste Ergebniss darf wohl noch einmal kurz hingewiesen werden.

Es besteht darin, dass wir zeigen konnten, dass ein grosser Theil der pathologischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen, wie sich solche nicht nur bei dieser, sondern auch bei anderen Vergiftungen und anämischen Zuständen finden, durchaus den Veränderungen gleicht, welche die Blutkörperchen bei ihrer physiologischen Degeneration eingehen, die sich vor Allem bei der Gerinnung documentirt.

---

### Anhang.

(Von E. Schwalbe.)

Engel schreibt in seinem Leitfaden der klinischen Untersuchungs-Methoden des Blutes, 2. Auflage, Berlin 1902:

„Ueber die Frage, aus welchem Theile der rothen Blutkörperchen sich die Blutplättchen bilden, sind die Ansichten noch zum Theil verschieden. Determann und Arnold nehmen an, dass sich Theile der hämoglobininhaltigen Blutzellen abschnüren, und dass das Abgeschnürte ein Blutkörperchen (NB. soll heissen: Blutplättchen) ist. Das ist schon deshalb nicht richtig, weil das chemische Verhalten der Blutplättchen einer derartigen Annahme widerspricht. Lilienfeld hat nehmlich

nachgewiesen, dass die Blutplättchen, gleich den Leukocyten-Kernen, Nuclein enthalten, er fasst sie deshalb als Derivate der Leukocyten-Kerne auf.“

Beim Lesen dieser Zeilen kann man zu dem Glauben kommen, das die Ansichten Engel's in jeder Beziehung andere sind, als die Arnold's. Man sollte nicht meinen, dass hier-nach Engel selbst die Blutplättchen als Abkömmlinge der rothen Blutkörperchen auffasst. Dem ist aber anders. Nach Engel stammen die Blutplättchen von den rothen Blutkörperchen, er leitet die Plättchen von den in den fertigen Erythrocyten noch vorhandenen Kernresten ab. „Wenn unter normalen Verhältnissen der Kern der kernhaltigen rothen Blutkörperchen durch Karyolyse scheinbar verschwindet, dann verlieren die Kerne zwar ihr morphologisches Aussehen, die chemischen Substanzen jedoch, aus denen sie bestehen, sind in anderer Form noch erhalten. Die eine Form dieser Kernreste ist die basophile Granulation der rothen Blutkörperchen, — meist nur bei Anämien und im embryonalen Blute —, die andere Form, und zwar die gewöhnlichere, sind die fast amorphen Blutplättchen.“ In seinen weiteren Ausführungen zieht Engel die Untersuchungen Lilienfeld's sogar zur Stütze der Ansicht heran, dass die Blutplättchen aus den rothen Blutkörperchen stammen. Ich will einmal mit Engel die Resultate Lilienfeld's als gegeben hinnehmen. Dann ist es aber unmöglich, die chemische Beschaffenheit der Blutplättchen einmal gegen und gleich darauf für die Anschauung der Provenienz der Plättchen aus den rothen Blutkörperchen zu verwenden. — Freilich, Engel wird sagen: Arnold leitet die Plättchen von dem hämoglobinhaltigen Theil der Blutkörperchen ab, ich von dem Kernrest. In dieser Fassung ist die von Arnold und mir vertretene Ansicht incorrekt wiedergegeben. Wiederholt haben wir darauf hingewiesen, dass im rothen Blutkörperchen ein hämoglobinhaltiger und ein hämoglobinloser Theil (Stroma, Discoplasma) unterschieden werden muss, wir glaubten damit nur Allbekanntes auszusprechen und befinden uns mit dieser Unterscheidung im Einklang mit den meisten Autoren (Ehrlich). Es giebt nun nach unserer Anschauung hämoglobinhaltige und hämoglobinlose Blutplättchen. Beide Arten können von

den rothen Blutkörperchen abstammen. Es liegt auf der Hand, dass die hämoglobinlosen nicht von „Theilen der hämoglobinhaltigen Blutzellen“ sich in irgend einer Weise abtrennen, sondern von dem hämoglobinlosen Theil, sofern es sich nicht um Plättchen handelt, die secundär ihr Hämoglobin verloren haben. Uebrigens ist es auch für die hämoglobinhaltigen Plättchen klar, dass sie neben dem Hämoglobin Stroma enthalten müssen. Dass in dem hämoglobinlosen Theil der Erythrocyten der frühere Kern des Blutkörperchens enthalten ist, scheint wahrscheinlich, freilich wissen wir nicht, welchen chemischen Umwandlungen die Substanz, die im jugendlichen Stadium den Kern bildete, später im Blutkörperchen unterliegt. Bekanntlich wird der Kern vielfach auch ausgestossen. Dass Arnold die Idee, die Blutplättchen könnten mit Kernsubstanz in Beziehung stehen, nicht fern lag, besagt wohl der von ihm vielfach gebrauchte Name „Nucleoid“, mit welchem er Substanz bezeichnet, die aus dem Blutkörperchen heraustritt und welche zur Blutplättchen-Bildung beiträgt. Freilich möchte ich nicht mit der Sicherheit Engel's behaupten, dass die Kernreste der rothen Blutkörperchen durch die basophilen Granulationen und die Blutplättchen dargestellt werden. Jedenfalls lässt es sich in keiner Weise darthun, dass die Blutplättchen ausschliesslich solchen Kernresten rother Blutkörperchen entsprechen; es ist ja sogar die ausschliessliche Abstammung der Blutplättchen von den Erythrocyten nicht anzunehmen, wenn dieselbe auch gegenüber dem Anteil, welchen die Leukocyten beibringen, weit überwiegen dürfte.

#### Literatur.

1. Afanassiew, M.: Ueber Icterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere Blutkörperchen zerstörende Agentien. *Zeitschr. f. klin. Med.*, VI.
2. Arnold, J.: Zur Morphologie der rothen Blutkörper. Dieses Archiv, Bd. 145, 1896. — Zur Morphologie der extravasculären Gerinnung. Dieses Archiv, Bd. 150. — Zur Morphologie der intravasculären Gerinnung und Ppropfbildung. Dieses Archiv, Bd. 155.
3. Askanazy, S.: Ueber einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender perniciöser Anämie. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 23.
4. Bernhardt, Ludwig: Zur Kenntniß des Toluylendiamin-Icterus. *Inaug.-Dissert.*, Giessen, 1896.

5. Bettmann, S.: Ueber Neutralroth-Färbung der kernhaltigen rothen Blutkörperchen. *Münch. med. Wochenschr.*, 1901.
6. Biondi, Cesare: Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen in Folge von Hämolyse. *Ziegler's Beiträge*, Bd. 18, 1895.
7. Bizzozero: Ueber einen neuen Formbestandtheil des Blutes u. s. w. *Dies. Arch.*, Bd. 90, 1882. — Ueber die Blutplättchen. *Festschr. f. Virchow*, 1891.
8. Bloch, Ernst: Beiträge zur Hämatologie. *Zeitschr. f. klin. Med.*, Bd. 43, 1901.
9. Deetjen: Untersuchungen über die Blutplättchen. *Dies. Arch.*, Bd. 164.
10. Dekhuyzen: Ueber die Thrombocyten (Blutplättchen). *Anat. Anz.* Bd. 19, No. 21.
11. Ehrlich, P.: Schlussbetrachtungen aus: Die Leukämie. In *Nothnagel's spec. Pathol. u. Therapie*. — Ueber schwere anämische Zustände. XI. *Congr. f. innere Medicin. Verhandl. herausgeg. v. Leyden u. Pfeiffer*. — Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. *Gesammelte Mittheil.*, Berlin, 1891.
12. Engel: *Berl. klin. Wochenschr.*, 1899.
13. Feldbausch: Der Einfluss verschiedener Stoffe auf die rothen Blutkörperchen u. s. w. *Dieses Archiv*, Bd. 155.
14. Grawitz, E.: Ueber körnige Degeneration der rothen Blutzellen. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1899.
15. Hamel: Ueber die Beziehungen der körnigen Degenerationen der rothen Blutkörperchen zu den sonstigen morphologischen Veränderungen des Blutes u. s. w. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. 67.
16. Hayem, G.: *Du sang*, 1889.
17. Heinz: Die Wirkung concentrirter Salzlösungen u. s. w. *Dies. Arch.*, Bd. 122. — Ueber Blut-Degeneration und Regeneration. *Ziegler's Beiträge*, 1901, Bd. 29.
18. Hesse, Fr.: Zur Kenntniß der Granula der Zellen des Knochenmarkes. bezw. der Leukocyten. *Anat. Anz.*, Bd. 20.
19. Hirschfeld: Ueber die Entstehung der Blutplättchen. *Dieses Archiv*, Bd. 166. — Beiträge zur vergleichenden Morphologie der Leukocyten. *Dieses Archiv*, Bd. 149.
20. Kobert: Ueber vegetabilische Blut-Agglutinine. *Sitzungsber. d. naturf. Gesellsch. zu Rostock*, 1900.
21. Kopsch: Die Thrombocyten (Blutplättchen des Menschenblutes und ihre Veränderungen bei der Blutgerinnung. *Anat. Anz.*, Bd. 19.
22. Limbeck: R. v.: Zur Lehre von der Nekrose der rothen Blutkörperchen. *Wiener klin. Wochenschr.*, 1893, 6. Jahrg.
23. Litten: M.: Ueber basophile Körnungen in rothen Blutkörperchen. *Deutsche med. Wochenschr.*, 1899.

24. Maragliano u. Castellino: Ueber die langsame Nekrobiosis der rothen Blutkörperchen sowohl im normalen, wie auch im pathologischen Zustande u. s. w. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 21.
25. Müller, Franz: Die morphologischen Veränderungen u. s. w. Ziegler's Beiträge, Bd. 23.
26. Plehn, A.: Weiteres über Malaria. Immunität und Latenz-Periode. Jena, 1901.
27. Schmauch: Dieses Archiv, Bd. 156, 1899.
28. Schmidt, Al.: Zur Blutlehre. 1892.
29. Schwalbe, Ernst: Die morphologischen Umwandlungen der rothen Froschblutkörperchen u. s. w. Dieses Archiv, Bd. 158. — Untersuchungen zur Blutgerinnung. Braunschweig, 1900. — Der Einfluss der Salzlösungen auf die Morphologie der Gerinnung. Münch. med. Wochenschr., 1901. — Zur Blutplättchen-Frage. Anat. Anz., Bd. 20.
30. Stadelmann, Ernst: Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 14, 1881. — Weitere Beiträge zur Lehre vom Icterus. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 16, 1883.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII.

Fig. 1a—e. Rothe Blutkörperchen, frisch in Methylviolett-Kochsalzlösung beobachtet. Hund V. (Am 19. September 1901 beobachtet.)

NB. Alle übrigen Figuren stellen Trocken-Präparate dar.

Fig. 2. Blutplättchen mit Nucleoid a—q, zum Theil frei (e—m), zum Theil in Zusammenhang mit den rothen Blutkörperchen. Sämtliche Figuren der Fig. 2 stammen von Hund I. Färbung mit Hämatoxylin-Eosin. Besonders verwiesen sei auf n—q, woselbst deutlich ein heller Fleck im Blutkörperchen sichtbar ist.

Fig. 3. Präparat von Hund II. Rothes Blutkörperchen mit Blutplättchen, das Nucleoid und Hämoglobin enthält. Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 4—13. Hund IV. Hämatoxylin-Eosin. Verschiedenkalibrige Granula in den rothen Blutkörperchen.

Fig. 4. Der grosse blaugefärbte Körper entspricht dem Nucleoid der Blutplättchen, desgl. in 5 u. 6 u. s. w.

Fig. 11. Kernzerfall. Feinere Granulirung.

Fig. 12 u. 13. Feine Granulirung neben einem gröberen Korn.

Fig. 13. Hämoglobinämischer Innenkörper mit Nucleoid.

Fig. 14—21. Hund VI. Färbung nach Laurent. Kernhaltige rothe Blutkörperchen mit Granulationen.

Fig. 21. Polychromatophilie des Blutkörperchens.

Fig. 22. Meerschweinchen II. Färbung nach Laurent. Kernhaltiges rothes Blutkörperchen mit Granulationen.

Fig. 23, 24. Hund II. Gekernte rothe Blutkörperchen. Hämat.-Eosin.

Fig. 25—27. Hund I. Desgl.

Fig. 28—32. Hund II. Gekernte, rothe Blutkörperchen. Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 32. Kern-Austritt.

Fig. 33, 34. Kleine Lymphocyten. Eosin-Methylenblau. Hund IV.

Fig. 35. Normales rothes Blutkörperchen zum Grössen-Vergleich mit den vorstehenden Figuren.

(Fig. 1 gezeichnet von Schwalbe, die übrigen Figuren von Solley.)

---

## XIV.

### Ueber die heteroplastische Knochenbildung.

Experimentelle Untersuchungen.<sup>1)</sup>

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie der Universität Turin.  
Dirig. Dr. C. Sacerdotti.)

Von

Dr. C. Sacerdotti, Privatdocenten, und Dr. G. Frattin.

(Hierzu Taf. XIII.)

---

Befunde von Knochengewebe in Organen, die normaler Weise kein solches enthalten, sind nicht selten und stets mit Interesse untersucht worden, weil sie zur Klärung der Frage nach der heteroplastischen Knochenbildung dienen, die zu den wichtigen, die Specifität der Gewebe betreffenden Problemen in inniger Beziehung steht.

Natürlich lassen sich auf Heteroplasie nicht die Ossificationen zurückführen, die man häufig bei gewissen Teratomen (Chondromen, Mischgeschwülsten der Hoden, Speicheldrüsen u. s. w., Dermoidcysten) beobachtet, bei denen das Knochengewebe als aus osteogenen Embryonalkeimen, die unter bestimmten Verhältnissen ihre specifische Bildungstätigkeit zu entfalten vermögen, entstanden angesehen werden kann. Und ebenso wenig lassen

<sup>1)</sup> Die Resultate dieser Untersuchung wurden der R. Accademia di Medicina di Torino, in der Sitzung vom 29. November 1901, mitgetheilt und ebenso wurden hier die betreffenden Präparate vorgezeigt.