

wird, so büßen sie an Gerinnungsfähigkeit nicht ein. Ebenso wenig wird die Wirksamkeit der in Blutcoagulis enthaltenen Gerinnung erregenden Fermente durch diese Temperatur merklich verringert.

12. Verschiedene Bakterien haben einen bestimmten, für die einzelnen Arten verschiedenen Einfluß auf die Blutgerinnung in vitro. Unter den bisher untersuchten zeigte der Staphylokokkus pyogenes aureus die bei weitem stärkste gerinnungsbeschleunigende Wirkung.

---

### III.

## Über die klinische Bedeutung der wichtigsten morphologischen Veränderungen an den roten Blutkörperchen.

(Aus der Inneren Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg.)

Von

Dr. O. Boellke,

Assistenzarzt.

(Hierzu Tafel I.)

---

Seitdem durch fortgesetzte Studien vornehmlich der letzten drei Jahrzehnte die Haematologie als ein wichtiger Zweig der klinischen Medizin gebührend gewürdigt ist und das Interesse der Forscher mehr und mehr auf sich gezogen hat, sind in einer großen Menge von Publikationen die dunkleren, strittigen Fragen auf diesem Gebiete erörtert und auch teilweise klargelegt worden. Eine Reihe von wichtigen, vor allen histologischen Veränderungen harrt aber trotzdem noch einer definitiven, einwandfreien Erklärung. Dies ist um so weniger zu verwundern, als man es ja mit einem flüssigen, in steter Bewegung befindlichen Gewebe zu tun hat, dessen einzelne morphologische Elemente dem Untersucher so gut wie immer nur weit entfernt von ihrer Matrix und ihrem Zerfallsort zu Gesichte kommen. Da auf diese Weise der genetische Übergang, der bei histologischen Studien gerade so nötig ist, verloren geht, so hat die beweisende Kraft der gefundenen Bilder stets eine mehr oder weniger hochgradige Be-

einträchtigung erfahren, die am besten durch fortlaufende große Untersuchungsreihen und systematische Bearbeitung eines großen Materials eingeschränkt, bzw. ausgeschaltet werden kann. Nur auf diese Weise sind wohl die Verwirrungen, die über die genetischen Auffassungen einiger wichtiger Punkte der Haematologie durch die Beobachtung und Beurteilung einzelner, ja oft sogar eines Falles hineingetragen sind, zu vermeiden.

Von diesem Gesichtspunkte sind die nachstehenden Beobachtungen in einem Zeitraume von mehr als zwei Jahren an dem gesamten großen Krankenmateriale des städtischen Krankenhauses zu Charlottenburg gesammelt worden.

Zur Untersuchung kamen alle Fälle von Anaemie, die erfahrungsgemäß oder mutmaßlich Blutveränderungen bieten konnten. Von allen Kranken, bei denen, kurz gesagt, „positiver Blutbefund“ erhoben war, wurden systematisch in bestimmten, möglichst kurzen Intervallen womöglich täglich Blutpräparate angefertigt, sodaß auf diese Weise eine dauernde Kontrolle der Veränderungen stattfinden mußte. Großer Wert wurde bei allen Untersuchungen dem jedesmaligen klinischen Befunde beigelegt. Durch diesen dauernden Vergleich zwischen dem bei der Beurteilung der Blutbefunde von manchen Autoren außer Acht gelassenen, aber doch so ungemein wichtigen klinischen Befunde und den histologischen Blutveränderungen sind einzelne strittige Punkte der Klärung weiter zugeführt worden, oder es ist wenigstens die Möglichkeit gewonnen worden, auf Grund des so untersuchten großen Krankenmaterials die pathologischen Blutbefunde von bestimmten Gesichtspunkten aus zu überblicken und dementsprechend zu rubrizieren. In Anwendung kamen nebeneinander, — um durch Färbung bedingte Eindeutigkeiten zu vermeiden, — stets verschiedene Färbemethoden, in der Hauptsache Loeffler-Methylenblau-, Ziemann-Romanowski, Ehrlichs Triacidgemisch, Pyronin-Methylgrün und Methylenblau-Eosin. Fixiert wurde in 99,8 p. c. Alkohol und in Hitze, ohne daß daneben die wichtige Untersuchung der frischen Präparate vernachlässigt worden wäre.

Zur weiteren Klarstellung und auch zwecks Nachprüfung einiger pathologischer Befunde ist auch das Tierexperiment

mit herangezogen worden, doch wurden diese experimentell gewonnenen Resultate nur zur Unterstützung der Beurteilung gleichartiger Veränderungen beim Menschen verwertet; nie wurde aus später zu erörternden Gründen umgekehrt vom Tierexperiment ein Schluß auf eventuelle gleiche Veränderungen des menschlichen Blutes gemacht.

Bei allen diesen größtenteils histologischen Untersuchungen habe ich außerdem, um den so wichtigen Überblick über den Gesamtzustand des Blutes nicht zu verlieren, stets, soweit es nötig war, das spezifische Gewicht, das Verhältnis von Blutrot und Serum, den Haemoglobingehalt und die Zahl der einzelnen morphologischen Elemente bestimmt. Dieser dauernde Vergleich zwischen den physikalischen, chemischen und histologischen Befunden ist meiner Ansicht nach unerläßlich zur Beantwortung der schwierigen haematologischen Fragen, um die sich der Streit der Autoren fast immer dreht, nämlich ob die vorliegende Veränderung degenerativen oder regenerativen Charakter trägt, besonders wenn dabei dauernd der klinische Überblick über den jedesmaligen Allgemeinzustand des Kranken genügend mit berücksichtigt wird.

Schließlich möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß nur Fälle, bei denen die klinische Diagnose außer Zweifel stand und wo jede die Deutung trübende Komplikation wegfiel, bei der Beurteilung der Blutveränderungen verwertet wurden.

Wenn nun in den nachstehenden Worten einzelne Punkte der verschiedenartigen pathologischen Blutveränderungen eine genauere Beobachtung und demgemäß längere Ausführung benötigen werden, so hat das verschiedene Gründe. Es handelt sich dann

1. um häufig wiederkehrende und darum das Interesse stets neu erweckende Befunde, zumal wenn sich für deren Genese wichtige neue Anhaltspunkte finden lassen, oder

2. um strittige Fragen, die besonders in den neuesten Publikationen erörtert sind und darum einen ausführlichen Vergleich mit den eigenen Beobachtungen herausfordern und schließlich

3. um pathologische Veränderungen, die infolge ihrer tiefgehenden, teils diagnostischen, teils prognostischen Bedeutung über das theoretische Interesse hinausgehen.

Vor allem ist dieser letzte Punkt von Wichtigkeit, da er die therapeutischen Maßnahmen mit beeinflussen muß. Die richtige Therapie setzt aber stets die richtige Diagnose voraus. Gleich hierbei begegnen wir vielfach großen Schwierigkeiten, schon deshalb, weil die Erklärung der einzelnen morphologischen Blutveränderungen noch sehr im Argen liegt. Oft wissen wir nicht einmal, ob sie für den Organismus als Zeichen von Zellneubildung nützlich oder von Zelluntergang schädlich sind. Wegen ihrer großen praktischen Bedeutung hat die Entscheidung dieser Frage bei den nachfolgenden Ausführungen gebührende Berücksichtigung gefunden.

Nach Flemming „ist der Zelleib der reifen roten Blutkörperchen eine überaus fragile und durch die geringsten physikalischen und chemischen Einwirkungen vielfach veränderliche Substanz, und demnach ist die Erkennung seines histologischen Baues auch so schwierig, bzw. unmöglich.“ Alle Untersuchungsergebnisse der Forscher an frischen und fixierten Präparaten sind darum auch über den Rahmen von mehr oder weniger annehmbaren Theorien nicht hinauskommen. Die darüber angewachsene Literatur zeigt deutlich, daß über diesen Punkt noch völliges Dunkel herrscht. Die einen, besonders Foà, nehmen eine hämoglobinhaltige Außenschicht, eine darauffolgende mittlere Netzsicht und schließlich eine homogene Innensubstanz an. Von anderen wird wiederum das Vorhandensein eines Innenkörpers, — eines Nukleoids als Kernabkömmling, — und einer deutlich davon abgrenzbaren Wandschicht betont. E. Bloch hat die verschiedenen Fixations- und Färbemethoden, bei denen solche Beobachtungen gemacht sind, in dankenswerter Weise nachgeprüft und gefunden, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle wahrscheinlich, in einigen sicher um Artefakte handelt. Ich habe ebenfalls niemals eine auch nur annähernd konstante Zellstruktur finden können; denn den an manchen, besonders den basophil gefärbten Erythrocyten nach der Fixation tingierbaren feinen blauen Netzwerken

kann wohl als Kunstprodukten keine weitere Bedeutung beigelegt werden. Wir folgen also, um eine Grundlage zu haben, bei den weiteren Ausführungen der unter anderen hauptsächlich von E. Grawitz in nachstehenden Worten vertretenen Ansicht: „die roten Blutzellen in der Zirkulation sind sämtlich kernlos, sie bestehen aus einem Stroma, welches als wichtigsten Bestandteil das Hämoglobin enthält, außerdem aber stehen die Zellen in innigster Beziehung zu dem umgebenden Plasma und enthalten, wie aus allen neueren Forschungen hervorgeht, eine gewisse Menge dieser intercellularen Flüssigkeit“.

Bei solcher Unkenntnis des histologischen Baues der normalen Erythrocyten ist es nicht zu verwundern, daß über die pathologischen Befunde in noch höherem Maße die Meinungen auseinander gehen. Nur wenige morphologische Veränderungen sind genetisch unbestritten allgemein anerkannt. Sicher degenerativer Natur ist die an frischen Präparaten nach einiger Zeit infolge mechanischer und chemischer Einwirkungen auftretende Umwandlung der normalen Zellform in Maulbeer-Stechapfel-Kugelform mit schließlicher Trennung von Hb und Stroma. C. Gerhart machte zuerst darauf aufmerksam, daß diese Veränderung, verbunden mit verminderter Geldrollenbildung, bei manchen Erkrankungen ungleich schneller als z. B. bei der Eintrocknung normalen Blutes einsetzt. E. Grawitz ließ diese Befunde von Jogichess an zahlreichen Gesunden und Kranken nachprüfen mit dem Ergebnis, daß diese morphologische Veränderung bei Leberleiden, Pneumonie und Nephritis merklich zeitiger, oft sogar momentan auftritt. Ihre Deutung als Ausdruck herabgesetzter Widerstandsfähigkeit hat keine Gegner gefunden.

Weiterhin wird die von Ehrlich bei der Färbung von lufttrockenen Präparaten mit Methylenblau selten bei Gesunden, häufig bei Kranken gefundene feine, dunkelblau gefärbte Netzbildung in den roten Blutscheiben, — die methylenblaue Entartung —, als Degenerationsprozeß gedeutet. Ehrlich selbst sieht in dieser Veränderung eine Alterserscheinung infolge Unterernährung der Zelle. Bloch schließt sich dieser Ansicht an, hebt aber hervor, daß es sich auch um eine mangelhafte Ausbildung der protoplasmatischen Zellbestandteile

handeln könne, und daß hier eine von der basophilen Körnung der Erythrocyten streng zu trennende Veränderung vorliegt.

Hiermit werden wir zu einer morphologischen Veränderung der roten Blutkörperchen geführt, die wohl in bezug auf ihre Entstehungsursache zu den meistumstrittenen Kapiteln in der ganzen Hämatologie gehört. Seit dem Auffinden der basophil granulierten Erythrocyten durch Ascanazy stehen sich zwei Ansichten über ihre Herkunft streng gegenüber. Die Einen, Askanazy, Ehrlich, Lazarus und Engel an der Spitze hielten die Granula für Kernabkömmlinge und brachten sie dadurch mit der Zellneubildung, der Regeneration in unmittelbaren Zusammenhang. Dieser Ansicht schloß sich später auch Litten an, der bei der Beobachtung eines Falles von perniziöser Anämie alle Übergänge von intaktem Kern zur Körnchenbildung gesehen haben will. Die Anderen, Pappenheim, Bloch, Hamel unter Führung von E. Grawitz sahen im Auftreten von basophilen Granula eine durch bestimmte Giftwirkung bedingte Protoplasmaveränderung, die sogenannte „körnige Degeneration“. Neuerdings hat sich auch Ehrlich der letzten Ansicht, die immer mehr Anhänger zu finden scheint, angeschlossen.

Unabhängig von Askanazy fand A. Plehn zu gleicher Zeit bei der Untersuchung von Malariakranken in Kamerun im Blute reichlich scharf färbbare Körnchen, die von ihm als Vorstufen der Malariaparasiten, als Latenzformen, gedeutet wurden und damit spezifisch für Malariainfektion sein mußten. Da aber ein späterer Vergleich dieser Gebilde mit den bei verschiedenartigen anderen Krankheiten gefundenen basophilen Granulis solche Erklärung als unhaltbar erwies, so kam Plehn nach sorgfältigen langen Studien zu folgender Einschränkung seiner alten Ansicht: Nach einem mehrfach demonstrierten und unzweifelhaft bestehenden Unterschiede in Form, Färbbarkeit und Anordnung dieser Körperchen hält er jetzt einen Teil derselben, der paarige Lagerung, größere Volumina bei spärlicherem Vorkommen in einer Zelle und deutliche Übergangsformen zu den reifen Parasiten zeigt, höchstwahrscheinlich für Latenzformen der Malariaplasmodien, den anderen analog der basophilen Körnung für Veränderungen der Zelle

selbst, ohne sich dabei für eine degenerative oder regenerative Abkunft mit Bestimmtheit auszusprechen. Plehn erkennt dabei nicht die Schwierigkeit einer scharfen Trennung zweier so ähnlicher Gebilde, die durch Übergangsformen öfter sogar unmöglich werden kann.

Damit ist für das spezielle Krankheitsbild der Malaria noch eine dritte Möglichkeit für die Erklärung der basophilen Körner gewonnen. Regeneration, Degeneration und Latenzformen der Malariaplasmodien stehen jetzt nebeneinander. Ich möchte darum, im Gegensatz zu P. Schmidt, der seine Behauptungen fast ausschließlich durch Untersuchungsergebnisse von Malariablut stützt, die Befunde am Blute Malariakranker geradezu für ungeeignet halten, die schwierige Frage nach der Genese der basophilen Körnchen zu entscheiden, solange wenigstens, bis nicht in jedem Falle bestimmt gesagt werden kann, hier sind Latenzformen der Parasiten oder Veränderungen der Zelle selbst vorhanden. Schließlich wird das Bild noch weiter dadurch getrübt, daß man auch noch mit den lokalen Veränderungen, die jeder Parasit durch seine Lebensäußerungen dem Wirt zufügt, vor allen Dingen aber mit den Giftwirkungen der Krankheitserreger rechnen muß.

Um einen einigermaßen klaren Überblick über die Gründe zu gewinnen, welche die einzelnen Autoren veranlaßten, den basophilen Granulis eine degenerative respektive regenerative Abkunft zu geben, ist eine kurze Zusammenstellung der wichtigsten Beobachtungen aus der Literatur unerlässlich. Der kritische Vergleich mit den eigenen Befunden muß dann ergeben, welche Ansicht schließlich am besten haltbar erscheint.

Askanazy will bei der Beobachtung von Bothriocephalus-Anämie und Anaemia perniciosa alle Übergänge von intaktem Kern zu der feinsten basophilen Körnung beobachtet haben und erklärt letztere deshalb für Kerntrümmer. Ehrlich und Lazarus sind ursprünglich auf Grund gleicher und auch vergleichend-anatomischer Befunde zu eben dieser Schlußfolgerung gekommen. Ehrlich ist neuerdings, wie schon erwähnt, auf die Seite der Gegner getreten und hält jetzt die Granula für eine Degeneration des Zellprotoplasma. Engel hat bei seinen Studien am Blute und Knochenmark von Mäuseembryonen eben-

falls die Kernabkunft der basophilen Granula zu beweisen gesucht. Litten hielt zuerst, an der Hand von 8 Fällen von perniziöser Anämie, bei denen im Knochenmark weder Körnchen noch deren Übergangsformen zum intakten Kern nachgewiesen werden konnten, die basophilen Granula für eine Degenerationserscheinung im Protoplasma. Später hat er diese Ansicht gewechselt, weil er bei der Beobachtung eines weiteren Falles von tödlich verlaufener perniziöser Anämie zuerst massenhaft gekörnte, weiterhin nur kernhaltige gekörnte rote Blutscheiben fand, bei denen er den Kern in allen Stadien der Auftrümmerung, d. h. nach seiner Ansicht alle Übergänge vom intakten Kern zu den feinsten basophilen Körnern fand. Weiterhin hat Jawein, veranlaßt, durch die Beobachtung „eines einzigen“ Falles von Bothriocephalus-Anämie, die basophilen Granula für absolut sichere Kernabkömmlinge und Regenerationszeichen erklärt, weil in diesem Falle das gehäufte Auftreten der gekörnten Erythrocyten zusammen mit der raschen Besserung des Blutbefundes einsetzte. Er kommt zu folgenden hauptsächlichsten Schlüssen, die ich deshalb genauer anführen will, weil sie in den meisten Publikationen wiederkehren.

1. Die basophilen Körnchen und die Polychromatophilie finden sich nur in jungen roten Blutscheiben, sind also als Regenerationserscheinungen aufzufassen.

2. Die basophilen Körnchen, sowohl die gröberen als die feineren, entstehen durch Karyorhexis, da in demselben Präparate alle Übergänge zwischen beiden zu finden sind.

3. Die Lösung eines Teiles der Kernsubstanz bedingt wahrscheinlich die polychromatophile Färbung des Protoplasma.

4. Das Auftreten basophil gekörnter Erythrocyten ist ein Zeichen gesteigerter Funktion des Knochenmarkes und wird bei allen Anämien, die mit einer Reizung des Markes einhergehen, sichtbar.

5. Die Wirkung von Blutgiften ist demnach bei diesen Veränderungen nicht nötig.

6. Das Vorhandensein von intaktem Kern und basophilen Körnern in einer Zelle spricht nicht gegen die karyolytische Entstehung, da in einer Zelle öfter zwei Kerne gefunden werden, deren einer zersplittert sein kann, während der andere intakt geblieben ist.

Die übrige einschlägige Literatur bringt keine wesentlichen neuen Gesichtspunkte.

Alle diese Beweisgründe hat in neuester Zeit P. Schmidt,



der seine Untersuchungen über die Genese der körnchenhaltigen roten Blutkörperchen in mehrfachen Publikationen und Vorträgen dargelegt hat, teils ebenfalls angeführt, teils erweitert und zu erhärten gesucht. Leider kann man von vornherein die Beweiskraft seiner Befunde nicht in ganzer Ausdehnung anerkennen, da Schmidt meines Erachtens nicht mit einem völlig einwandfreien Materiale gearbeitet hat. Seine ganzen Beobachtungsergebnisse sind so gut wie ausschließlich Malaria-kranken und Tierexperimenten abgewonnen, wenn ich von drei nebenbei angeführten Fällen von Anämie bei Bleivergiftung, bei *Ulcus ventriculi* und schwerer komplizierter Fraktur absehen darf.

Bei der Beurteilung der Blutveränderungen bei Malaria hat Schmidt die Beobachtungen A. Plehns, der infolge seiner langjährigen Tätigkeit in den Tropen, zu den besten Kennern dieser Krankheit gehört, nicht genügend herangezogen. Damit ist natürlich eine Menge von Befunden zweifelhaft geworden, weil sich nie sagen läßt, ob er die vorerwähnten Träger der latenten Malaria (A. Plehn) also Parasiten, oder echte basophile Körnchen vor sich gehabt hat. Den Befunden bei Malariablut kann eben nicht eher volle Beweiskraft zuerkannt werden, bis jener Unterschied demonstrierbar gemacht und völlig klar gestellt ist. Ferner ist zu berücksichtigen, daß zahlreiche Beobachtungen für das Auftreten von Giftstoffen bei Malariainfektion sprechen (vgl. E. Grawitz, klinische Pathologie des Blutes, II. Auflage Seite 606) und es ist gar nicht abzusehen, ob derartige deletäre Stoffe nicht noch nach Beseitigung des Fiebers in der Zirkulation wirksam sind.

Gleich gewichtige Einwendungen lassen sich auch gegen das Tierexperiment erheben. Schon zwischen den einzelnen Tierspezies findet man die tiefgehendsten Unterschiede auch im Blute. Wieviel breiter ist nun erst die Kluft, die das Tier vom Menschen trennt? Wer kann beweisen, daß die Störungen bei letzteren die gleichen sein würden wie beim Tier; zumal wenn man z. B. die in der Bakteriologie oft erwiesenen strengen Unterschiede vor Augen hat? Schließlich darf man nicht außer acht lassen, daß die künstlich gesetzten Läsionen bei aller Ähnlichkeit mit den auf natürlichem Wege erworbenen doch

sehr leicht eine andere Wirkung ausüben können. So geringfügig diese Einwendungen anfangs auch erscheinen mögen, so verdienen sie doch bei der Beurteilung so leicht nach den verschiedensten Seiten hin drehbarer Befunde, wie die basophilen Körner einmal sind, volle Berücksichtigung.

Die einzelnen Punkte, die zur Begründung der Kernabkunft der basophilen Granula in den roten Blutkörperchen hervorgehoben sind, näher zu beleuchten und zu prüfen, würde zu weit führen, und erscheint auch überflüssig, wenn es gelingen sollte, sogleich die Stütze dieser Ansicht zu beseitigen.

Der Kernpunkt der Regenerationstheorie ist etwa folgender.

Wenn, wie Litten, Jawein und Schmidt annehmen, die basophilen Granula Kernabkömmlinge sind, so können sie nur bei der Regeneration der roten Blutkörperchen entstehen. Bei der normalen physiologischen Zellneubildung fehlen sie, folglich muß eine besondere Ursache ihr Auftreten bedingen. Da sie stets bei anämischen Zuständen — die Fälle von acutem Saturnismus mit Körnchenbildung, wo sich noch keine Anämie ausgebildet hat, sind unberücksichtigt geblieben — gefunden werden, so muß zwischen Anämie und Körnchenbildung ein ursächlicher Zusammenhang bestehen, der so zu erklären ist. Bei allen hierhergehörigen mit Anämie verlaufenden Krankheiten sucht der Körper, vorausgesetzt, daß seine Regenerationsfähigkeit nicht schon erschöpft ist, möglichst bald den fehlenden Bedarf an zelligen Elementen durch beschleunigte Neubildung zu decken. Während nun bei der physiologischen Regeneration die Erythrocyten erst nach vollendeter Reifung, d. h. völlig entkernt und ausgerüstet mit normaler Größe und Gestalt in die Zirkulation gelangen, haben bei jener beschleunigten Zellneubildung die roten Blutkörperchen keine Zeit, völlig auszureifen; sie werden morphologisch von der Norm abweichend und vor allen Dingen noch gar nicht oder nur unvollkommen entkernt in den Kreislauf geworfen. Hierbei kann man nun alle Übergänge von normalem Kern bis zu den feinsten Aufsplitterungen nebeneinander verfolgen, die in nichts mehr von den basophilen Granula zu unterscheiden sind, folglich mit diesen identisch sein müssen. Daraus ergibt sich, daß bei jeder Anämie, ganz gleich welchen Ursprungs sie ist,

sobald die überstürzte Regeneration einsetzt, Körnchen in die Zirkulation gelangen müssen. Andererseits muß demnach das Auftreten von Körnchen ein wertvoller und genauer Indikator für die Ausdehnung der Zellproliferation sein.

Gehen wir von diesen Gesichtspunkten aus die eigenen Untersuchungsbefunde durch.

Das beste und einwandfreiste Objekt zum Studium der Blutregeneration ist ohne Zweifel die posthämorrhagische Anämie. Bei keiner anderen Krankheit findet sich die Zellneubildung und nur diese so rein wieder. Ich habe 43 Fälle dieser Art, die teils nach Gefäßverletzung, teils nach Blutung bei Abort und Geburt mehr oder weniger akut und schwer anämisch geworden waren, untersucht und bei allen das Bestreben des Körpers gefunden, den erlittenen Zellverlust möglichst bald wieder zu ergänzen. Die eintretende Regeneration geht dabei analog der Schwere des Blutverlustes über das physiologische Maß hinaus und trägt dementsprechend stets den deutlichen Charakter einer überstürzten Zellneubildung. Damit sind auch alle Bedingungen für das gehäufte Auftreten von basophilen Granulis erfüllt (Jawein, Schmidt).

In Wahrheit fanden sich, — in diesen 43 Fällen mit Blutung nach außen wenigstens —, basophile Körner dabei nie, sondern es trat in allen Fällen nur eine starke Vermehrung der polychromatophilen Erythrocyten auf, die teilweise deutliche Volumenvergrößerung aufwiesen, und eine bald stärkere, bald weniger ausgeprägte Leukocytose. Bei hochgradiger Entblutung (28 Kranke) zeigten sich als sichere Merkmale der überstürzten Zellproliferation noch dazu Normoblasten im Blutstrom. Sichere Megaloblasten und vor allen basophile Granula fehlten stets. Die zwischen Trauma und Regenerationsbeginn liegende Zeit kann dabei unabhängig von der Höhe des Blutverlustes verschieden lang sein. Nur in wenigen Fällen machte es den Eindruck, als ob dieser Zeitraum nach fast tödlichen Blutungen länger sei, gleichsam als müßte das Knochenmark erst für seine vermehrte Leistung genügend Kraft sammeln. Bei allen meinen Fällen ging die Besserung des Allgemeinbefindens, falls nicht intercurrente Krankheiten dazu traten, Hand in Hand mit der des Blut-

befundes. Diese Untersuchungsergebnisse finden in der Literatur unter anderen von Pappenheim und E. Bloch ihre Bestätigung, während Lazarus und Litten bei posthämorrhagischen Anämien, — ob Komplikationen vorlagen, wird nicht erwähnt —, basophil punktierte Erythrocyten gefunden haben. Diese spärlichen positiven Körnchenbefunde können die Beurteilung meiner an zahlreichen Fällen gewonnenen Blutbefunde nicht beeinflussen, zumal da sie schon älteren Datums sind. Meine Befunde zeigen deutlich, daß die überstürzte Regeneration bei Blutungen nach außen überhaupt nicht zur basophilen Körnchenbildung führt.

Erwähnen möchte ich noch einen Fall, den ich zehn Tage nach fast tödlicher Blutung bei Placenta prævia zu Gesichte bekam, bei dem Herr Kollege E. Becker neben Mitosen in der Zirkulation Erythroblasten von vermehrter Größe (Megaloblasten?), Normoblasten und sehr zahlreiche basophile Granula gefunden hatte. Das Allgemeinbefinden der 42jährigen Frau war trotz dieses auf lebhaftes Zellneubildung deutenden Befundes statt besser, eher schlechter geworden. Deshalb lag der Gedanke an eine Komplikation nahe. Leider wurde die Klarstellung dieses Falles durch vorzeitigen Weggang aus der Anstalt vereitelt; darum möchte ich ihm, weil es sich eventuell um eine beginnende perniciöse Anämie handeln konnte, eine Sonderstellung einräumen.

Zur weiteren Vervollständigung dieser bei posthämorrhagischen Anämien erhobenen Blutbefunde muß ich noch einige Tierversuche anfügen, die ich auf Anregung meines Chefs machte, um die auftretenden Knochenmarkveränderungen zu studieren. Wenn auch nach dieser Seite hin die Experimente ergebnislos waren, so passen sie doch sehr gut hierher, weil es sich dabei hauptsächlich um systematische Blutentziehung, um künstlich gesetzte posthämorrhagische Anämien handelte. Ich benutzte für diese Zwecke ausgewachsene, starke Kaninchen, die unter günstigen hygienischen Bedingungen bei guter Fütterung gehalten wurden und bei denen vorher, abgesehen von einer bei dieser Tierspezies wohl normal vorkommenden Polychromatophilie, das Blut als gesund befunden war. Einigen Tieren konnte mit Vorsicht mehr als das doppelte der ursprünglichen Blutmenge in wechselnd großen Raten entnommen werden, ohne daß schwere Störungen im Befinden nachweisbar wurden. Die sechs so behandelten Tiere zeigten alle bald eine

deutliche Anämie mit ausgesprochener Zellregeneration im Blute. In Übereinstimmung mit den Veränderungen des Menschenblutes traten auch hier Leukocytose, sehr hochgradige Polychromatophilie und Erythroblasten im peripherischen Kreislauf auf, während basophil granulierten rote Blutscheiben nie zu Gesichte kamen.

Wenn Cohn bei gleichen Versuchen an Kaninchen basophile Körnelung auftreten sah, so liegt dies vielleicht daran, daß er die Bedingungen, die Löwenthal für die Haltung der Versuchstiere vorschreibt, nicht inne gehalten hat. Dieser weist mit Recht auf experimentell begründete, schädigende hygienische Momente hin, die das Auftreten von basophilen Granula im Meerschweinchenblut begünstigen. In der Arbeit Cohns findet sich hierüber kein Aufschluß; ich nehme deshalb wohl mit Recht an, daß er darauf kein Gewicht gelegt, resp. davon keine Kenntnis gehabt hat. Bei meinen Versuchen sind derartige Schädigungen sorgfältig vermieden worden, und wir sehen an ihnen, daß auch bei Tieren die posthämorrhagische Anämie wohl mit gesteigerter „überstürzter“ Zellproliferation, aber nicht mit Bildung von basophilen Körnern einhergeht.

In dritter Linie schienen mir zum Studium der reinen Blutregeneration embryonale resp. neugeborene Individuen deshalb vortrefflich zu passen, weil man bei diesen wiederum Aussicht hat, eine gesteigerte Zelleinfuhr in die Blutbahn zu beobachten. Tierembryonen, bei denen Lazarus, Ehrlich und vor allen Engel die Kernabkunft der basophilen Körner verfolgen konnten, hatte ich leider nicht genügend zur Verfügung, sodaß ich demgegenüber keine eigenen Beobachtungen anführen kann. Ich mußte mich in der Hauptsache mit neugeborenen Menschen begnügen. Bei 25 eben oder kurz vorher geborenen Kindern fand sich stets als Zeichen gesteigerter Zellproliferation eine deutliche Polychromatophilie und, nach langem Suchen, auch hin und wieder ein Erythroblast. Nie ist es mir gelungen, eine Zelle mit basophilen Granulationen zu entdecken. Im Laufe der ersten Lebensstage pflegten dann zuerst die Normoblasten, weiterhin auch größtenteils wenigstens die Polychromatophilie zu verschwinden, sodaß bald ein völlig normaler Blutbefund zu konstatieren war. Selbst mäßiger Ikterus blieb hierauf ohne Einfluß.

Einmal kam als Unikum ein nach geplatzter Tubargravidität in der freien Bauchhöhle weiter gewachsener und durch Operation lebend ent-

wickelter Foetus von 6—7 Monaten in meine Beobachtung. Auch hier fanden sich im Blute nur Polychromatophilie und Normoblasten, allerdings bedeutend reichlicher als bei den reifen Kindern, während basophile Granula ebenfalls fehlten.

Dem gegenüber steht ein Befund, den ich bei 1—2 Tage alten Kaninchen erheben konnte. Diese Tierchen waren von der Mutter verlassen worden und hatten deshalb keine Nahrung und kein genügend warmes Lager gehabt. Als ich sie fand, war ein Teil von ihnen bereits tot, der andere auch schon völlig kalt und moribund. Bei letzteren fand sich im Blute eine massenhafte Anhäufung von basophil punktierten roten Blutscheiben, wie ich sie ähnlich hochgradig nur bei schwerer, akuter Bleivergiftung gesehen habe. Die Erythroblasten zeigten aber absolut nicht eine dementsprechende Vermehrung, sondern fanden sich nur äußerst spärlich, und dann stets mit schön färbbarem, intakten Kern. Nirgends ein Zeichen von Karyorhexis oder gar ein Übergang zu feiner Auftrümmerung (Granula). Auch im Knochenmark fehlten derartige Bilder vollkommen, sodaß also diese ungewöhnlich hohe Zahl von basophil granulierten roten Blutkörperchen auch nicht etwa von hier aus in die Zirkulation eingeschwemmt sein kann. Das Auge findet also keinen Anhaltspunkt für die Kernabkunft der Granula. Vernunftgründe sprechen ebenfalls dagegen. Denn die Regeneration, die so reichliche Granula bilden sollte, müßte einen ganz undenkbaren Umfang angenommen haben, selbst wenn man annimmt, daß alle Kerne sich zu basophilen Granula auftrümmern und in dieser Form sich länger erhalten und sichtbar bleiben. Wahrscheinlich handelt es sich hier um pathologische Veränderungen des Zelleibes, die durch irgend welche Schädigungen zusammen mit Hunger und Kälte kurz ante mortem aufgetreten sind.

Damit sind die Untersuchungen über die beschleunigte Regeneration an zwei Reihen von Fällen, die den Typus der reinen unkomplizierten Zellneubildung deutlich zeigen, bei post-hämorrhagischer Anämie und bei Neugeborenen, abgeschlossen. Das dabei gewonnene Resultat ist, zumal da man den diagnostisch nicht sicherstehenden Fall von Placenta praevia bei der Beurteilung ausschließen muß, vollkommen klar und durch-

sichtig. Es lautet: Bei Anämie nach Blutverlusten (Blutung nach außen) und bei Neugeborenen treten, obwohl im Blute alle Zeichen einer gesteigerten Zellneubildung sichtbar sind, die basophilen Granula nicht auf. Infolgedessen kann auch überstürzte Regeneration, d. h. die daraus erwachsende unvollkommene Entkernung allein nicht die Bildung der basophilen Körner bedingen. Die Annahme, die basophilen Granula seien regenerativer Abkunft und Produkte einer unvollständigen Karyorhexis, ist also schon hiernach nicht mehr haltbar.

Erfolgt nun aber die Blutung im Gegensatz zu den vorstehend behandelten Fällen nicht nach außen, sondern in den Magen-Darmkanal, so kann sich unter bestimmten Bedingungen das Blutbild erheblich ändern. Voraussetzung dafür ist, daß eine genügende Menge Blut eine genügend lange Zeit im Verdauungstractus verbleibt und der Darmfäulnis ausgesetzt ist. Jedenfalls ließ sich des öfteren beobachten, daß bei schneller Darmentleerung derartige Veränderungen ausblieben. Ob dabei noch eine gewisse Schwäche des Organismus eine Rolle spielt, ist möglich, aber nicht sicher zu entscheiden.

In Betracht kommen alle Fälle von Blutung aus den Luft- und Verdauungswegen, bei denen das ergossene Blut eine längere Passage im Intestinaltractus durchgemacht hat. Ich habe 16 Kranke beobachtet, bei denen diese Bedingungen augenscheinlich alle erfüllt waren, und bei welchen die Blutprobe im Stuhl mindestens für einen Tag, meistens für längere Zeit, deutlich positiv war. Von diesen 16 Patienten hatten 13 reichlich basophil granulierte Erythrocyten im peripherischen Blute; ein Befund, der auch von E. Grawitz, Bloch und P. Schmidt bestätigt ist. Bei einem der drei übrigen Fälle fand sich als Ursache der Anämie ein durch Sektion bestätigtes Karzinoma ventriculi, deshalb ist dieser einer anderen Gruppe zuzurechnen. Der zweite endete unter profusem Blutbrechen bald letal, und hatte so spärlich basophile Körner — in 2—3 Präparaten zirka ein punktiertes Blutkörperchen —, daß er ebenfalls nicht mitgezählt werden kann. Der letzte ergab völlig negativen Körnchenbefund. Es

bleiben also von 15 Fällen mit Blutung in den Darmkanal 13 mit ausgesprochener Körnchenbildung übrig. Bei diesen fanden sich, analog der Schwere des Blutverlustes, nur bei einer beschränkten Anzahl vereinzelte Normoblasten in der Zirkulation. Übergangsbilder von Karyorhexis zur feinsten basophilen Körnung fehlten völlig. Wie hätten auch die wenigen, in der Mehrzahl der Fälle überhaupt fehlenden Erythroblasten bei ihrem Kernzerfall so massenhafte, basophil punktierte Zellen liefern sollen?

Dazu kommt noch eine hochinteressante Beobachtung an den Fällen, welche die nicht selten auftretende Hämatemesis sofort zum Arzt treibt, die also oftmals unmittelbar nach der Blutung in Krankenhausbehandlung kommen. Bei diesen konnte man stets, genau wie bei der einfachen posthämorrhagischen Anämie, zuerst das lebhafte Bestreben des Organismus, den erlittenen Zellverlust im Blute möglichst bald zu decken, konstatieren. Erst nach einiger Zeit traten dann gewöhnlich ziemlich plötzlich von einem Tag zum andern reichlich die basophilen Granula auf. Diese merkwürdige Beobachtung war bei allen hierhergehörigen Fällen stets zu erheben und läßt wohl nur eine Deutung zu.

Sofort nach der Blutung setzte eine dem Zellverluste entsprechende Regeneration ein, die trotz ihres überstürzten Charakters nie mit Körnchenbildung einherging. Im Gegenteil, diese trat erst nach zwei bis drei Tagen auf, wenn die Zellproliferation doch sicherlich schon mehr normale Bahnen ging. Infolgedessen kann die Regeneration unmöglich die Bildung basophiler Granula bedingen, da sonst beide gleichzeitig einsetzen müßten. Die basophilen Körner traten aber stets erst dann auf, wenn das ergossene Blut mehrere Tage der Magen- und Darmverdauung ausgesetzt gewesen ist. Daraus ergibt sich, daß bei der Zersetzung von Blut im Intestinaltractus Giftstoffe entstehen können, deren Resorption basophile Granulierung der Erythrocyten hervorruft.<sup>1)</sup> Ob die

<sup>1)</sup> Meines Erachtens muß auch noch die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß Erythrocyten aus dem Darmkanal resorbiert und durch den Ductus thoracicus dem Blute wieder zugeführt werden. Orth.



gesteigerte Regeneration dabei auch nötig ist, oder ob diese Giftwirkung allein ausreicht, kann aus diesen Beispielen noch nicht sicher ersehen werden, darüber wird die nächste Gruppe Auskunft geben.

Um dies zu eruieren, habe ich vor längerer Zeit an anämischen Personen, besonders bei Chlorosen, Fütterungsversuche mit künstlichen Blutpräparaten (Hämoglobin-Eiweißzeltchen, Pill. Sanguinales Krewel, Hämin) angestellt, und ebenfalls größtenteils Körnchenbildung erzielt. (Näheres in der Publikation von E. Grawitz „Über plasmotrope und plasmolytische Blutgifte“.) Auch hier kamen und verschwanden die Granula in der Regel mit den per os eingeführten Sanguispräparaten. Als Grund hierfür eine durch die Fütterung bedingte Steigerung der Regeneration anzuführen (P. Schmidt), erscheint mir doch etwas zu kühn, zumal da der sonstige Blutbefund und der Allgemeinzustand absolut keine darauf deutenden Unterschiede von den Kontrollpersonen bot.

Des weiteren führt jener Autor die Unzweckmäßigkeit dieser Einrichtung dagegen ins Treffen und als Gegenbeweis an, daß die Raubtiere, z. B. Marder und Frettchen, sich bei alleiniger Ernährung mit Blut doch dauernd sehr wohl befinden. Die Nichtigkeit dieses Einwurfes liegt auf der Hand. Ein Blick auf den Unterschied im anatomischen Bau der Verdauungsorgane der Herbivoren und Carnivoren beispielsweise hätte P. Schmidt sagen müssen, daß hier wirklich einiger Unterschied besteht, der völlig erklärt, daß die Nahrung der einen für die anderen schädlich sein muß. Es bleibt also für meine Untersuchungsergebnisse nur eine Deutung übrig. Basophile Granula der roten Blutscheiben entstehen auch, ohne daß eine überstürzte Neubildung vorliegt, allein durch die Wirkung von Giften, welche im Organismus bei der Verdauung von Blut unter gewissen Bedingungen gebildet werden.

Schließlich versuchte ich noch an Kaninchen experimentell einen gleichen Zustand hervorzurufen, indem ich ihnen mit der Schlundsonde Blut einflößte. Diese Versuche mißglückten leider alle insgesamt. Die Tiere aspirierten trotz aller angewendeten Vorsicht stets davon und gingen, ehe Veränderungen

im Blute aufgetreten sein konnten, zugrunde. Damit ging auch zugleich die Möglichkeit verloren, zu beobachten, wie die Blutveränderung sich auf die Dauer gestaltet, ob eine Anämie dadurch hervorgerufen wird oder nicht.

Wenn wir nun die bisher gewonnenen Resultate noch einmal kritisch kurz überblicken, so findet sich, daß die Regenerationstheorie Schritt für Schritt an Boden verloren hat.

Die posthämorrhagische Anämie als Vertreterin der reinen überstürzten Zellneubildung verläuft ohne Granulabildung. Bei der Blutung in den Darmkanal treten zwar Körnchen auf, jedoch unabhängig von der Zellproliferation als Folgen von Giftwirkung. Da nun alle Gifte einen schädigenden Einfluß auszuüben pflegen, so liegt es hier auch nahe, das gleiche anzunehmen. Als Ausdruck von Giftwirkung müssen dann die basophilen Granula auch durch eine Schädigung der Blutkörperchen entstanden, mithin degenerativer Abkunft sein. Zwei Möglichkeiten bleiben jetzt wiederum übrig: das Gift kann entweder den Entkernungsmodus schädigend beeinflussen, sodaß Zersplitterung in feine Trümmer, alias basophile Granula, eintritt, oder die basophilen Körner entstehen durch einen Degenerationsprozeß des Zellprotoplasmas selbst. Legt man die erste Annahme zugrunde, dann müßte jede basophil granuliert Zelle aus einem vor kurzem gebildeten Erythroblasten hervorgegangen sein. Bei der vielfach enormen Anhäufung von gekörnten roten Blutkörperchen hätte dann aber eine Zellneubildung eingesetzt, die im Gegensatz zu dem in gewissen Grenzen bleibenden Verluste für den Organismus durch Überproduktion geradezu gefährlich werden müßte. Vermieden könnte dies nur werden durch eine das Gleichgewicht herstellende, vermehrte Zerstörung der Erythrocyten. Dieser Einwurf wird, ohne auf die Unzweckmäßigkeit des ganzen Vorganges näher einzugehen, allein durch das Fehlen aller Zeichen einer so hochgradigen Zerstörung im Körper widerlegt. Wie bald würden schließlich die Hilfsquellen des Körpers durch diesen unsinnigen Wettstreit zwischen Regeneration und Degeneration (Zelluntergang) erschöpft sein und der Tod eintreten. Statt dessen erholen sich die Kranken sehr bald wieder, wenn es gelungen ist, die Quelle der Blutung zu verstopfen.

Einwandsfrei widerlegt wird diese Annahme vor allem dadurch, daß z. B. bei den Fütterungsversuchen mit Sanguispräparaten ebenfalls reichlich basophile Granula auftreten, obwohl von entsprechender überstürzter Zellneubildung keine Rede sein kann. Die Annahme, die basophilen Granula seien regenerativer Abkunft, ist damit unhaltbar geworden; folglich besteht die andere Erklärung zu recht. Es handelt sich nur noch darum, die degenerative, durch Giftwirkung bedingte Ursache dieser Zellveränderung durch weitere Beispiele zu stützen.

Am besten eignet sich hierzu eine Gruppe von Krankheiten, welche unbestritten durch die Wirkung von bekannten, von außen her eingeführten Giften, die teils zu den Metallen gehören, teils Abkömmlinge der Benzolreihe sind, hervorgerufen werden. Praktische Bedeutung hat von diesen nur das Blei, alle anderen Pyrocin, Phenylhydrazin, Toluyldiamin und Cer sind nur beim Tierversuch verwendet worden. Diese letzte Gruppe entzieht sich, da die Zeit zur Nachprüfung fehlte, meiner Beurteilung, — zum Studium verweise ich auf die Arbeiten von Bloch, Schmidt, Schwalbe und Löwenthal — und ich muß mich daher auf die Befunde bei einer dafür allerdings recht stattlichen Anzahl von circa 40 Bleikranken beschränken. Die akute Bleivergiftung, deren klinische Symptome hier unberücksichtigt bleiben müssen, zeigt im Blute stets starke basophile, körnige Entartung der Erythrocyten. Dieser zuerst von E. Grawitz und Hamel erhobene Befund hat seitdem von allen Autoren einstimmige Bestätigung erfahren, sodaß man ihn zu den konstanten, zum Krankheitsbilde gehörigen, rechnen darf. Ich will von der näheren Ausführung meiner eignen Untersuchungsergebnisse, die sich in nichts von den allseitig konstatierten unterscheiden, absehen, und nur einige wichtige Punkte herausgreifen. Gerade die Bleivergiftung stellt nach E. Grawitz das klassische Bild einer körnigen Degeneration der roten Blutscheiben dar und bietet deshalb, wie wir sehen werden, mehrere neue Anhaltspunkte für die Genese der Granula.

Zweifellos verläuft die Mehrzahl der Bleiintoxikationen mit einer je nach der Dauer der Giftwirkung mehr oder weniger deutlichen Anämie, die darum als sichere Folgen solcher Ver-

giftungen mit Recht allgemein anerkannt ist. Diese Fälle werden also Regeneration und Degeneration nebeneinander zeigen, da der Körper bestrebt sein muß, das durch Giftläsion bedingte Zelldefizit sofort wieder durch gesteigerte Neubildung zu decken. Von den dabei gefundenen Granulis läßt sich also nicht ohne weiteres sagen, ob sie der Regeneration oder der Giftwirkung ihren Ursprung verdanken. Hin und wieder kommt uns aber ein Kranker mit akutem Saturnismus zu Gesichte, der erst wenige Tage in dem Betriebe tätig und deshalb auch nur ganz kurze Zeit der Giftwirkung ausgesetzt war. Von Anämie ist in solchen Fällen selbstverständlich noch keine Spur vorhanden, infolgedessen kann auch keine entsprechende Blutregeneration stattfinden.

Hier müssen also die basophilen Körner allein durch das giftige Blei hervorgerufen sein.

Das gleiche läßt sich bei chronisch Vergifteten verfolgen, wenn diese plötzlich einer intensiveren Wirkung der Noxe ausgesetzt wurden. Ich habe Arbeiter gesehen, die Jahre hindurch in den Farbenfabriken Charlottenburgs tätig gewesen waren und sich nach den ersten Vergiftungsanfällen stets völlig wohl gefühlt hatten; sie hatten gewissermaßen eine Art von Immunität gegen ein bestimmtes Giftquantum erlangt. Wurden diese Leute aber in einem anderen Teil des Betriebes, wo die Giftwirkung intensiver ist, z. B. in der Farbenmühle beschäftigt, so traten sofort bei ihnen die stürmischen Erscheinungen der acuten Vergiftung auf mit massenhafter Körnchenanhäufung im Blut. Also auch jetzt wieder Granulabildung als unmittelbare Folge der Giftwirkung.

Weitere wichtige Aufklärungen gibt bei allen diesen Fällen der gute therapeutische Erfolg, auf den Hamel zuerst aufmerksam gemacht hat. Es läßt sich nämlich stets beobachten, daß Bleikranke, sobald sie in Anstaltsbehandlung kommen, d. h. der Giftwirkung völlig entzogen werden, sehr schnell ihre Körnchen aus dem Blute verlieren, ohne daß die Anämie in gleich rascher Weise beeinflußt wird. Oft sind schon nach möglichst gründlicher Entfernung der Giftstoffe durch zweckmäßige Therapie die basophilen Granula, welche vorher in jedem 10.—6. roten Blutkörperchen gefunden wurden, nach

wenigen Tagen nur noch ganz vereinzelt oder auch garnicht mehr vorhanden. Dabei hört von diesem Augenblicke an nicht etwa die gesteigerte sive sichtbare Regeneration auf, wie es geschehen müßte, wenn die Granula Kernabkömmlinge wären, sondern sie geht ihren Lauf unbeeinflusst weiter, um erst nach mehreren Wochen allmählich aufzuhören, wenn im Blute die *Restitutio ad integrum* erreicht ist. Die basophilen Körner kommen und gehen also unabhängig von der nebenbei bestehenden Regeneration mit der Giftwirkung, sie sind demnach entstanden bei einer Läsion der roten Blutkörperchen, das heißt degenerativer Abkunft. Sie sind folglich die primären Folgen einer genau bekannten Intoxikation, denen sich erst sekundär durch vermehrten Zerfall der so degenerierten Zellen die Anämie anschließt. Des weiteren kann man die körnige Degeneration gewissermaßen experimentell hervorrufen (Hamel) wenn man Bleipräparate, etwa *Plumbum aceticum*, in Arzneiform gibt. Damit ist die degenerative Abkunft der basophilen Granula auch bei dieser zweiten Krankheitsgruppe erwiesen.

Die noch übrigbleibenden Krankheitsfälle, bei denen basophile körnige Entartung der roten Blutzellen angetroffen wird, scheinen auf den ersten Blick sehr verschiedener Natur zu sein und sich kaum ohne Zwang in eine Gruppe bringen zu lassen. Trotzdem findet sich doch wieder eine gemeinsame causa der Blutveränderungen in Gestalt versteckter liegender Giftwirkung, die erst in jüngster Zeit der Kenntnis mehr und mehr zugänglich geworden ist; ich meine die uns chemisch noch völlig unbekannten, unter bestimmten Bedingungen, z. B. bei der Eiweißfäulnis im Darm, gebildeten Toxine. Vielleicht spielt auch Bakterienwirkung dabei ihre Rolle.

Die Wirkung dieser Gifte spricht sich in ihrer schwersten Form in einer ganz ähnlichen Anämie und Kachexie aus, wie wir sie bei manchen malignen Tumoren zu sehen gewohnt sind. Die hierher zu rechnenden Krankheiten sind in der Hauptsache die perniciöse Anämie und die sogenannten sekundären Anämien bei Lues, Karzinom, Cirrhosis hepatis, Helminthiasis, Phthisis und in etwas anderer Form bei Gelenkrheumatismus und den septischen Erkrankungen. Fälschlicherweise wird auch

von verschiedenen Seiten die Chlorose hierher gerechnet, trotzdem besonders die Erfahrungen der letzten Jahre gezeigt haben, daß dies eine Krankheit *sui generis* ist, die damit nichts zu tun hat.

Bei allen ist der Befund der basophilen Granula nicht konstant, sodaß man aus diesem Grunde schon die Frage, ob diese überhaupt zum Krankheitsbilde gehören, offen lassen muß. Lebercirrhose und Sepsis scheiden von vornherein aus, da bei ihnen positiver Körnchenbefund nur ganz vereinzelt erhoben ist, der noch dazu durch neuere eingehende Publikationen keine Bestätigung erfahren hat (Bloch, E, Grawitz).

Nach meinen eigenen Untersuchungen bei schweren septischen Prozessen und bei 8 Fällen von Lebercirrhose kann ich ebenfalls nur sagen, daß eine basophile Degeneration dabei nicht auftritt. Darum liegt es nahe, in den Fällen, wo sie dennoch gefunden sind, die Ursache dieser Veränderung in einer unbekannt gebliebenen Komplikation, wie wir sie bald kennen lernen werden, zu suchen. Dasselbe gilt von den Fällen von Lues, Gelenkrheumatismus und Phthisis. Im sekundären und tertiären Stadium der Syphilis habe ich niemals diese körnige Entartung gesehen. Gelenkrheumatismus und Phthisis — letztere zwecks Nachprüfung der jüngst von Reiter veröffentlichten Befunde, welcher bei einem großen Prozentsatz, besonders von ulcerösen Lungentuberkulosen Körnchen gefunden haben will — sind in unserer Anstalt von Dr. Harlow aus Amerika und Dr. Korowicki aus Rußland an vielen Fällen genau untersucht worden, und zwar stets mit negativem Körnchenbefund. Ich habe die Präparate fast alle mit durchgemustert und mache von der gütigen Erlaubnis der Herren, die Befunde mit zu bewerten, hiermit gern Gebrauch. Bei einigen Phthisen fanden sich, ganz gleichgültig, welches Stadium der Erkrankung vorlag, in jedem Präparate ein oder zwei gekörnte rote Blutkörperchen.

Kann man nun in solchem Falle schon von einer basophilen Körnung reden oder nicht? Diese Entscheidung hat weitgehende Bedeutung. Wird die Frage bejaht, so ist man berechtigt, von dem Auftreten auch noch so weniger gekörnter Erythrocyten sofort auf eine basophile Degeneration zu schließen.

Viele widerstreitende Angaben in der Literatur, vornehmlich in den Fällen, wo spärlicher Körnchenbefund vorlag, sind sicherlich darin begründet, daß man noch keine Grenze hatte, von welcher ab die basophile Degeneration zu rechnen ist, oder umgekehrt. Darum erscheint es mir wünschenswert, diesen Mangel endlich zu beseitigen, dann wird auch mancher nicht zu erklärende Fall von basophiler Granulabildung aus der Literatur verschwinden. Ich möchte deshalb den von E. Grawitz angegebenen Maßstab für die Beurteilung empfehlen und erst dann von basophiler Körnung der Erythrocyten sprechen, wenn Zellen mit dieser Veränderung in größerer Menge sichtbar sind, also eine wirkliche Schädigung des Blutes vorliegt. Damit ist nicht gesagt, daß die vereinzelt auftretenden gekörnten Erythrocyten einen anderen als degenerativen Ursprung haben. Sie beruhen vielleicht auf Giftwirkung von geringem Umfange, wie sie auch bei ganz Gesunden denkbar ist, wenn zeitweise toxische Produkte im Verdauungskanal zur Resorption kommen. Auf solche Weise wird das vereinzelte Vorkommen der Körner (Strauß) aufs einfachste erklärt.

Die Fälle von Anämie bei Wurmkrankheiten (*Bothriocephalus latus*), welche oft basophile Körnung im Blute haben, entziehen sich aus Mangel an Material meiner Beurteilung.

Über die Karzinomkranken sind meine Untersuchungen noch nicht abgeschlossen, doch möchte ich hier schon immer den Unterschied der Blutbilder, der bei dem verschiedenen Sitz des Tumors vor allen von E. Grawitz betont wird, an meinen eigenen Befunden bestätigen. Genannter Autor fand bei zwölf sicheren Karzinomfällen zehnmal basophile Granula. In diesen zehn Fällen saß der Tumor stets am Magendarmkanal, die zwei übrigen Uteruskarzinome boten die Veränderung nicht. Ich bin im wesentlichen zu gleichen Resultaten gelangt, doch kann man daraus nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, daß nur bei Krebs des Verdauungstraktes basophile körnige Degeneration auftritt. Noch in den letzten Tagen habe ich eine Frau mit hochgradig verjauchtem Uteruskarzinom (durch Sektion bestätigt) behandelt, die neben reichlichen kernhaltigen roten Blutkörperchen auch deutliche basophile Körnung aufwies.

Ich möchte daraus die Erklärung etwas weiter fassen und

annehmen, daß bei Karzinom mit Gewebszerfall basophile Granula auftreten, sobald Gelegenheit zur ausreichenden Resorption der dabei oft entstehenden toxischen Substanzen vorhanden ist. Da nun im allgemeinen die Geschwülste des Magen- und Darmkanals nicht nur dem größten Zerfalle, sondern auch infolge ihres Sitzes an Darmwand und Peritoneum den günstigsten Resorptionsbedingungen ausgesetzt sind, so ist ganz erklärlich, daß bei Tumoren dieser Gegend vornehmlich die blutschädigenden Toxine in den Organismus gelangen und ihre deletäre Wirkung ausüben können. Daraus ist auch ersichtlich, daß die verschiedenartigen Blutbefunde bei Karzinom ihren guten Grund haben, und es kann uns nicht mehr wundern, daß in klinisch ganz gleichen Fällen, je nachdem obige Faktoren mitwirken, das einmal Granula auftreten, das nächstmal fehlen. Die Blutveränderung ist eben nicht dem Karzinom, sondern den unter gewissen Bedingungen entstehenden Giften zuzuschreiben und deshalb nur sekundärer Befund.

Ähnliche Gründe bedingen auch das auffällige Mißverhältnis, daß oft zwischen dem anatomischen und klinischen Befunde besteht. Öfter ergibt die Obduktion nur sehr kleine umschriebene Tumoren, während am Krankenbett die denkbar schwerste Prostration beobachtet wurde, sodaß man das schwere Krankheitsbild unmöglich mit dem verhältnismäßig benignen Wachstum der Geschwulst vereinbaren kann. Ja, wir können noch weiter gehen. Mir sind 5 Fälle vorgekommen, wo überhaupt jede Tumorenbildung fehlte, die anatomisch höchstens eine durch Gastrektasie bedingte Schwäche des Verdauungskanals aufwiesen, bei denen dennoch eine Kachexie bestand, wie wir sie nur bei malignen Neubildungen oder perniziöser Anämie anzutreffen gewohnt sind. E. Grawitz hat vor einigen Monaten in der Berliner medizinischen Gesellschaft das genauere Symptombild dieser merkwürdigen Erkrankung in seinem Vortrage „Über tödtlich verlaufende Kachexien ohne anatomisch nachweisbare Ursache“ treffend umrandet und sieht sie als Folge einer intestinalen Intoxikation an. Selbst wenn bei solchen Fällen hin und wieder ein abgegrenzter Tumor gefunden wird, so ändert das die Erklärung nicht. So-



weit man bis jetzt übersehen kann, scheint das Leiden ohne zweckmäßige Hülfe stets zum Tode zu führen. In gleichem Sinne ist auch das Blut alteriert, das heißt, je nach Dauer und Intensität der Toxinwirkung ist auch das Blut mehr oder weniger morphologisch verändert. In den wenigen vorgeschrittenen Fällen finden sich neben allgemeiner Hb-Verarmung Normoblasten, Poikilocyten, polychromatophile und körnig degenerative Zellen. Im weiteren Verlaufe pflegen dann auch häufig Megaloblasten aufzutreten, sodaß jetzt das Blutbild nicht mehr von dem der perniziösen Anämie zu unterscheiden ist.

Wir sehen also mit anderen Worten, wie sich auf dem Boden von intestinaler Autointoxikation ein der perniziösen Anämie mindestens sehr ähnliches, wenn nicht sogar gleiches Krankheitsbild entwickelt. Im klinischen Bilde tritt diese Ähnlichkeit noch weiter hervor; gemeinsam sind beiden außer dem Blutbefunde die Facies, Neigung zu Hautblutungen, Hämorrhagien der Netzhaut, Milzschwellung (als Ausdruck der Giftwirkung?) und Störungen von Seiten der Verdauungsorgane (Fehlen von Salzsäure, Milchsäuregärung, völlige Appetitlosigkeit, Erbrechen usw.). Damit ist selbstverständlich noch lange nicht erwiesen, daß alle perniziösen Anämien nur auf diese Weise entstehen müßten.

Ich kann mir sehr gut denken, daß die Veränderung des Blutes in anderen Fällen auch anderen Ursprungs sein kann und z. B. auf einer primären Erkrankung der blutbildenden Organe beruhen könnte. Die stets vorhandene auffällige Schwäche des Magens und Darmkanals wäre dann die Folge einer dauernden Unterernährung durch ungenügend entwickeltes Blut. Immerhin ist für die dunkle Ätiologie dieser Krankheit wichtig, daß man in einzelnen Fällen Schritt für Schritt beobachten kann, wie Infektion durch Zersetzungsprodukte des Magen- und Darmkanals das gleiche Symptombild hervorrufen kann.

Es erscheint darum auch der Kürze halber zweckmäßig, den Blutbefund beider, soweit er hier in Betracht kommt, zusammen zu betrachten. Bei meinen 5 Fällen von perniziöser Anämie fehlten die basophilen Körner nie; doch ergibt die Durchsicht der einschlägigen Literatur, daß sie in

einzelnen Fällen (Bloch, Litten) sicher nicht vorhanden gewesen sind. Wiederum ein Beweis, daß diese Gebilde der Krankheit an und für sich nicht zukommen. Was bedingt jetzt aber die basophile Körnung der Erythrocyten? Ohne Frage finden sich sowohl bei intestinaler Autointoxikation, als auch bei perniziöser Anämie alle Zeichen einer überstürzten Zellregeneration, die sich bei letzterer stets, bei ersterer öfter sogar bis zum höchsten „malignen“ Grade, bis zur Einfuhr von Megaloblasten in die Zirkulation steigern kann, (Ehrlichs Umschlag in den embryonalen Typus der Zellneubildung). Oft finden sich alle Phasen der Entkernung.

Hier nahm die Regenerationstheorie die Hauptstütze ihrer Ansicht her. Intakte Kerne, Kerntrümmer, basophile Körner, alles in einem mikroskopischen Gesichtsfelde, mit gleichen Farben gleich gefärbt, was branchte man noch weiter? Ich frage nur, wo und wie denn die einmal in die Zirkulation gelangten Erythroblasten anders ihren Kern hätten verlieren sollen? Meines Erachtens muß der Entkernungsprozeß entweder durch Rhexis oder Lysis ganz selbstverständlich im peripherischen Blute stattfinden, sobald die kernhaltigen Roten dorthin gelangt. Der vorgeschriebene physiologische Entwicklungsgang der Zelle spielt sich, wie es unter solchen Umständen garnicht anders sein kann, eben vor unseren Augen ab. Was sollte nun aber den Kern, der bei seinem Untergange an normaler Stelle, im Knochenmark anerkanntermaßen niemals basophile Granula bildet, veranlassen, nur weil er an anderer Stelle die gleiche Veränderung erleidet, plötzlich zu basophilen Körnern zu werden? Der Prozeß ist und bleibt doch völlig derselbe. Warum tritt dann ferner diese Störung in der Entkernung nicht stets auf, wenn kernhaltige rote Blutkörperchen in der Zirkulation vorhanden sind; weshalb fehlen sie beispielsweise immer bei der überstürzten Zellregeneration bei posthämorrhagischer Anämie? Das sind alles Fragen, die ohne Zwang garnicht beantwortet werden können.

Es bleibt also weiter nichts übrig, als den Grund für die basophile Körnung der Erythrocyten hier wiederum in einer Komplikation zu suchen. Gelingt es nun, diese Komplikation therapeutisch zu beheben, und damit zu-

gleich die basophilen Granula zum Schwinden zu bringen, so ist dieser Erfolg der Therapie der sicherste Beweis für die Richtigkeit unserer Annahme.

Wie vorher gezeigt wurde, besteht sowohl bei der intestinalen Autointoxikation, als auch bei der perniziösen Anämie eine primäre, respektive sekundäre Störung in der Funktion des Intestinaltrakts. Um den hieraus erwachsenden unaufhaltsamen Kräftezerfall am energischsten zu begegnen, richtete sich deshalb anfangs das Hauptbestreben der Behandlung auf die denkbar günstigste Ernährungsart. Der Erfolg war völlig negativ, und die Schädigung der Organe zu tief eingewurzelt, als daß sie auf diese einfache Weise zu beherrschen war, oder ihre Ursache lag eben wo anders.

Ausgehend von der Überlegung, daß bei solcher Schwäche des Magen- und Darmkanals allzu leicht giftig wirkende Zersetzungsprodukte entstehen können, denen man so nicht beikam, ist deshalb nach langen Versuchen jetzt eine Behandlungsweise hier in Gebrauch, die neben zweckmäßiger Ernährung vor allem darauf gerichtet ist, jene Giftstoffe dauernd gründlich zu entfernen. und ihre Neubildung möglichst zu verhüten. Solche Kranken bekommen also jetzt täglich ausgiebige Magen- und Darmspülungen, Salzsäure in kleinen Dosen, als inneres Antisepticum Zitronensäure und, um Steigerung der Eiweißfäulnis und Überfüllung der Verdauungsorgane zu vermeiden, zweistündlich, vornehmlich vegetabilische Nahrung, die, wenn nötig, noch durch Nährklysmen erhöht werden kann. Von einer spezifisch arzneilichen Behandlung, z. B. Arsen, wird dabei zunächst völlig abgesehen.

Unter solcher Therapie schwinden nicht nur die schweren Verdauungsstörungen (Appetitlosigkeit, Aufstoßen, Übelkeit und Erbrechen) in kurzer Zeit, sondern der Blutbefund nimmt auch in gleichem Schritte an dieser Besserung teil. Hamel macht zuerst auf diese günstige therapeutische Wirkung bei einer Kranken mit perniziöser Anämie aufmerksam. Ich selbst habe sie in allen hierhergehörigen Fällen beobachten können. Zuerst verschwanden immer die Magaloblasten, dann allmählich auch die basophilen Granula, während die Normo-

blasten und polychromatophilen Zellen noch in ihrer Zahl unbeeinflusst blieben. Schließlich wurden auch diese immer seltener, die Blutkörperchen näherten sich in Form und Hb-Gehalt mehr und mehr der Norm; das spezifische Gewicht des Blutes stieg ebenfalls, in einem Falle beispielsweise von 1028 auf 1059 (Dauer der Behandlung 35 Tage).

Noch deutlicher trat der Zusammenhang zwischen Giftwirkung und Blutläsion zutage, wenn aus äußeren Gründen, etwa weil die unklaren Patienten sich eines Tages mit aller Gewalt gegen die Magenspülungen sträubten, die mechanische Entfernung der Toxine nicht möglich war. Auf die dadurch bedingte vermehrte Giftresorption reagierte der Organismus stets nicht nur mit völliger Appetitlosigkeit, Erbrechen und fortschreitender Schwäche, sondern es traten auch im Blute wieder reichlich basophile Granula und weiterhin Megaloblasten auf, und zwar herrschte für letztere die schubweise Einfuhr vor. Ich habe Gelegenheit gehabt, diesen Wechsel bei einer etwas eigensinnigen Frau mit perniziöser Anämie mehrfach zu beobachten. Gelang es, die Patientin zur Fortsetzung der alten Therapie zu bewegen, so blieb die vorerwähnte Besserung nie aus.

Auf diese Weise werden nach unseren Erfahrungen die Kranken mit perniziösem Blutbefunde infolge intestinaler Intoxikation, soweit sie nicht schon zu spät in Behandlung kommen, fast ohne Ausnahme gesund. Die Fälle mit dunkler Genese, wo die Ursache des Leidens vielleicht in einer primären Erkrankung des Knochenmarkes begründet ist, werden ebenfalls dadurch günstig beeinflusst, daß der schädigende, bisher sicher noch weit unterschätzte Einfluß der Toxine aus dem Wege geräumt wird, und so der jetzt unter besseren Ernährungsbedingungen stehende Körper eo ipso den Fehler leichter überwinden kann. Daß dies der Fall ist, beweisen 3 von uns geheilte Fälle von perniziöser Anämie, die zugleich aufmuntern müssen, im Kampfe mit dieser gefährlichen, oft mit Unrecht als sicher letal anwesenen Krankheit, nicht von vorne herein die Waffen zu strecken.

Doch zurück zu den basophilen Granula. Wenn sie, wie wir annehmen, durch Giftwirkung entstanden sind, so sind nur

zwei Bedingungen zu erfüllen, um einwandsfrei ihre degenerative Abkunft zu beweisen. Nämlich entweder müssen die basophilen Körner als erstes Zeichen der Giftläsion die kommende Anämie anzeigen, oder sie müssen nach Entfernung der Toxinwirkung durch ihr Verschwinden den Beginn der Heilung einleiten. Das letztere trifft, wie wir gesehen haben, zu. Weit schwieriger ist es, das erstere zu beweisen, weil die Kranken nie anfangs, sondern immer erst dann, wenn die aufgetretene Anämie Berufsstörungen macht, in unsere Beobachtungen kommen. Zu dieser Zeit ist aber stets schon neben der vermehrten Zellzerstörung ein lebhaftes Regenerationsbestreben (starke polychromatophile, kernhaltige, rote Blutkörperchen) in der Zirkulation bemerkbar. Ebenso wenig kann man natürlich, wenn durch Zufall ein solcher Fall von beginnender Autointoxikation entdeckt wird, dafür garantieren, daß nun auch die Giftwirkung stets progressiven Charakter haben und unbedingt zu schwerer Blutschädigung führen muß. Dies ist aber garnicht nötig; sobald nachgewiesen ist, daß die Resorption von im Intestinaltraktus gebildeten giftigen Zersetzungsprodukten basophile Granula hervorruft, ist jene Forderung ganz erfüllt. Bei der völligen Unkenntnis der chemischen Zusammensetzung dieser Toxine, sind wir nach dem jetzigen Stande unseres Wissens berechtigt, auf eine gesteigerte Eiweißzersetzung im Verdauungsapparat zu schließen, sobald bei sonst intakten Organen Indican in großen Mengen im Urin auftritt; folglich werden auch bei hohem Indicangehalt die Zerfallprodukte vornehmlich in den Kreislauf übergehen und ihre toxische Wirkung entfalten können. Hier haben wir also eine leichte Form und zugleich den Beginn der intestinalen Autointoxikation vor uns. Zwei bisher daraufhin untersuchte Fälle hatten reichlich basophile Granula im Blute. Der eine ist seiner Zeit von E. Grawitz publiziert worden, der andere entstammt meiner eigenen Beobachtung und muß schon deshalb beweisend für den Zusammenhang von Giftwirkung und Granulabildung sein, weil die körnige Degeneration sofort verschwand, als die Verdauungsstörung, die Quelle der Toxine therapeutisch beseitigt war.

So finden wir also die basophilen Körner in einer Reihe

von Krankheiten sicher durch Gifte bekannter Art (Blei) hervorgerufen; in anderen lassen sie sich, vornehmlich weil die Kenntnis der toxischen Substanz fehlt, nur mit allerdings höchster Wahrscheinlichkeit ebenfalls auf Toxinwirkung zurückführen. Eine spezifische Bedeutung für die Art der Anämie kommt also den Granula nicht zu. Wohl aber besitzen sie als Zeichen irgendwelcher Giftwirkung im Organismus eine keineswegs geringe, symptomatische Bedeutung. Aber diese allein auf klinische Beobachtung gestützte Ableitung der Genese der basophilen Körnung wird nicht eher allgemein anerkannt werden, wie der immer wieder auftauchende Versuch, sie als Regenerationsprodukte zu erklären, zeigt, bevor der Unterschied zwischen Kerntrümmern und basophilen Granulis demonstrierbar gemacht ist. Zu diesem Zwecke müssen wir

1. die Form und Anordnung beider betrachten;
2. den Vorgang der Entkernung beobachten;
3. färberische Unterschiede zu erbringen suchen (Pappenheim).

ad 1. Die basophilen Granula begegnen dem Auge des Untersuchers entweder als feinste, die ganze Zelle dicht anfüllende, mit Methylenblau tiefblau färbbare Stäubchen oder als kleinste Pünktchen und Splitterchen, die hin und wieder zu einem gröberen Korn zusammengefloßen sind, oder zuletzt als derbe deutlich zählbare unregelmäßig geformte Kugeln. Zeitweise hat man den Eindruck, als würde bei der Vergrößerung der Granula die Zelle Hb-ärmer. Bei allen Zellen mit normalen Hb-Gehalt sind die basophilen Körner ungefähr gleichmäßig im Protoplasma verteilt, wird aber der Erythrocyt so arm an Hb, daß sich die der Delle entsprechende Gegend nicht mehr oder nur sehr schwach färbt, so sind die Granula in dem hämaglobinreichen Rande sichtbar. Pappenheim sieht hierin deshalb einen gegen die Kernabkunft sprechenden Grund, weil die Körnchen nicht die Stelle des ursprünglichen Kernes einnehmen. Ich kann ihm dabei nicht folgen, denn erstens weiß man nie bestimmt, an welcher Stelle der Kern zu Grunde gegangen ist, und zweitens erscheint mir der Unterschied auch zu gering, um daraus Schlüsse ziehen zu können.

Meines Erachtens kann man daraus mit Sicherheit nur folgern, daß die basophilen Granula gewisse Beziehungen zum Hb haben müssen.

Ofter sieht man Erythrocyten, deren Protoplasma fast gar nicht mehr gefärbt ist, die aber die denkbar deutlichsten Granula führen. Es macht ganz den Eindruck als leite die körnige Degeneration die Zerstörung des Hb und weiterhin den Untergang der Zelle ein. Legt man in solchen Fällen die Kernabkluft der Granula zugrunde, so müßten die Kerntrümmer die ganze Lebenszeit der Zelle überdauern haben. Dies widerspricht aber dem karyorhektischen Prozesse, der die schnellste Elimination der Kerne bestrebt, ist also unmöglich.

ad 2. Vielleicht gelingt es beim Studium der Entkernung weitere Einblicke zu gewinnen. O. Israel, Pappenheim und Bloch haben sich längere Zeit hindurch mit dem Studium der Entkernungs-Vorgänge im Blut und Knochenmark beschäftigt, und besonders die beiden letztgenannten sind auf Grund ihrer umfangreichen histologischen Untersuchungen zu dem Schlusse gekommen, daß basophile Granula dabei nicht entstehen. Bloch gibt zu, daß ihm, wie auch Bettmann erwähnt (zitiert bei Bloch) Zellbilder mit Kernzertrümmerung begegnet sind, die mit der basophilen Körnchenbildung viel Ähnlichkeit hatten, allerdings mit der Einschränkung, daß trotzdem der karyorhektische Prozeß stets schon daran zu erkennen war, daß, im Gegensatz zu der oft kaum zählbaren Menge der Granula, höchstens 7—9 Kerntrümmer zu finden waren.

Bei meinen nur am menschlichen Blute und Knochenmarke vorgenommenen Untersuchungen bin ich trotz gleicher Färbung niemals in Verlegenheit gekommen, Kerntrümmer und Granula zu verwechseln. Der sichtbare Unterschied in Zahl und Gestalt gab stets die unbedingte Zugehörigkeit zu diesen respektive jenen Gebilden.

Ein weiterer, zuerst von E. Grawitz erhobener Einwurf gegen die Kernabkluft der Granula ist in ihrem sehr seltenen Vorkommen im Knochenmark begründet. Hier, an dem Entstehungsorte der Erythrocyten, müßte die hochgradigste basophile Körnung, die überhaupt angetroffen werden kann,

sichtbar sein, wenn sie bei der Regeneration entstände. In Wirklichkeit findet sie sich aber im Knochenmark so gut wie nie. Die beiden Fälle, wo Bloch und Litten basophil granuliert rote Blutkörperchen — wenn ich nicht irre, jeder nur eins — im Marke angetroffen haben, sind aufs Natürlichste dadurch erklärt, daß das körnig degenerierte Blut als ernährendes Medium auch das Knochenmark durchströmt und so vereinzelte körnig entartete Zellen dem Beschauer vor Augen bringen wird.

Wie ganz anders müßte aber das Bild der basophilen Degeneration im Marke ausfallen, wenn sie nur entfernt der des zirkulierenden Blutes entsprechen sollte? Um dies Fehlen zu entschuldigen, sind die verschiedenartigsten Gründe herangeholt worden, z. B. Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung von Mark und Blut, die beim ersteren die präformierten basophilen Körner nicht zur färberischen Darstellung gelangen ließen. Wer beantwortet, gesetzt die letzte Voraussetzung träfe zu, denn aber die Frage, warum färben sich im Marke die intakten Kerne so schön, die zertrümmerten (basophilen Granula) aber nicht?

Wenn Schmidt als Begründung hierfür von einer schlechten Färbbarkeit der Erythrocytenkerne im Knochenmarke redet, so kann man darauf nur antworten, daß er unzumutbare oder verdorbene Farben verwandt, oder ganz andere nicht hierher gehörige Zellen vor Augen gehabt hat, da gerade die starke Färbbarkeit der Erythroblastenkerne dazu dient, den Anfänger aus der Menge von Zellen im Knochenmarke auf diese Jugendform der roten Blutkörperchen aufmerksam zu machen und von uns allen in zweifelhaften Fällen als eins der sichersten diagnostischen Merkmale neben der radiären Kernfigur gehandhabt wird. Wir sehen also, daß die Begründung der Kernabkunft auch hier, wie stets, bei einem bestimmten Punkte versagt und nur unter ziemlich gekünstelten Bedingungen aufrecht erhalten wird.

ad 3. Den sichersten differential-diagnostischen Unterschied zwischen Granula und Kerntrümmern kann aber nur die Färbung ergeben.

Die gleiche Färbbarkeit mit basischen Farbstoffen hat,



wie gesagt, den Hauptanlaß gegeben, Kern und Körner auf einen gemeinsamen Ursprung zurückzuführen, trotzdem schon Weigert ausdrücklich davor warnt, aus der gleichen Farbenspezifität auf gleiche chemische Zusammensetzung zu schließen. Außerdem trifft diese gleiche Färbbarkeit nicht einmal für alle Farbstoffe, besonders nicht für die Farbgemische zu. Mit Ziemann-Romanowski-Lösung z. B. färben sich die Kerne und gröberen Kernbröckel violett, die basophilen Granula aber rein blau. Bei der Verwandtschaft zwischen Blau und Violett lasse ich aber den Einwurf gelten, daß die gröberen, auch dichter gefärbten Partikel dem Auge des Beobachters violett, die feinen, fast molekularen Granula mehr blau erscheinen können.

Dies immerhin auffällige tinktorielle Verhalten wird noch beim Gebrauch von Ehrlichs Triacidlösung erweitert. Mit diesem Gemisch färben sich die Kerne und ihre gröberen Trümmer durch Methylgrün grünlich-grau, die basophilen Körner dagegen, wie Bloch und Pappenheim unter allseitiger Bestätigung nachwiesen, garnicht. Dieser gewichtigen Tatsache suchen Litten und Engel dadurch an Beweiskraft zu nehmen, daß sie die Färbkraft des Methylgrün, der basophilen Komponente im Triacidgemisch, für zu schwach erklären, um diese „letzten Spuren eines Kernes“ noch färben zu können. Ich stehe hier völlig auf Blochs Seite, der hinweist, daß mit dieser Lösung die Kerne stets gut gefärbt sind, und darum nichts zu der Annahme berechtigt, für Kerntrümmer reiche das Färbvermögen nicht aus. Sollten wir nicht besser annehmen, daß Methylgrün als Kernfarbe deswegen die Granula nicht färbt, weil sie Abkömmlinge des Protoplasma sind?

„Wir besitzen in Methylgrün einen basischen Farbstoff, der viele Eiweißkörper nicht färbt, der aber vermöge seiner Affinität zu Nuclein und Nucleinsäure ein ausgezeichneter Kernfarbstoff ist.“ Diese Worte Fischers (zitiert bei Bloch) sind von Bloch und besonders von Pappenheim durch zahlreiche Färbungsversuche bestätigt. In Praxi färbt wirklich das Methylgrün nur den Kern und seine Abkömmlinge. Ein weiterer basischer Farbstoff, das rot färbende Pyronin besitzt nach Pappenheim eine große Affinität für das Protoplasma, haupt-

sächlich für das der Lymphocyten. Bringt man also beide Farbstoffe in richtige Mischung, so muß das Methylgrün alles, was zum Kern gehört, grün, das Pyronin aber alles Protoplasma mit basischer Affinität rot färben. Diese Voraussetzung hat mein unten angegebenes Farbgemisch aufs glänzendste bestätigt. Jene an mehreren hundert Präparaten erprobte Lösung tingiert stets die Kerne und ihre karyorhektischen Trümmer blaugrün, die basophilen Körner aber intensiv rot (siehe Tafel I). Dabei ist völlig gleichgültig, ob die Granula infolge von Bleivergiftung, intestinaler Intoxikation, oder bei perniziöser Anämie aufgetreten waren.<sup>1)</sup>

Diesen Unterschied in der Kern- und Körnchenfärbung erwähnt Bloch in seinen „Beiträgen zur Hämatologie“ in aller Kürze, ohne ihm aber die wichtige differential-diagnostische Bedeutung beizulegen. Meiner Ansicht nach ist mit diesem Unterschiede in der Färbung der strikte Beweis erbracht, daß Kern und Körnchen genetisch nichts miteinander zu tun haben. Der einzig mögliche Einwand, die Kerntrümmer könnten bei ihrem weiteren Zerfall eine derartige Umwandlung in ihrer Färbbarkeit erfahren, wird sofort dadurch zurückgewiesen, daß alle Kernbröckel, solange sie sichtbar bleiben,

- 1) Die Kombination von Methylgrün und Pyronin ist zuerst von Pappenheim empfohlen worden, und zwar anfangs in wässriger, später in 2 p. c. Karbollösung. Diese letzte Vorschrift kam mir leider zu spät vor Augen, sodaß ich mich längere Zeit vergeblich mit alkalischen und alkoholischen Lösungen abgemüht habe, ehe folgende Zusammenstellung als die zweckmäßigste erkannt wurde:

I. Acid. carbol. liquefact . . . . .	0,25
Aq. dest. . . . .	100,0
Methylgrün pur. . . . .	1,0
II. Acid. carbol. liquefact . . . . .	0,25
Aq. dest. . . . .	100,0
Pyronin pur. . . . .	1,0

15 Teile von I werden mit 35 Teilen von II gemischt, durchgeschüttelt, filtriert, und die Farbe ist gebrauchsfertig und gut haltbar. Färbungsdauer bis 5 Sekunden. Ich empfehle dieses kurze Einwirken des Farbgemisches darum, weil auf dem zart gefärbten Untergrunde die Kontraste von blaugrün und rot am besten zum Ausdruck kommen. Zur Fixation diene nur Heißluft, da bei Alkohohlärtung stets Mißerfolge eintreten.

immer ihre Affinität zur Kernfarbe deutlich bewahren, und daß alle Übergangsbilder von grün zu rot fehlen, abgesehen von der Unwahrscheinlichkeit, daß die eben noch mit der Kernfarbe tingierten Kerntrümmer sich ohne weiteres plötzlich mit der spezifischen Protoplasmafarbe färben sollten.

Die basophilen Granula können danach nur vom Zellprotoplasma abstammen, jede andere Erklärung ist unhaltbar.

Die dazu nötige chemische Veränderung ist noch völlig unbekannt; es wäre denkbar, daß sie ähnlicher Art ist, wie sie bei den Polychromatophilen sichtbar wird, zumal da in vielen Fällen die Grenze zwischen beginnender feinsten basophiler Körnung und Polychromatophilie mit dem Auge kaum zu ziehen ist.

Bekanntlich gehen die Meinungen über den Ursprung der Polychromatophilie noch recht auseinander. P. Ehrlich sah sie früher als Protoplasma-Degeneration, an bedingt durch Gerinnungsprozesse im Eiweiß oder durch molekulare Umlagerung der Zellsubstanz. Ullmann und Margliano schließen sich dieser Ansicht an. Von anderen wird sie dagegen mit Recht als ein Zeichen der Regeneration angesprochen, da viele kernhaltige rote Blutkörperchen, also Jugendformen, ebenfalls polychromatophile Färbung zeigen. Vielleicht sind beide Annahmen richtig. Unanfechtbar läßt sich dies jedenfalls nur dann entscheiden, wenn es einmal gelungen ist, eine rote Blutzelle während ihrer ganzen Lebensdauer vom Ursprung an bis zu ihrem Untergange dauernd zu beobachten.

Jawein und P. Schmidt fassen die Erklärung der Polychromatophilie noch enger und behaupten, daß allein bei dem Untergang des Kernes — durch Lysis seiner basisch gefärbten Substanz im Protoplasma — die basische, polychromatophile Färbung der Erythrocyten zustande käme. Dies ist sicherlich ein Irrtum. Denn erstens müßte dann bei allen polychromatophilen Erythroblasten schon ein Kern gelöst sein, um in genannter Weise die Färbung zu verändern. Zweitens könnte bei der Methylgrün-Pyroninfärbung der blaugrün gefärbte Kern nach seiner Auflösung doch auch nur Blaugrünfärbung des Protoplasma hervorrufen. Dies ist aber niemals der Fall, sondern die polychromatophilen Zellen nehmen im

Gegenteil nur die rote Protoplasmafarbe an und tingieren sich je nach der Höhe der Basophilie stets in allen Abstufungen von Rot, rot-grün-bräunlich, bis zum orthochromen Grün der normalen Blutkörperchen. Daraus geht hervor, daß die Polychromatophilie auf einer Veränderung des Zellprotoplasma selbst beruhen muß.

Irgend ein weiterer Anhalt für die regenerative oder degenerative Abkunft dieser Veränderung ließ sich auf färbischem Wege auch nicht darstellen. Darum tut man gut vorläufig eine Mittelstellung einzunehmen und in der Polychromatophilie im allgemeinen eine Regenerationsform zu sehen, ohne aber dabei die Möglichkeit außer acht zu lassen, daß auch eine Altersveränderung der Zelle eine gleiche Änderung der Färbbarkeit bedingen kann.

Zum besseren Verständnis der weiterhin bei der Pyronin-Methylgrünfärbung erzielten Resultate, erscheint es angebracht, eine kurze tabellarische Übersicht über das tinktorielle Verhalten der einzelnen zelligen Elemente des Blutes zu geben. Vorausschicken muß ich, daß selbstverständlich mit diesem Gemisch zweier basischer Farbstoffe auch nur die basophilen Zellbestandteile sichtbar gemacht werden können, während die eosinophilen und neutrophilen Granulationen der Leukocyten und Myelocyten ungefärbt bleiben. Bei letzter Zellform fand sich, so oft der Kern noch nicht differenziert war, eine auffällige splittrige und kugelförmige Verteilung von Grün und Rot im Zellleibe. Das Kernkörperchen hatte merkwürdigerweise stets den roten Farbstoff aufgenommen und hob sich als kleine rote Kugel oder Scheibe schön gegen den blaugrünen Kern ab.

Als Beispiel diene seiner Reichhaltigkeit an pathologischen Zellformen im Blute wegen die perniciöse Anämie.

#### A. Leukocyten.

		Protoplasma
Multinukleäre Leukocyten	a) eosinophile	ungefärbt
	b) neutrophile	hellbläulich
	c) basophile	Kern rot granuliert
Lymphocyten	a) große	blaugrün hellrosa mit einzelnen dunkelroten Granula
	b) kleine	purpurrot, oft granuliert

## B. Erythrocyten.

Megaloblasten (Fig. 10 u. 11, Taf. I)	{ Kern		
Normoblasten (Fig. 7 u. 8, Taf. I)	{ blaugrün	orthochrom	hellgrün
Erythrocyten (Fig. 3 u. 5, Taf. I)	— wenn <		
Erythroblasten mit Kerntrümmern (Fig. 9, 13, Taf. I)	{ Kern u. Kern- trümmer	polichro- matophil	rot — bräun- lich grün
Erythroblasten mit Kerntrümmern (Fig. 14, Taf. I) und basophilen Granula	{ trümmer blau		Granula rot
Erythrocyten mit Granula (Fig. 4 u. 6, Taf. I)			" "

Blutplättchen stets verwaschen blaugrün gefärbt.

Dieselbe Kranke bei der ich zwei Monate hindurch täglich obige Färbung erproben konnte, erlag späterhin einer sekundären Infektion durch Tuberkulose, so daß ich gute Gelegenheit hatte, zwei Stunden post exitum gewonnenes Knochenmark mit gleicher Farbmischung zu behandeln.

Auch hier waren alle Kerne und Kernbröckel mit Methylgrün, alles basophile Protoplasma mit Pyronin gefärbt. Basophile Granula wurden ebensowenig wie die megaloblastische Degeneration des Markes (Ehrlich) gefunden. Das einzige, was man eventuell als pathologisch hätte bezeichnen können, war eine unwesentliche Vermehrung der Erythroblasten, besonders der Kerntrümmer.

Um nun allen Einwänden begegnen zu können, habe ich diese Farblösung fünf Monate hindurch bei allen vorkommenden Krankheitsfällen mit basophiler Körnung stets mit gleichem Resultate angewandt. Am instruktivsten waren die Bilder von Erythroblasten, die neben blaugefärbten Kerntrümmern zugleich rote basophile Granula führten. Ein einziger Blick auf solche Zelle genügt, um endgültig den Streit über die regenerative oder degenerative Abkunft der basophilen Körner zugunsten der letzteren zu entscheiden.

Wir kommen also auf Grund der bisherigen klinischen und mikroskopischen Untersuchungen zu folgenden kurz zusammengefassten Ergebnissen:

1. Das Auftreten von basophilen Granula ist, unabhängig von der Regeneration, bei Saturnismus und Blutzersetzung im Darm sicher, bei perniciöser Anämie

und Autointoxikation wahrscheinlich bedingt durch die schädliche Wirkung von zum Teil noch unbekannten Giftstoffen.

2. Ist durch Färbung nachgewiesen, daß die basophilen Körner nicht bei der Regeneration durch Kernzertrümmerung, sondern durch Degeneration des Protoplasma selbst entstehen.

3. Die Polychromatophilie wird nicht bedingt durch Auflösung der Kernsubstanz, sondern ebenfalls durch eine Veränderung des Zellprotoplasma allein.

Ob sich schließlich mit Methylgrün-Pyronin auch jener von A. Plehn im Malaria blute gefundene Unterschied zwischen den körnigen Gebilden, d. h. zwischen Latenzformen der Parasiten und echten Granulis, zum Ausdruck bringen läßt, kann ich aus Mangel an Material nicht entscheiden. Bisher ist es mir bei allerdings schon Jahre alten und überhaupt nicht mehr gut färbbaren Präparaten nicht gelungen. Jedenfalls dürfte die Vermutung zur Nachprüfung anregen.

Wir kommen nun zu einer weiteren, sicher degenerativen Veränderung der roten Blutkörperchen, zu den Poikilocyten. Sie gibt sich in einer starken Verzerrung der äußeren Form kund; die Zellgrenzen sind dabei häufig weniger scharf als normal. Neben mäßigen Größenunterschieden finden sich vornehmlich Birnen-, Flaschen-, Hantel-, Pessar-, und Sternformen. Die kleinen, wie mattgefärbte Kugeln aussehenden Zellen werden von E. Grawitz treffend als Krüppelform bezeichnet. Diese letzten hält Ehrlich für Abschnürungsprodukte, und er hat wahrscheinlich das Rechte getroffen, da solche Vorgänge am Protoplasma hin und wieder dem Auge des Beobachters begegnen und auch von mir selbst des öfteren konstatiert sind. Die anderen scheinen dadurch zu entstehen, daß die Zelle an sich weniger fest gefügt ist und deshalb jeder äußeren Läsion eher nachgibt.

Diese Formveränderung der Erythrocyten kommt bei vielen Arten von Anämie z. B. öfters bei Chlorose und länger bestehender posthaemorrhagischer Anämie, wenn auch nur in mäßigem Grade vor. Die ausgesprochene Poikilocytose ist

aber immer der Ausdruck einer ernsthaften Läsion und findet sich ausschließlich wohl nur bei perniziöser Anämie vor.

Eine ähnliche, wenn auch anders zu erklärende Formveränderung der roten Blutzellen tritt uns in den Megalo- und Mikrocyten entgegen. Die ersten zeichnen sich durch schlechtere Färbbarkeit, unregelmäßige Konturen, wenig sichtbare Dellenbildung und vor allem durch ihre bis aufs doppelte der Normocyten anwachsende Größe aus. Ob sie durch Quellung in der Zirkulation entstehen oder schon im Marke präformiert waren, ist unsicher. Im letzteren Falle würde es sich dann um Jugendformen handeln, und ihr Vorkommen im Knochenmarke eine gewisse Erklärung finden. Megalocyten treten bei vielen Anämien mit gesteigerter Regeneration auf und sind in solchen Fällen wahrscheinlich als junge Zellen anzusehen. Ein spezifisches Merkmal für die Art der Grundkrankheit kommt ihnen nicht zu.

Im Gegensatz zu diesen Erythrocyten mit Volumenvermehrung fallen die Mikrocyten durch abnorme Kleinheit auf. In Gestalt und Form weichen sie von der Norm nicht ab. Auch diesen Zellen wird ein verschiedener Ursprung untergelegt. Eichhorst sieht in ihnen Jugendformen, Quincke dagegen Altersveränderungen. Litten bringt ihr Auftreten mit einer Verschiebung des Salzgehaltes im Blute in Verbindung. Biernacki behauptet in neuester Zeit, daß diese Formveränderung durch Abgabe von Plasma aus dem Zellleibe an die Blutflüssigkeit bedingt sei. Beweise für die Richtigkeit der einzelnen Theorien stehen noch aus.

Meiner Ansicht nach kann auch sehr wohl ein Teil der Mikrocyten von den Mikroblasten des Markes herkommen. Denn einerseits findet sich eine Vermehrung der Mikrocyten hauptsächlich da, wo im Knochenmarke oder im Blute Mikroblasten zur Beobachtung gelangen, andererseits kann man an diesen kernhaltigen kleinen Zellen einen Entkernungsmodus in der Zirkulation verfolgen, der genau dem der Normoblasten entspricht. Darum liegt die Annahme nahe, daß aus dieser Zwergform der Erythroblasten nach der Entkernung rote Blutkörperchen von entsprechender Kleinheit, Mikrocyten, werden. Diese letzte Entstehungsart ist vielleicht häufiger und wichtiger, als man bisher angenommen hat.

Hieran schließe sich eine kurze Betrachtung der Blutplättchen, die gewissermaßen eine Zwischenstellung zwischen weißen und roten Blutkörperchen einnehmen. „Sie treten als haemoglobinlose, kontraktile schollige Gebilde auf, die wahrscheinlich infolge vermehrter Adhaerenz (vergleiche Thromben) häufig zu größeren Plaques zusammenfließen“ (E. Grawitz). Von den drei Erklärungen für ihre Genese sind die beiden ersten, die eine präformierte Form mit eigener Entwicklung (Hagen, Bizzozero) oder anders eine Herkunft von den Kernen zerfallener Leukocyten (Lilienfeld, Häuser) annehmen, zugunsten der Dritten verlassen worden, und die meisten Autoren sehen die Blutplättchen jetzt als Abkömmlinge der Erythrocyten an. Legt man diese Annahme zu Grunde, so sind wiederum noch zwei Möglichkeiten vorhanden, nämlich sie können vom Protoplasma oder vom Kern abstammen. Arnold und Schwalbe nehmen Abschnürungsvorgänge am Protoplasma an und bringen so, wie auch Pappenheim einwendet, Mikrocyten und Blutplättchen auf gleichen Ursprung zurück. Engel, Hirschfeld und vor allen Pappenheim schließen von ihrer ausgezeichneten Färbbarkeit mit Kernfarben auf eine Kernabkunft, bedingt durch Karyolyse der Erythroblastenkerne. E. Grawitz legt keine einheitliche Entstehungsart für die Blutplättchen zu Grunde und nimmt nach eigenen Beobachtungen an, daß sie aus roten und weißen Zellen abstammen können.

Mir fiel bei meinen Untersuchungen immer auf, daß starke Zellregenerationsvorgänge im Blute von einer auffallenden Vermehrung der Blutplättchen begleitet waren, ganz gleichgültig, ob es sich um einfachen Ersatz nach Blutverlusten, oder um sekundäre Deckung eines durch vermehrte Zerstörung bedingten Zelldefizits handelte. Färbte ich solche Präparate mit der Pyronin Methylgrünlösung, so war die Erklärung hierfür bald gefunden.

Alle Blutplättchen hatten sich dann mit dem kernfärbenden Methylgrün etwas verwaschen aber deutlich blaugrün gefärbt. An einer großen Anzahl von polychromatophilen, also mit Pyronin in verschiedenen Schattierungen rot gefärbten, Erythrocyten fand sich nun ein den Blutplättchen völlig



gleichenden Körper, der oftmals dem nicht mehr gut färbaren, etwas ausgelaugten Kerne ähnlich sah und dunklere, unregelmäßige, strichförmige Faltenbildung erkennen ließ. An einzelnen Zellen waren die blaugrün gefärbten Stellen entweder beim Ausstreichen oder spontan aus dem Zentrum, dem früheren Platze des Kernes, mehr in die Peripherie gerückt, hin und wieder sogar der Mutterzelle schon völlig entschlüpft oder nur noch mit einem dünnen, rötlichen Protoplasmafaden mit ihr verbunden. Sollten dies auch Artefacte sein, so zeigen sie doch, daß die blaugrüne Stelle im Zellinnern ein eigenes zusammengehöriges Gebilde ausmacht und nicht, wie ich zuerst annahm, einfach einem mehr orthochrom gefärbten Protoplasmaheerde entspricht. Die aus dem Erythrocyten ausschöpfenden Gebilde waren jedenfalls in Form und Färbbarkeit nicht mehr von den benachbarten Blutplättchen zu unterscheiden, und darum möchte ich hierin einen Beleg sehen für die Entstehungsweise von mindestens einem Teile der Plättchen.

Wie weit außerdem noch Leukocytenkerne dabei beteiligt sind, entzieht sich der Beurteilung. Eventuell entstehen gar alle Blutplättchen aus den Kernen der Erythrocyten; genügendes Material wird ja andauernd geliefert, und ihr vermehrtes Auftreten bei Regenerationsprozessen wäre dann in gleichem Sinne gut erklärt.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht meinem hochverehrten Chef und Lehrer Herrn Prof. E. Grawitz für die lebenswürdige, bereitwillige Unterstützung und Anregung bei meinen Untersuchungen und für die wichtigen Ratschläge bei der Zusammenstellung der gewonnenen Resultate meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

#### Literatur.

1. Arnold: Betrachtungen über Kerne und Kernteilung in den Zellen des Knochenmarkes. Dieses Archiv Bd. 93, S. 97.
2. Derselbe: Über die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinhaltigen Knochenmarkzellen. Dieses Archiv Bd. 144, S. 67.
3. Askanazy: Über interessante Fälle von perniciöser Anämie. Ztschr. für klin. Med. Bd. XXI, 1892.
4. Derselbe: Berliner klin. Wochenschr. 1899, No. 25.

5. Askanazy: Deutsch. med. Wochenschr. 1899.
6. Bloch: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43, Hft. 5 u. 6.
7. Derselbe: Berl. klin. Wochenschr. 1900, No. 47.
8. Derselbe: Deutsche med. Wochenschr. 1899, V. 279.
9. Bizozzero: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes. Dieses Arch. Bd. 90.
10. Cohn: Münch. med. Wochenschr. 1900, No. 6.
11. Deetjen: Untersuchungen über die Blutplättchen. Dieses Archiv Bd. 164, S. 239.
12. Ehrlich: Die anämischen Butbefunde. 1891.
13. Derselbe: Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. T. I. 1891. Berlin.
14. Derselbe: Zur Physiologie und Pathologie der Blutscheiben. Charitée-annalen Bd. X. 1885.
15. Ehrlich und Lazarus: Die Anaemie. Wien 1898.
16. Ehrlich, Lazarus und Pinkus: Leukämie. Nothnagels therap. Monatsh. Bd. 8.
17. Eichhorst: Die perniciöse Anämie. Leipzig 1878.
18. Grawitz, E.: Klin. experiment. Blutuntersuchungen.
  - a) Centralblatt f. innere Med. 1900, No. 3.
  - b) Zeitschrift für klin. Med. Bd. 21, H. 5, 6.
19. Derselbe: Über körnige Degeneration der roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1899, No. 36.
20. Derselbe: Die klinische Bedeutung und experimentelle Erzeugung körniger Degeneration in den roten Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschr. 1900, No. 9 u. No. 7.
21. Derselbe: Über plasmotrope und plasmolytische Giftbildung im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 52.
22. Derselbe: Zu dem Artikel von G. Jawein, Berl. klin. Wochenschr. No. 46.
23. Derselbe: Zur Frage der enterogenen Entstehung schwerer Anämien. Berl. klin. Wochenschr. 1901, No. 24.
24. Hamel: D. Arch. für klin. Med. Bd. 67. 1900.
25. Derselbe: Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 16 u. 17.
26. Hirschfeld: Über die Entstehung der Blutplättchen. Dieses Archiv Bd. 166.
27. Jawein: Über Ursprung und Bedeutung der basoph. Körner und der polychromatophilen Degeneration in den roten roten Blutkörperchen. Berliner kin. Wochenschr. No. 35.
28. Jogischess: Dissertation, Berlin 1900.
29. Litten: Berl. med. Wochenschr. 1877, No. 1.
30. Derselbe: Über basophile Körnungen in den roten Blutkörperchen. D. med. Wochenschr. 1899, No. 44.
31. Loewenthal: D. med. Wochenschr. 1902.
32. Michaelis und Wolff: Über Granula im Lymphocyten. Dieses Arch.

34. Moritz: Deutsche med. Wochenschr. 1901, No. 5.
35. von Noorden: Die Bleichsucht. Wien 1897.
36. Pappenheim: Die Bildung der roten Blutscheiben. Dissertation, Berlin 1895.
37. Derselbe: Münch. med. Wochenschr. 1901, No. 24.
38. Derselbe: Grundriß der Farbchemie. Berlin 1901.
39. Derselbe: Diskussion über Schmidts Vortrag. Münchener med. Wochenschr. 1903.
40. Plehn: Über Tropenanämie. Deutsche med. Wochenschrift 1899, No. 28, 29.
41. Derselbe: Immunität und Latenzperiode. Verlag von Fischer.
42. Schmauch: Dieses Arch. 1899, Bd. 167, S. 201.
43. Schmidt: Monographie. Verlag Fischer, Jena.
44. Derselbe: Vortrag in der Hamburger biol. Ges. Münchener med. Wochenschr. 1903.
45. Schur und Loewy: Über das Verhalten des Knochenmarkes. Ztschr. für klin. Med. Bd. 40, S. 412.
46. Strauß: Basophile Körnchen in roten Blutkörperchen. Deutsche med. Wochenschr. 1900, No. 37.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel I.

- Fig. 1. Löffler-Färbung:
- |                            |   |             |
|----------------------------|---|-------------|
| a) orthochromer (normaler) | } | Erythrocyt. |
| b) polychromatophiler      |   |             |
- Fig. 2. Löffler-Färbung:
- |                                   |   |             |
|-----------------------------------|---|-------------|
| basophil granulierte Erythrocyten |   |             |
| a) orthochrome                    | } | Grundfarbe. |
| b) polychromatophile              |   |             |
- Fig. 3. Methylgrün-Pyroninfärbung: orthochrome Erythrocyten, Normo-Megalocyten, Poikilocytose.
- Fig. 4. Methylgrün-Pyroninfärbung: orthochrome Erythrocyten mit basophilen Granula (rot gefärbt), Normo-Megalo-Mikrocyten.
- Fig. 5. Methylgrün-Pyroninfärbung: Polychromatophilie in verschiedener Intensität. Der Megalocyt ist am stärksten polychromatophil.
- Fig. 6. Dieselben mit basophilen Granula (rot gefärbt).
- Fig. 7. Methylgrün-Pyroninfärbung: Normoblasten mit orthochromem Protoplasma.
- Fig. 8. Dieselben mit polychromatophilem Protoplasma.
- Fig. 9. Methylgrün-Pyroninfärbung: Karyorhexis und Karyolysis bei orthochromem und polychromatophilem Protoplasma.
- Fig. 10. Methylgrün-Pyroninfärbung: Megaloblasten mit orthochromen Protoplasma.
- Fig. 11. Dieselben mit polychromatophilem Protoplasma.

Fig. 12. Methylgrün-Pyroninfärbung: Megaloblasten mit brsophilen Granula (Kernblau, Granula rot).

Fig. 13. Methylgrün-Pyroninfärbung: Megaloblasten mit Kernzertrümmerung.

Fig. 14. Methylgrün-Pyroninfärbung: Megaloblasten mit blauen Kerntrümmern und roten Granula.

---

#### IV.

### Beitrag zur Lehre von der symmetrischen Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüse.

Von

Dr. med. Wallenfang,

Volontärassistenten.

(Aus dem Pathol. Institut der Universität Marburg.)

---

Obschon seit der ersten Veröffentlichung Miculiczs „Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen“ eine ganze Reihe derartiger Fälle untersucht und beschrieben worden ist, so konnte dennoch bisher keine einheitliche Ansicht über das Wesen und insbesondere die feineren pathologisch-histologischen Vorgänge bei der Erkrankung erzielt werden, ein Umstand, der uns Grund genug schien, folgenden Fall, der uns freundlicherweise von Herrn Professor Heidenhain in Worms zur Untersuchung überlassen wurde, zu veröffentlichen, um damit möglicherweise zur Klärung der Verhältnisse beizutragen.

Was den klinischen Verlauf des Falles anbelangt, so wurde derselbe bereits ausführlich von Herrn Prof. Baas, Worms, in der Zeitschrift für Augenheilkunde, Bd. 10, 1903, geschildert. An dieser Stelle sei deshalb nur bemerkt, daß die Erkrankung einen 77jährigen Maschinenputzer betraf, bei welchem hauptsächlich die beiden Tränendrüsen von dem Prozeß ergriffen waren; die Tumoren waren allmählich so groß geworden, daß die oberen Lider die Augen fast ganz bedeckten, und das Sehen dadurch fast ganz aufgehoben war. Merkwürdigerweise waren die großen Speicheldrüsen gar nicht beteiligt, dagegen waren

