

I.

Über die morphologische Struktur und die morphologischen und chromatischen Veränderungen der Leukozyten,

auf Grund von Untersuchungen nach der Methode der Vitalfärbung des Blutes.

(Aus dem Institut für Pathologische Anatomie der Königl. Universität Pisa.)

Von

Prof. Dr. Antonio Cesaris-Demel¹⁾.

(Hierzu Taf. I und II.)

E i n l e i t u n g .

Durch meine stets wachsende Überzeugung von der Notwendigkeit, in der Hämatologie die Methode der Vitalfärbung anzuwenden, um eine Vergleichbarkeit der Resultate zu erzielen, die man vergebens bei den mannigfaltigen anderen bisher angewendeten Fixier- und Färbungsmethoden des Blutes suchen würde, wurde ich veranlaßt, sie bei meinen ausgiebigen und sorgfältigen Forschungen über die Leukozyten, in bezug sowohl auf ihre morphologischen Eigenschaften unter normalen Verhältnissen als auf die mannigfaltigen, den verschiedenen pathologischen Zuständen entsprechenden Veränderungen, anzuwenden. Ich habe meine Forschungen nicht nach einem vorher bestimmten Plan ausgeführt, sondern, von einem objektiven Gesichtspunkte ausgehend, das Blut einer großen Anzahl Tiere verschiedener Art, sowohl in den verschiedenen Perioden und Momenten ihres normalen Lebens, wie in den verschiedensten experimentell hervorgerufenen krankhaften Zuständen²⁾, und ferner

¹⁾ Ins Deutsche übersetzt von Dr. K. Rühl, Turin.

²⁾ So habe ich nicht nur das Blut der zu diesem Zwecke eigens vorbereiteten Tiere, sondern auch das Blut aller übrigen Versuchstiere meines Instituts untersucht.

das Blut von zahlreichen gesunden und von verschiedenen Krankheiten befallenen Menschen untersucht. Nur wenn irgendein Befund, der mir interessant erschien oder welchen ich mir nicht erklären konnte, meine Aufmerksamkeit erregte, nahm ich besondere experimentelle Untersuchungen vor, um denselben künstlich unter sonst gleichen Bedingungen hervorzurufen und um eine rationelle Erklärung seiner Genesis und Bedeutung zu finden.

Schon bei meinen allerersten Beobachtungen konnte ich mich überzeugen, wie interessant die Frage war und welches weite und zum Teil noch unerforschte Studienfeld ich vor mir hatte.

Ich veröffentlichte deshalb recht bald die Resultate meiner ersten Beobachtungen^{1, 2, 3} und ersuchte zugleich andere Beobachter, und besonders Ärzte und Kliniker, als diejenigen, welche über das größte Krankenmaterial verfügen konnten, meine Beobachtungen zu wiederholen, zu vertiefen und zu erweitern, um sie eventuell dort zu verbessern, wo sie mangelhaft oder nicht genau genug erscheinen konnten. Meine Anregung blieb auch nicht ohne Erfolg, da zahlreiche Forscher, besonders von italienischer Seite, sich dem von mir vorgeschlagenen Gebiete zugewandt haben: während ich meine Beobachtungen und Untersuchungen fortsetzte, erschienen nacheinander zahlreiche Arbeiten, welche der von mir vorgeschlagenen Methode und Richtung folgend einen reichen und interessanten Beitrag an Beobachtungsmaterial zu der wichtigen Frage brachten.

So sehen wir endlich die Untersuchung frischen Blutes wieder zu Ehren gebracht, welche jedoch nicht mehr in der einfachen, von den ersten Beobachtern (C o h n h e i m , M. S c h u l t z e , V i r c h o w) geübten Weise, sondern durch die Vitalfärbung unterstützt und vervollständigt angewendet wird. Diese Vervollkommenung erlaubt uns, bei der Blutforschung dieselbe analytische Methode anzuwenden, welche eines der Hauptverdienste der verschiedenen Fixierungs- und Färbungsprozeduren bildet, die von E h r l i c h und seinen zahlreichen Schülern in die Hämatologie eingeführt worden sind und sich so ausgezeichnet bewährt haben.

Obwohl nun die wichtige Frage, wegen ihrer Weite und Komplexität, noch nicht als vollständig gelöst angesprochen werden kann, lohnt es sich nichtsdestoweniger, bei der großen Anzahl der

gesammelten Beobachtungen und der fast kompletten Übereinstimmung der Schlußfolgerungen, dieselben in einem kurzen Sammelbericht zusammenzufassen, um zu sehen, was auf diesem Gebiete bis jetzt erreicht worden ist, und um darzutun, daß einzelne frühere Meinungs- bzw. Deutungsverschiedenheiten durch einige meiner neueren, noch nicht veröffentlichten Beobachtungen eine befriedigende Erklärung finden können.

I.

Die Einleitung zu meiner ersten Mitteilung lautete folgendermaßen: „Wenn man die große Menge der in diesen letzten Jahren über die weißen Blutzellen erschienenen Arbeiten betrachtet, könnte man fast glauben, daß unsere Kenntnisse über diesen Gegenstand vollkommen oder nahezu vollkommen seien. Bei näherer Prüfung überzeugt man sich jedoch sehr bald vom Gegenteil, denn die Zahl der originellen und beachtenswerten Arbeiten ist nur gering, und es läßt sich daraus nur eine geringe Anzahl sicherer Schlußfolgerungen ableiten. Die Mehrheit ist wesentlich einigen wenigen gefolgt; dadurch hat sich eine Einförmigkeit der Methoden und eine Einseitigkeit der Forschungen herausgebildet, welche nicht dazu angetan ist, die weite und vielseitige Frage zu lösen, die sich auf die Struktur, die Strukturveränderungen, die Funktionen usw. der weißen Blutzellen bezieht. Ein großer Teil der Arbeiten über die Leukozyten folgte nämlich der von E h r l i c h durch seine klassischen Arbeiten gegebenen Richtschnur. Dieser Forscher hat es uns durch die von ihm vorgeschlagene Fixierung des Blutes mittelst der Wärme und die triazide Färbung desselben ermöglicht, eine Klassifizierung der Leukozyten zu verwirklichen und gründliche analytische und morphologische Untersuchungen derselben auszuführen, welche einen wirklichen und bedeutenden Fortschritt auf dem Gebiete der Hämatologie darstellen.“

Während aber diese Methode und andere von derselben sich direkt ableitende dazu dienen konnten, um Untersuchungen über die veränderlichen und verschiedenen Verhältnisse auszuführen, welche in physiologischen und pathologischen Zuständen zwischen den von E h r l i c h angegebenen verschiedenen Leukozytenformen bestehen, und um die unendliche Reihe der sogenannten „leukozytären Formeln“ — deren Spezifität eine mehr oder weniger

reelle ist¹⁾ — festzustellen, wurden diese Methoden wenig benutzt und wären vielleicht auch ungenügend gewesen, um die große Frage zu lösen, welche die mannigfaltigen Veränderungen betrifft, die der Kern, das Protoplasma und die Granulationen der Leukozyten erleiden können und hauptsächlich erleiden, wenn sie der Wirkung der verschiedenen Giftstoffe mancherlei Art ausgesetzt sind, die im Organismus vorhanden sind oder auf irgendeine Weise in den Kreislauf gelangen und die Beschaffenheit des Blutes verändern.“

Dabei habe ich damals absichtlich von allem dem abgesehen, was uns bis dahin über die degenerativen Veränderungen der Leukozyten mit den gewöhnlichen Fixierungs- und Färbungsmethoden des Blutes bekannt geworden war. Nun jedoch, da ich zu einer ausführlichen Behandlung des Stoffes übergehe, halte ich es für angezeigt, die eben erwähnte Lücke auszufüllen und die interessantesten und wichtigsten Beobachtungen zu erwähnen, welche früher über die Veränderungen der Leukozyten gemacht worden waren, und zwar von der Mehrzahl der Autoren durch Färbung der fixierten Blutpräparate, von der Minderzahl durch Färbung des Blutes im frischen Zustande.

Daß die Leukozyten der Gewebe und die zirkulierenden Leukozyten degenerative Veränderungen aufweisen können, war seit langer Zeit bekannt. Die einfachsten dieser Veränderungen wurden auf das Alter der Elemente zurückgeführt, sie stellen die verschiedenen Phasen ihrer physiologischen Involution und ihres Todes dar und entsprechen ähnlichen Veränderungen, welche mit mehr oder minder großer Häufigkeit in allen zellulären Elementen unserer Gewebe auftreten, die ein kurzes Leben haben und sich fortwährend erneuern. Während nun viele Elemente gleichzeitig diese physiologische Involution erleiden, sind diese veränderten Elemente nur selten im zirkulierenden Blute zu finden, weil sie fortwährend in den hämatopoetischen Organen aufgehalten und zerstört werden. Sie sind im zirkulierenden Blute selten, können aber ohne Zweifel in demselben beobachtet werden; so hat sie O u s k o w⁴, der einer der ersten war, welche auf ihre Anwesenheit aufmerksam gemacht haben, mit den gewöhnlichen Fixierungs- und Färbungsmethoden des Blutes nachgewiesen und sie als Elemente beschrieben, welche in ihrem Protoplasma eine Zerteilung des Kerns mit der Bildung von rundlichen Körpern zeigten, sich in verschiedenen

¹⁾ Auch L e v a d i t i⁶³ behauptet in seiner synthetischen Arbeit über die Leukozyten, daß aus den zahlreichen Forschungen über die leukozytären Formeln keine wirklich spezifischen hervorgegangen sind, welche der Kritik standgehalten hätten und praktisch als ein nützliches diagnostisches Hilfsmittel angewendet werden könnten.

Stadien der Karyolys's vorfanden und, nach seiner Ansicht, als überreife, multinukleierte Elemente zu deuten waren, herstammend von den Elementen mit polymorphem Kern, die sich ihrerseits wieder von den uninukleierten Elementen ableiten sollten. Wir werden weiter unten sehen, daß man mit der Frischfärbung in den Leukozyten des normalen zirkulierenden Blutes auch Formen von Phagocytismus nachweisen kann. Auch Mezincès⁶ hat die Anwesenheit dieser regressiven Formen im normalen Kreislaufe anerkannt, während sie J o l l y in Abrede stellte und ausschließlich auf eine schlechte Zubereitung der Präparate zurückführte. Besançon und Labbé⁶ nehmen dagegen an, daß man diese Formen nur im veränderten Blute, und zwar in den Leukozytosen, in den Anämien, in den Leukämien, besonders in den myelogenen findet, und behaupten, daß sie mit einer durch verminderte Widerstandsfähigkeit der Leukozyten bedingten Veränderung der Färbbarkeit derselben zusammenhängen. L e r e d d e⁷ gibt zu, daß man sie bei den regressiven Formen der Dermatomykosen, und G il b e r t und W e s t⁸, daß man sie bei der Chlorose finden kann.

Alle diese Autoren, O u s k o w mit inbegriffen, haben sich bei der Beschreibung dieser degenerativen Veränderungen, wie auch Ch a n t e m e s s e und P o d w y s s o t z k y⁹ bestätigen, mehr mit den karyolytischen und karyorektischen Veränderungen des Kernes beschäftigt, als mit den Veränderungen der protoplasmatischen Masse und der in derselben enthaltenen Granulationen. Später hat man beobachtet, daß die normale Involution der Leukozyten infolge verschiedener Verhältnisse eine raschere und ausgedehntere werden kann. So hat Löwitz¹⁰ diese aktiveren Involutionen bei Infektionen nachgewiesen und beschrieben, sie als Leukolysis bezeichnet und mit Recht auf die Wirkung der von den spezifischen Mikroorganismen der Infektionen erzeugten und in den Kreislauf gebrachten Toxine und Fermente zurückgeführt, welche eine Verminderung der Zahl der zirkulierenden Leukozyten zur Folge hat. Diese Verminderung der Leukozytentanzahl wurde nach kurzer Zeit bestätigt und von einigen Autoren als „Leukopenie“, von H o l z m a n n¹¹ als „Aleurkozytose“, von G o l d s c h e i d e r und J a c o b¹² als „Hypoleukozytose“ und von B o t k i n¹³ als „Leukozytolysis“ bezeichnet. B o t k i n, welcher sie in einer exakteren und ausführlicheren Weise beschrieb, hat das Blut in den verschiedensten Infektionen untersucht und beobachtet, daß sich der Prozeß in allen diesen Fällen stets in derselben Weise abspielte. Bei sofortiger Untersuchung des Blutes im frischen Zustand gleich nach der Entnahme beobachtete er, daß die Lymphozyten immer durchsichtiger wurden, die Zahl der Granulationen abnahm und die Granulationen selbst glänzender wurden, während einige Körnchen zusammenflossen und dann verschwanden, so daß nach zehn Minuten der Lymphozyt auf ein glänzendes Kügelchen reduziert war, von dem nur noch die Form an das ursprüngliche Blutkörperchen erinnerte. Bei Untersuchung von Trockenpräparaten bestätigte er diesen Befund, welchen er auf einen zwischen dem Blutplasma und den Leukozyten sich abspielenden komplizierten physikalisch-chemischen Prozeß zurückführte. Auf diese Weise untersuchte er aber einen sozusagen künstlichen degenerativen Prozeß, welchen aus dem Kreislauf entferntes und durch toxische Momente weniger widerstandsfähig gemachtes Blut durchmachte, ohne zu beweisen, daß

ähnliche degenerative Veränderungen in ihren verschiedenen und aufeinander folgenden Phasen auch im zirkulierenden Blut sich abspielten. In ähnlicher Weise war er auch früher¹⁴ vorgegangen, als er aus dem Körper entnommenes Blut in bezug auf die verschiedene Widerstandsfähigkeit und die Zerfallformen der Leukozyten in Peptonlösungen verschiedener Stärke untersucht und dabei Formen aufgefunden hatte, welche den von Holzman in Milzschnitten während einer durch Terpentinöl hervorgerufenen Hypoleukozytose beobachteten ähnelten. Deshalb suchte er dann direkt im zirkulierenden Blute diese Zerfallformen und fand sie den künstlich erzeugten ähnlich¹⁵

Andere Autoren dagegen, welche auch eine Verminderung der Leukozytenzahl nach der Injektion von Mikroorganismen und von indifferenten Körperchen (Karmin) — der erste darunter war Wrigg¹⁶ — oder nach der Einspritzung von einfachen Bakterienfiltraten — Kantaek und Hanking¹⁸, Everard und Massart¹⁷ — beobachtet hatten, welcher stets eine bedeutende Leukozytose folgte, haben nie degenerative Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten beschrieben, wenn man von einer kurzen Andeutung von Everard und Massart absehen will, welche bei der eben erwähnten Leukozytose beobachteten, daß zuweilen „die multinukleierten Leukozyten sich leicht um eine zentrale Masse herum anhäufen, welche vom Hämatoxylin schwach gefärbt wird (es handelte sich um durch Wärme fixiertes Blut) und die Charaktere von zerfallenen Leukozyten aufweist.“

Jolly²⁰ hat später bei einer ausführlichen Untersuchung über die Leukozyten nur fixiertes Blut angewendet — nachdem er aus wenig beweiskräftigen Gründen von der Methode der Frischfärbung Abstand genommen hatte —, und sich dabei, obwohl in indirekter Weise, auch mit ihren degenerativen Veränderungen befaßt. Letztere hat er *in vitro*, in der feuchten Kammer untersucht und dabei Lymphozyten von Fröschen und von Axolotl angewendet. Einige Deformitäten des Kernes und des Protoplasmas wurden von ihm als das Produkt einer physiologischen Tätigkeit, andere als degenerative Veränderungen gedeutet. Unter letzteren beschreibt er das Rundlichwerden von Zellkörpern, das Erscheinen von feinen Fetttröpfchen in denselben, die Zerteilung der Kerne zu rundlichen Massen von glasigem oder pyknotischem Aussehen, mit oder ohne vakuoläre Entartung, und zuweilen auch zu einer Anhäufung von chromatischen Körnchen. Da nun Jolly in entzündlichen Exsudaten Formen beobachtet hat, welche den eben erwähnten ähnelten und von dem Absterben der lymphatischen Zellen der Batrachier herstammten, so hat er dieselben als degenerative Veränderungen der multinukleären Leukozyten angesprochen, welche jedoch wohl zu unterscheiden sind von den multinukleären Formen die unter normalen Verhältnissen — so behauptet er — in den Exsudaten selbst nachzuweisen sind.

In den übrigen zahlreichen Arbeiten, in welchen die geniale Theorie Metzschnikoffs über die defensive Bedeutung der Leukozytose und der Phagozytose verfochten oder bestritten, und die Leukozytose in den verschiedensten Zuständen und Formen studiert wurde, wird wohl oft — jedoch in einer einseitigen Weise, wie wir weiter unten sehen werden — von den Veränderungen phagzytären Ursprungs der Leukozyten gesprochen, nie aber oder nur beiläufig

werden die degenerativen Veränderungen der Leukozyten erwähnt. Dagegen wurden ausführlichere Beobachtungen und Untersuchungen ausgeführt, um — wie J o l l y — die degenerativen Veränderungen zu erforschen, welche die Leukozyten im Innern der Gewebe (besonders wenn sie der Sitz einer Entzündung sind) und vor allem im Inneren der hämatopoetischen Organe in den verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen erleiden. Eine bedeutende Arbeit in dieser Hinsicht ist die von H e l l y²¹, welche ich ausführlich resümieren will, während ich von mehreren anderen absehen werde, welche in derselben zusammenfassend erwähnt oder in dem umfangreichen Literaturverzeichnis aufgeführt sind.

Nachdem H e l l y die Natur der verschiedenen Elemente festgestellt hat, welche vom Blute und von den hämatopoetischen Organen in den entzündlichen Herd einwandern und sich darin ansammeln, gibt er an, daß sich dieselben je nach ihrer Form den Entzündungserregern gegenüber ein besonderes Verhalten ze'gen, welches auch je nach der Natur des die Entzündung hervorruhenden Reizes verschieden ist. Die Veränderungen, welche die Bakterien in den Leukozyten hervorrufen (Eiterkörperchen, Exsudatzellen), sind teils funktioneller, teils degenerativer Natur. Die f u n k t i o n e l l e n Veränderungen der amphophilen Leukozyten bestehen — nach den Angaben vieler Autoren und nach Beobachtungen von H e l l y selbst — in einer auf die kleinen Fremdkörper ausgeübten phagozytären Tätigkeit; diejenigen der Lymphozyten in einer Phagozytose, welche sich gegen die Leukozyten und andere Zellen des Körpers äußert, sowie gegen Fremdkörper (Bakterien), und in diesem Falle können sich die Lymphozyten bedeutend vergrößern. Die d e g e n e r a - t i v e n Veränderungen sind folgende:

a) an den amphophilen Leukozyten: verschiedengradige Vakuolbildung, ferner Vergrößerung der Zelle, unter gleichzeitigem Granulaschwund und verschiedenartiger Kernverquellung und -fragmentierung, oder Verkleinerung der Zelle, ebenfalls unter Granulaschwund, wobei der Kern durch Karyorrhexis und Pyknose Veränderungen erleidet. Daneben kommt nach Angabe verschiedener Autoren auch fettige und glykogene Degeneration vor. Der Granulaschwund erfolgt teils durch intrazelluläre Auflösung, teils durch Austritt derselben aus dem Zellprotoplasma, teils durch Zusammenfluß mehrerer zu großen, der Lösung anheimfallenden Körnern. Der weitere vollständige Zerfall dieser Leukozyten erfolgt dann unter den Erscheinungen der Plasmolyse und Karyolyse. In gewissen Fällen (Abszessen) kommt noch der Untergang durch Koagulationsnekrose hinzu.

b) an den Lymphozyten: bestehen die degenerativen Veränderungen im Auftreten von Vakuolen im Protoplasma und Kernzerfall durch Karyorrhexis; dabei treten, namentlich an den kleinen Lymphozyten, die sogenannten „t i n g i b l e n Körp e r“ (F l e m m i n g) auf.

c) wenig oder gar nicht werden in den ersten 24 Stunden die eosinophilen Leukozyten geschädigt, wofür sie sich überhaupt nachweisen lassen.

H e l l y hat sich jedoch nicht bemüht, systematische Untersuchungen auszuführen, um diese verschiedenen veränderten Leukozyten im zirkulierenden

Blut zu finden. Eine gleiche Einseitigkeit der Untersuchung finden wir in zwei später erschienenen Arbeiten von Deganello^{22, 23} und Maximo¹⁴⁶, (mit welcher wir uns noch weiter unten beschäftigen werden), welche sich bei ihren Forschungen über die Elemente der akuten und chronischen Eiteransammlungen nicht um die gleichzeitigen Veränderungen des zirkulierenden Blutes bekümmern. Interessant ist es jedoch, daß Maximo öfters in den Phagozyten des Eiters eine körnige Substanz fand, welche durch ihr Verhalten gegen Farbstoffe an diejenige der basophilen Zellen erinnert (rotviolette Metachromasie mit Thionin).

Es sei noch erwähnt, daß 1900 Marin²⁴ auf Grund von Untersuchungen mit fixiertem Blut in einigen tödlich ausgelaufenen Pneumoniefallen und in Fällen von schweren experimentellen Infektionen gewisse Strukturänderungen der Leukozyten mit polymorphem Kern beschrieben hat, bestehend in einer geringen Färbbarkeit des Zytoplasmas, in welchem infolgedessen nur wenige und an den Kern herangedrängte Körnchen färbbar waren, und in dem Auftreten von Vakuolen und farblosen Höckerungen im Kerne. Marin führte diese Veränderungen auf die Schwere der Krankheit zurück und betrachtete sie hypothetisch als ein Zeichen der aussondernden Funktion der Leukozyten, d. h. derjenigen Funktion derselben, durch welche die zur Hervorbringung der Immunität dienenden Produkte abgesondert werden.

Guyot²⁵ hat 1905 Untersuchungen mit auf dem Objekträger ausgebrettem und getrocknetem Blute ausgeführt und in bestimmten krankhaften Zuständen (nie bei normalem Blute) beobachtet, daß einige weiße Blutzellen und speziell die multinukleierten, ein „vesikulöses“ Aussehen zeigten, welches er auf Veränderungen der Homogenität des Zellenplasmas durch degenerative Prozesse zurückführte. Er unterschied die so differenzierten lichtbrechenden Körperchen von den eosinophilen Granulationen, konnte sie aber mit den üblichen spezifischen histochemischen Reaktionen weder mit Fetttröpfchen¹⁾, noch mit den vorher bekannten fuchsinophilen, siderophilen oder jodophilen Granulationen oder den granuli hamilacei identifizieren, und sprach sie als einfache „protoplasmatische Vakuolen“ an. Als er dann diese Läsion bei verschiedenen Krankheiten fand, beobachtete er, daß die Leukozyten, welche sie aufwiesen, wegen ihres niedrigen spezifischen Gewichts sich in der oberen Schicht anordneten, indem sie die ungefärbte Schicht des Koagulums vermehrten. Sowohl der Befund von Marin wie derjenige von Guyot blieben vereinzelt und wurden weder von anderen Autoren bestätigt, noch von den beiden, welche sie beschrieben hatten, sorgfältiger und ausführlicher erforscht.

Es sei zuletzt Orosi¹⁴⁷ erwähnt, welcher mit den gewöhnlichen Fixierungsmethoden das Blut milzbrandkranker Kaninchen untersuchte und im Proto plasma der multinukleierten Leukozyten basophile Granulationen fand und als pseudo-eosinophile Granulationen deutete, welche, nach seiner Ansicht, infolge der durch die Infektion bedingten Veränderungen des Protoplasmas, ihr Verhalten gegenüber den Farbstoffen ändern würden.

¹⁾ Deshalb verfällt Romanelli, wie wir sehen werden, in einen Irrtum, wenn er die Guyotschen bläschenähnlichen Leukozyten mit den von mir beschriebenen sudanophilen weißen Blutzellen identifizieren will.

Auch die Färbung des Blutes im frischen Zustande, auch vitale und supere vitale Färbung genannt, wurde zwar bis jetzt noch nicht nach der von mir wiederholt empfohlenen Methode und in dem von mir bearbeiteten Versuchsgebiete angewendet, wurde aber wiederholt zur Untersuchung der Leukozyten versuchsweise benutzt. Die interessantesten hierauf bezüglichen Notizen können wir in der wertvollen Arbeit von Galeotti²⁶ über „die Färbbarkeit der lebenden Zellen“ finden. Wie Galeotti erwähnt, haben nach den ersten von Duhamel 1739 gemachten Versuchen, um eine vitale Färbung des Knochengewebes zu erzielen, zahlreiche Autoren (Heckel, Lieberkühn, Heidenhain, Chrönzszewsky, Wittich, Schindler, Solger, Ehrlich, Kowalewsky) mit verschiedenen Farbstoffen versucht, eine vitale Färbung der Elemente der verschiedenen Gewebe auszuführen, um sie auf ihre feinere Struktur zu untersuchen. Und diese Versuche wurden immer zahlreicher (Arnsson, Arnstein, Smirnow, Meyer, Dogiel, Riese, Feist, Cuccati, Joseph, Retius, Ciaccio, Zoia, Apathy), nachdem Ehrlich²⁷ bewiesen hatte, daß man die Nerven lebender Tiere dadurch färben kann, daß man ihnen Lösungen von rektifiziertem Methylenblau in das Blut einspritzt. Außer den Nerven kann man auch viele andere Organe und Gewebe vital färben (Gerlach Brandt, Pfeiffer, Fleisch, Arnstein, Schultze, Mitrophanow, Martinotti, Grandis, Tolat, Pilliet, Kuhn, Cuénot, Apathy) und unter denselben ist auch das Blut zu nennen.

Ich werde mich hier darauf beschränken, die Versuche zu erwähnen, welche in dieser Richtung in bezug auf die Leukozyten gemacht worden sind, da ich mich bereits in früheren Arbeiten mit dem befaßt habe, was die Erythrozyten anbelangt. In dieser Hinsicht erwähnt Galeotti, daß Pouchet und Legoff²⁸, bei der Einspritzung von Karminlösungen in den lymphatischen Sack von Fröschen, gewisse mit roten Granulationen angefüllte Leukozyten beobachteten, während sich andere Elemente erst später färbten. Certes^{29, 30} konnte einige Froschleukozyten im frischen Zustand mit Chinolin- und Cyaninblau, in Serum gelöst, färben, ohne daß dieselben ihre amöboiden Bewegungen verloren. Mossor³¹ versuchte die Leukozyten und die Eiterkörperchen mit in NaCl-Lösungen gelöstem Methylgrün im frischen Zustand zu färben, und beobachtete, daß sich gewisse Körnchen färbten, welche er als das Produkt eines partiellen nekrobiotischen Prozesses ansprach, während sich die Zellen diffus und je nach ihrer Vitalität mehr oder minder intensiv färbten. Auch Kowalewsky³² konnte mit einer Lösung von Methylenblau eine teilweise Färbung der Leukozyten bewirken und glaubte, daß das Farblosbleiben der ungefärbten Teile auf einen Reduktionsprozeß zurückzuführen sei. Galeotti selbst machte sehr interessante Beobachtungen über die Färbbarkeit der verschiedenen Elemente, indem er die Wirkung verschiedener Farbstoffe untersuchte, deren Lösung er in die Peritonealhöhle von Erdmolchen und Wassermolchen einspritzte. Er fand, daß die Leukozyten durch Fuchsin, salpetersaures Rosanilin, Gentian-violett, Methylgrün, saures Fuchsin, Lichtgrün, Pikrinsäure; Aurantia, Korallin und durch die Sulfoderivate der Azokörper (Tropäolin, saures Vesuvin, Chry-

sonin, Orangegegelb, Kaiserscharlach, Kongorot, Azoblau) nicht gefärbt werden. Er beobachtete dagegen, daß Eosin ihnen eine blasses und diffuse Farbe verleiht, daß bei Anwendung von rektifiziertem Methylenblau viele Leukozyten nach 3—6 Stunden einen grüngefärbten Kern und blaue zytoplasmatische Granulationen verschiedener Größe aufweisen, und nach 8 bis 20 Tagen einige Leukozyten eine mehr oder weniger große Zahl dunkelblau gefärbter Körperchen von unregelmäßiger Form und Größe enthalten: diese scheinen nicht gefärbte Granulationen des Zytosplasmas, sondern vielmehr Reste gefärbter Elemente, oder auch durch Phagozytose eingeschlossene Präzipitate des injizierten Farbstoffes zu sein. Unter den Leukozyten der Peritonähöhle findet man einige mit einem blauen Kern, und andere, welche zahlreiche blaue und grüne Körnchen verschiedener Größe enthalten. Mit Bismarckbraun und Neutralrot erhielt er ähnliche Resultate, welche er aber nicht beschreibt; mit Cyanin erhielt er gefärbte Kerne und Körnchen; mit Alizarinblau erhielt er nur eine schwachblaue Färbung der Kerne. Bei Anwendung einer Mischung von einprozentigem Methylenblau mit einer gesättigten Krisoinlösung beobachtete er, daß die Leukozyten des zirkulierenden Blutes einen ungefärbten Kern und ein ungefärbtes Zytosplasma zeigten, daß aber in letzterem zahlreiche Granulationen deutlich hervortraten, deren einige eine blaue Farbe, eine runde Form und gleichmäßige Größe, andere eine rote Farbe, unregelmäßige Form und verschiedene Größe aufwiesen. Im Peritoneum hatten die Gruppen von kleineren Körnchen die Farbe des Krisoins angenommen, während einige voluminöse Kerne und gewisse große Granulationen die blaue Farbe angenommen hatten.

Nach Galeotti hat Arnold³³, in Fortsetzung früherer Forschungen, eingehende Untersuchungen über die Beziehungen zwischen den Plasmosomen und den, als Produkte einer zellulären Sekretion gedeuteten, im Protoplasma enthaltenen Granulationen ausgeführt und dabei zur Untersuchung der Leukozyten die Methode der vitalen Färbung angewendet. Zuerst untersuchte er die migrierenden Leukozyten welche er dadurch gewann, daß er mit verschiedenen Farbstoffen bestreute Scheiben aus Hollundermark in den dorsalen Lymphsack von Fröschen legte und dann auspreßte. Die besten Resultate erzielte er dabei mit Neutralrot, welches eine promptere und mit Methylenblau, welches eine langsamere Wirkung hat. Die Mehrzahl der auf diesem Wege gewonnenen Leukozyten hatte einen polymorphen Kern, war beweglich und zeigte einen farblosen Kern, während im Protoplasma verschiedene stark gefärbte Körperchen von verschiedener Größe und Form hervortraten, welche bald ein körniges, bald ein kantiges oder bazilläres Aussehen hatten, sich aber nach der Fixierung durch Erwärmung mit Neutralrot schlecht färben. Dann untersuchte er die Leukozyten des zirkulierenden Blutes derselben Tiere und fand unter denselben einige äußerst seltene Exemplare, welche im frischen Zustande färbbare Granulationen enthielten, er konnte aber nicht entscheiden, ob dieselben von den hämatopoetischen Organen herstammten oder sich im Kreislaufe gefärbt hatten, und war schließlich der Ansicht, daß diese Granulationen eine enge Beziehung zu dem phagozytären Prozeß hätten (mit diesem interessanten Befunde werden wir uns noch weiter unten beschäftigen). Dieselben Untersuchungen wiederholte er mit Kaninchen;

in den Leukozyten konnte er, außer den acidophilen Granulationen, größere und kleinere Körnchen sehen, welche sich auch färbten und dann, durch Zerfall der Leukozyten selbst, leicht frei wurden, und des weiteren die entweder farblosen oder nur später, beim Absterben der Elemente selbst sich färbenden Kerne unterscheiden.

Später hat D e g a n n e l l o ²² die Frischfärbung mit Neutralrot zur Untersuchung des Eiters akuter und chronischer Herde angewendet, und die Färbbarkeit der Kerne der zu chronischen Eiterungen gehörenden Leukozyten und die Nicht-färbbarkeit der Kerne der noch lebenden und zu akuten Eiterungen gehörenden Leukozyten bestätigt, während sowohl in letzterem wie in ersterem Falle viele der Granulationen des Protoplasmas mehr oder minder gefärbt waren. D e g a n n e l l o ²³ hat noch weitere vollständigere Untersuchungen über diesen Gegenstand ausgeführt, und beobachtet, daß die eosinophilen Zellen zahlreicher und häufiger bei akuten Eiterungen sind, daß sie nie phagozytäre Erscheinungen zeigen und daß sie sich nicht so leicht verändern wie die Leukozyten mit neutrophilen Granulationen, welche, im ganzen genommen, sowohl bei akuten wie bei chronischen eiterigen Prozessen die zahlreichsten Elemente darstellen und am leichtesten Erscheinungen des Phagozytismus aufweisen. Er beobachtete auch, daß bei den chronischen Eiterungen die schwersten degenerativen Veränderungen der Leukozyten zu finden waren, während bei den akuten Formen häufiger pyogene Kokken nachzuweisen sind; daß die eosinophilen Granulationen zuweilen ihre Färbbarkeit infolge eines wirklichen regressiven Prozesses ändern, und daß endlich die Elemente mit basophilen Granulationen an Volumen zunehmen können, und zwar infolge einer Anschwellung des Protoplasmas, welche vielleicht als das Zeichen eines degenerativen Prozesses anzusehen ist.

Später hat A r n o l d ²⁷ wieder Forschungen über das Blut vorgenommen und dabei die Methode der Frischfärbung angewendet; er empfiehlt die Methode nachdrücklich und wundert sich, daß dieselbe trotz ihrer so großen Empfindlichkeit und Genauigkeit nicht eine viel ausgedehntere Anwendung gefunden hat. A r n o l d hat in dieser sehr interessanten Arbeit einen bedeutenden wertvollen Beitrag zur Kenntnis der Mastzellen, der Leukozyten und der Lymphozyten geliefert. Da ich mich hier nicht mit den eingehenderen Fragen beschäftige, welche er in bezug auf die Mastzellen aufgeworfen und diskutiert hat, so werde ich nur die von ihm in bezug auf die Leuko- und Lymphozyten erhaltenen Resultate zusammenfassen. Er verwendete einprozentige Lösungen von Methylenblau, von U n n a s Polychromblau und von Neutralrot in 0,75prozentigem Kochsalz und erweiterte seine früheren Beobachtungen bedeutend. Er beobachtete Änderungen des Volumens und der Farbe der leukozytären Granulationen, welche er nicht ausschließlich als eine Folge der Reife der Elemente oder einer Entartung derselben deutete, sondern als den Ausdruck der Funktion der Plasmosomen ansah, welche, nach seiner Meinung die verschiedensten Substanzen (Fett, Glykogen, Pigment, usw.) synthetisch umwandeln. Er stellte des weiteren im Abrede, daß diese Erscheinungen als phagozytäre zu deuten seien. Auf seine interessanten Schlußfolgerungen werde ich jedoch später zurückkommen, wenn ich die Bedeutung der von mir beschriebenen morphologischen und chromatischen Veränderungen der Leukozyten besprechen werde.

Patella (65, 66, 67, 68, 69, 79) hat auch Blutuntersuchungen nach verschiedenen Methoden, aber vorwiegend mit fixierten Präparaten ausgeführt und verschiedene degenerative oder wenigstens als solche angesehene Veränderungen der Leukozyten in seinen zahlreichen Arbeiten beschrieben, durch welche er die Theorie des endothelialen Ursprungs der uninukleären leukozytären Elemente (von einigen Lymphozyten abgesehen) des Blutes zu beweisen und zu verfechten sucht. Ich muß mich hier damit begnügen, diese Beobachtungen erwähnt zu haben, kann mich aber nicht eingehender damit beschäftigen, da eine Diskussion ihrer Deutung zu fortwährenden Abschweifungen führen würde. Hier will ich nur bemerken, daß man nach der von Patella verfochtenen Theorie, der zufolge alle uninukleierten Leukozyten, insofern sie abgelöste und frei im Blute schwimmende Endothelialelemente sind, als degenerierte Elemente gelten, unter ihnen niemals völlig normale Elemente würde auffinden können. Dieser Theorie und dieser Deutung kann ich ~~zurückweisen~~, abgesehen von allen übrigen durch die hämatologische Forschung ~~zurückweisen~~ Tatsachen, welche beweisen, daß die hier in Frage stehend ~~zurückweisen~~ in hämatopoetischen Organen herstammen (sei es also, daß ~~zurückweisen~~ es Entwicklungsstadium der Lymphozyten darstellen, wie Pappenheim, Blumenthal u. a. m. behaupten, oder daß sie von den hyalinen Markzellen herstammen, wie Banti glaubt), würden allein die feinen morphologischen und chromatischen Details, welche man nach der Methode der Frischfärbung in den uninukleierten Leukozyten, in ihrem Protoplasma und in den darin enthaltenen Granulationen nachweisen kann, genügen, um mich zu überzeugen, daß es sich dabei um normale, vitale und funktionierende Elemente handelt, und nicht um „zirkulierende Zellenleichen“, wie Patella sie nicht eben glücklich nennt.

Ebenso habe ich bei meiner Übersicht der bekannten und beschriebenen degenerativen Veränderungen der Leukozyten absichtlich mehreres ausgelassen, und zwar: 1. Einige Veränderungen, welche in einzelnen Arbeiten oder Lehrbüchern mit geringer Genauigkeit der Details erwähnt sind, wie z. B. das Platzen der Leukozyten oder die von Hayem⁷⁰ bei der Chlorose und der Anämie beschriebene und später von Jolly⁷¹ in Abrede gestellte hämaglobinische Infiltration der Leukozyten, weil ich diesbezüglich keine eigene Erfahrung besitze; 2. die von Arnold⁷² und anderen Autoren als ein Zeichen leukozytärer Entartung angesprochene Kernpyknose, weil für die entsprechenden Untersuchungen die von mir angewandte Methode nicht sehr brauchbar ist; 3. die Leukozyten mit jodophilen Granulationen, weil man, um dieselben hervortreten zu lassen, eine ganz besondere histochemische Methode anwenden muß.

Ich muß zugeben, daß meine gegenwärtige Arbeit eine Lücke hat, welche ich ausfüllen werde, wenn mir nicht andere zuvorkommen; ich habe nämlich keine vergleichenden Untersuchungen über die von mir beschriebenen Veränderungen und das Auftreten dieser jodophilen Granulationen ausgeführt, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß man daraus interessante Schlußfolgerungen ziehen kann.

Aus dieser kurzen Besprechung, so unvollständig sie ist, können wir leicht folgendes entnehmen: 1. Daß zur Untersuchung der Leukozyten bis jetzt vorwiegend die Methode der Färbung

des Blutes nach vorheriger Fixierung desselben angewendet worden ist. 2. Daß zwar auch Untersuchungen nach der Methode der Frischfärbung ausgeführt worden sind — besonders interessant sind diejenigen von Gallootti und Arnold, welch letzterer mit Recht die Nützlichkeit dieser Methode wiederholt hervorgehoben und betont hat, — daß aber zu denselben fast ausschließlich Neutralrot- und Methylenblaulösungen verschiedener Stärke angewendet wurden, ohne einen Farbstoff heranzuziehen, welcher zum Nachweis des im Leukozytenprotoplasma infolge phagozytärer oder degenerativer Vorgänge eventuell enthaltenen Fettes dienen könnte. 3. Daß die zahlreichen und nach verschiedenen Methoden ausgeführten Untersuchungen über die Leukozyten sich mehr auf ihre morphologischen Charaktere und auf die zwischen ihnen und der Leukozytose resp. Leukopenie bestehenden Beziehungen, als auf die degenerativen Veränderungen der weißen Blutzellen beziehen. 4. Daß die degenerativen Veränderungen der Leukozyten bis jetzt größtenteils *in vitro* untersucht worden sind, und zwar mehr um durch die raschen und leicht eintretenden Deformitäten der vom lebenden Körper getrennten Leukozyten eine geringe Widerstandsfähigkeit oder früher eingetretene Veränderungen zu beweisen, als um wirkliche degenerative Veränderungen der zirkulierenden weißen Blutzellen in dem Augenblicke, wo sie vor sich gehn, zu beobachten. Über letztere finden wir nämlich nur wenige beiläufige und nicht sehr eingehende Beobachtungen, welche sich außerdem nur auf die in spontanen oder künstlich erzeugten entzündlichen Herden exsudierten, oder auf die in den hämatopoetischen Organen vorhandenen Leukozyten beziehen. 5. Daß niemand weder klinische noch experimentelle systematische Forschungen über die Bedeutung der morphologischen und chromatischen Veränderungen ausgeführt hat, welche die Leukozyten erleiden können, und über die Beziehungen zwischen den morphologischen und chromatischen Veränderungen der in einem lokalen entzündlichen oder sonstwie veränderten Herd exsudierten Leukozyten und ähnlichen gleichzeitig nachweisbaren Veränderungen einzelner oder zahlreicher zirkulierender Leukozyten.

Aus dem Gesagten treten die zu lösenden Fragen klar hervor, und die Forschungen, welche ich in dieser Richtung vornehmen wollte, konnten mir nicht anders als vielversprechend erscheinen.

Obwohl ich von der Nützlichkeit der Methode der Frischfärbung und von der Möglichkeit überzeugt war, dabei verschiedene Farbstoffe anwenden zu können, habe ich mich nach mehreren Versuchen auf eine einzige Methode beschränkt, welche sich mir, soweit ich urteilen kann, immer vorzüglich bewährt hat und auch von allen anderen Forschern, die sich ihrer bedient haben, als ausgezeichnet betrachtet wird.

Die Methode besteht in der gleichzeitigen Anwendung von Brillantkresylblau und von Sudan III. Das erstere, welches den besten in der Hämatologie für die Frischfärbung vorgeschlagenen Farbstoff darstellt, besitzt sehr empfindliche metachromatische Eigenschaften und läßt die feinsten Nuancen der chemischen Reaktion der Teile deutlich hervortreten, an welcher es sich fixiert: das zweite stellt bekanntlich denjenigen Farbstoff dar, welcher am raschesten und sichersten dem Fett eine spezifische Farbe mitteilt. Diese zwei Farbstoffe müssen im trockenen Zustande, ohne Lösungsmittel, resp. Suspensionsflüssigkeiten gebraucht werden, so daß sie sich direkt im Plasma lösen und sich an denjenigen Teilen fixieren, für welche sie eine Affinität haben. Diese Methode, welche ich früher ausführlich beschrieben habe, habe ich öfters angewendet und sie machte es mir möglich, sehr feine Strukturdetails der Erythrozyten zu beschreiben (^{39, 40, 41, 42, 43}); auch konnte ich ⁴⁴ — und auch andere Forscher — mit Hilfe dieser Methode neue Beobachtungen über die feinere Struktur der Leukozyten ⁴³ und, wie wir sehen werden, über die degenerativen Veränderungen derselben machen.

Wir werden weiter unten sehen, nachdem ich die Resultate meiner neuen Beobachtungen ausführlich dargelegt haben werde, daß die Methode der Frischfärbung uns zwar erlaubt, morphologische und chromatische Veränderungen zum Vorschein zu bringen, die man mit den Methoden der Trockenfärbung nicht nachweisen könnte, diese letzteren aber nicht vollständig ersetzen kann. Die Methode der Frischfärbung einerseits und diejenigen der Trockenfärbung anderseits haben ihre besonderen Indikationen und ergänzen sich gegenseitig. Mit der Fixierung und darauffolgenden Färbung der Elemente kann man bequemer und leichter die Strukturdetails und die Veränderungen der Kerne untersuchen, in welchen sich bekanntlich besonders die Reproduktionsprozesse abspielen;

bei Anwendung der Methode der Frischfärbung treten dagegen besonders die Strukturdetails und die Veränderungen des Protoplasmas hervor. Da nun besonders im Protoplasma die verschiedenen, komplexen und spezifischen Funktionen der Leukozyten sich vollziehen, so können wir aus den Veränderungen des Protoplasmas in intensiverer Weise erkennen, wie sich diese Funktionen vollziehen und wie sie sich verändern können¹⁾. Bei der Frischfärbung färbt sich der Kern, solange er lebend ist, entweder gar nicht oder er erscheint nur schwach gefärbt, wie auch mehrere andere Autoren beobachtet haben. Wenn dagegen der Kern sofort nach der Anfertigung des Präparates intensiv gefärbt erscheint, so deutet dies auf eine präexistierende Veränderung hin. Wenn er sich langsam färbt, so kann das als ein Anzeichen des Todes betrachtet werden, welchem der Kern wegen der veränderten Verhältnisse des Mittels entgegengesetzt, in welchem er sich befindet. Dagegen beobachten wir, daß die verschiedenen vom lebenden Protoplasma aufgenommenen Färbungen nach und nach bei dem Absterben der Elemente sich verändern und verschwinden. Dies sind wertvolle Zeichen, die man sich stets gegenwärtig halten muß, um nicht irrtümlich die Veränderungen, welche künstlich im Präparat stattfinden, als präexistierend anzusprechen.

Die Resultate meiner Beobachtungen werde ich nun in folgender Reihenfolge berichten: Im ersten Kapitel, welches diesem folgen wird, werde ich über die in meinen ersten drei Arbeiten über diesen Gegenstand enthaltenen Beobachtungen berichten und meinen Bericht nach Maßgabe meiner später erworbenen Erfahrung vervollständigen. Im zweiten Kapitel werde ich die Resultate synthetisch berichten, welche andere Autoren bei Anwendung meiner Untersuchungsmethode erhalten haben. Im dritten Kapitel werde ich die Schlußfolgerungen resümieren, welche sich aus meinen ersten Beobachtungen und aus denjenigen anderer Autoren ziehen lassen und dabei besonders die noch streitigen und dunklen Punkte hervorheben.

Im vierten Kapitel werde ich über einige jüngst von mir ausgeführte Versuche berichten, welche ich zur Aufklärung der eben

¹⁾ Auch bei der Vitalfärbung der Mikroorganismen färben sich in frischem Zustande am raschesten die Granulationen, und erst später, wenn das Element abstirbt, färbt sich der Kern. (Siehe z. B. Nicolle, Franco, u. a.)

erwähnten streitigen und dunklen Punkte vorgenommen habe. Im fünften Kapitel werde ich mich bemühen, einige Punkte zu beleuchten, welche uns zu einer intimeren Kenntnis der Struktur und der Funktion der leukozytären Elemente führen können und daraus einige allgemeinere Schlüsse ziehen.

II.

Die folgenden Beobachtungen über die Leukozyten wurden von mir unter Anwendung der Methode der Frischfärbung beim Menschen und bei folgenden Tieren gemacht: Fröschen, Erdmolchen, Schildkröten, Vögeln, Meerschweinchen, bei einem Pferd und einem Fuchs.

Zuerst untersuchte ich wiederholt normale oder wenigstens von mir für normal gehaltene Individuen (denn bisweilen ging aus dem hämatologischen Befunde hervor, daß sie krank waren), um das morphologische und chromatische Verhalten der Leukozyten und ihre funktionellen Veränderungen unter normalen Verhältnissen kennen zu lernen; dann untersuchte ich verschiedene kranke Menschen oder Tiere mit verschiedenen pathologischen Veränderungen (künstlich hervorgerufenen anämischen, toxischen oder infektiösen Zuständen), um zu sehen, ob die zirkulierenden Leukozyten, oder wenigstens ein Teil derselben, sich veränderten. Durch diese Beobachtungen gewann ich sehr bald die Überzeugung, daß viele krankhafte Zustände nicht nur von einer Änderung der Zahl und des Verhältnisses der zirkulierenden Leukozyten, sondern auch von wirklichen morphologischen und chromatischen Veränderungen derselben begleitet sind. Zuerst führte ich diese Veränderungen in ihrer Gesamtheit auf echte Entartungen zurück und beschrieb sie als solche. Nachdem ich aber später eine große Zahl Beobachtungen gemacht hatte, änderte sich nach und nach meine Meinung, und ich überzeugte mich, daß ein großer Teil der genannten Veränderungen nichts anderes als der Ausdruck der phagozytären Funktion sei, welche bekanntlich den Leukozyten zukommt. Jedoch konnte ich dabei nie die Überzeugung gewinnen, daß man bei den Leukozyten nicht auch wirkliche Veränderungen degenerativer Natur finden könne. Letztere kommen tatsächlich vor und können mit den bekannten Entartungen verglichen werden, welchen alle übrigen Zellenelemente unseres Organismus unterliegen.

In meiner ersten Mitteilung¹ stellte ich einige Schlußfolgerungen auf, die ich dann nach und nach durch zweckmäßig erscheinende Zusätze erläuterte. Ich werde sie hier in annähernd derselben Reihenfolge wiederholen und dabei nur die erklärenden Zusätze etwas mehr in den Vordergrund stellen. Es erscheint mir überflüssig, hier das ganze Protokoll meiner klinischen und experimentellen Beobachtungen ausführlich wiederzugeben, da die Zahl der letzteren eine sehr große ist und die Befunde fast vollständig miteinander übereinstimmen. Ich halte es deshalb für zweckmäßiger sie hier nur synthetisch zusammen zu fassen. Meine erste Schlußfolgerung war folgende:

In den Leukozyten der niederen Tiere, der Säugetiere und des Menschen sind, unter besonderen pathologischen Verhältnissen, mittels der Methode der Frischfärbung des Blutes konstant gewisse morphologische und chromatische Veränderungen im Kern, im Protoplasma und in den Granulationen nachweisbar, welche echte und wirkliche degenerative Zustände darstellen.

Dazu bemerkte ich, daß ich absichtlich: „in den Leukozyten“ und nicht: „in den zirkulierenden Leukozyten“ gesagt hatte, da mir in bezug auf diese degenerativen Veränderungen eine glatte Trennung zwischen den zirkulierenden Leukozyten und den in den Geweben wandernden Leukozyten nicht möglich schien. Meine späteren Versuche rechtfertigten vollständig — wie wir sehen werden — diese meine Einschränkung. Allerdings hatte ich bei meinen ersten Beobachtungen meine Aufmerksamkeit ausschließlich den Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten zugewandt und auf diese bezogen sich auch ausschließlich meine Mitteilungen. Ich fügte dann hinzu, daß ich mich besonders mit den Veränderungen des körnigen Teils (und nicht oder nur nebenher mit dem Kerne) beschäftigen würde, denn gerade diese waren uns bei den früher angewandten Färbungsmethoden weniger genau bekannt geworden, während sie mit den Methoden der Frischfärbung viel genauer und in feinerer Weise nachweisbar waren.

Meine zweite Schlußfolgerung war folgende:

In den zirkulierenden Leukozyten können wir durch toxische Wirkungen hervorgerufene, wirkliche albuminoide Entartungen nachweisen, ähnlich denjenigen, welche wir infolge derselben Ursache in den Zellenelementen der übrigen Parenchyme auftreten sehen.

Diese degenerativen Veränderungen speziferte ich folgendermaßen:
 1. Zusammenschmelzung der leukozytären Granulationen zu immer größeren Massen. 2. Deutliche Metachromasie, welche sowohl einige Granulationen vor ihrer Zusammenschmelzung, wie die von dieser Zusammenschmelzung herstammenden Massen im Vergleich zu anderen Granulationen aufwiesen, welche unverändert bleiben. 3. Zuweilen ungleiche Entfärbung, mit Entfärbung aller oder nur einiger Granulationen.

Ich fügte hinzu, daß diese Veränderungen sich untereinander in verschiedener Weise kombinieren, und, je nach der Intensität der toxischen Wirkung, in verschiedener Ausdehnung und Intensität auftreten konnten, und daß im allgemeinen alle Leukozyten, welche auch die Natur der in ihnen enthaltenen Granulationen sei, sie aufweisen können, und daß außerdem diese degenerativen Veränderungen, wenn sie gering sind und ihre Ursache beseitigt wird, rückgängig werden resp. verschwinden und die Elemente, welche sie aufwiesen, in ihren normalen Zustand zurückkehren können, während sie in anderen Fällen zu einer vollständigen Zerstörung der Elemente führen, welche sie befallen

haben. Damals hielt ich mich noch nicht für berechtigt, ausdrücklich anzugeben, welche leukozytären Elemente besonders von den genannten Veränderungen befallen wurden und in welcher Form letztere auftraten. Heute aber, nachdem ich über eine bedeutend größere Zahl eigener Beobachtungen verfüge, glaube ich behaupten zu können, daß diese Veränderungen alle die verschiedenen Leukozytenformen befallen können, welches auch die Form des Kerns und die Natur der Granulationen sei. Hinsichtlich der Häufigkeit kann ich jedoch behaupten, daß am leichtesten, also am häufigsten die Leukozyten mit polymorphem Kern und neutrophilen Granulationen verändert werden; dann kommen die unikleierten und zuletzt die multinukleierten eosinophilen und basophilen Zellen.

Nun muß ich hinzufügen, daß neben den eben erwähnten Veränderungen auch noch eine nicht seltene vakuoläre Entartung zu beobachten ist. Dieselbe kann sich in allen leukozytären Elementen vorfinden, sie befällt häufiger und in größerer Ausdehnung das Protoplasma allein, kann aber auch im Kern beobachtet werden. Die Vakuolen können klein und mit einer gewissen Regelmäßigkeit an der Peripherie des Elementes angeordnet sein, oder eine ungleiche Größe haben und in verschiedener Weise in der protoplasmatischen Masse verteilt sein. Die schönsten Exemplare dieser vakuolären Entartungen — welche man völlig mit denjenigen vergleichen kann, die man in den anderen Geweben findet, und die man künstlich durch Eintauchen dieser Gewebe in Salzlösungen verschiedener Konzentration (A. C e s a r i s - D e m e l⁶⁴) erzeugen kann — erhielt ich bei Tieren, bei welchen ich durch Extirpation der beiden Nieren eine schwere Urämie hervorgerufen hatte. Diese vakuoläre Entartung — von welcher bei D o p t e r und G o u r a u d¹⁵⁰ keine Rede ist, die sich mit der Leukozytose bei experimenteller Urämie beschäftigt haben — habe ich in einigen seltenen Fällen beim Menschen beobachten können, ohne jedoch eine konstante Beziehung derselben zu einer bestimmten morbosen Ursache feststellen zu können. Das Auftreten der Vakuolen ist sehr oft von einer intensiveren Färbbarkeit des intergranulären Teiles der protoplasmatischen Masse der Zelle begleitet, gerade so, als ob das Auftreten der Vakuo en eine größere Verdichtung des Protoplasmas selbst zur Folge hätte: und die als Vakuolen angesehenen hellen Räume sind es auch tatsächlich, da man sie mit keinem Farbstoffe und mit keinem Reagens färben oder in unterschiedene Teile differenzieren kann.

Damals bemerkte ich auch, daß wir bei kombinierter Anwendung von Brillantkresylblau und Sudan III uns von dem Auftreten von Fetttröpfchen im leukozytären Protoplasma neben oder nach den erwähnten morphologischen und chromatischen Veränderungen überzeugen konnten, und daß es wegen der Zahl der befallenen Leukozyten und der darin enthaltenen Fettmenge als ausgeschlossen gelten könne, daß es sich um einen normalen Befund handle. So kam ich zur dritten Schlußfolgerung:

Im Blute kann man eine wirkliche Verfettung resp. adipöse Entartung der Leukozyten nachweisen.

Ich behauptete schon damals und bestätige heute, daß man diese adipöse Entartung in allen verschiedenen Formen der uni- und multinukleierten Zellen finden kann.

Diese Zunahme des Fettes in den Leukozyten, welche von mir und anderen durch spätere Versuche als häufig exogenen Ursprungs, d. h. von phagozytiertem Fett herrührend, erkannt wurde, ist aber nicht immer in dieser Weise zu deuten, sondern kann sich auch endogen direkt aus den Zellenalbuminen herleiten, so daß man, wie ich später eingehender darlegen und beweisen werde, an der Annahme einer wirklichen adipösen Entartung der zirkulierenden Leukozyten festhalten muß.

Bezüglich dieser adipösen Entartung bemerkte ich des weiteren: der adipösen Entartung der zirkulierenden Leukozyten können die erwähnten morphologischen und chromatischen Veränderungen vorausgehn; doch dies ist nicht unbedingt notwendig.

Ich fügte hinzu, daß unter besonderen Verhältnissen und besonders infolge steatogener Gifte diese Entartung sich auf alle zirkulierenden Leukozyten ausgebreitet zeigt und in diesem Falle in Form von feinen Tröpfchen erscheint, welche, soweit ich erkennen konnte, nicht immer von den präexistierenden Körnchen, sondern vom intergranulären Protoplasma herstammen. Diese Erscheinung und die Deutung derselben wurde später von mir und von anderen bestätigt: es gibt nämlich nicht seltene Fälle, in denen die multinukleierten und die uninukleierten Zellen mit ihren Granulationen morphologisch und chromatisch ganz oder fast ganz unverändert erscheinen und man trotzdem in denselben viel Fett vorfindet, obwohl in den übrigen Geweben keine adipöse Entartung und keine Zerstörung der Elemente nachzuweisen ist, welche auf einen phagozytären Prozeß hindeuten könnte. In anderen Fällen findet man dagegen in den veränderten Leukozyten gleichzeitig Anschwellungen und Metachromasien der Granulationen und Fettröpfchen, welche in diesen Fällen die letzte Phase der granulären Veränderung darzustellen scheinen.

Bei meinen weiteren und genaueren Beobachtungen über das Auftreten und die Zunahme des Fettes in den Leukozyten kam ich dann zu folgender Schlußfolgerung:

Bisweilen findet man im zirkulierenden Blute nur wenige mit Fetttröpfchen beladene Leukozyten, während die übrigen wenig oder gar nicht verändert sind. In diesen Fällen ist der schon an und für sich in frischem Zustande wenig färbbare Kern dieser Elemente nicht mehr mit seinen Umrissen deutlich sichtbar, er bleibt leicht verborgen und alle im Protoplasma präexistierenden granularen Elemente sind verschwunden und farblos.

Bei weiteren Untersuchungen dieser Fälle konnte ich mich überzeugen, daß diese Leukozyten, welche das Aussehen und die Struktur von Eiterkörperchen zeigen — als welche sie auch nach den Beschreibungen erscheinen, die Hell^y²¹, Deganell^o^{22, 23}, u. a. m. auf Grund ihrer nach anderen Methoden ausgeführten Beobachtungen gegeben haben —, von einem akuten oder chronischen, entzündlichen eitrigen Herde herstammen, d. h. wirkliche in den Kreislauf zurückgekehrte Eiterkörperchen sind.

Diese Überzeugung gewann ich durch zufällige an Tieren und an Menschen gemachte Beobachtungen. So geschah es mir, daß ich bei der Frischfärbung des Blutes vieler Tiere, welche ich für gesund gehalten hatte, weil sie von dem gewöhnlichen Lieferanten gebracht waren, zweimal Leukozyten mit den oben beschriebenen Charakteren fand. Im ersten Falle handelte es sich um ein Kaninchen, welches ich sofort tötete; bei demselben fand ich eine Eiteransammlung in der Achselhöhle, welche sich vorher aus mir unbekannten Ursachen gebildet hatte und von mir ausschließlich durch den hämatologischen Befund entdeckt wurde.

Im zweiten Falle handelte es sich um ein ausgewachsenes und anscheinend gesundes und kräftiges Meer chweinchchen, bei welchem ich, durch den Blutbefund aufmerksam gemacht, ein schweres einseitiges Hypopion entdeckte. Die zirkulierenden Eiterkörperchen waren in diesem Falle nicht so zahlreich wie im vorher erwähnten — da ihre Zahl immer in großer Annäherung der Ausdehnung des Eiterherdes proportional ist, von welchem sie herstammen — waren aber unverkennbar. Ihre Zahl nahm dann ab, nachdem der Prozeß seinen Höhepunkt erreicht hatte, und sie verschwanden vollständig, als der eitrige Prozeß erloschen war und nur noch ausgedehnte Trübungen der Hornhaut hinterlassen hatte. Es geschah mir auch in einem Falle von vermutetem perniziösen komatösen Fieber bei einem Menschen, daß ich bei der Blutuntersuchung keine Malariaparasiten, sondern eine Anzahl Eiterkörperchen vorfand, welche sich bei der Autopsie als von einer während des Lebens nicht vermuteten eitrigen Harnblasenentzündung und von einer ebensolchen Meningitis herstammend erwiesen.

Danach bemühte ich mich, durch wiederholte klinische und experimentelle Forschungen eine Bestätigung dieser zufälligen Beobachtungen zu finden; auch gelang es mir, in vielen klinischen Fällen durch die einfache Blutuntersuchung das Vorhandensein einer Eiteransammlung in einer Höhle oder einem Gewebe nachzuweisen oder auszuschließen, und meine auf Grund des Blutbefundes gemachten Annahmen wurden stets, sei es bei der Sektion, sei es bei einem operativen Eingriff oder durch einfache Probepunktionen, bestätigt. So konnte ich auch bei einer großen Zahl Tiere, bei denen ich experimentelle Infektionen hervorrief, beobachten, daß die zirkulierenden Eiterkörperchen nur dann im Blute erschienen, wenn irgend eine Eiterlokalisation in Körperhöhlen oder in Geweben stattgefunden hatte.

Auf Grund dieser meiner Beobachtungen und von der Tatsache ausgehend, daß es nicht immer leicht und oft sogar nicht möglich ist, klinisch das Vorhandensein oder den Sitz eines lokalisierten entzündlichen Herdes festzustellen, auch wenn derselbe in ein eitriges Stadium übergegangen ist, und daß die Bildung solcher Eiterherde, welche wegen der Ausbreitung des Prozesses und wegen der Komplikationen, die durch sie veranlaßt werden können, oft so gefährlich sind, in nicht seltenen Fällen dem Kranken selbst und dem Arzte verborgen bleibt, betonte ich die Nützlichkeit dieses hämatologischen Befundes, welcher in manchen Fällen, wo die übrigen Untersuchungsmethoden versagen, einen wertvollen Beitrag zur Diagnose liefern kann, und machte sie zum Gegenstande einer besonderen Arbeit². In derselben legte ich die eben erwähnten Tatsachen dar, und

indem ich die Bedeutung des Befundes hervorhob, gab ich zu, daß man bei der verhältnismäßig kurzen Zeit, während welcher ich mich mit diesen Untersuchungen beschäftigt hatte, und gegenüber der unendlichen Varietät klinischer und experimenteller Fälle, welche sich darbieten können und untersucht werden müssen, nicht aprioristisch die Möglichkeit von der Hand weisen könne, daß in einigen Fällen — z. B. wenn der Eiterherd alt, oder eingekapselt, oder verkalkt usw. ist — der betreffende Blutbefund fehle. Nun kann ich mit Genugtuung feststellen, daß die von mir betonte Wichtigkeit des Blutbefundes, in meinem Sinne, allgemein anerkannt ist, daß die von mir vorgeschlagene Untersuchungsmethode von Ärzten und Klinikern praktisch und mit Erfolg zu diagnostischen Zwecken angewendet wird, und daß meine damalige Annahme von einigen Autoren richtig befunden wurde, da in seltenen Fällen von offenen Abszessen — an diese Eventualität hatte ich zuerst nicht gedacht — oder von alten durch eine dichte Schicht sklerotischen Bindegewebes glatt umschriebenen Abszessen mein Befund fehlen kann. Es sei auch noch erwähnt, daß ich bei meinen ersten Beobachtungen die Meinung äußerte, daß die Eiterkörperchen vom Eiterherd direkt in den Kreislauf zurückkehren könnten; diese Möglichkeit wurde zwar von einigen Autoren in Abrede gestellt, läßt sich jedoch auch heute noch behaupten, und, wie wir sehen werden, experimentell beweisen.

In meiner ersten Arbeit folgte auf die eben ausführlich illustrierte Schlußfolgerung eine weitere, und zwar folgende:

Die erwähnten chromatischen und morphologischen Veränderungen des zirkulierenden Blutes kann man am besten und leichtesten verfolgen und studieren, wenn man exsudierte und direkt aus natürlichen oder künstlich hervorgerufenen entzündlichen Herden in verschiedenen Zeitabschnitten entnommene Leukozyten untersucht, oder wenn man sich die Leukozyten getrennt verschafft dadurch, daß man kleine, mit verschiedenen einer positive chemiotaktische Wirkung auf die Leukozyten austreibenden Substanzen gefüllte Kapillarröhrchen aus Glas unter die Haut einführt.

Ich fügte hinzu, daß die auf diesem Wege erhaltenen Formen die Bedeutung der ähnlichen degenerativen Formen sicher beweisen, welche man dann im Kreislauf vorfindet. Ich beschrieb aber damals nicht die Einzelheiten meiner Versuche. Wir werden später sehen, daß diese ersten Versuche an entzündlichen Herden wiederholt und zweckmäßig modifiziert, mich zu einer präzisen Deutung der Veränderungen phagozytären Ursprungs führten, und daß meine weiteren Versuche mit Kapillarröhrchen uns den direktesten und sichersten Beweis der echten degenerativen Natur von einigen der beschriebenen Leukozytenveränderungen liefern.

Aus anderen meiner Versuche zog ich damals auch folgende Schlußfolgerung:

Ein experimenteller Kunstgriff, vermittelt dessen man sich unter den zirkulierenden Leukozyten die-

jenigen Formen verschaffen kann, welche am deutlichsten und in der beweiskräftigsten Weise die beschriebenen morphologischen und chromatischen Veränderungen darstellen, besteht darin, daß man die toxischen Stoffe, welcher Art sie auch seien, mit einem hämolytischen, myelotoxischen, lymphotoxischen, oder irgendwie zytolytischen Serum vereint anwendet.

Ich konnte diese interessante Wahrnehmung machen, die uns vielleicht die Erklärung gewisser Veränderungen der Leukozyten liefert, welche wir häufig und in ausgedehntem Maße bei manchen schweren Blutdyskrasien (perniziöse Anämie, verschiedene Leukämieformen, Chlorose usw.) antreffen, weil ich gleichzeitig mit den eben erwähnten Untersuchungen auch, zusammen mit S o t t i ⁴⁴, andere über die hämorrhagischen Infektionen ausführte, für welche ich Tiere nötig hatte, die uns hämolytische, myelotoxische, lymphotoxische oder zytolytische (häpatotoxische und nephrotoxische) Sera lieferten. Da ich über kleine Mengen der eben erwähnten Sera verfügte, so konnte ich, indem ich sie zusammen mit den vorher in bezug auf ihre Wirkung auf die Leukozyten untersuchten Giften einspritzte, die Wirkung dieser Kombination untersuchen und beobachtete dabei immer eine Verschlimmerung und eine größere Ausdehnung der durch letztere hervorgerufenen Läsionen. Weitere Beobachtungen führten mich aber zu der Überzeugung, daß diese Veränderungen der Leukozyten nicht direkt im Kreislauf selbst vor sich gehen, sondern vielmehr von den schweren Störungen abhängen, welche die verschiedenen hämolytischen, myelotoxischen, lymphotoxischen usw. Sera in den hämatopoetischen Organen hervorrufen, wie bereits F o à ⁴⁶ bewiesen hatte. Auch die einfach zytolytischen Sera verstärken — wahrscheinlich wegen des hämolytischen Vermögens, welches sie immer gleichzeitig besitzen — die Wirkung der anderen erwähnten Gifte, wenn sie zusammen mit ihnen angewendet werden. Zur Vervollständigung dieser Beobachtung wollte ich auch die degenerative Wirkung untersuchen, welche die erwähnten Sera, allein angewendet, auf die zirkulierenden Leukozyten ausüben; da ich aber meine Versuche über die hämorrhagischen Infektionen vollendet und die Tiere verbraucht hatte, welche mir die betreffenden spezifischen Sera liefern konnten, so mußte ich jene Untersuchungen unterbrechen, und es war mir bis jetzt, da mich andere Versuche in Anspruch nahmen, nicht möglich, sie wieder aufzunehmen, wie ich gewünscht hätte.

Damals schrieb ich des weiteren, daß ich auf Grund einiger wenigen Versuche annehmen müßte, daß auch die albuminoiden Entartungen zuweilen intensiv und auf eine geringe Zahl Leukozyten beschränkt sein können, wenn im Organismus eine lokale Läsion dieses degenerativen Typus vorhanden ist.

Ich kam damals zu dieser Schlußfolgerung, nachdem ich eine mäßige trübe Anschwellung der Leber und der Nieren bei Tieren beobachtet hatte, welche ich im Laufe einer Infektion getötet hatte und bei welchen ich in einigen

der zirkulierenden Leukozyten degenerative Veränderungen des eben erwähnten Typus vorfand. Als ich aber diese Untersuchungen fortsetzte, überzeugte ich mich, daß diese Schlußfolgerung in Anbetracht der großen Schwierigkeiten, auf welche wir in diesen Fällen bei der Bewertung der Veränderungen der Leukozyten stoßen, wenn nicht als unbegründet, so doch wenigstens als verfrüh anzusehen ist. Es fragt sich nämlich, ob diese Veränderungen der Leukozyten von der lokalen degenerativen Veränderung abhängen, welche letztere eine ähnliche Veränderung in den leukozytären Elementen hervorruft, die das veränderte Gewebe passieren, oder ob sie nicht vielmehr eine direkte toxische Wirkung auf die leukozytären Elemente darstellen, ausgeübt von derselben Substanz, welche in einer ausgesprochenen und tieferen Weise die betreffenden Ausführungsorgane verändert. Auch fragt es sich, ob die degenerativen Veränderungen der Leukozyten nicht sekundär durch zirkulierende autochthone Gifte hervorgerufen sind, welche sich infolge des durch die primäre Veränderung der Ausführungsorgane veränderten Stoffwechsels bilden. Diese Betrachtungen beweisen, wie komplex die Frage unter diesem Gesichtspunkte ist und auf welche Schwierigkeiten ihre Lösung stößt, so daß ich nicht weiß, ob ich noch berechtigt bin, meine damalige Behauptung aufrechtzuerhalten, zu welcher mich meine ersten Beobachtungen geführt hatten.

Zur Vervollständigung meiner ersten Mitteilung formulierte ich folgenden allgemeinen Schluß, welcher, wie mir scheint, auch heute noch unverändert aufrechterhalten werden kann: Wenn die degenerativen Veränderungen sich auf eine große Anzahl zirkulierender Leukozyten erstrecken, so weisen dieselben auf eine Intoxikation hin, welche auf hämatogenem Wege wirkt und eine spezifische oder wenigstens überwiegende Wirkung auf das Blut ausübt; wenn dagegen die betreffenden Veränderungen wenige Elemente, diese aber in intensiverer Weise befallen, so zeigen sie einen degenerativen oder entzündlichen lokalen Prozeß des Organismus selbst an, welcher beim Fehlen anderer Merkmale unbemerkt geblieben sein würde.

Wie ich oben sagte, habe ich schon bei dieser meiner ersten Arbeit die Beobachtungen angedeutet, welche ich direkt bei exsudierten oder aus lokalen entzündlichen Herden gewonnenen Leukozyten gemacht hatte. Mit diesem Gegenstande habe ich mich später wieder beschäftigt, um die intime Beziehung zu untersuchen, welche zwischen den eben genannten und den zirkulierenden Leukozyten besteht, und um den Ursprung und die Bedeutung der chromatischen und morphologischen Veränderungen genauer kennen zu lernen, welche man in den letzteren beobachten kann. Die Resultate dieser Untersuchungen machte ich zum Gegenstand einer dritten Mitteilung³, in welcher ich meine Erfahrungen in folgenden Sätzen zusammenfaßte:

1. Mit der Frischfärbung des Blutes. — damals bezogen sich meine Angaben ausschließlich auf die Kaninchen, während ich sie heute auch auf die übrigen Tiere ausdehnen kann — kann man in einigen

der zirkulierenden und in den in entzündlichen Herden exsudierten Leukozyten bedeutende morphologische und chromatische Veränderungen nachweisen. Einige derselben deuten auf wahre und echte degenerative Prozesse des Elementes oder gewisser Bestandteile desselben hin, andere stellen die verschiedenen Stadien eines phagozytären Prozesses dar welcher sich im Elemente selbst abspielt. Auch letztere sind jedoch, genau genommen, auf degenerative Veränderungen zurückzuführen, indem sie die verschiedenen Stadien darstellen, welche dem Tode des phagozytierten Elementes vorangehen oder denselben bis zur vollständigen Zerstörung begleiten.

2. Die erwähnten degenerativen und phagozytären Veränderungen treten, je nach der anatomischen Form des entzündlichen Prozesses — seröse, fibrinöse, eitrige und Varietäten derselben — und je nach der Natur des septischen Elementes, mit verschiedenem Aussehen, in verschiedener Zahl und Intensität auf.

3. Zwischen den degenerativen und phagozytären Veränderungen, welche man in vielen der exsudierten Leukozyten eines bestimmten entzündlichen Herdes, und denjenigen, welche man in einzelnen zirkulierenden Leukozyten desselben Individuums finden kann, besteht ein strenger Parallelismus.

Diese Schlußfolgerungen drängten sich mir auf, als ich in frischem Zustande das Blut von Tieren untersuchte, bei denen ich lokale, ihrer Ausdehnung und besonders ihrer Natur nach verschiedene — einfach seröse, serös-fibrinöse, fibrinös-eitrige, oder eitrige — entzündliche Prozesse hervorgerufen hatte. Bei diesen Tieren kommt es leicht vor, daß einige der zirkulierenden Leukozyten in ihrem Protoplasma nicht mehr die Granulationen aufweisen, welche unter normalen Verhältnissen in ihnen enthalten sind, oder nur wenige Granulationen mit normalen chromatischen und morphologischen Charakteren aufweisen, wogegen sie mit großen Körnern von gleichmäßig schön violetter Farbe angefüllt sind — bis zu dem Grade, daß sie dadurch anschwellen — zwischen welchen sich mehr oder weniger große rundliche oder eckige Massen von intensiver schön blauer Farbe eingebettet vorfinden. Man hat also in diesen Fällen eine anscheinende Vergrößerung der leukozytären Granulationen vor sich und eine deutliche Metachromasie der neuen im Protoplasma selbst enthaltenen körnigen Massen. Auch findet man nicht selten Fetttröpfchen in den so veränderten Elementen.

Nachdem ich so diese im Kreislaufe bald äußerst zahlreichen, bald sehr seltenen Elemente ins Auge gefaßt hatte, konnte ich beobachten, daß sie in den ihrem ersten Auftreten folgenden Tagen ihrer Zahl und ihrem Aussehen nach sich bedeutend veränderten, so daß man jeden Tag einen merklichen

Unterschied im Befunde vorfand, und die nach und nach auftretenden Unterschiede deutlich auf die verschiedenen Perioden eines bestimmten Zyklus im Verlaufe des Prozesses bezogen werden konnten. Bei dem Tiere, welches diese aufeinanderfolgenden Unterschiede im Blutbefunde zeigte, beobachtete man gleichzeitig deutliche, durch einfache makroskopische Untersuchung wahrnehmbare Änderungen im künstlich hervorgerufenem entzündlichen Herd.

So sei ein Kaninchen erwähnt, welches dadurch infiziert worden war, daß ihm ein Stückchen einer im Stadium der roten Hepatisation sich befindenden und wenige Stunden nach dem Tode aus einer Leiche entnommenen Lunge unter die Haut des Rückens geimpft wurde. Der Saft der betreffenden Lunge war voll von gekapselten Diplokokkenformen. Bei der Untersuchung im frischen Zustande waren keine anderen Mikroorganismen nachweisbar, und auch in den Kulturen entwickelten sich nur spät einzelne Verunreinigungen. Am Tage nach der Einimpfung wies das Kaninchen eine hohe Temperatur und eine ödematöse Infiltration in der Gegend der rechten Schulter auf, welche sich bis zur Axillargegend erstreckte. Bei der Untersuchung des Blutes in frischem Zustande fand man: eine geringe Leukozytose, wenige und kleine Fettröpfchen in einzelnen Leukozyten, keine weiteren morphologischen oder chromatischen Veränderungen der Leukozyten. Zwei Tage später bestand das Fieber fort, die ödematöse Infiltration war kompakter geworden, sie war nicht mehr so weich und fluktuiert wie im Anfang. Bei der Blutuntersuchung im frischen Zustande fand man im Kreislauf zahlreiche polymorphe Leukozyten, deren Granulationen die erwähnten Veränderungen der Form und der Farbe aufwiesen.

Um festzustellen, welche Beziehung zwischen dem zuerst einfach serösen, später serös-fibrinösen lokalen entzündlichen Prozeß und den Änderungen des hämatologischen Befundes bestand, ging ich vor wie folgt: nachdem ich in der der entzündlichen Anschwellung entsprechenden Gegend die Haare sorgfältig wegrasiert und die so entblößte Haut desinfiziert hatte, führte ich dort die Nadel einer vorher sorgfältig sterilisierten T u r s i n i s c h e n Spritze ein, und übte mit letzterer eine leichte Aspiration aus. Danach zog ich die Spritze heraus und konnte aus derselben einige Tröpfchen einer etwas trüben Flüssigkeit gewinnen, welche ich sofort im frischen Zustand färkte und untersuchte. Der Befund bestätigte, was ich vorausgesehen hatte. Die im aspirierten Exsudat enthaltenen zahlreichen Leukozyten zeigten ohne Ausnahme dieselben Veränderungen, welche ich vorher nur bei einigen der zirkulierenden Leukozyten gefunden hatte und welche ich bereits kurz beschrieben habe.

Nach drei Tagen war das Kaninchen noch lebendig. Die subkutane entzündliche Infiltration war noch härter geworden, und die zahlreichen in derselben vorhandenen Leukozyten wiesen dieselben Veränderungen auf, welche nur bei einigen der zirkulierenden Leukozyten nachzuweisen waren, und welche sich merklich von denjenigen unterschieden, welche ich in den vorigen Tagen vorgefunden hatte. Das Kaninchen war am vierten Tage noch am Leben; es konnte, wie es sonst in ähnlichen Fällen bekanntlich oft der Fall ist, die experimentell von mir hervorgerufene Infektion überwinden, lebte weiter und erwies sich 12 Tage später gegen eine neue Infektion mit einer virulenten und sehr aktiven Diplokokkenkultur unempfänglich.

Bei diesem Kaninchen beobachtete ich am vierten und an den folgenden Tagen eine fortwährende Abnahme der Zahl der im Kreislaufe vorhandenen veränderten Leukozyten, bis zum vollständigen Verschwinden derselben, welches mit der Heilung des lokalen entzündlichen Prozesses zusammenfiel. Ich habe meine Untersuchungen in diesem Sinne fortgesetzt und andere Kaninchen durch subkutane Impfung infiziert; zu dieser Infektion verwendete ich Stückchen von Lungen, die aus anderen Tierleichen herrührten und sich in verschiedenen Stadien der Hepatisation befanden, oder das Blut von Tieren, welche im Laufe dieser Versuche mit einer intensiven Septikämie gestorben waren. Die Resultate dieser Untersuchungen bestätigten vollständig die bei den ersten Kaninchen gemachten Beobachtungen und führten mich zu einer richtigeren Deutung derselben. Sie bildeten eine Bestätigung, insofern ich im Blutbefunde stets ein sicheres Kriterium finden konnte, um die Natur und annähernd auch das Alter der entzündlichen Infiltration zu erkennen: sie führten mich zu einer richtigeren Deutung, indem ich durch die chronologische Untersuchung dieser Leukozytenveränderungen manches über ihren Ursprung und ihre Bedeutung kennen lernen konnte.

So konnte ich folgendes beobachten: wenn die im geimpften Gewebe vorhandenen Diplokokken sehr aktiv waren und der Tod zu einer Zeit erfolgte, wo das entzündliche lokale Ödem sehr reichlich und ausschließlich serös war, dann fehlten im Kreislauf die jene von mir beschriebenen groben Deformitäten aufweisenden Leukozyten, ebenso wie im ödematischen Gewebe die vorher erwähnten Körperchen fehlten oder nur in sehr geringer Zahl vorhanden und in diesem Falle nur wenig verändert waren.

In den Fällen, wo das Ödem am reichsten an Körperchen war und das Tier der Infektion am längsten widerstand, zeigten die im ödematischen Gewebe vorhandenen zahlreichen Leukozyten deutliche Veränderungen ohne Zweifel degenerativer Natur, wiesem aber vor allem phagozytäre Erscheinungen auf, und derselbe Befund wurde bei einigen Leukozyten des zirkulierenden Blutes beobachtet. So konnte man leicht einige eben von anderen Leukozyten inglobierte Leukozyten sehen, deren morphologische und chromatische Charaktere noch unverändert waren, und andere, welche durch verschiedene Änderungen der Form und der Farbe die verschiedenen Perioden der intrazellularen Verdanung erkennen ließen.

Die erste chromatische Modifikation der phagozytierten resp. einverleibten Leukozyten besteht darin, daß ihr Kern eine intensive blaue Färbung zeigt, während er vorher deutlich violett war. Gleichzeitig werden die Umrisse des Elementes immer undeutlicher; dann verliert der Kern seine Form und seine Struktur und wird in einer immer diffuseren und intensiveren Weise blau färbbar. Später verwandeln sich diese blauen Kernreste nach und nach in formlose Massen oder in körnige Trümmer, welche zuweilen in die großen homogen schwach-violett gefärbten Tropfen eindringen und dort eingeschlossen bleiben, die von einer Verschmelzung oder Vergrößerung der präexistierenden Granulationen herzustammen scheinen.

So ergab sich, daß ein großer Teil der Metachromasien, welche ich bereits bei meinen ersten Beobachtungen in einigen Leukozyten gefunden und einfach

degenerativen Veränderungen der im Leukozytenprotoplasma präexistierenden Granulationen zugeschrieben hatte, diese Deutung nicht zulassen, und daß die großen Massen und die blauen Granulationen unzweifelhaft einen phagozytären Ursprung haben.

Nur ein kleiner Teil der Metachromasien — nie jedoch die ausgesprochen blauen — und die übrigen, sowohl in den in phagozytierer Tätigkeit begriffenen wie in den übrigen Leukozyten nachweisbaren Änderungen der Form und des Volumens der Leukozytentgranulationen müssen noch in dem ursprünglich von mir angenommenen Sinne gedeutet werden.

Ich konnte also beobachten, daß diese von der intrazellulären Verdauung der phagozytierten Elemente herstammenden Produkte, je nach der Natur und dem Alter der entzündlichen Infiltration eine im Kreislaufe und örtlich parallel verlaufende Änderung erlitten.

Einige der Lungenstückchen ferner, entweder weil sie ziemlich lange nach dem Tode den Leichen entnommen waren, oder weil sie zu pneumonischen Mischinfektionsformen gehörten, oder endlich weil sie in großer Menge eingeimpft worden waren — in diesem letzteren Falle spielte neben dem septischen Moment auch das toxische von dem Zerfall der zahlreich eingeführten toten zellulären Elemente herrührende Moment eine Rolle —, riefen bei den Kaninehen eine merklich verschiedene lokale Reaktion hervor, welche bald von völliger Heilung, bald von einem tiefen toxischen Marasmus, bald von einem durch septische Ausbreitung der Infektion auf den ganzen Organismus bedingten Tode gefolgt war.

So beobachtete ich zuweilen die langsame Bildung von abgesackten Eiteransammlungen mit zähem Inhalte, oder die Bildung von fibrinösen oder fibrinös-eitrigem, auf die ganze Abdominalwand sich erstreckenden Infiltrationen mit entzündlichem Ödem in der Umgebung, oder ohne solches oder auch die Bildung von fluktuierenden Eitersäcken, gefüllt mit jauchigem, sehr übelriechendem Inhalt usw.

In allen diesen Fällen habe ich bei der vergleichenden Untersuchung des zirkulierenden Blutes und der im entzündlichen Herde vorhandenen Elemente immer einen konstanten Parallelismus zwischen den degenerativen resp. phagozytären Formen beobachtet: wenn der Prozeß langsam verlief, so traten die Veränderungen der phagozytierenden Elemente im Kreislaufe sowohl wie *in loco* in derselben Reihenfolge auf; wenn der lokale Prozeß ausheilte so verschwanden die veränderten Leukozytenformen aus dem Kreislauf.

Außer den bisher beschriebenen Formen, welche auf einen Phagozytismus leukozytierer Elemente von seiten anderer leukozytierer Elemente zurückzuführen sind und welche in den Fällen von lokaler durch rein pneumonische Diplokokken bedingter Entzündung vorwiegend oder zuweilen die einzige sichtbaren sind, kann man in anderen Fällen, wo andere entzündliche — septische oder toxische — Momente mitwirken oder an Stelle des pneumonischen Diplokokkus treten, im Kreislaufe und besonders *in loco* andere Formen von Phagozytismus beobachten, mit welchen wir uns jetzt beschäftigen wollen.

So seien z. B. diejenigen genannt, welche dadurch bedingt sind, daß die exsudierten Leukozyten nicht leukozytäre Elemente oder Elemententeile, son-

dern zu anderen Geweben gehörende Elemente sich einverleiben. Bei den Kaninchen, denen ich ein großes Quantum eines von einer Leiche herstammenden Gewebes unter die Haut impfte und durch eine angemessene Massage zerdrückte und im Unterhautzellgewebe ausbreitete, beobachtete ich, daß viele dieser dissoziierten Gewebelemente von den exsudierten Leukozyten aufgenommen wurden und in den ersten Momenten in denselben leicht zu erkennen waren. Das war um so leichter und deutlicher nachzuweisen als es sich um Lungen-elemente ausgewachsener Individuen handelte, und darin oft Körnchen von hämatischem oder anthrakotischem Pigment eingeschlossen waren, welche eine Zeitlang in dem phagozytierenden, sowohl in 1000 vorhandenen wie in den Kreislauf übergegangenen Leukozyten fortexistierten und so eine genaue Feststellung ihrer Herkunft erlaubten.

Diese Beobachtung schien mir das größte Interesse zu verdienen, indem sie uns den Weg zu einer Anzahl neuer Beobachtungen und Forschungen erschließt, welche eventuel sehr lehrreich sein können. Wir können in der Tat annehmen, daß auch bei destruktiven entzündlichen Prozessen mit Dissoziation der Elemente des Gewebes, in dem der entzündliche Prozeß sich abspielt, etwas Ähnliches vor sich geht, wie das was wir beim Kaninchen experimentell herbeigeführt und darin beobachtet haben. Auch hier werden voraussichtlich die dissoziierten Elemente durch die leukozytären Elemente phagozytiert werden, von denen wir einige, die in den Kreislauf eindringen, werden nachweisen können. Da nun bekanntlich die Elemente der verschiedenen Parenchyme, wenn sie erst seit kurzem in die Leukozyten eingedrungen sind, sich nicht nur ihrer Form und ihrer Färbbarkeit, sondern auch ihrem Inhalt nach voneinander unterscheiden, so werden wir, auf Grund des Fortbestehens einiger ihrer spezifischen Charaktere, ihre Herkunft erkennen können, und ihre Anwesenheit im Blute wird uns zeigen können, in welchem Organ der entzündliche zerstörende Prozeß begonnen hat. Einige wenige Beobachtungen, welche ich in dieser Richtung beim Kaninchen gemacht hatte, ließen mich auf einen glücklichen Erfolg hoffen.

So sehr nun der Versuch auch beweisend und meine Annahme, wenigstens in einer gewissen Zahl von Fällen, richtig begründet zu sein schien, so hütete ich mich doch, voreilige Schlußfolgerungen zu ziehen: es genügt nicht, daß die Resultate der angestellten Tierversuche miteinander übereinstimmen und viel-versprechend sind, es muß auch die klinische Beobachtung vielfach in demselben Falle und bei einer Mannigfaltigkeit von Fällen wiederholt, eine vollständig beweisende Bestätigung der gemachten Annahmen bringen. Diese meine Vorsicht erwies sich bei meinen darauf folgenden Versuchen als begründet. Bei denselben impfte ich Nierenzellen oder Leberzellen subkutan in ein gesundes oder auch entzündetes Gewebe ein, oder erzeugte bei Tieren experimentelle Infarkte oder starke Kontusionen der Leber: und fand zwar im Kreislauf einige unzweifel-hafte Exemplare von Leukozyten, welche die eingeimpften und abgestorbenen Elemente phagozytierten, nie aber wiesen die phagozytierten Elemente so deutliche Charaktere auf, daß man sie hätte erkennen können.

Die Lungenzellen bilden also, wegen ihres hämatischen oder anthrakotischen Inhaltes, bis jetzt das einzige sichergestellte Beispiel für die Möglichkeit, auf

die ich oben hinzies. Deshalb glaube ich von folgender damals gezogenen Schlußfolgerung den ersten Teil vertreten zu können, während mir der zweite Teil nicht genügend bewiesen erscheint

4. Die erwähnten Leukozytenveränderungen, soweit sie sich auf den phagozytären Prozeß beziehen, hängen oft von der Einverleibung von Leukozyten durch andere Leukozyten ab, oder, in selteneren Fällen, von der Einverleibung — durch die Leukozyten — zellulärer dissoziierter Elemente, die aus den verschiedensten Geweben herstammen. In diesem letzteren Falle kann man es, vorläufig nur auf Grund der experimentellen Ergebnisse, für wahrscheinlich halten, daß die einverleibten Elemente, dadurch daß sie einzelne ihrer spezifischen Charaktere beibehalten, noch identifizierbar bleiben und daß uns diese Identifikation mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zur Diagnose des Sitzes des entzündlichen Prozesses führen kann, indem wir entdecken können, aus welchem Parenchym die phagozytischen Elemente herstammen.

Eine weitere Form des Phagozytismus besteht darin, daß die exsudierten Leukozyten Fett — meistens in Form von großen und zahlreichen Tröpfchen — aufnehmen, welches sich frei im entzündlichen Herde befindet und einerseits aus dem Fettgewebe, welches dort normalerweise vorhanden ist, andererseits von der Entartung und dem Absterben der Zellelemente des erkrankten Gewebes herstammt.

Daß dieses stattfinden konnte, war leicht vorauszusehen, da wir die ausgesprochene phagozytäre Funktion kennen, welche die Leukozyten unter normalen Verhältnissen ausüben und unter pathologischen Verhältnissen intensifizieren; man muß jedoch zugeben, daß wir uns in dieser Weise nicht das Auftreten aller mit großen und zahlreichen Fettröpfchen beladenen Leukozyten erklären können, welche wir im Kreislaufe und *in loco* vorfinden. Auch führte ich die Gründe dafür an, welche ich im V. Kapitel ausführlicher darlegen werde, und kam diesbezüglich zu folgender Schlußfolgerung:

5. Auf einen phagozytären Prozeß muß man in einigen Fällen auch das Vorhandensein großer und zahlreicher Fettröpfchen in den Leukozyten zurückführen. Letztere nehmen sie im entzündlichen Herde auf und tragen sie in den Kreislauf. Man muß aber in diesem Sinne nicht alle die in den Leukozyten enthaltenen sudanophilen Granulationen deuten, da die Leukozyten in vielen Fällen solche infolge eines wirklichen degenerativen Prozesses enthalten können.

Eine weitere Form von Phagozytismus, welche man sowohl *in loco* wie im Kreislaufe beobachten kann, hängt davon ab, daß die Leukozyten eingemimpfte oder später am Orte der Einimpfung entstandene Mikroorganismen aufnehmen.

Bezüglich dieser dank Metchnikoff und seinen zahlreichen Schülern bekannten Formen habe ich damals nicht hervorgehoben, daß in den ersten Stadien der Inklusion die Mikroorganismen noch durch ihre morphologischen und chromatischen Charaktere deutlich erkennbar sind, während sie sich in den letzten Stadienperioden in feine bläuliche Granulationen umwandeln, welche leicht mit denjenigen verwechselt werden können, die von den Zellenfragmenten herstammen. Ich zog also folgende Schlussfolgerungen:

6. Die verschiedenen spezifischen Mikroorganismen, welche bekanntlich zum Schutze des Organismus, häufig von den Leukozyten phagozytiert werden und in denselben eine Zeitlang deutlich erkennbar bleiben, führen nur in einer späteren Phase der intrazellularen Verdauung zur Bildung von körnigen Produkten, welche leicht mit den von der Zerstörung zellularer Elemente herstammenden verwechselt werden können.

Zuletzt schloß ich meine Darstellung dieser Reihe von Beobachtungen mit folgender allgemeiner Schlußfolgerung, welche ich auch heute noch, nachdem so zahlreiche Erfahrungen auf diesem Gebiete gesammelt sind, vertreten zu können glaube.

7. Die Untersuchung des Blutes mittels der Färbung im frischen Zustande führt uns dadurch, daß im zirkulierenden Blute Leukozyten mit sudanophilen Granulationen nachweisbar sind, nicht nur zur Diagnose eventueller im Körper vorhandener eitriger Entzündungsherde — wie ich bewiesen und andere Autoren bestätigt haben — sondern erlaubt uns auch durch den Nachweis anderer phagozytärer und degenerativer Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten andere gleichzeitige entzündliche Herde zu diagnostizieren, die Natur und in gewissen glücklichen Fällen den Sitz derselben mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erkennen, die Entwicklung den Verlauf und die eventuellen Änderungen dieser Herde zu verfolgen und schließlich die Heilung derselben festzustellen, welche uns stets durch das Verschwinden aller veränderten Leukozyten aus dem Kreislauf verraten wird.

Während ich diese Beobachtungen machte und die Bedeutung und den Ursprung der Veränderungen der Leukozyten immer besser kennen lernte, erschien es mir je länger, je mehr interessant und erforderlich, dieselben Untersuchungen mit normalem zirkulierendem Blute vorzunehmen, um festzustellen ob in demselben nicht eventuell auch ähnliche Veränderungen nachzuweisen wären.

In erster Linie muß ich daran erinnern, daß im normalen Blute — wie auch von Levaditi^(47, 63), als er das Kresylbrillantblau zur Untersuchung

der Leukozyten anwendete, in einem Falle von akuter Leukämie beobachtet wurde — die eosinophilen Granulationen sich lichtbrechend mit graublätlicher Farbe zeigen, während die neutrophilen eine deutlich violette, die basophilen eine rötlichviolette Farbe aufweisen. Es geschieht nun nicht selten, daß man zwischen der Masse dieser Granulationen einige seltene findet, welche, obwohl sie das gleiche oder ein nur wenig vergrößertes Volumen und dieselbe rundliche Form aufweisen, eine abweichende und zwar schöne entschieden brillantblaue Farbe zeigen. Dieser Befund, welchen man bei gehöriger Geduld und Sorgfalt bei der Untersuchung zahlreicher Präparate desselben Blutes auch unter normalen Verhältnissen findet und welcher in den erwähnten pathologischen Zuständen ausgesprochen wird, entspricht den heterochromatischen Körnchen, welche verschiedene Autoren (Ehrlich^{48, 49}, Ehrlich und Lazarus⁵⁰, Weiss⁵¹, Müller^{52, 53}, Schäffer⁵⁴, Fisch⁵⁵, Hirschfeld⁵⁶, Bettmann^{57, 58}, Arnold^{59, 60, 61}, Engel⁶², Levaditi⁴⁷) in verschiedenen pathologischen Zuständen nach der Methode der Fixierung und darauffolgenden Färbung des Blutes nachgewiesen haben.

Diese heterochromatischen Granulationen, mit welchen wir uns später ausführlicher beschäftigen werden, sind, wie wir sehen werden, sehr verschieden gedeutet worden: nach meiner Ansicht können sie sowohl eine der ersten Phasen der normalen Involution der leukozytären Elemente, welche sich fortwährend erneuern, wie eine der ersten Phasen der durch irgend ein toxisches Moment bedingten rascheren Involution der zirkulierenden Leukozyten darstellen.

Außer diesen feinen heterochromatischen Granulationen, welche fast genau das Volumen und die Form derjenigen beibehalten, von denen sie herstammen, können wir aber in den zirkulierenden Leukozyten des normalen Blutes zuweilen bläuliche Massen von größerem Volumen und verschiedener Form (eckig, länglich usw.) nachweisen, die bald von einem violetten Hofe umgeben sind, bald ohne einen solchen auftreten und welche ich durch meine früheren Untersuchungen des veränderten Blutes als phagozytierte Massen identifiziert habe.

Nachdem ich diese Bildungen identifiziert hatte, habe ich die Überzeugung gewonnen, daß, während das Vorhandensein zahlreicher zirkulierender Phagozyten einen ungewöhnlichen und mit irgend einem morbösem Momente — nach dem man zweckmäßig immer fahndet — zusammenhängenden Befund darstellt, dagegen das Vorhandensein einiger weniger Phagozyten keine normale Erscheinung darstellt. Das darf uns auch nicht wundernehmen, wenn man bedenkt, daß sich im Organismus die zellularen und besonders die Blutelemente fortwährend erneuern. Letztere haben bekanntlich ein kurzes Leben und werden in den hämatopoetischen Organen von besonderen Elementen zurückgehalten, welchen die spezifische Funktion zukommt, sie zu zerstören. Sei es nun, daß der phagozytäre Prozeß durch einige leukozytäre Elemente eingeleitet, im Kreislauf beginnt, oder daß einzelne Phagozyten als solche aus dem Knochenmark in den Kreislauf gelangen — das Beispiel der aus Megakaryozyten bestehenden Embolien in den Lungenkapillargefäßen beweist, daß die Beziehungen zwischen den Elementen des Markes und dem allgemeinen Kreislauf häufige und konstante sind —,

so können wir uns diesen Befund erklären und ihn, wenn er innerhalb der Grenzen einer äußersten Seltenheit bleibt, als vollständig normal ansprechen.

Diese Wanderung von Phagozyten aus den hämatopoetischen Organen in den allgemeinen Kreislauf wird ausgesprochener und fällt auch bei der oberflächlichsten Beobachtung ins Auge, wenn die übermäßige Menge der veränderten Leukozyten — welches auch ihr Ursprung sei — oder schwere Läsionen der hämatopoetischen Organe diese letzteren in ihrer normalen Funktion hindern. In diesem Falle passieren viele der veränderten Leukozyten die hämatopoetischen Organe ohne inglobiert und zerstört zu werden, und gelangen wieder in den Kreislauf, wo sie leicht phagozytiert werden, und ein Teil der Phagozyten der hämatopoetischen Organe verläßt seinen normalen Sitz, um in den allgemeinen Kreislauf zurückzukehren. Also nur das Vorhandensein einer außergewöhnlichen Menge von heterochromatischen Granulationen im Kreislauf und einer außergewöhnlichen Zahl zirkulierender Phagozyten darf als ein Befund angesehen werden, dem eine pathologische Bedeutung zukommt.

Ich habe ferner wiederholt auf die Zunahme des Fettes in den leukozytären Elementen hingewiesen, sei es daß die Zahl der befallenen Elemente, sei es daß die Menge des in den einzelnen Elementen enthaltenen Fettes zugenommen habe, und dieselbe als ein Zeichen einer schweren degenerativen Veränderung oder als eine Erscheinung phagozytierer Natur bezeichnet.

Diese Behauptung hätte ich nun nicht aufstellen können, wenn ich nicht durch zahlreiche und wiederholte Beobachtungen eine genaue Kenntnis der unter normalen Verhältnissen im Blute oder in den leukozytären Elementen des Menschen und zahlreicher anderer Tierarten enthaltenen Fettmenge erworben hätte und die Änderungen, welche letztere in den verschiedenen physiologischen Zuständen erleidet, in Betracht gezogen hätte.

Und ich habe mich dieser nicht geringen Arbeit unterziehen müssen, weil die bisherigen Beobachtungen über den Fettgehalt der Leukozyten absolut mangelhaft waren, so daß in vielen Lehrbüchern der Hämatologie und in vielen auch jüngst erschienenen Monographien, welche ich hier der Kürze halber nicht aufführen will, absolut nichts über die normalen adipösen Granulationen der Leukozyten gesagt wird, oder diese kaum flüchtig erwähnt sind.

Wir sehen auch, daß man bei der Beschreibung der verschiedenen lipämischen Zustände (Diabetes, Alkoholismus usw.) mehr das im Blutplasma frei vorhandene Fett in Betracht zieht, als das eventuell in den leukozytären Elementen enthaltene. Ebenso ist dieser Befund bei der Untersuchung und den Bestimmungen der Verdauungsleukozyten — bei welchen jedenfalls das Fett nicht nur im Plasma, sondern auch in den leukozytären Elementen zunimmt — in mehreren Arbeiten, und zwar auch in sehr ausführlichen und sorgfältigen (Nicolas⁷³, Waustenberg und Breton⁷⁴), vollständig außer acht gelassen. Unter den wenigen beiläufigen Andeutungen über den Fettgehalt der Leukozyten will ich nur die Beobachtungen von Patella erwähnen.

Dieser Autor hielt fixierte Blutpräparate 24—26 Stunden in einer hydro-alkoholischen Sudan-III-Lösung und beobachtete, daß die Granulationen aller polymorphen Leukozyten eine schwarze resp. dunkelziegelrote Farbe aufwiesen. Er behauptete, daß dieser Befund eine große Bedeutung habe und auf die chemische Zusammensetzung solcher Granulationen hinweist, und behielt sich vor, diese Erscheinung eingehender zu untersuchen, was er jedoch, soviel ich weiß, bis jetzt nicht getan hat.

Ich glaube aber, daß diese von Patella beobachteten schwarz resp. ziegelrot gefärbten Granulationen keine Beziehung zu den echten Fettgranulationen haben, welche man in viel geringerer Menge in den Leukozyten des normalen Blutes findet und welche im frischen Zustande mit Sudan III behandelt, eine schöne intensive glänzend orangefarbene Farbe annehmen.

Des weiteren will ich die Beobachtungen von Ramond⁷⁵ erwähnen, welcher bei seinen Versuchen die Resorption der ins Peritonäum injizierten Fette durch die Leukozyten feststellte, daß dieselbe bei den multinukleierten Leukozyten intensiver als bei den uninukleierten vor sich geht; er beschränkte aber seine Untersuchungen auf die lokal vorhandenen weißen Blutzellen, ohne sie auf die zirkulierenden Leukozyten auszudehnen¹⁾.

Durch meine Beobachtungen habe ich also nachweisen können, daß die Anwesenheit von kleinen und seltenen Fettröpfchen in einigen der zirkulierenden Leukozyten (und besonders in den neutrophilen multinukleierten) einen bei allen von mir untersuchten Tieren konstanten Befund darstellt. Diese Fettröpfchen findet man aber auch, obwohl seltener und in geringerer Zahl, in den uninukleierten Leukozyten, in welchen sie auch voluminöser sein können. Sie können gleichzeitig mit anderen, im Blutplasma frei schwimmenden oder von den Blutplättchen inglobierten Fettröpfchen vorkommen, oder von denselben unabhängig sein.

Sie sind bei Neugeborenen in jedem Element in größerer Zahl und in einer größeren Zahl von Elementen enthalten. Bei den Neugeborenen findet man auch sehr zahlreich vertretene und äußerst feine, frei im Blutplasma schwimmende und lebhafte Brown'sche Bewegungen aufweisende Fettröpfchen — d. h. Tröpfchen, welche mit Sudan III behandelt, die charakteristische Färbung an-

¹⁾ Als gegenwärtige Arbeit bereits gedruckt war und mir zur Korrektur geschickt wurde, wurden mir einige Beobachtungen von Shattoe et Dudgeon¹²⁸ bekannt über die adipöse Entartung des Blutes. Diese A. haben dieselbe in 69 Fällen verschiedener Krankheiten, an mit Formol fixiertem Blut studiert, ohne jedoch daraus ein sicheres diagnostisches oder prognostisches Kriterium zu gewinnen, da sie fetthaltige Leukozyten bei unter sich äußerst verschiedenen Krankheiten nachgewiesen haben. Dies folgere ich nur aus dem Referat, welches ich in den Archives des Maladies du cœur, Januar 1908, Nr. 1 gefunden habe. Die Arbeit selbst habe ich nicht zur Verfügung gehabt, kann deshalb auch nicht wissen, ob diese Verff. meine früheren Arbeiten über diesen Gegenstand^{1, 2} in Betracht gezogen haben.

nehmen —, welche in einigen Fällen und zum Teil den im Blutplasma suspendierten und als haemoconia bezeichneten sehr kleinen Körperchen entsprechen.

Eine deutliche Zunahme dieses Fettgehaltes des Blutes und besonders der Leukozyten beobachtete ich nicht nur bei Neugeborenen, sondern auch während der Schwangerschaft (besonders in den letzten Stadien derselben), zuweilen im Hungerzustande (Winterschlaf), nach reichlichem Genuss von Fettsubstanzen, oder nach der Einspritzung von Fett. In allen diesen Fällen waren die Fetttröpfchen, wenn nicht groß, jedenfalls deutlich sichtbar, und die Leukozyten, welche sie enthielten, waren stets in allen ihren Bestandteilen gut erhalten; auch waren die Fetttröpfchen nie gleichzeitig in allen zirkulierenden Leukozyten und nie in so großer Menge vorhanden, daß sie den Kern verhüllten.

Diese Beobachtungen bekräftigten immer mehr meine Überzeugung, daß in diesen Fällen die Anwesenheit des Fettes immer als eine Erscheinung des normalen Phagozytismus zu deuten ist, und daß man diese normalen Befunde immer von denjenigen unterscheiden kann, welche von degenerativen oder pathologisch-phagozytären Veränderungen abhängen, indem die perfekte Konservierung und das normale Aussehen des Kernes, des Protoplasmas und der Granulationen genügend deutliche Differentialcharaktere darstellen.

Bei meinen Forschungen über das normale Blut habe ich, wie vielleicht bekannt ist, einen im Inneren der großen uninukleirten Leukozyten des Meerschweinchens⁴⁴ eingeschlossenen Körper nachgewiesen und ausführlich beschrieben, welchen ich später mit demjenigen identifizierte, welchen vorher K u r l o f f⁷⁶ in denselben Elementen und bei denselben Tieren nachgewiesen und beschrieben, und als einen großen ein Produkt der Zellensekretion enthaltenden Hohlraum gedeutet hatte. Dieser eingeschlossene Körper entspricht, wie F e r r a t a⁷⁷ sehr richtig bemerkte — und ich bedauere sehr, daß mir diese Wahrstellung seinerzeit entgangen war —, dem hyalinen Körper, welchen 1889 F o à und C a r b o n e⁷⁸ in einigen uninukleirten Leukozyten der Meerschweinchenmilz beobachtet und beschrieben, und als eine parasitäre Erscheinung gedeutet haben. Es handelt sich um einen eingeschlossenen Körper, welchen man in einigen uninukleirten Zellen des zirkulierenden Blutes und der hämatopoetischen Organe vom zweiten Tage nach der Geburt bis zum Tode des Tieres beobachtet; seine Häufigkeit ist bei dem einzelnen untersuchten Tieren eine verschiedene, ohne daß sich der Grund dieser Verschiedenheit feststellen ließe; er nimmt an Zahl und Größe während der Schwangerschaft zu, und hat, wie ich bewiesen habe — und andere Autoren dann bestätigt haben —, ein je nach dem angewendeten Farbstoffe verschiedenes histochemisches Verhalten, indem sich entweder feine körnige Präzipitationen (Brillantkresylblau) oder große zentrale pseudonukleäre Massen (Neutralrot) oder nadelförmige Präzipitationen (Methylenblau) in ihnen bilden oder er farblos bleibt (Dahlia, Methylgrün). Wie ich später nachweisen konnte, findet man ihn auch in kleineren Formen, in den mittleren und zuweilen in den kleinen Uninukleirten des Meerschweinchens. Gleichzeitig mit diesem eingeschlossenen Körperchen findet man häufig in den uninukleirten Leukozyten ein oder mehrere, deutlich sichtbare Fetttröpfchen.

Auch in den uninukleierten Leukozyten anderer Tiere — ich habe auf diese Möglichkeit in meiner ersten Mitteilung hingewiesen, da ich die Sache bei Nagetieren beobachtet hatte — kann man ein oder mehrere eingeschlossene Körperchen finden, welche, nach der Methode der Färbung des Blutes im frischen Zustande untersucht, mit den eben erwähnten verglichen werden können.

Während ich diese Beobachtungen fortsetzte und ehe ich die Resultate derselben veröffentlichte, befaßten sich Ferrata^{80 81 82 83 84} und Corti^{85 86 87 88} in verschiedenen aufeinanderfolgenden Arbeiten mit diesen in den uninukleierten Leukozyten des Meerschweinchens eingeschlossenen Körperchen und vervollständigten unsere hierauf bezüglichen Kenntnisse.

Als Ferrata seine Aufmerksamkeit den kleineren Formen zuwandte, die ich auch gesehen aber nicht besonders beschrieben hatte, identifizierte er dieselben mit den von Wolff und Michaelis⁸⁹ in den uninukleierten Leukozyten beschriebenen und von mehreren anderen Autoren später bestätigten azuophilen Granulationen. Ferrata hat sie im Blute aller von ihm untersuchten Säugetiere nachgewiesen und sie, wegen des vakuolären Aussehens, welches sie im frischen Zustande annahmen, wenn sie sich nicht färbten und wegen ihrer Ähnlichkeit mit den Plasmosomen der Drüsenzellen, plasmosomische Körper genannt. Er hat die Möglichkeit ausgeschlossen, daß diese Körper phagozytierte Fragmente oder während der Verdauung inglobierte Substanzen darstellten (obwohl sie in den wandernden uninukleierten Leukozyten der Darmzotten zahlreich und voluminös waren) und nachgewiesen, daß gleichzeitig mit ihnen fast immer im selben Protoplasma Fetttropfchen vorhanden sind. Ferrata hat diesen Elementen wegen ihres konstanten Vorkommens in allen uninukleierten Leukozyten des zirkulierenden Blutes und der hämatopoetischen Organe (und wegen anderer hier nicht zu erwähnenden Charaktere), einen spezifischen Charakter beigelegt und eine neue Klassifikation der Leukozyten vorgeschlagen. Nach seiner Meinung haben alle Leukozyten in einem einzigen Elemente, Leukozytogenie, ihren Ursprung, von welchem die zwei großen Gruppen der uninukleierten Leukozyten (die plasmosomischen Körper enthaltend) und der granulösen Leukozyten abstammen. Ferrata beobachtete des weiteren, und besonders bei seinen Studien über diese plasmosomischen Körperchen im Blute und in den hämatopoetischen Organen des Menschen, daß einige in normalen Zuständen seltener, unter pathologischen Verhältnissen häufiger auftretende uninukleierte Leukozyten in ihrem Protoplasma zugleich mit den plasmosomischen Körperchen und mit Fetttropfchen auch noch rötlich-violette Tröpfchen aufweisen können, welche er als den Ausdruck eines regressiven Prozesses des Protoplasmas ansah. — Corti hat meine ersten Beobachtungen und die späteren von Ferrata bestätigt, und sich dabei besonders mit den uninukleierten Leukozyten des Igels beschäftigt; in denselben und besonders in denjenigen der Darmzotten hat er besonders feine Granulationen nachgewiesen. Auch er verneinte die degenerative Natur dieser Elemente und nahm an, daß sie teils körniger basophiler, teils plasmosomischer oder azidophiler Natur seien, und jedenfalls immer eine vitale Tätigkeit der Leukozyten darstellen. Während

Corti und besonders Ferrata die Resultate ihrer interessanten Beobachtungen veröffentlichten, habe ich bei meinen Forschungen auch ähnliche Entdeckungen gemacht. Auch ich habe im Protoplasma der uninukleierten Leukozyten im frischen Zustande färbbare Körperchen verschiedener Größe nachgewiesen, und zwar nicht nur in allen Formen von uninukleierten Leukozyten des Meerschweinchens, sondern auch in denjenigen aller von mir untersuchten Säugetiere und des Menschen. Auch ich habe anfangs geglaubt, daß diese Körperchen hinsichtlich ihrer Bedeutung absolut mit den vorher beim Meerschweinchen beschriebenen identisch seien, wie ich ausdrücklich im nächsten Jahre hervorhob. So habe ich auch oft und besonders in pathologischen Zuständen neben diesen Körperchen rötlich violette, mehr oder weniger voluminöse, mehr oder weniger intensiv gefärbte, aber von den genannten Körperchen unabhängige und nicht von ihnen abstammende Granulationen nachgewiesen, welche ich anfangs als den Ausdruck degenerativer Prozesse ansah. Als ich aber meine Beobachtungen fortsetzte, und vergleichende Studien über die uninukleierten resp. multinukleierten Leukozyten im frischen Zustande anstellte, haben sich meine vorher mit denjenigen von Ferrata übereinstimmenden Ansichten geändert.

Die vollständige Identität aller der kleinen färbbaren im Protoplasma der uninukleierten Leukozyten vorhandenen Körperchen einerseits, mit den großen in den uninukleierten Leukozyten des Meerschweinchens eingeschlossenen Körpern anderseits, erschien mir, wenn auch vielleicht wahrscheinlich, doch nicht genügend bewiesen. Viele Tatsachen sprechen allerdings für diese Annahme, — so z. B. die, daß in den großen zirkulierenden uninukleierten Leukozyten des Kaninchens, in Fällen lokaler sehr ausgedehnter entzündlicher Herde, sehr voluminöse eingeschlossene Körper erscheinen, welche fast so groß wie diejenigen des Meerschweinchens sind und gleiche histochemische Reaktionen aufweisen — andere lassen dagegen noch einigen Zweifel darüber bestehen. Ich will jedoch vorläufig diese Frage beiseite lassen, da ich mich erst nach besonderen und sorgfältig in dieser Richtung ausgeführten Untersuchungen zu einer Schlußfolgerung berechtigt glaube.

Außerdem neige ich dazu, den erwähnten rötlichvioletten Massen die degenerative Bedeutung abzusprechen, wenigstens in dem Sinne, daß dieselben nicht eine Entartung der präexistierenden eingeschlossenen Körper darstellen, da ich nie Übergangsformen zwischen den einen und den anderen habe beobachten können. Erstere sind nach meiner Ansicht selbständige Elemente, welche neben den eingeschlossenen Körpern aber unabhängig von ihnen bestehen oder auch nicht bestehen können. Besonders beweisend sind in dieser Hinsicht die großen rundlichen rötlichvioletten Massen, welche wir in den großen uninukleierten Leukozyten des Meerschweinchens erscheinen sehen, während in demselben Protoplasma einer oder mehrere jener Körper eingeschlossen sind, welche bei der Behandlung mit Brillant-Kresylblau körnig erscheinen. Welche Bedeutung können wir denn nun diesen rötlichvioletten Massen beilegen? Die Lösung dieser Frage ist jedenfalls nicht einfach. Auch kann ich hier nicht einen ausführlichen Beweis für die Hypothese führen, welche

man, wie ich glaube, diesbezüglich aufstellen kann; das soll später, nach vollständigeren vergleichenden Untersuchungen über den phagozytären Prozeß der uninukleierten und denjenigen der multinukleierten Leukozyten geschehen. Hier soll nur kurz darauf hingewiesen werden, daß das Erscheinen der rötlich-violetten Massen zwar an die phagozytäre Tätigkeit des uninukleierten leukozytischen Elementes gebunden ist, daß aber dieser Phagozytismus gegen Substanzen gerichtet ist, welche von den gewöhnlichen Fragmenten des Kernchromatins verschieden sind. Bezüglich der uninukleierten Leukozyten sei noch erwähnt, daß die in denselben eingeschlossenen Granulationen viel widerstandsfähiger gegen degenerative Prozesse sind, als die Granulationen der körnigen Leukozyten. Diese verschiedene Widerstandsfähigkeit spricht also auch dafür, daß diese körnigen Elemente, welche sich in den uninukleierten Leukozyten finden, eine andere Natur und eine andere Bedeutung haben als diejenigen, welche in den granulösen Leukozyten mit polymorphem Kern enthalten sind.

Auch bei den uninukleierten Leukozyten findet man die vakuoläre Entartung und nicht selten die fettige Degeneration. Letztere ist aber immer sehr schwer zu erkennen, da die uninukleierten weißen Blutzellen fast konstant Fett enthalten (Türrk) und eine große phagozytäre Tätigkeit besonders gegen das aus der eingeführten Nahrung stammende Fett aufweisen. In einigen Fällen — z. B. bei der Vergiftung durch Diphtherietoxine — besteht ohne Zweifel eine fettige Degeneresenz, und in diesem Falle findet man das Fett in Form von zahlreichen und sehr feinen Tröpfchen nicht nur in den uninukleierten, sondern auch in den multinukleierten weißen Blutzellen. Mögen nun auch die in den großen uninukleierten Leukozyten des Meerschweinchens eingeschlossenen Körper den azurophilen Granulationen, d. h. den in allen uninukleierten Leukozyten vorkommenden färbbaren Körpern entsprechen, so drängt sich uns die weitere Frage auf: müssen wir die einen und die anderen, oder nur die einen, oder nur die anderen, wie Ferrata vorschlägt, als plasmosomische, den in den Drüsenzellen enthaltenen ähnliche Bildungen deuten? Auch letztere Behauptung scheint mir noch nicht genügend bewiesen; deshalb betrachte ich vorläufig die Sache nur als sehr wahrscheinlich. Jedenfalls ist es sicher, daß diese Körper — wie übrigens durch ihr Verhalten gegenüber der vitalen Färbung bewiesen ist — ein Produkt der vitalen Tätigkeit der uninukleierten Leukozyten darstellen. Wir kennen noch nicht vollständig den Ursprung und die Bedeutung dieses Produktes, können aber keinesfalls annehmen, daß es, wie Patella behauptet, lediglich „Massen von sterbendem Protoplasma darstellt, welche dazu neigen, sich zusammenzuballen und eine kugelige Form anzunehmen“. Sie stellen etwas Lebendes und Funktionierendes dar, weil sie im vollständig normalen Blute sich im frischen Zustande ebenso rasch färben wie die Granulationen der übrigen Leukozyten, und weil sie sich im fixierten Blute auch dann färben, wenn die Färbung direkt der Blutextraktion folgt und die perfekte Konservierung aller übrigen Blutzellenelemente beweist, daß keine degenerativen Veränderungen stattgefunden haben, auf welche man die in Frage stehenden Körperchen zurückführen könnte. Es sei hinzugefügt, daß sie ebenso wie alle noch lebenden und gefärbten Teile des Protoplasmas dazu neigen, sich zu entfärben, wenn sie infolge

der im Präparate entstehenden Veränderungen sterben. Diese Tatsache wurde übrigens von *Patella* selbst beobachtet aber unrichtig gedeutet, indem er sagt, daß in den mit Brillant-Kresylblau frischgefärbten Präparaten, in welchen in den uninukleierten Leukozyten kleine gefärbte Körperchen hervorgetreten waren, letztere nach 4 bis 5 Stunden vollständig verschwunden waren. Als Vertreter der Theorie des endothelialen Ursprungs der uninukleierten Zellen, nach welcher alle diese Elemente leblos, d. h. abgestorbene Zellen darstellen, behauptet *Patella*, da er die von Kurloff und von mir beschriebenen Körper nicht als degenerative Produkte betrachten kann, daß dieselben als Parasiten anzusprechen sind, und bemüht sich in einigen späteren Arbeiten, das zu beweisen. Als wichtigsten Beweis für seine Behauptung führt er die Ähnlichkeit an, welche diese Parasiten des Meerschweinchens mit Parasiten haben sollen, die in anderen Tieren beschrieben worden sind.

Es ist schon an und für sich eine merkwürdige Annahme, daß alle Meerschweinchen der Welt, wo sie auch leben mögen, von einem Parasiten infiziert sein sollen, ohne dadurch an ihrer Gesundheit im geringsten Schaden zu leiden.

Doch davon wollen wir vollständig abssehen. Dagegen wollen wir folgendes bemerken.

In allen Beschreibungen von Bentley⁹⁰, Gerhard⁹¹, James⁹², Balfour⁹³, Patton⁹⁴, Adie⁹⁵ ist immer von einem deutlich unterscheidbaren und dem Parasiten angehörigen Kern die Rede; das geht auch aus allen genauen und ausführlichen Zitierungen von *Patella* selbst hervor. *Patella* behauptet nun und bemüht sich durch zahlreiche Photogramme zu beweisen, daß auch in den hier in Frage stehenden Körpern ein Kern vorhanden ist; das will er sowohl vermittelst der Frischfärbung als auch vermittelst verschiedener Methoden der Fixierung und darauffolgenden Färbung beweisen. Die Abbildungen bestätigen aber nach meinem Urteil keineswegs seine Behauptungen, und liefern durchaus nicht den Beweis, welchen man von ihnen erwartet. In *Patella*'s Photogrammen suchen wir vergebens das deutliche und exakte Bild einer wirklichen nukleären Bildung, ebenso wie wir vergebens eine Übereinstimmung in Form, Volumen und Aussehen der angenommenen kernartigen Bildungen suchen; die nach den verschiedenen Methoden so verschieden zutage treten, mit seiner Beschreibung; an ihrer Stelle erscheinen uns dagegen unformige, im Zentrum der Vakuole zusammengeballte, intensiv gefärbte Massen, welche stellenweise fadenförmige Ausläufer zeigen oder ein grobes netzförmiges Aussehen haben. Darüber wundere ich mich übrigens nicht; daß die photographischen Abbildungen *Patella*'s Behauptungen nicht bestätigen würden, war zu erwarten. Die von *Patella* vorausgesetzten Parasiten sind keine solchen und haben deshalb keinen Kern. *Patella* braucht nur Gewebezteile oder dissozierte zelluläre Elemente (d. h. Elemente, welche sicher einen Kern haben) zu fixieren und zu färben; er wird sich überzeugen, daß auch bei Anwendung der verschiedensten Fixier- und Färbungsmethoden die von ihm erhaltenen Kernbilder immer scharf und klar hervortreten und unter sich vergleichbar und in ihren Bestandteilen leicht unterscheidbar sind, ebenso wie er das Kernbild deutlich und klar hervortreten sehen wird, wenn

er dieselben Elemente im frischen Zustande in einer physiologischen Kochsalzlösung, ohne Anwendung von Farbstoffen, bei zweckmäßiger Beleuchtung betrachtet.

P a t e l l a möge doch nur ein Stück Milz, Leber oder Knochenmark von einem Meerschweinchen -- z. B. von einem trächtigen Meerschweinchenweibchen, dessen uninukleierte Leukozyten während des Lebens zahlreiche und voluminöse eingeschlossene Körper aufweisen — fixieren, z. B. mit der F l e m m i n g - schen oder F o à s c h e n Fixierflüssigkeit (ich nenne nur zwei der besten Fixierflüssigkeiten für den Kern) und dann in zweckmäßiger Weise — mit Safranin, Hämatoxylin usw. — färben, und uns dann sagen, ob er in den in Frage stehenden Körpern einen Kern hat färben können; auch möge er die gleichen Elemente im frischen Zustande, ohne Färbung oder sonstigen Kunstgriff, untersuchen, und mir sagen, ob er einen Kern hat finden können, oder ob er nicht vielmehr einen Tropfen homogener undifferenzierter Substanz gesehen hat. Und wenn er keinen Kern hat sehen können, so bitte ich ihn, irgend ein anderes zellulares oder parasitäres mit einem Kern versehenes Element zu nennen, welches dieses äußerst merkwürdige Verhalten aufweist.

Er wird dagegen sehen, daß die in den uninukleierten Leukozyten eingeschlossenen Körper, da sie während des Lebens aus einer undifferenzierten Masse bestehen, je nach der angewendeten Fixier- und Färbungsmethode, eine verschiedene, von der in ihrem Inneren stattfindenden Präzipitation verschiedenen färbbarer Teile abhängende Gestaltung annehmen werden, wie ich für diese Körper, im frischen Zustande des Blutes gefärbt, und für die Gewebe, mit F o à s Flüssigkeit fixiert und dann mit E h r l i c h s triazider Flüssigkeit rasch gefärbt, bewiesen habe.

Und wenn P a t e l l a hierdurch noch nicht überzeugt ist, schlage ich ihm vor, sich ein Tier zu verschaffen, in dessen Blut tatsächlich ein Parasit vorhanden ist (man kann leicht Frösche oder Schildkröten haben, deren Blut mit dem Drepandidum infiziert ist), und das Blut dieses Tieres entweder mit einem der verschiedenen Farbstoffe im frischen Zustande zu behandeln, oder es erst zu fixieren und dann in irgend einer Weise zu färben: nie wird er im Parasit jene chromatischen Bildungen finden, welche wir in den eingeschlossenen Körpern beobachten; nie wird er jene Veränderlichkeit der Bilder finden, welche seine zahlreichen Photogramme aufweisen. Er wird dagegen sehen, daß der Kern oder die differenzierbaren chromatischen Teile immer eine mehr oder minder analoge Gestaltung annehmen.

Dazu sei noch folgendes bemerkt: wenn der eingeschlossene Körper ein Parasit ist und einen Kern hat, und wenn man auch annehmen wollte, daß bei der Frischfärbung der Kern nicht wenigstens als ein negatives Bild hervortritt, so müßte er doch, wenn die während des Lebens gefärbten chromatischen Massen infolge Absterbens des Elementes sich entfärben, intensiv gefärbt erscheinen, was dagegen nie der Fall ist.

Nun will ich noch bemerken, daß ich diese Betrachtungen angestellt und diese Erinnerungen erhoben habe (und habe dabei von mehreren anderen Einwänden abgesehen, welche ich gegen die von P a t e l l a zugunsten seiner

parasitären Theorie angeführten Gründe erheben könnte) nicht zu einem polemischen Zwecke, sondern einzig und allein, damit man nicht auf Grund meines Schweigens annehmen könne, daß ich einer Theorie beitrete, welche ich auf Grund meiner Beobachtungen absolut nicht als richtig anerkennen kann.

Ebenso wie P a t e l l a hat auch L e d i n g h a m⁹⁶ die in den uninukleären Meerschweincheneukozyten eingeschlossenen Körper als Parasiten angeprochen, und seine Meinung in einer sehr kurzen Arbeit verfochten, und sich dabei nur auf die Ähnlichkeit gestützt, welche diese Formen mit anderen als Parasiten des Blutes sicher bewiesenen Formen aufweisen. Natürlich hat diese Annahme, aus den von mir dargelegten Gründen, keinen Wert.

M o n c a l v i⁹⁷ dagegen, welcher den hier in Frage stehenden Körper sowohl nach den von mir vorgeschlagenen Methoden der Frischfärbung, wie vermittelst sofort nach der stattgefundenen Frischfärbung fixierter Präparate untersucht hat, stimmt meiner Meinung bei, indem er die Anwesenheit eines Kernes in diesen Körpern in Abrede stellt, weil die pseudonukleären Bilder, welche man erhält „auf einen verschiedenen Kondensationsgrad einer ursprünglich diffusen und amorphen Substanz“ zurückzuführen sind.

III.

Nach meiner ersten Mitteilung und während ich meine Beobachtungen und Versuche fortsetzte, welche ich teils schon veröffentlicht habe und teils in vorliegender Arbeit berichte, haben sich mehrere Autoren, wie bereits gesagt, meiner Anregung folgend, mit dem Gegenstand beschäftigt, auf welchen sich vorliegende Arbeit bezieht. Diese Autoren haben jedoch, wie wir sehen werden, meistens die neue Untersuchungsmethode zu mannigfaltigen klinischen Studien angewendet (was übrigens richtig war), während nur wenige, und diese nur ausnahmsweise, experimentelle Forschungen ausgeführt haben. Dazu kommt noch Weiteres: während ich die verschiedensten morphologischen und chromatischen, in den Leukozyten des zirkulierenden Blutes nachweisbaren Veränderungen hervorgehoben hatte, haben fast alle diese Autoren ihre Aufmerksamkeit ausschließlich auf die Aufsuchung und Bewertung derjenigen Leukozyten beschränkt, die in ihrer protoplasmatischen Masse in mehr oder minder hohem Grade Fett enthalten. So ergab sich aus diesem reichen Beitrag von Beobachtungen vielmehr ein klinisch praktisches Resultat als ein wirklich wissenschaftlicher oder theoretischer Fortschritt auf dem Gebiete, mit dem wir uns hier befassen.

Nichtsdestoweniger lohnt es sich, über diese klinischen Beobachtungen kurz zu berichten und die Deutung derselben durch

die verschiedenen Autoren zu resümieren, um zu sehen, wie man die Fragen auffassen und lösen kann, welche noch streitig oder dunkel erscheinen.

Torri⁸⁸ war der erste, welcher Forschungen auf klinischem Gebiete in der von mir vorgeschlagenen Richtung unternahm. Dieser Autor untersuchte 70 klinische Fälle, unter denen die verschiedensten Krankheiten vertreten waren. Da er bei Infektionskrankheiten und bei schweren Vergiftungen sehr häufig in den zirkulierenden Leukozyten ein größeres oder geringeres Quantum Fett nachweisen konnte, so nahm er an, daß es sich in diesen Elementen um eine wirkliche adipöse Degeneration handele, vollständig vergleichbar mit derjenigen, welche man in den Elementen der anderen Gewebe beobachten kann. Diese von Torri angenommene, besonders in den neutrophilen und eosinophilen nie in den basophilen, selten in den uninukleierten Leukozyten nachweisbare Verfettung, ist proportional der Intensität der Infektion resp. Vergiftung. Torri bestätigte den diagnostischen Wert der zirkulierenden Eiterkörperchen, welche in dem von ihm beobachteten Fällen bei schlimmen Eiterungen zahlreich, bei leichten Eiterungen seltener waren und nur in drei Fällen fehlten; in zweien dieser Fälle handelte es sich um eine durch eine weite Öffnung mit der Außenluft kommunizierende Eiteransammlung, und im dritten war letztere von einer Schicht von dichtem Fasergewebe umschrieben. Torri hat endlich über mehrere Fälle berichtet, in welchen dieser Befund ein gutes diagnostisches Hilfsmittel darstellte, um mit stets günstigem Erfolg zu erkennen, ob ein chirurgischer Eingriff angezeigt war oder nicht.

Kurze Zeit danach haben Quarrelli und Buttino⁸⁹ über 60 von ihnen untersuchte klinische Fälle berichtet. Auch sie haben beobachtet, daß man, wie ich von Anfang an behauptet hatte, in einigen Fällen zahlreiche Leukozyten mit kleinen Fettröpfchen und in anderen Fällen wenige Leukozyten mit großen Fettröpfchen nachweisen kann; sie haben aber auch Zwischenformen beschrieben, welche tatsächlich existieren und, wie gesagt, auch von mir wiederholt beobachtet worden sind.

Sie haben ferner mit Recht der Zahl der Leukozyten mit sudanophilen Granulationen eine große diagnostische Bedeutung zugeschrieben und aus ihren Beobachtungen gefolgert, daß diese Zellen, wenn sie in einem 90 % übersteigenden Verhältnis vorhanden sind, auf schwere eitrige Prozesse hinweisen, während eine Zahl von 35 % vielmehr auf einen exsudativen oder eitrigen Prozeß des pneumonischen oder broncho-pneumonischen Typus hinweist, und eine Zahl von 15 bis 20 % für verschiedenartige langdauernde Infektionen (Typhus, Gelenkrheumatismus, Tuberkulose usw.) spricht.

Bei der Deutung dieser Befunde haben diese Autoren angenommen, daß die zirkulierenden Eiterkörperchen direkt vom Eiterherd herstammen und daß die sudanophilen Leukozyten in gewissen Fällen auf einen wirklichen degenerativen Prozeß hinweisen, sie haben aber auch zugegeben, daß in anderen Fällen diese Leukozyten einfache Fettphagozyten darstellen, welche in aktiver Weise die Produkte der adipösen Degenereszenz aus der Umgebung des Eiterherdes

fort und in den Kreislauf getragen haben. Diese Annahme entspricht, wie ich früher gesagt habe, der Wirklichkeit und ist auch durch experimentelle Forschungen bestätigt. Dagegen kann ich der Meinung dieser Autoren nicht beitreten, wenn sie den hohen bei der Pneumonie nach der Krisis nachweisbaren Prozentsatz der sudanophilen Leukozyten als eine einfache phagozytäre Erscheinung ansprechen. Nach meiner Ansicht handelt es sich in diesem Falle um direkt in den Kreislauf eingedrungene, stark degenerierte Elemente des Exsudates selbst, ebenso wie es im Falle von Eiteransammlungen geschieht und durch experimentelle Forschungen bewiesen ist. Kann man die aus dem Stadium der grauen Hepatisation in die Resolutionsperiode übergehende Lunge nicht mit einer Ansammlung von zahlreichen kleinen Eiterherden vergleichen, die wegen des Fortbestehens der unveränderten Alveolenwandungen nicht zusammengeschmolzen sind? Dieses direkte Eindringen in den Kreislauf zahlreicher exsudierter und degenerierter Leukozyten aus der Lunge in der Resolutionsperiode des pneumonischen Prozesses ist auch durch die eintretende bedeutende Vergrößerung der Milz (spodogener Milztumor) bewiesen, welche dadurch bedingt ist, daß in diesem Organ alle die exsudierten Elemente zum Zwecke ihrer Zerstörung aufgehalten werden, welche im pneumonischen Herde nicht den Fluidifikationsprozeß erlitten haben, der die Krisis bedingt und begleitet.

Ich habe hier diese Betrachtung eingeschaltet, um zu beweisen, daß der hier in Frage stehende Befund, d. h. die Anwesenheit von sudanophilen Leukozyten und von wirklichen Eiterkörperchen im Kreislaufe der Pneumoniker, welche, wie wir sehen werden, von zahlreichen Autoren nachgewiesen wurde, keineswegs die Bedeutung des Befundes selbst vermindert und nicht gegen die Spezifität desselben spricht, denn die graue Hepatisation ist, gleich den Abszessen, durch eine enorme Anhäufung von exsudierten und entarteten Leukozyten charakterisiert, von denen viele, bei dem lebhaften, ja sogar stürmischen Prozeß der Krisis, in den Kreislauf gelangen.

Quarelli und Buttino haben auch eine durch eine phagozytäre Tätigkeit zu erklärende Zunahme des normalen Fettgehaltes der Leukozyten während der Verdauung, besonders nach der Einführung großer Fettmengen, beobachtet.

Cinotti¹⁰⁰ hat zu seinen Beobachtungen 40 verschiedene und von verschiedenen Krankheiten befallene Tiere aus der tierärztlichen Klinik zu Pisa verwendet. Auch dieser Autor bestätigt, daß bei verschiedenen Infektionen im Kreislaufe verfettete, auf die Wirkung der Toxine der Infektion selbst zurückzuführende Leukozyten nachzuweisen sind, und daß man im Falle von Eiterherden stark mit Fett gefüllte Leukozyten (Eiterkörperchen) im zirkulierenden Blute finden kann. Ebenso wie in denjenigen von Torri fehlte auch bei seinen Beobachtungen dieser Befund, welchen er eine große praktische Bedeutung zuschrieb, nur in den Fällen, wo es sich um alte eingekapselte Herde oder um offene Eiterungen handelte.

De Marchis¹⁰¹ hat 119 Fälle untersucht, um den Blutbefund zu kontrollieren, welchen ich als spezifisch für die eiterigen Entzündungen bezeichnet hatte, und hat zu diesem Zwecke Kranke untersucht, welche einerseits die ver-

schiedensten nicht entzündlichen Krankheiten aufwiesen und andererseits Kranke mit echten entzündlichen, fast immer eiterigen Läsionen. Er hat festgestellt, daß man zwar unter physiologischen Verhältnissen, nach der Darreichung per os oder der Einspritzung von Fettsubstanzen, und in gewissen krankhaften nicht entzündlichen Zuständen, mit Fetttröpfchen mittelmäßiger Größe überladene Leukozyten im Kreislauf finden kann, daß dieselben aber sehr selten sind, während sie bei eiterigen Prozessen zahlreich sind und große Fetttröpfchen enthalten. Er glaubt deshalb, daß man diesen Befund dazu benutzen kann, um einen sich bildenden Abszeß, d. h. den Übergang von der einfachen Infiltration zur Eiterung zu diagnostizieren, und um die Bildung neuer Eiteransammlungen zu erkennen, wenn sich die alten geöffnet haben, und daß er gute Dienste leisten kann, um die Natur der pleuralen und anderweitiger innerer Exsudate festzustellen. De Marchis hat diesen Befund ohne Ausnahme bei allen Fällen von geschlossener Eiterung beobachtet und betrachtet ihn deshalb als für diagnostische Zwecke sehr nützlich. Er stellt in Abrede, daß das in den Leukozyten enthaltene Fett einen wirklichen degenerativen Prozeß darstellt, und neigt vielmehr zu der Annahme, daß es sich immer um Phagozyten handelt, welche sich im infektiösen Herd mit durch die Entartung der exsudierten Elemente entstandenen Fettröpfchen beladen haben und in den Blut- oder Lymphstrom zurückkehren. Auch er stellt in Abrede, daß die zahlreiche und große Fetttröpfchen enthaltenden Leukozyten wirkliche vom Abszesse in den Kreislauf eingedrungene Eiterkörperchen darstellen; diese Behauptung hat er aber nur durch einen einzigen Tierversuch unterstützt, bei welchem er einem Hunde sterilen, aus einem anderen Tiere herstammenden Eiter einspritzte.

Romanelli¹⁰² hat, in Anerkennung des Wertes der von mir vorgeschlagenen Methode, 122 Fälle von verschiedenen Krankheiten und zahlreiche in verschiedener Weise vergiftete und infizierte Tiere untersucht. Bei der ersten war der Befund in 65 % der Fälle positiv (indem er leukozytäre Degenerationen verschiedener Intensität beobachtete) und besonders in den Fällen, wo der krankhafte Prozeß von Bakteriämie, intensivem Fieber, Leukozytose begleitet war, und führte diese degenerativen Erscheinungen hauptsächlich auf eine gesteigerte Schutztätigkeit der Leukozyten und somit auf eine leichtere Involution derselben zurück, zu welcher Annahme er auch durch die größere Häufigkeit dieser degenerativen Veränderungen in den multinukleären Leukozyten (Metschnikoff „Mikrophagen“) veranlaßt wurde. In 35 % der Fälle war dagegen der Befund negativ. Unter den von ihm untersuchten 11 Fällen von eiterigen Prozessen konnte er nur sechsmal Leukozyten mit sudanophilen Granulationen nachweisen, während er dieselben in den übrigen 5 Fällen nicht fand; deshalb bezweifelt er die fast vollständige Konstanz des Befundes, welche von den anderen Autoren angenommen wird.

Fast zu denselben Schlußfolgerungen kam er bei seinen experimentellen Forschungen, bei denen er jedoch nicht ausschließlich die Methode der Frischfärbung des Blutes anwendete, sondern auch vorher fixierte und dann mit Hämatoxilin und Sudan III gefärbte Präparate untersuchte, so daß er, wie ich wieder-

holt bewiesen habe, Präparate erhielt, in welchen er nicht die feinsten Strukturdetails nachweisen konnte, so wie sie bei der Frischfärbung stets in deutlicher Weise hervortreten.

M i c h e l i ¹⁰³ hat seine Untersuchungen auf ein engeres Gebiet beschränkt, und in vergleichender Weise den hämatologischen Befund der eiterigen und der tuberkulösen Meningitis untersucht. Bei der erstenen (durch Diplomeningo-kokken und pyogene Kokken hervorgerufen) fand er immer 50 bis 80 % zirkulierende sudanophile Leukozyten und zahlreiche Eiterkörperchen, während beide bei der tuberkulösen Meningitis immer fehlten.

M. und G. S c h i f o n e ¹⁰⁴ untersuchten 50 Fälle verschiedener Krankheiten und beobachteten, daß, während die sudanophilen Leukozyten häufig vorhanden sind und mit einem degenerativen Prozeß toxischen Ursprungs in Beziehung stehen, die Eiterkörperchen nur im Falle eiteriger Prozesse vorhanden sind, und auch auf einen degenerativen Prozeß hinweisen. Sie behaupten jedoch, daß die Eiterkörperchen, da sie tote Elemente sind, nicht vom Eiterherde aus in den Kreislauf übergehen können und auch nicht phagozytäre Prozesse darstellen, welche ja immer auf eine vitale Funktion hinweisen, auch weil man, wenn man durch Einspritzung von Fett phagozytäre Erscheinungen im Kreislauf hervorruft, das Fett in Form feiner Tröpfchen vorfindet.

B i o n d i und G a l a s s i ¹⁰⁵ haben das Blut von 15 Arbeitern untersucht, welche in den sardinischen Spießglanzgruben arbeiteten, und fast immer Leukozyten mit sudanophilem Inhalt gefunden. Diese waren besonders häufig und enthielten besonders große und zahlreiche sudanophile Granulationen bei den Arbeitern, welche am meisten der Resorption des Metalles ausgesetzt waren. Denselben Befund erhielten sie bei Meerschweinchen und Kaninchen durch Einspritzung von Antimonoxyd und beobachteten, daß nach Unterbrechung dieser Injektionen die degenerativen Formen allmählich verschwanden. Gleiche Resultate erhielten sie auch bei akuten Phosphorvergiftungen, während bei chronischen Vergiftungen mit demselben Gift der Befund nicht so ausgesprochen war.

B e n i n i ¹⁰⁶ hat sich ausschließlich mit dem Blutbefunde bei Diphtherie befaßt, und 10 Fälle schwerer, 29 Fälle leichter diphtherischer Angina, 4 nicht diphtherischer Angina, 18 diphtherischen Krupps und 6 Fälle nicht diphtherischer Laryngitis untersucht und dabei häufige, nie sehr große sudanophile Granulationen in den Leukozyten, und zwar fast immer in den multinukleirten, beobachtet. Dieselben waren zahlreich (50 %) bei den schweren Krankheitsformen, weniger zahlreich (20 %) bei weniger schweren Formen, während bei den kruppösen Formen ihre Zahl eine sehr geringe (5 bis 10 %) war. In allen seinen Fällen hat die Serum einspritzung ihre Zahl und Größe nicht im geringsten beeinflußt. Da er beobachtete, daß in allen Fällen mit der Abnahme und dem Verschwinden des Exsudates die sudanophilen Leukozyten abnahmen und verschwanden, zog er aus seinen Beobachtungen den Schluß, daß die sudanophilen Granulationen der weißen Blutzellen bei Diphtherie einen erheblichen diagnostischen Wert haben.

F a c c h i n i und M i l a n i ¹⁰⁷ haben zuerst das normale Blut sorgfältig untersucht und sich dabei überzeugt, daß in demselben die Zahl der Fett führen-

den Leukozyten eine sehr geringe ist und sich auch während der Verdauung von fetten Nährmitteln nicht bedeutend ändert. Dann haben sie 167 Fälle verschiedener Krankheiten untersucht und die große Häufigkeit der sudanophilen Leukozyten (30 bis 90 %) und oft auch die Eiterkörperchen bei septiko-pyämischen Prozessen mit fibrinöser oder fibrinös-eiteriger Exsudation, bei lobären Pneumonie, in einigen Formen schwerer Tuberkulose usw. bestätigt. Bei infektiösen Prozessen ohne diese Exsudation war die Zahl der sudanophilen Leukozyten eine viel geringere; in den Fällen von kleinen und abgesackten Eiteransammlungen fanden sie im Kreislaufe, wenn auch äußerst wenige, doch deutlich erkennbare Eiterkörperchen. Sie sind überzeugt, daß man bei gewissen Vergiftungen auf Grund der Zahl der sudanophilen Leukozyten, welche sich auf eine wirkliche degenerative Veränderung zurückführen lassen, die Schwere der Vergiftung selbst diagnostizieren kann.

Diese Autoren kamen zu der Schlußfolgerung, daß man auf Grund des einfachen Blutbefundes einen septikopyämischen Prozeß oder eine Eiterung diagnostizieren kann, vorausgesetzt, daß man das Blut wiederholt untersucht, und daß die Resultate der verschiedenen Untersuchungen miteinander übereinstimmen. Sie bestätigen nicht nur die degenerative Natur der sudanophilen Granulationen, sondern sind auch der Ansicht, daß in einem exsudativen Herde sowohl entartete Elemente in den Kreislauf zurückkehren können, als auch Elemente, welche sich durch phagozytäre Tätigkeit mit Fettresten aus dem entzündlichen Herde beladen haben.

Cernetti¹⁰⁸ hat in 45 Fällen eiteriger Prozesse mit verschiedener Ausdehnung und verschiedenem Sitze beobachtet: 1. die konstante Anwesenheit von zirkulierenden Eiterkörperchen, welche verschwanden, sobald sich die Eiteransammlung nach außen entleerte, und wieder erschienen, wenn sich neue Eiterherde bildeten; 2. die eventuelle gleichzeitige Anwesenheit von weißen Blutkörperchen mit äußerst kleinen sudanophilen Granulationen. Was nun die Deutung dieser Formen anbelangt, so nimmt er hypothetisch an, daß dieselben zum Teil das Produkt echter phagozytärer Prozesse darstellen, zum Teil als aus einem lokalen Herde in den Kreislauf zurückgekehrte Eiterkörperchen zu betrachten sind.

Carletti¹⁰⁹ hat ausschließlich die Veränderungen der Leukozyten untersucht, welche bei der Lungentuberkulose in ihren verschiedenen anatomischen Formen zu beobachten sind, und 50 solcher Fälle lange Zeit sorgfältig beobachtet. Dazu wurde er durch die Betrachtung veranlaßt, daß unter dem reichlichen klinischen Material der früheren Autoren nur wenige Fälle von Tuberkulose zu finden waren, so daß man daraus bezüglich dieser Krankheit keine sicheren und nützlichen Schlußfolgerungen ziehen konnte. Er fand öfter Leukozyten mit Fettgranulationen als solche mit Eiweißgranulationen und beobachtete, daß die Zahl beider immer proportional zur Ausdehnung und Intensität der Lungenläsion war. Die sudanophilen Leukozyten waren jedoch vorwiegend bei den rasch zerstörenden, von einer Mischinfektion abhängenden Formen nachweisbar, so daß er für diese Fälle eine Kur im Sanatorium als aussichtslos betrachtet. Was den Ursprung dieser alterierten Elemente anbe-

trifft, so neigt C a r l e t t i wenig zu der Annahme, daß es sich dabei um degenerative Prozesse handle, sondern spricht sie in der Mehrzahl der Fälle als Phagozyten an, obwohl er zugibt, daß bisweilen auch tief veränderte Elemente aus den Lungenherden in den Kreislauf gelangen können.

C o m m e s s a t t i hat auch ausführliche Untersuchungen auf diesem Gebiete ausgeführt und die Resultate derselben in drei nacheinander erschienenen Arbeiten^{110, 111, 112} mitgeteilt. Dieser Autor hat, im Gegensatz zu den bisher erwähnten, sich nicht nur mit dem Nachweis der sudanophilen Leukozyten und der Eiterkörperchen beschäftigt, sondern auch mit den weißen Blutzellen welche die anderen von mir beschriebenen morphologischen und chromatischen Veränderungen aufweisen. Seine Beobachtungen erstrecken sich auf etwa 90 verschiedene Kranke; 36 derselben waren Pneumoniker oder Bronchopneumoniker, bei denen stets sudanophile Leukozyten (30 %) beobachtet wurden, welche nach der Krisis rasch zahlreicher wurden (80 %). Auch die Eiterkörperchen waren nicht selten, was leicht zu erklären ist, wie ich weiter oben dargelegt habe.

Bei Meningitiden fand er, daß der hämatologische Befund von großem Nutzen für die Differentialdiagnose sein kann, weil er bei den zerebrospinalen Meningitiden zahlreiche sudanophile Leukozyten und einige Eiterkörperchen fand, und dieser Befund immer mit dem Aussehen der durch Lumbalpunktion gewonnenen zerebrospinalen Flüssigkeit in Beziehung stand, während er bei den tuberkulösen Meningitiden nur äußerst wenige sudanophile Leukozyten fand. Beim Typhus waren die sudanophilen Zellen in einer Menge von 25 % vorhanden, und ihre Zahl nahm zu, wenn Komplikationen eintraten. Bei dem durch Endokarditis komplizierten Typhus, bei anderen infektiösen Krankheiten, bei eiterigen Prozessen beobachtete er die gleichzeitige Anwesenheit von sudanophilen Granulationen und von metachromatischen Massen in denselben Leukozyten. Sudanophile Granulationen fand er ferner bei Pleuritis, Osteomyelitis, bei Blinddarmentzündungen und bei der tuberkulösen Bronchoalveolitis, während sie bei Lymphadenie, bei Milzbrandpusteln, bei gewissen Eiteransammlungen mit sehr dichter fibröser Kapsel usw. in sehr geringer Zahl vorhanden waren.

Aus seinen Beobachtungen schließt er, daß die Zahl der sudanophilen Zellen (Eiterkörperchen miteinbezogen) eine große Bedeutung hat und ein wertvolles Symptom darstellt, indem man daraus wichtige Angaben, besonders über das Auftreten neuer entzündlicher Herde, die Intensität der Resorption und das Fortbestehen vorhandener Herde gewinnen kann; daß die Anwesenheit von Eiterkörperchen im Kreislaufe dazu dienen kann, um eiterige Prozesse in tiefliegenden Organen zu diagnostizieren, und wenn sie von zahlreichen sudanophilen Zellen begleitet sind, um eiterige Komplikationen des Typhus zu erkennen; und daß nur ausnahmsweise im Organismus Eiteransammlungen bestehen, ohne daß Eiterkörperchen im Kreislauf erscheinen.

Hinsichtlich des Ursprungs der sudanophilen Leukozyten legt C o m m e s s a t t i das größte Gewicht auf die phagozytische Tätigkeit der multinukleierten weißen Blutzellen; eine wirkliche durch Toxämie bedingte adipöse Entartung will er nicht annehmen, sondern es handelt sich, nach seiner Meinung, vielmehr

um das Eindringen verfetteter Elemente aus dem ursprünglichen entzündlichen Herde in den Kreislauf. Den Ursprung der in den Leukozyten vorkommenden metachromatischen Granulationen und Klümpchen führt er vorwiegend auf eine Phagozytose von Bakterien und von Zellenteilen zurück, welche dann zu Klümpchen zusammenfließen; er ist jedoch der Ansicht, daß neue Untersuchungen erforderlich sind, um sich ein Urteil über den Ursprung und die Bedeutung dieser Leukozyten unter normalen und pathologischen Verhältnissen zu bilden.

Bucalossi¹⁵¹ behauptet, daß die eine albuminöse oder fettige Entartung aufweisenden Leukozyten selten sind, daß dagegen in den durch bronchopneumonische Erscheinungen oder durch Abszesse komplizierten Fällen Eiterkörperchen im Kreislauf erscheinen.

Pozzilli¹⁵² hat 30 Fälle von kruppöser Pneumonie untersucht und dabei stets sudanophile Granulationen gefunden. Dieselben sind am häufigsten in den multinukleirten, seltener in den uninukleären Leukozyten, nie aber in den Lymphozyten enthalten. Die Fettröpfchen können groß, von mittlerer Größe und klein sein. Wenn sie groß sind, so ist der Kern alteriert, und es handelt sich um einen eitrigen Herd; wenn sie mittelgroß oder klein sind, dann sind sie auf degenerative und phagozytäre Vorgänge zurückzuführen und deuten auf einen toxisch-infektiösen Prozeß hin.

Dieser Befund verschwindet in der Resolutionsperiode; wenn er dagegen fortbesteht, so weist das auf einen neuen Ausbruch des Prozesses hin.

Bei Lungentuberkulose fand Pozzilli wenige sudanophile Leukozyten und Eiterkörperchen nur in den durch Höhlenbildung komplizierten Fällen. Beim Emphysem waren die sudanophilen Leukozyten zahlreich. Alles in allem sind nach seiner Ansicht diese Untersuchungen für die Diagnose und die Prognose nützlich.

C. Tommasi-Crudeli¹¹³ hat experimentelle Forschungen über die akute und chronische Phosphorvergiftung angestellt und das Blut der Phosphorarbeiter untersucht, und dabei das Auftreten zahlreicher sudanophiler Leukozyten im Kreislaufe beobachtet, in welchen die Zunahme des Fettes zuweilen eine so bedeutende war, daß die betreffenden Blutzellen wie Eiterkörperchen aussahen. Einen ähnlichen Befund hat er wie andere Autoren bei dem pneumonischen Prozeß beobachtet, und besonders in der Resolutionsperiode desselben.

Auf Grund dieser einfachen weder neuen noch originellen Beobachtungen, welche die bereits bekannte und von mir und von anderen Autoren bewiesene Möglichkeit einer echten Verfettung der Leukozyten und die Möglichkeit eines Fettpphagozytismus durch die Leukozyten bestätigen, und auf Grund einiger Beobachtungen, bei welchen es ihm in einigen Fällen von eiteriger Brustdrüseneitzzündung nicht gelang, im Kreislaufe sudanophile Leukozyten zu finden, glaubt er sich berechtigt, dem Befunde von zirkulierenden Eiterkörperchen jede diagnostische Bedeutung abzusprechen.

Ebenso neigen Jousset und Troisier¹¹⁴ dazu, in allen Fällen die Anwesenheit von Fettröpfchen in den Leukozyten als einen absolut normalen

Befund anzusprechen, welcher weder durch langdauerndes Hungern — diese Beobachtung bezieht sich auf ein einziges Meerschweinchen — noch durch die Darreichung großer Mengen von Butter modifiziert werden kann, und haben sich keineswegs bemüht, das Blut in den verschiedenen Krankheiten zu untersuchen, in welchen, wie wir gesehen haben, stets eine Änderung des Fettgehaltes der zirkulierenden Leukozyten nachzuweisen ist.

Ich werde hier noch einige neuere Untersuchungen erwähnen, welche den Gegenstand einer Doktordissertation an der Universität Pisa bildeten und nächstens im Druck erscheinen werden. Der Verfasser (M a r t e l l i¹¹⁵) hat die Veränderungen der Leukozyten in den verschiedenen Formen von Leukozytose untersucht und seine Beobachtungen auf die multinukleierten Leukozyten beschränkt: er fand, daß man bei der Verdauungsleukozytose im Kreislauf freies Fett und in den Leukozyten enthaltenes Fett nachweisen kann, daß aber die Menge des letzteren nicht viel größer als unter normalen Verhältnissen ist, und daß nur das Auftreten des Fettes in den eosinophilen Zellen eine degenerative Bedeutung hat. Bei den entzündlichen Leukozytosen nimmt die Zahl der sudanophilen Leukozyten, infolge eines degenerativen Prozesses zu, und es erscheinen Eiterkörperchen, welche auf Eiterungen hinweisen und das Produkt degenerativer und phagozytierer Vorgänge darstellen.

In diesen Fällen hat man auch eine albuminöse Degenereszenz, welche vorwiegend die multinukleierten neutrophilen Zellen — nur zweimal fand er sie bei den basophilen — befällt, mit Entfärbung und Metachromasie des Protoplasmas, der Granulationen und des Kernes, welche er mehr auf degenerative als auf phagozytiäre Prozesse zurückführte. Er nimmt eine Bakterienphagozytose und die Regression der eben beschriebenen Veränderungen an und erwähnt die vakuoläre Degeneration. Infolge vergleichender Untersuchung der entzündlichen und der neoplastischen Leukozytosen neigt er zu der Annahme, daß bei ersteren die adipöse, bei letzteren die albuminöse Entartung überwiegt.

G i a c o m e l l i¹¹⁶ hat die Veränderungen der Leukozyten bei der Chlorose untersucht und beobachtet, daß bei derselben stets, wenn auch nur wenige — im Kreislauf veränderte — neutrophile Leukozyten nachweisbar sind, welche nie Fett enthalten, sondern nur chromatische und morphologische Veränderungen aufweisen, welche zum Teil phagozytierer Natur sind und mit einer Intoxikation zusammenhängen, bedingt durch eine ovariale Insuffizienz, welche, nach G i a c o m e l l i s Ansicht, konstant auftritt und fast für diese, in ihrer Ätiologie noch so dunkle Krankheit spezifisch ist.

A r a t a¹¹⁷ hat das Blut während der Schwangerschaft und des Wochenbettes nach der Methode der Frischfärbung untersucht und gefunden, daß die Leukozyten am Ende der Schwangerschaft oft eine albuminöse und eine fettige Degeneration aufweisen, welche dann im Wochenbett eine Zeitlang fortbestehen. Er führt diese Veränderungen auf einen toxischen Zustand zurück, welcher während dieser Periode öfters auftritt, und sieht das Fett, welches teils von dem Kolostrum teils von der Milch, infolge eines hyperfunktionellen Zustandes der Brustdrüse herstammt, als phagozytiären Ursprungs an.

V a n n o c c i ¹¹⁸ hat das Blut von Menschen und Tieren, die durch die verschiedensten Ursachen zu Tode gekommen waren, in verschiedenen Zeitabständen nach dem Tode nach der Methode der Frischfärbung untersucht, und sich dabei überzeugt, daß, wenn die Leiche frisch ist, d. h. innerhalb der ersten 24 Stunden seit dem Tode, der Blutbefund absolut demjenigen ähnelt, welchen man während des Lebens beobachtet und daß wir somit auch auf diesem Wege unsere Kenntnisse über den hämatologischen Befund der verschiedenen Fälle vervollständigen können.

In einem weiteren Zeitabstande vom Augenblick des Todes an erscheinen dagegen in den leukozytären Elementen in stets zunehmender Zahl Fettröpfchen, welche, wie V i r c h o w bewiesen hat, durch einen postmortalen Prozeß aus dem Zelleneiweiß sich bilden. Wenn man aber das Blut noch später untersucht, so modifizieren sich die chromatischen und morphologischen Veränderungen der Leukozyten und verschwinden zuletzt, so daß zu dieser Zeit der Blutbefund seine diagnostische Bedeutung verliert und nur noch ausschließlich für die gerichtliche Medizin einen Wert hat.

Durch die wenige Stunden nach dem Tode ausgeführte Untersuchung des Blutes konnte er eine Zunahme des Fettgehaltes der leukozytären Elemente (Lymphozyten miteinbegriffen) bei Neugeborenen feststellen, welche man als einen normalen Befund betrachten kann, da V a n n o c c i einen gleichen bei allen lebenden Neugeborenen gefunden hat. Dieser Autor hat außerdem einen interessanten Phagozytismus von roten Blutkörperchen im zirkulierenden Blute eines an einem Lungeninfarkt gestorbenen Menschen nachgewiesen. Dieser Befund würde, wenn er durch andere Beobachtungen bestätigt wird, eine gewisse klinische Bedeutung darbieten, indem er zur Diagnose einer Veränderung dienen könnte, welche auf anderem Wege nicht immer leicht zu erkennen ist.

Ähnliche Resultate wie diejenigen von V a n n o c c i hat auch A y m - u i c h ¹¹⁹ erhalten, welcher chromatische Veränderungen und Fettröpfchen in den Leukozyten von defibriniertem und steril erhaltenem Hundebloß und in den Leukozyten von Leichen beobachtete. Diese Veränderungen, welche er besonders in den Multinukleierten — seltener in den Eosinophilen und den Lymphozyten beobachtete, führte er auf autolytische Prozesse zurück.

Bevor ich diese bibliographische Überschau abschließe, will ich einige nach der Methode der Frischfärbung gemachte Beobachtungen über das zirkulierende Blut erwähnen, bei welchen, wenn auch nur beiläufig, auch von Veränderungen die Rede ist, welche in den Leukozyten angetroffen wurden.

So sei u. a. F r a n c i n i ¹¹⁹ erwähnt, welcher die morphologischen infolge von Kontinuitätsuntersuchungen der Knochen eingetretenen Veränderungen des zirkulierenden Blutes untersucht hat. Über die zahlreichen anderen qualitativen und quantitativen Veränderungen beobachtete er in den eosinophilen Melyozyten heterochromatische Granulationen, welche er als unreife Granulationen anspricht, und bei Frakturen, bei welchen das Fettmark verletzt war, das Erscheinen zahlreicher, mit Fett beladener Leukozyten im Kreislauf, welche uns die morphologische Erklärung der wohlbekannten Lipämie nach Knochenbrüchen liefern.

Bernardi¹²⁰ hat auch das Blut bei Knochenfrakturen untersucht und neben den anderen qualitativen und quantitativen Veränderungen der weißen Blutzellen Leukozyten beobachtet, welche im Protoplasma Fetttröpfchen enthielten, und deren Protoplasma und Kern charakteristische degenerative Veränderungen aufwiesen.

Arrigoni¹²¹, welcher Untersuchungen über die Anämien ausführte und sich dabei besonders mit den roten Blutzellen beschäftigte, berichtet, daß er im Leukozytenprotoplasma des anämischen Blutes öfters zahlreiche violette Granulationen gleichzeitig mit Fetttröpfchen beobachtet hat.

Biondi¹²⁴ hat die durch Röntgenstrahlen hervorgerufenen Veränderungen des Blutes untersucht, und in den Leukozyten, besonders in den multinukleierten neutrophilen, auf albuminöse und fettige Entartungen zurückzuführende morphologische und chromatische Veränderungen beobachtet^{1).}

Wenn wir nun die Resultate dieser zahlreichen Beobachtungen — es handelt sich um ungefähr 1000 menschliche, 40 tierische klinische Fälle und zahlreiche experimentelle Beobachtungen — betrachten, so sehen wir, daß die Existenz und die klinische Bedeutung der, nach der Methode der Frischfärbung des Blutes nachweisbaren morphologischen und chromatischen Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten heutzutage von allen Autoren unbedingt anerkannt ist, welche sich mit diesem Gegenstande beschäftigt haben, so daß der Schlußsatz meiner ersten Arbeit als fast allgemein angenommen gelten kann, welcher folgendermaßen lautete: „Wir dürfen uns heutzutage bei der Blutuntersuchung nicht mit der einfachen qualitativen oder quantitativen Bestimmung der Leukozyten be-

¹⁾ Während gegenwärtige Arbeit gedruckt wurde, sind zwei neue Arbeiten erschienen, von Cressellini¹²² und Bobbio¹²³.

Ersterer hat die Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten in 92 Fällen verschiedener entzündlicher und nicht entzündlicher Krankheiten untersucht und einige experimentelle Untersuchungen ausgeführt. Auf Grund seiner Beobachtungen spricht er den zirkulierenden Eiterkörperchen eine spezifische Bedeutung ab, obwohl er nicht leugnen kann, daß dieselben in vielen Fällen von Eiterung vorhanden sind, und behauptet, daß die Diagnose von eiterigen Prozessen besser aus der stets großen Zahl der Leukozyten, welche sudanophile Granulationen aufweisen, und aus der Intensität dieser Sudanophilie der Leukozyten selbst hervorgeht.

Bobbio hat verschiedene Krankheitsfälle untersucht; nach seinen Beobachtungen muß er die Bedeutung und die Spezifität der zirkulierenden Eiterkörperchen in den Fällen von eiterigen Entzündungen bestätigen. Er führt 10 Fälle an, in welchen der Blutbefund einen sicheren und entscheidenden Wert in der Differentialdiagnose hatte und sich somit von großem Nutzen für den Chirurgen erwies. Bobbio glaubt auch, meiner Meinung beistimmend, daß die zirkulierenden Eiterkörperchen immer einen lokalen Ursprung haben, und daß zu ihrer Bildung degenerative und phagozytäre Prozesse beitragen.

gnügen, um daraus eine bestimmte, zuweilen hypothetische leukozytäre Formel abzuleiten, sondern müssen uns auch mit der Natur und der Ausdehnung der morphologischen und chromatischen Veränderungen beschäftigen, welche die Leukozyten erleiden können und welche auf degenerative und phagozytäre Prozesse hinweisen, deren Bewertung nicht nur wissenschaftlich, resp. theoretisch, sondern auch praktisch eine große Bedeutung hat, indem sie in der Diagnose und in oligedessen in der Prognose verschiedener Krankheiten toxischen oder infektiösen Ursprungs eine Rolle spielen kann.“

Aus dieser vergleichenden Übersicht können wir uns auch überzeugen, daß alle Autoren die beiden ursprünglich von Cesaris Demel angegebenen Varietäten von Fett enthaltenden Leukozyten anerkennen, d. h. 1) Leukozyten mit mehr oder minder zahlreichen, meistens kleinen, Fettgranulationen und unverändertem Kern, 2) Leukozyten mit tief verändertem Kern und zahlreichen großen, zusammenfließenden Fetttröpfchen.

Die ersten, welche als sudanophile Leukozyten bezeichnet werden und in ihren einfachsten Formen denjenigen ähneln, die auch unter normalen Verhältnissen oder nach Einführung per os oder Einspritzung von Fett, oder während des Hungerzustandes nachweisbar sind, werden bei verschiedenen Krankheiten und besonders bei denjenigen toxischen oder infektiösen Ursprungs zahlreicher. Ihre Zahl ist in den verschiedenen physiologischen Zuständen eine schwankende, erreicht aber höchstens 15 Prozent; wenn ihr Prozentsatz über diese Grenze hinausgeht, dann handelt es sich ohne Zweifel um etwas Pathologisches, auch wenn die in den einzelnen befallenen Leukozyten enthaltene Fettmenge eine geringe ist, ebenso wie ein in einzelnen Elementen enthaltenes übermäßiges Fettquantum immer eine pathologische Bedeutung hat.

Die letzteren, auch Eiterkörperchen oder Cesaris-Demelsche Körperchen genannt, sind in äußerst geringer Zahl vorhanden, wenn die übrigen Leukozyten des zirkulierenden Blutes wenig oder gar nicht verändert sind (dies würde den erwähnten Befunde bei eitrigen Entzündungen entsprechen), oder sind nachweisbar, wenn eine intensive allgemeine oder lokale Leukozytose (entzündliche Herde, welches auch ihre Natur sei, schwer durch steatogene Gifte hervorgerufene Intoxikationen) vorhanden ist, und in diesem Falle sind neben ihnen auch zahlreiche Leukozyten des ersten Typus sichtbar, deren letzte degenerative Phase sie darstellen würden. Zwischen den beiden Formen gibt es, wie auch ich beobachtet, aber nicht ausdrücklich betont hatte und wie später Quarrelli und Buttino u. a. m. nach ihnen bewiesen haben, zahlreiche Übergangsformen.

Nachdem sie die zwei von mir angegebenen Formen nachgewiesen und beschrieben hatten, haben die meisten Autoren sich bemüht festzustellen, ob der betreffende Befund wirklich die von mir behauptete, sehr wichtige Bedeutung für die Diagnose der eiterigen Entzündungen habe. Durch diese Forschungen wurde meine Behauptung bestätigt, und ich halte die Hoffnung nicht für übertrieben, daß dieses neue Symptom in die praktische Diagnostik eingeführt und sich dort als sehr nützlich erweisen werde. Torri¹²², welcher einen großen Teil der Beobachtungen, welche der meinigen gefolgt sind (mit Ausnahme derjenigen

von: Cernezz i, Tomm a s i - Cr u d e l i, Carle tti, Francini, Co m e s s a t t i, Berna rdi, Arrigoni, welche übrigens an der Sachlage nichts ändern), einer sorgfältigen Kritik unterzogen hat, formuliert in dieser Hinsicht einige Schlußfolgerungen und fügt denselben einige erörternde Be trachtungen bei. Da ich seinen Schlüssen in jeder Beziehung beistimme, so will ich dieselben hier unverändert mitteilen. Torris Schlußfolgerungen lauten also wie folgt:

1. Die Anwesenheit der Ces ari s - Dem e l s c h e n Kör perchen im zirkulierenden Blute darf man nicht als einen für eiterige Entzündungen absolut spezifischen Befund ansprechen, da er auch in anderen Fällen beobachtet werden kann.

Es haben nämlich Torri selbst und später Demarchi bei der fibrinösen Lungenentzündung, wenn die Fluidifikation des endoalveolaren Exsudates beginnt und so lange die Resorption des Exsudates dauert, Ces ari s - Dem e l s c h e Kör perchen im zirkulierenden Blute nachgewiesen, und eine gleiche Beobachtung wurde bei Pneumonie und Bronchopneumonie von Co m e s s a t t i und Qu a r e l l i und Bu t t i n o gemacht.

M. und G. Schifone haben auch einige wenige Ces ari s - Dem e l s c h e Kör perchen in einem Fall von exsudativer Pleuritis¹⁾ und in einem Fall von Hirnembolie²⁾ beobachtet und daraus geschlossen, daß die genannten Kör perchen auch ohne irgendeinen eitrig Prozeß im Kreislaufe erscheinen können, eine Behauptung, welche etwas gewagt ist, erstens weil sie sich auf eine zu geringe Zahl von Fällen stützt, und zweitens weil sie allein aus klinischen Beobachtungen abgeleitet ist, ohne, wie es in diesem Fall für eine einwandfreie Schlußfolgerung erforderlich wäre, durch den anatomischen Befund bestätigt zu sein. Ces ari s - Dem e l s c h e Kör perchen sind auch in Fällen von eitriger Pleuritis, Peritonitis und Meningitis im Kreislaufe nachgewiesen worden, aber diese Affektionen gehören natürlich zur Gruppe der eitrig Infektionen, für welche ja Ces ari s - Dem e l s c h e den Befund als spezifisch bezeichnet hatte (er hatte diesen Befund auch bei experimentell hervorgerufenen Peritoniten beobachtet).

Die Ausnahme betrifft also ausschließlich die Fälle von Lungenentzündung mit intensiver Leukozytenexsudation³⁾ (Pneumonitiden und Broncho-Pneumonitiden), Krankheitsformen, welche Ces ari s - Dem e l s c h e bei seinen ersten Beobachtungen nicht in Betracht gezogen hatte.

¹⁾ Es ist bekannt, wie leicht bei der exsudativen Pleuritis im Exsudat Leukozyten erscheinen und wie leicht bei derselben die Exsudatleukozyten von einer adipösen Degenereszenz befallen werden.

²⁾ Hier handelt es sich wahrscheinlich um Hirngewebe enthaltende Phagozyten da bekanntlich die histochemische Reaktion der Myelintröpfchen derjenigen des Fettes gleicht.

³⁾ Ich habe bereits an anderer Stelle gesagt, in welcher Weise man dieselben anatomisch zu deuten hat.

2. In den Fällen von eiterigen Entzündungen findet man Cesaris-Demels Körperchen im zirkulierenden Blute in der großen Mehrzahl der Fälle; dieser Befund kann also als ein wertvolles Symptom für Diagnose und Prognose benutzt werden.

Ihre Anwesenheit wurde in der Tat in zahlreichen Fällen von Torri, Quarrelli und Buttino, Demarchis, Cinotti, Comessatti und Schifone beobachtet¹⁾.

Dieser Befund fehlte nur in seltenen Ausnahmefällen, bei welchen es sich um unbedeutende eitrige Herde handelte, wie ein Furunkel oder ein Gerstenkorn (Demarchis), oder um offene Abszesse, aus welchen sich der Eiter entleeren kann (Torri, Demarchis) oder wenn die Eiteransammlungen von einer dichten fibrösen Membran umgeben waren — wie Cesaris-Demel als wahrscheinlich angenommen hatte — (Torri, Cinotti, Comessatti). Wegen seiner Konstanz und Sicherheit hat dieser Befund schon in mehreren praktischen Fällen verwendet werden können um bei vermuteten Eiterungen festzustellen, ob ein operativer Eingriff angezeigt war oder nicht, und sowohl der anatomische Befund in den operierten oder tödlich verlaufenen, wie der weitere klinische Verlauf in den nicht operierten Fällen haben die gestellte Diagnose jedesmal vollständig bestätigt. So finden wir einige sehr interessante Beispiele dieser Art bei Torri (Seite 9 seiner Arbeit), Demarchis (Seite 11 und 13) und Cinotti (Seite 15.).

3. Der Nachweis von Cesaris-Demels Körperchen im Blutkreislauf hat einen unbestreitbaren differential-diagnostischen und somit notwendigerweise prognostischen Wert für einige krankhafte Zustände, welche durch die anderen klinischen Symptome schwer unter sich zu unterscheiden sind²⁾.

Abgesehen von der bereits betonten Möglichkeit, auf Grund der hämatologischen Befunde die allmähliche Umwandlung eines serösen in ein eitriges Exsudat sowie die Resorption und das Verschwinden desselben zu diagnostizieren, und das Auftreten neuer gleicher Herde zu erkennen, soll hier nur die genaue Differentialdiagnose zwischen der cerebro-spinalen und der einfachen eitrigen Meningitis einerseits und der tuberkulösen andererseits erwähnt werden, welche, wie bewiesen ist (Comessatti und Michelii), durch den Blutbefund gemacht werden kann, um darzutun, wie richtig die obige Schlüffolgerung ist.

Dazu kommen die durch den Befund gelieferten diagnostischen Kriterien in bezug auf die verschiedenen Grade der Schwere, welche die mannigfaltigen

¹⁾ Und neuerdings von Cernezzzi und Comessatti.

²⁾ Wir haben bereits gesehen, daß die oberflächlichen Beobachtungen von Tommasi Crudeli nicht genügen, um die Häufigkeit des Befundes in Abrede zu stellen und demselben den diagnostischen Wert abzusprechen.

Formen von diphtherischer und nicht diphtherischer Angina aufweisen können, worüber Benini berichtet hat.

Diese Übereinstimmung in den Schlußfolgerungen der verschiedenen Autoren, welche in bezug auf den Nachweis der morphologischen und chromatischen Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten und auf die spezifische Bedeutung dieses Befundes für die eiterigen Entzündungen besteht, verschwindet dagegen, sobald wir zu einer vergleichenden Betrachtung der Ansichten schreiten, welche die verschiedenen Autoren hinsichtlich der Herkunft und der Bedeutung der entweder nur sudanophilen oder entschieden eitrigen zirkulierenden Leukozyten geäußert haben.

Die von mir zuerst geäußerte und verfochtene Meinung, welcher später Torri, Cinotti, Schifone, Romanelli beistimmten, daß die sudanophilen Leukozyten ausschließlich einen degenerativen Prozeß darstellen, wurde sogleich von vielen Autoren bestritten, und das mit Recht; denn meine weiteren Beobachtungen überzeugten mich, daß die Zunahme des Fettgehaltes der Leukozyten zum großen Teil auf die besonders unter dem Einfluß gewisser Reizungen bekanntlich sehr aktive phagozytäre Funktion der weißen Blutzellen zurückzuführen ist, wie mehrere andere Autoren während dieser Zeit behauptet oder vermutet hatten (Quarelli und Buttino, Demarchis, Comessatti, Schiffone).

In diesen Fällen kann das phagozytierte Fett eine verschiedene Herkunft haben, indem es sich entweder um in Form von feinen Tröpfchen frei zirkulierendes Fett (von der Nahrung oder von entarteten und zerfallenen Gewebelementen herstammend) handelt, oder um Fett, welches die Leukozyten in den Zwischenräumen der Gewebe aufgenommen und in den Kreislauf getragen haben (Elemente des im entzündlichen Herde befindlichen interstitiellen zellulo-adipösen Gewebes), oder, endlich, um Fett, welches von primär entarteten und zerfallenen — meistens leukozytären, seltener parenchymalen, zu anderen Geweben zugehörigen — Elementen herstammt. Zu dieser Überzeugung kam ich, indem ich, in der bereits erörterten Weise, den Zustand und die Veränderungen des Inhaltes der eitrig-entzündlichen Herde einerseits, und die gleichzeitigen Veränderungen eines Teiles der zirkulierenden Leukozyten andererseits, vergleichend untersuchte. Zur selben Überzeugung kamen Quarelli und Buttino, indem sie in Rücksicht zogen: 1. daß bei einigen Eiterungs- resp. Exsudationsformen die Zahl der sudanophilen Leukozyten zuweilen fast die Gesamtheit der weißen Blutkörperchen ausmacht¹⁾; 2. daß bei der Pneumonie der hohe Prozentsatz der sudanophilen Leukozyten oft lange Zeit fortbestehend und sich zuweilen sogar noch nach der Krise, d. h. nachdem der toxisch-infektiöse Prozeß erloschen ist, erhöht; 3. daß bei dem Lungenempyem, wo zahlreiche weiße Blutzellen sudanophil sind, sehr spärliche sudanophile Leukozyten im Rippenmark auftreten, was zu der Annahme führt, daß alle die sudanophilen Leukozyten vom Eiterherd

¹⁾ In diesen Fällen kann man jedoch, nach meiner Ansicht, nicht eine Resorption von toxischen Stoffen aus dem Eiterherde ausschließen, welche dann eine entartende Wirkung auf alle zirkulierenden Leukozyten ausüben.

herstammten, wo sie das Material für ihre Fettinfiltration aufgenommen hatten, und ebenso Demarchis, indem auch er die Zunahme der sudanophilen Leukozyten in der Resolutionsperiode der Pneumonie und das Erscheinen von sudanophilen Leukozyten, sogar mit großen Fetttröpfchen, nach der subkutanen Einimpfung von sterilem Eiter beobachtete.

Ich kann jedoch, trotz dieser an sich richtigen Bemerkungen, nicht von meiner Behauptung abgehen — wofür ich den Beweis weiter unten anführen werde — daß sich die sudanophilen Leukozyten auch unabhängig von ihrer phagozytären Tätigkeit, infolge eines wirklichen degenerativen Prozesses bilden können, welcher sogar so intensiv und so ausgedehnt sein kann, daß er die befallenen Leukozyten in ihrer normalen phagozytären Tätigkeit hemmt.

Was nun die Eiterkörperchen anbetrifft, so steht, wie wir gesehen haben, noch die Frage offen, ob sie direkt vom entzündlichen Herde infolge einer zwischen demselben und dem allgemeinen Kreislauf bestehenden direkten Verbindung herstammen (wie ich und Quarrelli und Buttino behauptet haben), oder sich direkt im Kreislaufe bilden (Demarchis, Schifone), oder endlich, je nach den Fällen bald die eine, bald die andere Herkunft haben (Romanello, Cernezzzi, Carletti usw.).

In dieser Hinsicht sei die Ansicht von Demarchis erwähnt, welcher annimmt: „daß die zirkulierenden Leukozyten, wenn sie in den Eiterherd gelangen, sich dort mit adipösen Produkten beladen, die dort in großer Menge vorhanden sind, und dann wieder in den Kreislauf zurückkehren“, und die sehr scharfsinnige Bemerkung Torris dazu: „Wie können sich diese zirkulierenden Leukozyten auf anderem Wege mit diesen Produkten beladen, als indem sie in den Eiterherd eindringen? Und wenn sie einmal eingedrungen sind und einen Teil des leukozytären Exsudats bilden, welches den eitrigen Herd darstellt, wie kann man sie von den präexistierenden Leukozyten unterscheiden?“

Es sind also neue Versuche und sorgfältigere und eingehendere Untersuchungen erforderlich, um auch die Widerstrebenden von dem direkten Übergang entarteter Elemente aus dem Entzündungsherde in den allgemeinen Blutkreislauf zu überzeugen. In dieser Richtung werde ich mich im nächsten Kapitel bemühen.

Was nun die Häufigkeit anbelangt, mit der man im Kreislauf die verschiedenen Leukozyten-Varietäten verändert findet, so sehen wir, daß sich einige Autoren (Quarrelli und Buttino, Schifone, Benini, Cernezzzi und andere noch) bei ihren Beobachtungen gar nicht darum bekümmern, während andere behaupten, daß besonders die multinukleierten Leukozyten befallen sind, dagegen die einkernigen entweder nie oder seltener und in geringerem Grade (Romanello, Demarchis usw.), und noch andere endlich meinen, daß besonders und am häufigsten die multinukleierten neutrophilen, dann die eosinophilen und nie oder nur ausnahmsweise die basophilen Zellen befallen sind (Torri, Cinotti, Francini und Milani, Carletti, Comessatti, Martelli und andere). Noch andere Autoren schließlich weisen es nicht von der Hand, daß auch die einkernigen Leukozyten einige Veränderungen aufweisen können.

Wie bereits gesagt, habe ich die morphologischen und chromatischen Veränderungen ebenfalls am häufigsten in den Leukozyten mit polymorphem Kern und neutrophilen Granulationen gefunden, habe mich aber auch überzeugt, daß man diese Veränderungen, wenn auch seltener, doch auch in allen übrigen Leukozytenformen eventuell antreffen kann, und habe dabei bewiesen, daß die Leukozyten, ebenso wie alle übrigen zellulären Elemente des Organismus, infolge der verschiedensten morbosen Momente, bald geringe und heilbare, bald schwere und deshalb sofort vom Tode des Elementes selbst gefolgte, degenerative Veränderungen erleiden können.

Wie ich am Anfange dieses Kapitels erwähnt habe, haben sich nur wenige Autoren mit anderen, sich nicht auf das Auftreten oder die Zunahme des Fettgehaltes beziehenden chromatischen und morphologischen Veränderungen der Leukozyten beschäftigt. Unter denselben seien C in o t t i , C o m e s s a t t i , C a r l e t t i , M a r t e l l i genannt. C o m e s s a t t i bezieht sich auf frühere und wenig eingehende Beobachtungen anderer Autoren und betrachtet die metachromatischen Granulationen und Klümpchen, welche in den Leukozyten hervortreten können, als das Produkt eines Phagozytismus von Bakterien, von Zellenfragmenten usw., ist aber der Ansicht, daß weitere Beobachtungen erforderlich sind, um diese Frage mit Sicherheit entscheiden zu können. C a r l e t t i erwähnt auch die von mir beschriebenen, albuminösen Entartungen entsprechenden Veränderungen, beschreibt sie aber nicht in ihren verschiedenen Äußerungen und beschränkt sich darauf, sie hypothetisch als das Produkt eines Phagozytismus von Zellenfragmenten anzusprechen, welche einen proteischen Zerfall erlitten haben. M a r t e l l i gibt eine der meinigen ähnliche Beschreibung derselben; er neigt dazu, ihnen und auch den auffallend blauen Formen mehr eine degenerative als eine phagozytäre Bedeutung zuzusprechen, Alles in allem handelt es sich um partielle und oberflächliche Beobachtungen, so daß es sich lohnte, neue eingehendere und ausführlichere Forschungen in dieser Richtung vorzunehmen.

IV.

Ich habe im zweiten Kapitel, bei der Beschreibung der morphologischen und chromatischen Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten mehrmals betont, daß einige derselben echte degenerative Prozesse darstellen und als solche angesprochen werden müssen, obwohl auch der Phagozytismus dabei eine große Rolle spielt. Wie wir im zweiten Kapitel gesehen haben, sind mehrere Autoren anderer Ansicht.

Die Behauptung, daß die zirkulierenden Leukozyten echte degenerative Veränderungen aufweisen können — die am leichtesten nachweisbare, die deutlichste und infolgedessen die einzige bisher diskutierte dieser Veränderungen war die adipöse Degeneresenz — kann man sowohl auf Grund durchaus beachbarer wenn auch

indirekter Erwägungen, als auch auf Grund direkter experimenteller beweiskräftiger Ergebnisse aufrecht erhalten.

Die indirekten Überlegungen sind folgende: 1. Da alle Autoren annehmen, daß die zellularen Elemente der verschiedenen Gewebe verschiedenartige Entartungen erleiden können, so ist nicht einzusehen, warum man nicht aprioristisch eine gleiche Annahme auch für die zirkulierenden weißen Blutzellen zulassen will, d. h. für Elemente, welchen eine wichtige und komplexe Funktion zu kommt, welche in fortwährendem Kampfe mit in den Organismus eingedrungenen toxischen und septischen Agentien steht, welche fortwährende und intime Beziehungen zu den irgendwie kranken Organen haben, und welche endlich auch unter physiologischen Verhältnissen einen sehr kurzen Lebenszyklus haben. 2. Ebenso wie man degenerative Veränderungen der (H e l l y²¹, D e g a - n e l l o^{22, 23}) aus der Blutbahn ausgetretenen und an einem entzündlichen Prozesse oder Herde beteiligten Leukozyten annimmt und beschreibt, kann man einwandfrei auch annehmen, daß sich gleichartige Veränderungen in den zirkulierenden Leukozyten vorfinden können, um so mehr, als viele von letzteren, wie ich bereits gesagt habe und noch bewiesen werde, Elemente darstellen, welche sich in einem lokalen Herde tief verändert haben und dann wieder in die Blutbahn zurückgekehrt sind.

Die direkten experimentellen Beweise sind folgende: 1. Wenn man Tieren die Lösungen solcher Gifte, welche eine steatogene Wirkung besitzen, d. h. imstande sind, eine diffuse Verfettung zahlreicher Zellenelemente des Organismus hervorzurufen (Arsen, Phosphor, Antimon, Fluorizin, Diphtherietoxin usw.) in angemessener Konzentration und in soleher Menge, daß die tödliche Dosis nahezu oder ganz erreicht wird, unter das Bauchfell oder besser noch direkt in den Blutlauf einspritzt, dann erscheint die fettige Degenereszenz zuerst in den Leukozyten, oder die Verfettung dieser letzteren stellt sich gleichzeitig mit derjenigen anderer zellularer Elemente des Organismus und mit gleicher Intensität ein. Den auffallendsten Beweis dafür hat man, wenn man einem Kaninchen oder einem Meerschweinchen sehr aktives diphtherisches Toxin direkt in den Kreislauf einspritzt: nach sehr kurzer Zeit (sogar nach weniger als einer Stunde) findet man Fetttröpfchen in allen Leukozyten, d. h. sowohl in den kleinen uninukleierten als auch in den großen

einkernigen und in den verschiedenen Formen von multinukleierten. Wenn man das Tier in dieser Periode, bevor es die Symptome der schweren von uns experimentell hervorgerufenen Intoxikation aufweist, tötet und entweder im frischen Zustande oder nach Fixierung die verschiedenen Eingeweide untersucht, welche gewöhnlich bei der diphtherischen Infektion und Intoxikation mit Vorliebe eine fettige Degenereszenz aufweisen, so sieht man, daß in denselben die Verfettung entweder noch fehlt oder kaum begonnen hat, so daß man in ihnen nie so tief und diffus entartete Elemente nachweisen kann, daß dadurch die Annahme gerechtfertigt wäre, daß das vom Zerfall dieser Elemente herstammende Fett, durch die Leukozyten phagozytiert, allein genügte, um den nachweisbaren Fettgehalt der Leukozyten zu erklären. Das in diesen Fällen in den Leukozyten enthaltene Fett muß also notwendigerweise durch endogene Bildung aus dem Zelleiweiß entstanden sein. Man kann sich anderseits leicht denken, und auf experimentellem Wege den Beweis erbringen, daß nicht alle toxischen Stoffe diese rasch entartende Wirkung auf die Leukozyten ausüben, sodaß letztere manchmal nur in einem vorgeschrittenen Stadium der Intoxikation einen Fettgehalt in ihrem Protoplasma aufweisen. In diesen Fällen kann man den rein degenerativen Ursprung des Fettes nicht behaupten und die Phagozytose spielt bei dieser Erscheinung eine deutlich vorwiegende Rolle. Es genüge als Beispiel das zu erwähnen, was bei der sowohl spontanen wie experimentellen pneumonischen Infektion beobachtet wird: solange die toxischen Erscheinungen überwiegen, erscheint in den Leukozyten kein Fett (auch nach Einspritzung von starken Dosen pneumonischen Filtrates habe ich es nie beobachtet); wenn aber die Exsudateleukozyten gestorben oder im Absterben begriffen sind und sich infolge ihres Todes mit Fett überladen, dann erscheinen im Kreislaufe zahlreiche sudanophile Leukozyten und zuweilen einzelne Eiterkörperchen. Hier handelt es sich um Fett, welches in der Umgebung des entzündlichen Herdes phagozytiert wurde, oder um einige wenige entartete oder mit Fett getränkte Leukozyten, welche vom Herde aus in die Blutbahn gelangt sind.

Bei den eben erwähnten Versuchen ist der degenerative Prozeß dadurch bewiesen, daß das Fett in allen leukozytären Elementen erscheint, und zwar auch in denjenigen, welche, wenigstens nach

Angabe derjenigen Autoren, die sich besonders mit dem Phagozytismus beschäftigt haben, nie oder nur äußerst selten eine phagozytäre Funktion aufweisen. Und wenn man auch hier dem Prozesse die degenerative Natur absprechen wollte, so wäre doch die Annahme sehr merkwürdig, daß eine so stark toxische Substanz, wie das Diphtherietoxin, eine latente Funktion anregen oder aktiver machen solle, wo doch bekanntlich das diphtherische Toxin eine ausgesprochene lähmende Wirkung besitzt. Und was ich bezüglich des Diphtheriegiftes gesagt habe, kann für alle anderen, eine steatogene Wirkung besitzenden Gifte gelten, welche ich bei meinen Versuchen angewendet und bereits erwähnt habe.

3. Die fettige Degeneresenz der weißen Blutzellen kann man auch *in vitro* erzielen, und zwar dadurch, daß man dünne, mit den genannten, eine steatogene Wirkung besitzenden Substanzen gefüllte Glasrörchen unter die Haut einführt. Ich habe bei diesen Versuchen die — bereits von L e b e r¹²³, M a s s a r t und B o r - d e t^{125 128}, P e k e l h a r i n g¹²⁴ und G a b r i t s c h e w s k y¹²⁶, C e s a r i s - D e m e l¹²⁷ bei ihren Versuchen über die Chemiotaxis der Leukozyten angewendeten — Glasrörchen den — von J o l l y , A r n o l d u. a. angewendeten — Scheiben aus Hollundermark vorgezogen, weil ich mit ersteren leichter ein, im frischen Zustande färbbares und mit den eingewanderten Leukozyten gemischtes Tröpfchen Flüssigkeit erhalten konnte, und weil bei Anwendung der Glasrörchen, welche ich vorher sorgfältig reinigte und auf der Außenfläche mit einer Schicht sterilen Fettes bestrich, die Reaktion in der Umgebung eine sehr langsame und äußerst geringe war und somit die Möglichkeit beseitigt oder wenigstens aufs geringste reduziert wurde, daß infolge der durch die Einführung des Fremdkörpers bedingten Irritation exsudierte Leukozyten sich mit denjenigen mischten, welche durch den flüssigen Inhalt des Röhrchens angezogen wurden. Diese Glasrörchen untersuchte ich nach verschiedenen Versuchszeiten, d. h. 1 bis 6 Stunden nach der Einführung, aber nie später, um den Fehler zu vermeiden, welchen die eben erwähnte lokale Reaktion hätte herbeiführen können.

Die Röhrchen waren wenigstens 3 cm lang und wurden immer unter die Haut der Ohren von Kaninchen eingeführt. An dieser Stelle ist das Zellgewebe, welches die Haut vom Knorpel trennt, immer sehr locker, und wenn man vorher den Weg für das Röhr-

chen vermittels einer Sonde vorbereitet, gelingt die Einführung des Röhrchens sehr leicht und rasch. Vermittels eines Nahtstiches schloß ich die kleine Öffnung und fixierte somit das Röhrchen. Dann entfernte ich den Nahtstich, zog vermittels einer dünnen Pinzette das Röhrchen heraus, brach das geschlossene Ende davon ab und ließ durch rasche Annäherung des anderen Endes an eine Flamme einen Teil des Inhaltes, d. h. den, welcher von dem ursprünglich offenen Ende des Röhrchens am weitesten entfernt war, auf einen bereits mit dem ausgebreiteten Farbstoff vorbereiteten Objektträger spritzen, wonach ich rasch ein Deckgläschen darüber legte. In diesen Präparaten habe ich nie eine dichte Ansammlung von Leukozyten gefunden, weshalb nach meiner Erfahrung die von mir angewendeten Stoffe (diphtherisches Toxin, Arsen, Phosphor, Antimon) keine positive chemiotaktische Wirkung besitzen; ich habe jedoch immer eine ziemliche, zu meinen Beobachtungen und zur Beurteilung der beobachteten Veränderungen mehr als genügende Zahl Leukozyten gefunden.

Diese Stoffe weisen also eine indifferente Chemiotaxis auf. Auch P e k e l h a r i n g teilt nämlich die Stoffe in drei Gruppen ein: positiv chemiotaktische, welche viele Leukozyten heranziehen, indifferente, welche weniger und negativ chemiotaktische, welche nur sehr wenige Leukozyten heranziehen. Zu diesen Beobachtungen könnten also auch negativ chemiotaktische Stoffe dienen, weil auch in die mit denselben gefüllten Röhrchen immer einzelne Leukozyten eindringen können, welche man dann untersuchen kann.

Bei meinen Versuchen habe ich nun beobachtet, daß in den Leukozyten, welche in die Kapillarröhren eindrangen und in intimer und fortwährender Berührung mit der toxischen Substanz standen, sehr rasch zuerst sehr kleine und seltene, dann immer größere und zahlreichere Fetttröpfchen erschienen, während die übrigen Granulationen unverändert oder wenig verändert waren und der farblose oder nur sehr blaß gefärbte Kern die vollständige Vitalität des Elementes bewies. Es handelte sich also nicht um abgestorbene Elemente, da diese sonst bei der Frischfärbung einen intensiv gefärbten Kern aufgewiesen hätten. Auch handelte es sich nicht um phagozytäre Produkte, da alle die im Röhrchen angesammelten Leukozyten ein mehr oder minder gleiches Quantum Fett enthielten, und außerdem keine so tief veränderte Elemente

im Röhrchen nachweisbar waren, daß man an einen Zerfall einzelner Elemente mit nachfolgendem Phagozytismus ihres Fettgehaltes von seiten anderer Elemente hätte denken können.

Dazu kommt noch, daß in den Leukozyten, welche feine und zahlreiche Fetttröpfchen enthielten, nie jene chromatischen und morphologischen, den verschiedenen Perioden der endozellularen Verdauung phagozytierter toter Elemente entsprechenden Veränderungen nachzuweisen waren, von welchen ich bereits oben ausführlich gesprochen habe.

4. Die fettige Degeneresenz der zirkulierenden Leukozyten läßt sich in vielen toxischen oder infektiösen Zuständen nachweisen, in welchen in den verschiedenen Parenchymen und auch in denjenigen der am häufigsten lädierten Organe (Leber, Nieren) nur eine trübe Schwellung nachweisbar, oder die adipöse Entartung so gering ist, daß sie nicht die Annahme eines Phagozytismus von Fett rechtfertigt, welches vom Zerfall degenerierter Elemente herrührt, die tatsächlich auch histologisch nicht nachweisbar sind. Dies ist die Bestätigung von dem, was ich auf experimentellem Wege beobachtet und bereits beschrieben habe. Ich wollte feststellen, ob die experimentellen Beobachtungen durch Untersuchungen am Menschen in den verschiedenen toxischen oder infektiösen Zuständen bestätigt werden konnten, und habe zu diesem Zwecke viele der in meinem Institute sezierten Leichen benutzt und zwar mit Vorliebe diejenigen, welche ich so kurze Zeit nach dem Tode und in einem so gut erhaltenen Zustande untersuchen konnte, daß der Befund des aus einem nahe an der Oberfläche liegenden Gefäße gewonnenen Blutes voraussichtlich demjenigen glich, welchen ich während des Lebens beobachtet haben würde, so daß der Verdacht ausgeschlossen erschien, das von mir in einigen zirkulierenden Leukozyten eventuell gefundene Fett könne das Produkt eines postmortalen Prozesses sein, wie es in anderen Fällen V a n n u c e i unter meiner Leitung festgestellt hat. Die verschiedenen Eingeweide habe ich dann, 24 Stunden nach dem Tode, zuerst mit der Müller'schen Flüssigkeit und dann mit M a r c h i s Osmio-Bichromat-Flüssigkeit, zum Nachweis des Fettes, behandelt. Diese Versuche haben mich zu der bereits dargelegten Schlußfolgerung geführt und außerdem gezeigt, daß nicht immer schweren Verfettungen der Leber und der Nieren

ebenso schwere Veränderungen des Blutes, hinsichtlich der Zahl der befallenen Leukozyten und der Intensität ihrer adipösen Degenereszenz entsprachen. So wurden meine obigen Beobachtungen bestätigt, und ich konnte schließen, daß man eine adipöse Degenereszenz der Leukozyten ohne entsprechende oder vorherige Verfettung der Gewebe und anderseits eine beginnende Verfettung der Gewebe haben kann, ohne daß die das Fett phagozytierenden Leukozyten in entsprechender Weise zahlreicher im Kreislauf werden.

5. Eine Verfettung der Leukozyten kann man in einem isolierten Abschnitte des Kreislaufes hervorrufen, wobei die Möglichkeit ausgeschlossen ist, daß Leukozyten, welche sich in anderen Geweben mit Fett beladen haben, in den isolierten Abschnitt eindringen.

Zu diesen Versuchen, welche zur Kontrolle und Bestätigung der anderen dienen sollten, die ich vorher vermittelst unter die Haut eingeführter Glasröhrenchen ausgeführt hatte, habe ich ausschließlich Kaninchen benutzt. Ich überzeugte mich, daß ich keine größeren Tiere brauchte, wie ich vorher geglaubt hatte, da man beim Kaninchen in der Halsgegend genügend weite venöse Gefäße findet, welche einen ziemlich langen Verlauf ohne kollaterale Gefäße aufweisen, so daß sie sich sehr gut zu der kleinen zu meinem Versuch erforderlichen Operation eignen.

Der Versuch wurde folgendermaßen angestellt: ich incidierte die Haut auf der Mittellinie des Halses, sperrte die Gewebe auseinander und isolierte eine lange Strecke eines großen venösen Gefäßes, welches ich mit einem Seidenfaden so niedrig wie möglich unterband. 1 cm höher zog ich weitere, voneinander etwa 2 mm entfernte und mit einer Schlinge verschene Seidenfäden unter dem Gefäß durch, um letzteres so rasch wie möglich unterbinden zu können. In den kleinen von den zwei Fäden umschriebenen Abschnitt des Gefäßes führte ich rasch die Nadel einer kleinen mit der anzuwendenden Flüssigkeit gefüllten Spitze ein, in der Richtung von oben nach unten. Gleichzeitig ließ ich das Gefäß von einem Assistenten vermittelst einer Pinzette so hoch wie möglich zusammendrücken, um das Zuströmen des Blutes aufzuheben. Während ich dann den Kolben der Spitze etwas eindrückte und die Flüssigkeit in den geschlossenen Gefäßabschnitt fließen ließ, welcher dadurch angeschwollen wurde, ließ ich die zwei vorher bereiteten Seidenschlingen zusammenziehen und zog die Nadel der Spitze rasch zurück. Auf diese Weise erhielt ich einen kleinen, von zwei Schlingen begrenzten, leicht angeschwollenen, mit Blut und mit der injizierten toxischen Flüssigkeit angefüllten Gefäßabschnitt.

Die kleine Wunde der Gefäßwand zwischen den zwei Seidenschlingen verursachte keinen Blutverlust und war ganz unschädlich. Nachdem ich die Operation unter sorgfältigster Beobachtung der Asepsis und ohne Anwendung von Antiseptics ausgeführt hatte, ließ ich das Tier frei und fing es nach einigen Stunden wieder ein, um den Inhalt des isolierten Gefäßabschnittes zu untersuchen. Um diese Untersuchung anzuführen opferte ich entweder ohne weiteres das Tier, oder ich entfernte den betreffenden Gefäßabschnitt vermittelst einer Operation und unterband dann das Gefäß oberhalb und unterhalb der unterbrochenen Strecke.

Bei diesen Versuchen fand ich nie das Blut geronnen. Das isolierte und mit der toxischen Substanz gemischte Blut fand ich immer flüssig, und konnte in demselben stets dieselben Veränderungen der Leukozyten nachweisen, welche ich bei meinen Versuchen mit unter die Haut eingeführten Glasröhrchen gefunden und beschrieben hatte. Auch hier zeigten die Leukozyten, in welchen mehr oder minder zahlreiche, feine Fettröpfchen sichtbar waren, einen äußerst schwach gefärbten Kern und wiesen keine morphologischen und chromatischen Veränderungen phagozytärer Natur auf. Daraus konnte man also schließen, daß der Fettgehalt auf eine endogene Entstehung degenerativer Natur zurückzuführen war.

Ich habe andere ähnliche Versuche mit einer viel einfacheren Technik ausgeführt, indem ich einen Abschnitt eines großen venösen Gefäßes zwischen zwei Schlingen isolierte sofort nachdem ich dem Tier eine ziemlich konzentrierte Lösung einer steatogenen Substanz in tödlicher oder in noch stärkerer Dosis endovenös eingespritzt hatte. Ebenso rasch und zahlreich wie das Auftreten von Fettröpfchen in den Leukozyten des zirkulierenden Blutes war bei diesen Tieren das Auftreten von degenerativen Veränderungen in den leukozytären Elementen des zwischen den zwei Schlingen isolierten Blutes.

Für den Fall, daß jemand noch nicht von der degenerativen Natur des Prozesses überzeugt sein sollte und dieses in den Leukozyten vorhandene Fett auf das Absterben der Elemente oder auf einen phagozytären Prozeß beziehen wollte, will ich noch einen neuerdings von mir ausgeführten Versuch¹³¹ erwähnen, durch welchen der endogene Ursprung des Fettes in unbestreitbarer Weise bewiesen ist. Wenn einmal das allgemeine Prinzip bewiesen ist, so spricht nichts dagegen, daß man ein Gesetz, welches für

einige Elemente gilt, auch für die Leukozyten des zirkulierenden Blutes gelten läßt. Der Versuch ist folgender:

Als ich einige Versuche über die Physiologie und Pathologie von Kaninchenherzen ausführte, welche ich, vom Organismus getrennt, einige Stunden vermittelst der künstlichen Zirkulation im L a n g e n d o r f f s e n ¹²⁹ von A d u c e ¹³⁰ modifizierten Apparate hatte pulsieren lassen und diese Herzen, durch welche ich die verschiedensten, der Nährflüssigkeit von R i n g l e r L o k e beigebrachten toxischen Stoffe einige Stunden lang hatte zirkulieren lassen, histologisch untersuchte, habe ich beobachtet, daß einige dieser Stoffe, und besonders die oben erwähnten mit steatogener Wirkung im lebenden und außerhalb des Organismus funktionierenden Herzen, welchem also von keiner Seite Fett zuströmen und die zellularen Elemente infiltrieren konnte, eine intensive und ausgedehnte adipöse Degeneration verursachten, welche sowohl in ihrem Aussehen wie in ihrer Ausdehnung vollständig derjenigen glich, welche im Herzen von Tieren derselben Art entstand, nachdem denselben die gleichen giftigen Stoffe auf endovenösem Wege injiziert worden waren. Ich wüßte wahrlich nicht, wie man die Entstehung dieses Fettes im Protoplasma der Fibrozellen des Herzens anders denn als das Zeichen eines echten degenerativen Prozesses auffassen könnte, welcher somit den endogenen Ursprung des Fettes deutlich beweist.

Um jeden Zweifel darüber zu heben, daß es sich in diesen Fällen nicht um eine Umwandlung der Zellalbumine in Fett durch einfache Mazeration handelte — diese Annahme wäre übrigens absurd, da die von mir pulsierend entnommenen Herzen jedenfalls nicht mazeriert sein konnten — sei erwähnt, daß S t o s s e bewiesen hat, daß die der Mazeration unterworfenen Eiweißstoffe ohne Mitwirkung von Mikroorganismen nicht diejenigen Veränderungen erleiden, welche zur Umwandlung in Fett führen, während dagegen eine Fettbildung stattfindet, wenn die Mazeration von einer reichlichen Entwicklung von Mikroorganismen — welche in meinen Fällen stets fehlten — begleitet ist.

Ich glaube somit die degenerative Natur des Fettes, welches unter gewissen Umständen unabhängig von phagozytären Prozessen in wechselnder Menge in allen oder in einigen der zirkulierenden Leukozyten nachweisbar ist, unanfechtbar bewiesen zu haben.

Hinsichtlich der degenerativen Natur einiger der anderen von mir beschriebenen, von anderen Autoren bestätigten chromatischen und morphologischen Veränderungen der Leukozyten — wie die auf eine albuminöse oder trübe Entartung zurückgeföhrte Vergrößerung und Entfärbung der leukozytären Granulationen und

das in gleicher Weise gedeutete Zusammenschmelzen dieser letzteren zu immer größeren Massen und das Auftreten von Vakuolen (vakuoläre Entartung) — wurden keine Einwände erhoben und alle Autoren sind, was ihre Deutung anbetrifft, einig. Es scheint mir deshalb überflüssig, hier noch die degenerative Natur dieser Veränderungen zu betonen. Es sei hier nur erwähnt, daß ich diese chromatischen und morphologischen Veränderungen bei meinen soeben beschriebenen Versuchen öfters sowohl bei den chemiotaktisch in die unter die Haut eingeführten Glasröhrchen eingedrun-genen Leukozyten wie bei den Leukozyten beobachtet habe, welche in dem mit den toxischen Stoffen gemischten Blute des isolierten Gefäßabschnittes vorhanden waren, wie ich übrigens zum Teil schon in meiner ersten Mitteilung berichtet habe.

Nun wollen wir die Frage erörtern, ob sudanophile Elemente oder Eiterkörperchen direkt aus dem Entzündungsherde, in welchem sie sich gebildet haben, in den Kreislauf gelangen können, oder ob sie sich nicht vielmehr immer und ausschließlich im Kreislaufe selbst bilden. Wie wir wiederholt gesehen haben, stellen viele Autoren die Möglichkeit dieses direkten Überganges aus dem lokalen Herde in den allgemeinen Blutkreislauf in Abrede.

Nach meiner Ansicht besteht der direkteste und vollständigste Beweis dieses direkten Überganges in dem Parallelismus, welchen man, wie ich dargetan habe, zwischen den Veränderungen der Exsudatleukozyten und den gleichartigen Veränderungen einzelner seltener zirkulierender Leukozyten verfolgen kann. Diese Er-scheinung könnte man nicht mit so großer Sicherheit und Konstanz beobachten, wenn der genannte Übergang nicht möglich wäre. Immerhin scheint es mir angezeigt als weiteren Beweis folgende neue Tatsachen zu erwähnen: Wenn wir auf irgend einem Wege (durch septische oder toxische Mittel) einen örtlichen Entzündungs-herd erzeugen (es ist gleichgültig, ob dieser auch zur eitrigen Zu-sammenschmelzung kommt), und nach begonnener entzündlicher Reaktion Karminpulver oder chinesische Tusche in den Herd ein-spritzen, und nach verschiedenen Zeiten das Exsudat untersuchen, indem wir vermittelst einer Spritze einige Tröpfchen desselben herausziehen, so finden wir, daß das durch die Form und die Farbe seiner Körnchen leicht erkennbare Pulver rasch von den Exsudat-leukozyten phagozytiert wird. Es geschieht nun nicht selten,

daß man, wenn man das zirkulierende Blut dieser Versuchstiere aufmerksam untersucht, Phagozyten findet, welche Körnchen des in den Herd eingespritzten Pulvers in sich einverleibt haben, und deren Form und Aussehen denjenigen der örtlich gefundenen Phagozyten gleicht. Dies tritt ein, weil immer die Möglichkeit gegeben ist, daß die im lokalen Herde enthaltenen Elemente in den Kreislauf eindringen. Man könnte jedoch einwenden, daß man beim Einführen der Nadel zur Einspritzung des suspendierten Farbpulvers leicht ein oberflächliches Gefäßchen verletzen kann, welches dann als Eingangspforte für die Phagozyten dient, um vom Herde aus in den allgemeinen Blutkreislauf einzudringen. Dieser Einwand fällt aber, wenn man bedenkt, daß die Erscheinung auch stattfindet, wenn man die Nadel unmittelbar vor der Einspritzung glühend macht, wodurch die eben angeführte Möglichkeit der Bildung einer Eintrittspforte, infolge der an der Einspritzungsstelle rasch eintretenden Thrombose ausgeschlossen oder bedeutend vermindert wird, und wenn man bedenkt, daß die Phagozyten nie direkt in den Kreislauf eindringen, wenn man die Farbstoffsuspension nicht in ein entzündetes, sondern in ein normales Unterhautzellgewebe einspritzt. In diesem Falle genügen die Lymphozyten, die fixen leukozytären Elemente der Gewebe, um alle eingespritzten pulverförmigen Substanzen aufzunehmen und fortzuschaffen, und wenn durch die verletzten und infolgedessen geöffneten Gefäßchen die Phagozyten in den Allgemeinkreislauf gelangen könnten, so müßte man dies auch in diesem Falle beobachten; während es, wenigstens nach meinen Beobachtungen, nicht geschieht.

Diese Feststellung erscheint mir auch noch aus dem Grunde wichtig, weil sie beweist, daß eine starke aktive Hyperämie notwendig ist, verbunden mit einer Gefäßbildung, wie man sie in der Umgebung der entzündlichen Herde beobachtet, damit ein Eindringen phagozytierer Elemente vom örtlichen Herde aus in den Allgemeinkreislauf erfolgen kann, und weil sie die Tatsache erklärt, daß in einzelnen seltenen Fällen (wie ich angenommen und andere Autoren nachgewiesen haben) auch bei bestehenden Eiterherden der Befund zirkulierender Eiterkörperchen fehlen kann. Dies kann nämlich geschehen, wenn die hyperämischen Erscheinungen infolge der Chronizität des Prozesses verschwunden

sind und dadurch das Eindringen der degenerierten Elemente vom Herd aus in den Kreislauf erschwert oder direkt gehindert ist.

Diese Versuche, welche ich mit indifferenten Pulvern ange stellt hatte, habe ich auch mit Einspritzung von Emulsionen zellulärer Elemente wiederholt, um die beschriebenen Tatsachen zu bestätigen und um die chromatischen und morphologischen Veränderungen echter phagozytärer Natur eingehender zu studieren.

Ich entzog einem Kaninchen das ganze Blut, sammelte und defibrinierte letzteres aseptisch, nahm aus dem Tier die Eingeweide, welche ich nach einem Verfahren, das ich schon beschrieben und bei anderen Versuchen angewendet⁴⁵ habe, zu einem Brei verarbeitete, und emulsierte letzteren mit einer physiologischen 0,8 prozentigen Na Cl-Lösung. Mit dem defibrinierten Blut und mit den eben genannten Zellenemulsionen machte ich subkutane Einspritzungen sowohl bei homogenen (Kaninchen), wie heterogenen Tieren (Hunde) und sowohl bei normalen wie künstlich vorbereiteten Tieren, bei denen ich einen septischen oder aseptischen örtlichen Entzündungsherd erzeugt hatte. Bei diesen Versuchen habe ich stets den Übergang von Leukozyten in den Kreislauf beobachtet, in welchen zahlreiche phagozytierte Fragmente der eingespritzten und die bekannten morphologischen und histochemischen Eigen schaften aufweisenden Zellelemente zu sehen waren. Diese Leukozyten machten es mir möglich, wie wir im nächsten Kapitel sehen werden, den Prozeß der intrazellularen Verdauung in eingehender Weise zu studieren. Bei diesen Versuchen habe ich auch beobachtet, daß wenn das Gewebe, in welches die Einspritzung geschah, entzündet und infolgedessen hyperämisch war, die Phagozyten viel rascher und in größerer Zahl in den Kreislauf eindrangen, wogegen, wenn die Einspritzung in ein gesundes Gewebe gemacht wurde und besonders wenn es sich um homogene Tiere handelte, das Eindringen der Phagozyten in den Kreislauf sehr langsam und in äußerst geringem Maße erfolgte, d. h. erst begann, wenn die eingespritzte Zellenemulsion, als Fremdkörper fungierend, eine entzündliche Irritation des umliegenden Gewebes verursachte. Es sei noch erwähnt, daß unter den eingespritzten Zellelementen die roten Blut körperchen diejenigen waren, welche am wenigsten phagozytiert wurden. Ich habe, wenn ich fibrinfreies Blut in gesundes Gewebe von Kaninchen oder Meerschweinchen einspritzte, im Kreislaufe

der letzteren nie Erythrozyten phagozytierende Leukozyten finden können und nur selten, wenn die Einspritzung in ein entzündetes Gewebe gemacht wurde.

Das hängt höchstwahrscheinlich davon ab, daß die Zerfallprodukte der roten Blutzellen einen geringeren Reiz ausüben und daß die eingespritzten Erythrozyten des defibrinierten Blutes, da sie eine geringe Widerstandsfähigkeit besitzen, sich leicht und rasch *in loco* ihres Hämoglobins entledigen und, in Blutschatten verwandelt, dann schwerer in den zirkulierenden Phagozyten zu erkennen sind.

Diese Möglichkeit vermittelst der von mir erwähnten Prozedur, im Kreislaufe Erythrozyten phagozytierende Leukozyten nachzuweisen, entspricht einer interessanten Beobachtung von Vannucci, welcher in einem Falle von Lungeninfarkt beim Menschen zahlreiche, ein oder mehrere rote Blutkörperchen phagozytierende, neutrophile Leukozyten im Kreislaufe fand. Mir fehlte die Zeit, diese Versuche, wie ich gewünscht hätte, auf das klinische Gebiet auszudehnen, was nach meiner Ansicht sehr nützlich wäre, um festzustellen, ob dieser Befund sowohl im Falle von Lungeninfarkten, wie von kavitätären oder interstitiellen Blutungen nur eine zufällige Erscheinung oder ein diagnostisch verwertbares Symptom darstellt. Ebenso erscheint es mir lohnend sowohl klinische wie experimentelle hämatologische Forschungen anzustellen, um festzustellen, ob dem scharf lokalisierten Absterben verschiedener Gewebe (Infarkt, Nekrose usw.) auch charakteristische und konstante Änderungen des Blutbefundes entsprechen.

Auf Grund der hier berichteten Versuche und der daran geknüpften Bemerkungen glaube ich es nun als bewiesen ansehen zu können, daß die Exsudatelemente eines entzündlichen Herdes direkt in den Kreislauf gelangen können, und zwar sowohl im Zustande einer mehr oder minder vorgeschrittenen Degeneration, wie in voller phagozytierer Tätigkeit, wobei es sich um Phagozytismus von Fett, von Zellelementen oder von Bakterien handeln kann.

V.

Die von mir beobachteten und auf den phagozytären Prozeß zurückzuführenden chromatischen und morphologischen Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten habe ich bis hier sehr

kurz beschrieben. Zum Teil ist das absichtlich geschehen, weil ich mir vorbehieilt, hier ausführlicher davon zu reden; zum Teil ist es dagegen geschehen, weil ich mich bei meinen ersten Beobachtungen hauptsächlich bemüht habe, die Veränderungen degenerativer Natur von denjenigen phagozytären Ursprungs zu differenzieren, ohne mich dabei um eine ausführliche und eingehende Beschreibung der feinen morphologischen und chromatischen Details zu bekümmern, welche die von mir angewendete empfindliche Färbungsmethode hervortreten ließ.

Bei diesen Veränderungen phagozytären Ursprungs sind mir besonders zwei Erscheinungen aufgefallen, und zwar einerseits die Änderung der Farbe und die intensive Färbbarkeit, welche die phagozytierten Massen im Leukozytenprotoplasma aufwiesen, und anderseits die Tatsache, daß die phagozytierten Massen nicht immer in rundlicher Form, sondern häufig in verschiedenartigen Gestalten auftraten und oft von einem deutlich runden Hofe umgeben waren, welcher eine diffuse, homogene und von derjenigen der einverleibten Masse verschiedene Färbung zeigten. In der Mehrzahl der Fälle hatten die phagozytierten Massen, welche als Zellenfragmente, als Mikroorganismen usw., kurz als organische Überreste zu deuten waren, eine deutliche, schöne glänzend blaue Farbe, wie man sie sonst in keinem Teile der normalen Leukozyten beobachtet, während der umgebende Hof eine deutliche, diffuse, homogen violette Farbe aufwies. Es sei noch bemerkt, daß sowohl die phagozytierten blauen Massen, wie der violette Hof je nach der Periode, in welcher der phagozytäre Prozeß beobachtet wurde, einen stufenweise wechselnden Farbenton, d.h. die verschiedensten Nuancen, von einer blassen bis zu einer äußerst intensiven Farbe aufwiesen.

So treten die mehrkernigen neutrophilen Leukozyten, gleich nach ihrer Einverleibung durch die großen Uninukleierten („Makrophagen“ von Metzschnikoff), mit ihrer bläulichen Farbe, welche sowohl das Protoplasma wie der Kern zeigen, deutlich auf dem durch das Protoplasma der phagozytierenden uninukleären Zellen gebildeten violetten Hofe hervor. Gleich nachdem sie phagozytiert worden sind, zeigen sie ein blaß-blaues Protoplasma und einen deutlich unterscheidbaren, intensiver gefärbten Kern. Später werden die Umrisse des Protoplasmas immer schwächer und un-

deutlicher, bis sie verschwinden, während der Kern seine Form verliert und sich nach und nach zu einer intensiv blau gefärbten, bald gröblich rundlichen, bald unregelmäßigen Masse verdichtet, in deren Umgebung sich nach und nach ein zuerst blasser, dann intensiver gefärbter violetter Hof bildet.

Nachdem der violette Hof erschienen ist, wird der blaue eingeschlossene, Kernreste darstellende Körper immer kleiner, bis er verschwindet, sodaß im Phagozyt eine Zeitlang diese rundlichen homogen violetten Massen sichtbar bleiben, welche sich dann, bei vollendeter Zerstörung des phagozytierten Elementes auflösen.

Einen ähnlichen Prozeß kann man bei den großen Phagozyten beobachten, welche durch Aspiration aus entzündlichen Herden gewonnen wurden, in welche man sterile Zellenemulsionen eingespritzt hatte. Es gelingt jedoch in diesen Fällen nur selten, ganze phagozytierte Elemente, mit gut erhaltener und blau gefärbter Protoplasmaeinfassung zu finden; dagegen findet man schon von Anfang an vorwiegend die bläulichen phagozytierten Fragmente — Kernfragmente der zerriebenen, dissozierten und vollständig leblos eingespritzten zellularen Elemente darstellend — welche sich nach kurzer Zeit mit einem violetten Hofe umgeben.

Daß die — von organischen Trümmern herstammenden — phagozytierten Massen bei der Vitalfärbung viel intensiver als alle übrigen Teile des phagozytierten Elementes färbbar sind, war bekannt, und diese Erscheinung wurde auch von vielen Autoren beschrieben, welche den Zellphagozytismus studierten. Es sei hier nur erwähnt, daß *Metschnikoff*¹³² einer der ersten war, welcher — in einer seiner ersten Arbeiten über den Kampf der Zellen des Organismus gegen die Mikrobeninvasion — nachwies, daß die von den Mikrophagen phagozytierten Mikroorganismen tot sind, und dies dadurch begründete, daß diese Mikroorganismen vermittelst der Frischfärbung mit einer wässerigen Vesuvinlösung intensiv färbbar sind (während die Leukozyten beweglich und farblos bleiben.) Diese intensivere Färbbarkeit entspricht übrigens der bekannten, und von mir wiederholt erwähnten Erscheinung, daß bei Anwendung der Methoden der Vitalfärbung besonders die degenerierten und abgestorbenen Teile am intensivsten färbbar sind, eine Erscheinung, welche man auch bei Anwendung des Brillantkresylblaus beobachtet, obwohl dieser erst seit kurzem

in den Gebrauch eingeführte Farbstoff, wie wir gesehen haben, auch Teile, welche weder entartet noch abgestorben sind, deutlich färben kann.

Um nun den violetten Hof zu deuten, welcher oft die bläulichen phagozytierten Massen umgibt, müssen wir uns einer Erscheinung erinnern, welche, wie die Botaniker nachgewiesen haben, bei der intrazellulären Verdauung der unteren pflanzlichen Organismen beobachtet wird.

Bekanntlich haben die ersten Autoren, welche sich mit diesem Gegenstand beschäftigten, angenommen, daß die zu Nutritionszwecken von den niederen pflanzlichen Organismen, z. B. den Myxomyzeten, einverleibten Stoffe dort einfach durch die auflösende Wirkung des alkalischen Protoplasmas verdaut werden, und daß somit diese Verdauung in einem alkalischen Mittel stattfindet (De Bary). Später erkannte man, daß der Mechanismus nicht so einfach ist, indem man im Myxomyzetenextrakt Pepsin nachweisen konnte (Kruckenberger¹³³, Reinke¹³⁴, Greenwood¹³⁵), welches als ein Luxusprodukt betrachtet wurde, da es in einem alkalischen Mittel keine Wirkung ausüben kann. Dann sah Engelmann¹³⁶ in einigen Infusorien und in einer Amöba inkorporierte blaue Lackmuskörnchen rot werden; dasselbe beobachtete Dantec bei dem Stentor polymorphus. Diese Beobachtungen zeigten, daß diese rudimentäre Verdauung, obwohl das Protoplasma alkalisch ist, in einem sauren Mittel erfolgt, eine Entdeckung, die übrigens keineswegs ganz neu ist, da schon Rokitsky die saure Reaktion der Osteoklasten nachgewiesen hatte.

Diese Versuche wurden von Metschnikoff¹³⁷ fortgesetzt, welcher Plasmodien verschiedener Arten mit blauem Lackmuspulver in Berührung brachte, und dabei beobachtete, daß alle die von den Plasmodien aufgenommenen Körnchen eine rötliche Farbe annahmen, und daß, während einige Körnchen vom Plasmodienprotoplasma einverleibt wurden, andere in mehr oder minder großen, mit einer hellroten Flüssigkeit gefüllten Vakuolen enthalten waren, woraus er schloß, daß die protoplasmatische Masse der Myxomyzeten, obwohl alkalisch, doch imstande ist, einen sauren Saft auszuscheiden, um ein für die Verdauung der albuminoiden Körper geeignetes Mittel zu bilden. Nachdem er diese Tatsache festgestellt und somit die Möglichkeit einer Verdauung durch direkten Kontakt, ohne Mitwirkung von Fermenten in Abrede gestellt hatte, wendete er diese Methode in genialer Weise an, um die intrazelluläre Verdauung der Phagozyten der höheren Tiere zu studieren, und sah, daß sich bei letzteren ähnliche Vorgänge vollziehen, und daß sich in einigen Phagozyten neben einem roten Lackmuskörnchen eine mit blauen Lackmuskörnchen gefüllte Vakuole befand, woraus zu schließen war, daß die Bildung einer intrazellulären Säure in einem beschränkten Teile des Protoplasmas lokalisiert sein kann.

Diese Beobachtungen und Schlußfolgerungen wurden später von Dantec¹³⁸ bestätigt und ausgedehnt, welcher zur Untersuchung der chemischen Veränderungen des Protoplasmas bei dem Prozeß der intrazellulären Verdauung,

außer dem Lakmus, ein viel empfindlicheres Reagens, d. h. das braune Pulver des sulfokonjugierten Alizarins anwendete, welches bekanntlich in Gegenwart von alkalischen oder alkalisch-erdigen Basen und von alkalischen Salzen eine violette Farbe annimmt, während es in Gegenwart von organischen und unorganischen Säuren und von sauren Salzen gelb wird. Auf diesem Wege konnte Dantec nachweisen, daß in den niederen pflanzlichen Organismen alle einverleibten festen Substanzen, welches auch ihre Natur sei (Nährstoffe oder nicht), immer in Vakuolen enthalten sind, in welchen sich ein saures Absonderungsprodukt ansammelt.

Mouton¹⁶⁰ hat dagegen das Neutralrot benutzt, um die Azidifikation in den Verdauungsvakuolen einer von ihm kultivierten Amöbenart zu beweisen. Es gelang ihm auch aus einer großen Masse von letzteren eine proteolytische Diastase (Protease) zu isolieren, welche eine der des Trypsin ähnliche Wirkung ausübt und höchst wahrscheinlich die in den Verdauungsvakuolen enthaltene war.

Diese Versuche wurden später von Metchnikoff¹⁶¹ fortgesetzt und erweitert, welcher beobachtete, daß in einigen Paramäzien, von welchen er sulfokonjugiertes Alizarin hatte absorbieren lassen, große mit Nährstoff gefüllte Vakuolen sichtbar waren, und neben diesen andere kleine dauernd rotbleibende Vakuolen, während noch andere gelb wurden (was auf eine saure Reaktion hinwies), um dann wieder rasch alkalisch zu werden, woraus er folgerte, daß man in diesen Fällen zwei aufeinanderfolgende Verdauungsperioden mit verschiedener Reaktion hat, wie es bei den höheren Tieren der Fall ist.

Beobachtungen anderer Autoren haben jedoch bewiesen, und die Tatsache scheint mir beachtenswert, weil sie nach meiner Ansicht die Grundlage eines allgemeinen sehr interessanten biologischen Gesetzes darstellt, daß nicht bei allen niederen Organismen die Verdauung der albuminösen Stoffe in einem sauren Mittel erfolgt. In der Tat hat Greenwood¹⁶² bewiesen, daß die Amoeba proteus, das Actinospherium miliare und die Northua miliaris immer einen neutral reagierenden Saft aussondern, während die Vakuolen eines mit letzteren verwandten Infusoriums immer sauer und nie neutral reagieren.

Den ersten Arbeiten von Metchnikoff¹⁶², welche darauf hinzielten, die bedeutende Wirksamkeit des Bakterienphagozytismus beim Kampfe des Organismus gegen die Infektionen zu beweisen, folgten bekanntlich zahlreiche andere sowohl von ihm und seinen Anhängern wie von den Gegnern seiner bahnbrechenden und genialen Theorie. Wenn man nun alle diese Arbeiten, welche doch eine hervorragende Bedeutung für das Studium der Immunitätsfrage haben, einer rückblickenden Prüfung unterzieht, so findet man, daß sie in mancher Hinsicht mangelhaft sind. Diese Autoren haben, indem sie darauf ausgingen, die phagozytäre Theorie zu beweisen oder zu widerlegen, die Leukozyten fast ausschließlich in den experimentell durch Bakterieneinspritzung hervorgerufenen

Entzündungsherden und unter dem Gesichtspunkte des Bakterienphagozytismus untersucht und haben sich nicht um den Nachweis gleichzeitiger und ähnlicher Veränderungen der zirkulierenden Leukozyten oder um den Nachweis degenerativer oder phagozytierer Veränderungen anderer Natur in den Exsudatleukozyten selbst bemüht.

Ebenso wurden die den verschiedenen Perioden des intra-leukozytären Verdauungsprozesses entsprechenden histochemischen Veränderungen mehr oder minder außer acht gelassen, weshalb diese Arbeiten, so zahlreich sie auch sind, unsere Kenntnisse über die intime Natur des phagozytären Prozesses wenig oder gar nicht gefördert haben.

Dagegen wurden bedeutendere Fortschritte in bezug auf den Phagozytismus von Zellelementen gemacht, über welchen Metchnikoff¹⁴² und mehrere andere Forscher zahlreiche Beobachtungen gemacht und veröffentlicht haben, von denen ich hier nur einen kleinen Teil erwähnen will.

So hat Schneider¹⁴⁰ den Phagozytismus der Blutegelspermatozoen von seitens amöboider Zellen untersucht, und sein Befund wurde nach kurzer Zeit von Kowalewsky¹⁴¹ und von Metchnikoff¹⁴² bestätigt, welch letzterer den Phagozytismus untersuchte, welchen im Meerschweinchen-peritoneum die präexistierenden und die Exsudatkrophagen und -makrophagen gegen die eingespritzten Spermatozoen ausüben. Metchnikoff sah letztere in die leukozytären Elemente eindringen, sich hier eine Verdauungsvakuole bilden und nach einiger Zeit verschwinden. Dieselbe Beobachtung machte er nach Einspritzung von nukleierten Gänseerythrozyten, welche auch zu Massen phagozytiert wurden, und deren Kerne nach der Einverleibung intensiv färbbar waren.

Bezüglich der Verdauungsvakuolen erscheint es mir noch angezeigt, zu erwähnen, daß dieselben auch in den krebsigen Zellen (Aschoff, Spirals¹⁵⁹ u. a. m.) beschrieben und auf die endozellularen Bildungen zurückgeführt worden sind, welche früher von Foà, Plimmer usw. als parasitäre Körper angesprochen wurden. Obwohl mir diese Annahme nicht irrationell erscheint, so kann ich derselben doch nicht beitreten, da, wie ich bewiesen zu haben glaube, das Auftreten der genannten pseudoparasitären Vakuolen in den krebsigen Zellen auf eine einfache osmotische Gleichgewichtsstörung zwischen den zelligen Elementen und dem Mittel in dem sie sich befinden, zurückzuführen ist.

Nach dieser kurzen Übersicht können wir also die violetten Vakuolen, welche die blauen phagozytierten Körperchen umgeben, als das Produkt einer sauren Sekretion deuten, welche in einem lokalisierten Teile des Leukozytenplasmas stattfindet und

die verdauende Wirkung eines im Protoplasma selbst vorhandenen Fermentes (Pepsin) befördert.

Ich habe diese Vakuolen nur in der Umgebung von phagozytierten chromatinischen Fragmenten nuklearer Herkunft auftreten sehen und nie in der Umgebung ganzer phagozytärer Zell-elemente mit wohlerhaltenem Protoplasmrahmen: ich habe sie auch in der Umgebung von phagozytierten unorganischen Körpern wie Teilchen von indifferenten pulvelförmigen Substanzen erscheinen sehen und dadurch die von D a n t e c bei den Myxomyzeten gemachte Beobachtung bestätigt.

So habe ich sie in der Umgebung von anthrakotischen Körnchen in zirkulierenden Phagozyten beobachtet, herstammend von örtlichen Entzündungsherden, in welche ich Stückchen von stark anthrakotischer Menschenlunge eingimpft hatte, und in welchen infolgedessen durch den Zerfall der eingimpften Zell-elemente frei gewordene Kohlenkörnchen phagozytiert worden waren. Auch habe ich sie in der Umgebung von Karminkörnchen oder von Körnchen chinesischer Tusche gesehen, welche, in einen lokalen Entzündungsherd injiziert, dort von Exsudatleukozyten aufgenommen und dann mit diesen in den Blutlauf übergegangen waren. Einen ähnlichen Befund hat wohl auch A r n o l d ³³ beobachtet — der ihm aber keine genügende Beachtung schenkte und sich nicht um die Erklärung der Erscheinung bemühte — als er bei Untersuchung der in eine unter die Haut eingeführte und dann mit chinesischer Tusche bestreute Hollundermarkscheibe eingedrungenen Leukozyten fand, daß die inkorporierten Farbstoffkörnchen oft neben den Leukozytentgranulationen zu sehen waren, während sie stellennweise in diesen letzteren enthalten zu sein schienen, vielleicht infolge einer optischen Täuschung, dadurch hervorgerufen, daß sich die Farbstoffkörnchen oberhalb und unterhalb, resp. über und unter den Leukozytentgranulationen befanden. A r n o l d hat jedoch immer angenommen, daß die Farbstoffkörnchen in die leukozytären Granulationen eingedrungene seien und spricht nie vom Auftreten von Verdauungsvakuolen.

Nachdem nun die vorwiegend unregelmäßige Form der eingeschlossenen Massen phagozytären Ursprungs, und ihre deutlich brillantblaue Färbung nachgewiesen und die Möglichkeit erkannt ist festzustellen, daß diese anfangs eine regelmäßige Form auf-

weisenden Massen mit dem Fortschreiten des Verdauungsprozesses allmählich an Volumen abnehmen und rundlich werden, müssen wir uns die wichtige Frage vorlegen, ob allen Granulationen von derselben blauen Färbung, welche wir in den Leukozyten finden können, ein phagozytärer Ursprung zuzusprechen ist. Diese Frage muß gelöst werden, da bekanntlich seit langer Zeit in den Leukozyten einige seltene heterochromatische Granulationen beschrieben worden sind, welche sich anders als die echten leukozytären Granulationen färben.

Seit langer Zeit ist besonders nach der Methode der Fixierung durch Erwärmung bewiesen worden, daß in einem und demselben Leukozyten zwei Arten von Granulationen nebeneinander bestehen können, d. h. es wurde beobachtet, daß, während die Mehrzahl der in einem weißen Blutkörperchen vorhandenen Granulationen bei Anwendung einer bestimmten Farbstoffmischung eine bestimmte Farbe annahm, andere, aber nur wenige, sich anders färbten, also heterochromatisch waren.

Ehrlich war es, der zuerst (1898) in einigen mit einer glyzerinhaltigen Mischung von Eosin und Indulin gefärbten eosinophilen Myelozyten von Kaninchen und in einem Falle von Leukämie des Menschen schwärzliche, indulino-phile Granulationen nachwies, welche er als unvollständig entwickelte Körperchen aus organischer Substanz ansprach, welche infolge eines Maturationsprozesses sich in eosinophile Granulationen umwandeln sollten, d. h. es sollte sich (Ehrlich und Lazarus⁵⁰) um junge Granulationen handeln, welche eine Affinität für basische Farbstoffe haben. Diese Beobachtungen wurden, wie Levaditi⁴⁷ bemerkte, von Schwarz¹⁴³, Weiss⁵¹, Müller^{52, 53}, Schäfer⁵⁴, Fischl⁵⁵, Hirschfeld⁵⁶ u. a. m. bestätigt, welche die heterochromatischen Granulationen im Sinne von Ehrlich deuteten. Auch Bettmann⁵⁷ fand diese Granulationen in den aus einem durch Anlegung eines Zugpflasters gebildeten Exsudat gewonnenen Leukozyten, sprach sie aber als entartete Formen an. Auch Arnold^{58, 60, 61} beobachtete in mehreren Fällen verschiedenartige in den Leukozyten vorhandene heterochromatische Granulationen, welche er in drei aufeinanderfolgenden Arbeiten beschrieb und teils auf eine Entwicklungsperiode der Granulationen selbst, teils auf regressive Veränderungen und teils auf verschiedenartige Prozesse intrazellulärer Ernährung zurückführte. Ähnliche Beobachtungen wurden von Engel⁶² und neuerdings von Levaditi⁴⁷ gemacht, welch letzterer aus seinen Forschungen über die in einem Falle von myelogener Leukämie beobachteten heterochromatischen Granulationen schließt, daß „es möglich ist im Protoplasma eines spezifischen leukozytären Elementes (Mastzellen) heterochromatische Granulationen zu unterscheiden, welche er als das Produkt einer Sekretion deuten möchte, welche aber durch ihre histochemischen und

chromatischen Eigenschaften sich von den für die zwei großen Leukozytenklassen charakteristischen Granulationsarten unterscheiden". So ändert diese Beobachtung nicht Levaditis Meinung über die von Ehrlich behauptete Spezifität der Leukozytengranulationen.

Entsprechen nun diese von den genannten Autoren beschriebenen heterochromatischen Granulationen den kleinen rundlichen, deutlich blau gefärbten Granulationen, welche wir ausnahmsweise im normalen Blute, häufiger unter bestimmten pathologischen Verhältnissen, in geringer Zahl in den Leukozyten, mit der großen Menge der spezifischen Granulationen der Leukozyten selbst gemischt finden können? Nach meiner Ansicht können wir diese Frage bejahen, da vergleichende Untersuchungen, einerseits mit Frischpräparaten, die nicht mit Brillantkresylblau gefärbt waren, und anderseits mit vorher fixierten und dann mit Ehrlichs triazider Lösung gefärbten Präparaten aus einem und demselben Blute, in welchem einige der zirkulierenden Leukozyten diese heterochromatischen Granulationen aufwiesen, mich von dieser Identität überzeugt haben, was übrigens jeder Forscher mit einiger Erfahrung auf dem Gebiete der hämatologischen Untersuchungen nachprüfen kann.

Können wir nun, nachdem diese Identität festgestellt ist, immer die heterochromatischen Granulationen als gleichbedeutend mit den so oft beschriebenen phagozytären Erscheinungen betrachten? Diese Annahme ist in einigen Fällen zulässig und wahrscheinlich, und zwar in den Fällen, wo ein lokaler entzündlicher Prozeß besteht, welcher die Anwesenheit und die große Zahl der zirkulierenden Phagozyten rechtfertigen könnte; dagegen muß man von dieser Annahme in den Fällen Abstand nehmen, wo diese nachweisbare Quelle der Phagozyten fehlt. In diesen Fällen muß man das Vorhandensein der heterochromatischen Granulationen anders deuten, und die nach meiner Meinung hier zulässige Deutung ist die, daß die rein degenerativen und die phagozytären Veränderungen nicht scharf voneinander getrennt sind, sondern daß es ein Verbindungsglied zwischen beiden gibt, welches eben die heterochromatischen Granulationen darstellt. Ich glaube somit, daß in diesen Fällen diese deutlich brillantblau gefärbten Granulationen im Leukozyten präexistierende Granulationen darstellen, welche, weil sie abgestorben sind oder eine Abschwächung ihrer Vitalität

erlitten haben, im Protoplasma, in welchem sie sich befinden, denselben Farbenton annehmen, welchen die von außen her aufgenommenen organischen Stoffe aufweisen, und im leukozytären Protoplasma, durch den phagozytären Verdauungsprozeß selbst, aufgelöst werden und verschwinden können. Es würde sich, in andern Worten ausgedrückt, um einen teilweisen Autophagozytismus abgestorbener Granulationen im leukozytären Protoplasma selbst handeln, welches sie enthielt. So erklärt es sich, daß man nicht immer ein blaues Körnchen, welches diesen endogenen Ursprung hat, von einem blauen Körnchen unterscheiden kann, welches eine exogene Herkunft hat, da die rundliche Form und die Farbe in beiden Fällen vollständig gleich sein können. Man begreift auch, daß man diese heterochromatischen Granulationen endogener und exogener Herkunft durch sorgfältiges und lange fortgesetztes Suchen auch im normalen Blute finden kann, wo sie, sei es durch einen Phagozytismus von Zellenfragmenten, die einer physiologischen Involution anheimgefallen sind, sei es durch das Absterben einzelner körniger leukozytärer Elemente auftreten können. Es bleibt also die von mir wiederholt behauptete Tatsache fest, daß die blauen Massen immer die phagozytische Tätigkeit des Zellelementes in absolutem Sinne darstellen, indem in den Begriff der phagozytären Tätigkeit auch die im vorstehenden vorausgesetzte autodigestive Funktion in den leukozytären Elementen mit eingeschlossen ist.

Nun harren noch einige weitere Fragen der Lösung. Eine derselben ist folgende: Können die normalen leukozytären Granulationen unter bestimmten Reizwirkungen, sei es, indem sie an Volumen zunehmen, sei es, indem sie zu immer größeren Massen zusammenschmelzen, jene im Protoplasma differenzierten rötlich-violetten Massen bilden, in welchen sich die Verdauung der einverleibten Substanzen vollzieht? Oder ist der stark sauer reagierende Inhalt der die inkorporierten Körperchen umgebenden Vakuolen ein von den Granulationen unabhängiges Produkt einer Zellensekretion, welches nur unter einer funktionellen Reizwirkung oder Anregung zum Vorschein kommt?

Um diese Frage zu lösen — welche mit einer andern noch offenstehenden Frage verknüpft ist, ob nämlich die leukozytären Granulationen, nach Ehrlichs Auffassung, als ein spezifisches

Sekretionsprodukt des Protoplasmas oder, im Sinne Arnold's, als Elemente anzusprechen sind, welche einen integrierenden Teil der Struktur des Protoplasmas bilden (Zentrosomen) —, habe ich bereits einige Untersuchungen in Angriff genommen und dabei zum Studium der auf den verschiedensten experimentellen Wegen hervorgerufenen phagozytären Prozesse sowohl das mit Sudan III kombinierte Brillantkresylblau wie die histochemischen Methoden angewendet, deren sich die Botaniker zur Untersuchung der intrazellulären Verdauung bedient haben, d. h. blaues Lackmuspulver, braunes Pulver von sulfokonjugiertem Alizarin und Neutralrot.

Auch habe ich mir vorgenommen, unter Zuhilfenahme derselben Methoden das Studium einer anderen Erscheinung zu vertiefen, welche ich zwar *a priori* nicht vorausgesehen hatte, die mir aber im Laufe der fortgesetzten vorurteilsfreien Beobachtung meiner Blutpräparate aufgefallen ist. Diese Vermutung, welche ich aus den verschiedenen aufeinanderfolgenden chromatischen Umwandlungen ableitete, die in den von den Leukozyten phagozytierten und verdauten Massen stattfinden, ist folgende: Daß der Verdauungsschemismus (auf Grund dieser verschiedenen chromatischen Veränderungen beurteilt, welche eine verschiedene chemische Reaktion anzeigen) bei den einkernigen ein anderer sein könnte als bei den multinukleierten Elementen, d. h. daß die in ihren Verdauungsvakuolen enthaltenen proteolytischen Diastasen sich durch die verschiedene Reaktion des Mittels, in dem sie wirken, nur durch die verschiedenen Produkte, die sich bilden, unter sich unterscheiden, ähnlich wie sich das in einem entschieden sauren Mittel wirkende und die albuminoiden Stoffe in Peptone umwandelnde Pepsin von dem Trypsin unterscheidet, welches in einem neutralen oder schwach alkalischen Mittel wirkt und neben den Peptonen zur Bildung von Körpern führt, welche wie Leucin und Tyrosin eine einfachere Zusammensetzung haben. Diese Annahme, welche ich bald genau beweisen zu können hoffe, stützt sich nicht nur auf die von mir bei den beiden Leukozytenvarietäten beobachteten histochemischen Verschiedenheiten des phagozytären Prozesses, sondern auch auf einige frühere von anderen Autoren an pflanzlichen Elementen und an den Leukozyten selbst gemachte Beobachtungen. Was die pflanzlichen Elemente anbetrifft, beziehe ich mich auf die Beobachtungen von Greenwood, wonach

bei einzelnen Myxomyzetenarten die intrazellulare Verdauung in einem neutral reagierenden Mittel erfolgt, während sie bei vielen anderen verwandten Arten in einem sauer reagierenden Mittel stattfindet; hinsichtlich der leukozytären Elemente beziehe ich mich auf die Beobachtungen von Meyer und auf diejenigen von Metchnikoff und Tarassewitsch.

Meyer¹⁴⁴ ist nämlich, als er die Forschungen Brandenburgs, welcher zuerst festgestellt hatte, daß bei der myelogenen Leukämie das Blut mit Guajaktinktur sich blau färbt, fortsetzte und zu seinen Untersuchungen das Blut der lymphatischen und myelogenen Leukämie, das Knochenmark einer akuten lymphatischen Leukämie, Knochenmark und Eiter verschiedener Herkunft, usw. anwendete, zu der Schlußfolgerung gekommen, daß die multinukleären und die uninukleären neutrophilen Leukozyten (Myelozyten) eine Substanz enthalten, welche bei Abwesenheit von Superoxyden die Guajaktinktur blau färbt, während bei den Lymphozyten diese Substanz nicht vorhanden ist. Meyer hat des weiteren nachgewiesen, daß man aus den von ihm bereiteten leukozytären Extrakten zwei verschiedene enzymatische Stoffe gewinnen kann, die Oxydase von Bertrand und die Katalase von Löw.

Metchnikoff und Tarassewitsch¹⁴⁵ haben dagegen — zur Stütze der dualistischen Theorie über die Leukozyten — beobachtet, daß die Leukozyten je nach ihrer Varietät eine verschiedene Zytase erzeugen. So erzeugen die multinukleierten weißen Blutzellen und das Knochenmark ein bakteriologisches Komplement oder Mikrozytase, während die Lymphozyten und die Makrophagen (und dementsprechend die Lymphknoten und die Milz, welche reich an solchen Elementen sind), ein zytolytisches Komplement oder Makrozytase erzeugen.

Diese Tatsachen wurden später von Ossie^{156, 157} bestätigt, welcher in zwei aufeinanderfolgenden Arbeiten die Resultate seiner Forschungen über die proteolytischen Enzyme der aus einem durch intrapleurale Einspritzung von Aleuron hervorgerufenen Exsudat gewonnenen Leukozyten berichtet und in letzteren zwei verschiedene proteolytische Enzyme nachgewiesen hat, von denen das eine in alkalischen, das andere in sauren Mitteln wirkte. Das eine ist für die neutrophilen multinukleären Leukozyten und für das Knochenmark (Leukoprotease), das zweite für die großen Uninukleären der Milz, der Lymphknoten usw. (Lymphoprotease) spezifisch.

Wenn diese auf chemischem Wege durch Untersuchung großer Mengen von leukozytären Elementen nachgewiesenen Unterschiede eine histochemische Bestätigung, begründet auf die chromatischen Veränderungen, welche den endozellularen Verdauungsprozeß der verschiedenen heutzutage bekannten leukozytären Formen begleiten, gefunden haben werden, so wird eine exaktere Klassifizierung dieser letzteren möglich sein, begründet nicht nur auf

ihre morphologischen, sondern auch auf die histochemischen Unterschiede, welche auf eine Verschiedenheit in ihrer funktionellen Tätigkeit hinweisen. Was die von D e t r e und S e l l e i behauptete Beteiligung des Kerns an der phagozytären Funktion der Leukozyten angeht, so kann ich sie nicht bestätigen, da ich in keinem meiner Präparate ein Beispiel davon gefunden habe, obwohl ein solches mir kaum hätte entgehen können, da bei der Frischfärbung die intensiv färbbaren und gefärbten phagozytierten Massen gegenüber dem farblosen oder nur schwach gefärbten Kern deutlich hervortreten müssen.

Ü b e r s i c h t u n d S c h l u ß f o l g e r u n g e n .

Bevor ich die Schlußfolgerungen formuliere, welche sich aus meinen Beobachtungen ziehen lassen, fühle ich mich verpflichtet zu erklären, daß in meiner Arbeit die Literaturangaben nicht vollständig sind und es auch nicht sein konnten in Anbetracht der überaus großen Zahl der über die von mir behandelten hämatologischen Gegenstände erschienenen Arbeiten. Immerhin, wie viele dieser Arbeiten ich auch absichtlich oder unabsichtlich mit Stillschweigen übergangen habe, und wenn auch einige Resultate meiner Beobachtungen teils schon bekannt und auf anderem Wege nachgewiesen, teils von anderen Autoren beiläufig erwähnt, aber nicht eingehend untersucht waren, so glaube ich nichtsdestoweniger behaupten zu können, daß bis jetzt niemand die chromatischen und morphologischen Veränderungen, welche man in den Leukozyten, und besonders in den zirkulierenden, nach der Methode der Frischfärbung nachweisen kann, zum Gegenstand besonderer eingehender Forschungen gemacht hat, um zu einer klaren und sicheren Bewertung derselben zu gelangen.

Die allgemeinen Schlußfolgerungen (die speziellen, welche ich im Laufe meiner Abhandlung bereits anführte, will ich hier nicht wiederholen), welche ich aus meinen gesamten Beobachtungen gezogen und ausschließlich auf die objektive und vorurteilsfreie Untersuchung zahlreicher Blutpräparate begründet habe, welche von Menschen und von verschiedenartigen Tieren in den mannigfachsten physiologischen und pathologischen Zuständen herstammten, sind folgende:

1. Die Methode der Frischfärbung der Leukozyten mit Brillantkresyblau und Sudan III erweitert und vervollständigt, wenn sie in geeigneter Weise angewendet wird, bedeutend unsere bisherigen, mit den verschiedenen (besonders für die Untersuchungen des Kernes und seiner Veränderungen geeigneten) Methoden der Färbung nach Fixierung des Präparates gewonnenen Kenntnisse, weil sie die feinsten Strukturdetails der normalen Leukozyten und die Form- und Färbungsveränderungen ihrer protoplasmatischen Masse sowie der normalerweise in ihnen enthaltenen Granulationen und der verschiedenen Körper, welche in das Protoplasma eindringen, um in demselben zerstört zu werden, in der deutlichsten Weise hervortreten läßt. Da des weiteren die Funktionen der Leukozyten speziell an ihre protoplasmatische Masse gebunden sind, so gestattet uns die Beobachtung der Veränderungen, welche diese letztere erleiden kann, tiefer in das Verständnis dieser Funktionen und ihrer Modifikationen einzudringen.

2. Die chromatischen und morphologischen Veränderungen, welche am leichtesten und am zahlreichsten in den Exsudatleukozyten nachweisbar sind, aber auch in einigen der zirkulierenden weißen Blutkörperchen deutlich nachgewiesen werden können, deuten auf zwei wesentlich verschiedene Erscheinungen hin, indem sie entweder echte degenerative Veränderungen oder einen sich abspielenden gegenwärtigen phagozytären Prozeß anzeigen.

3. Da die degenerativen Veränderungen der Leukozyten von denselben (toxischen oder septischen) Momenten abhängen wie die degenerativen Veränderungen der übrigen zelligen parenchymatösen Elemente, so sind sie mit letzteren völlig identisch, weshalb man von einer vakuolären, parenchymatösen oder fettigen usw. Entartung der Leukozyten sprechen kann. Diese Alterationen äußern sich durch Änderungen der Farbe, des Volumens, der Zahl, der Gruppierung der leukozytären Granulationen oder durch Änderung der Färbbarkeit und der Anordnung des intergranulären Protoplasmas oder endlich durch das Auftreten in letzterem von Fetttröpfchen, welche die verschiedenste Größe, Zahl und Gestaltung aufweisen können.

4. Die phagozytären Veränderungen, welche man in allen leukozytären Elementen, je nach der Varietät der befallenen Leukozyten, mit verschiedener Häufigkeit nachweisen kann, sind bedingt:

a) durch die Aufnahme in das leukozytäre Protoplasma von abgestorbenen zelligen Elementen (Leukozyten oder Zellen der verschiedenen Gewebe) oder von Fragmenten organischer Substanz (Zellen- und Fibrinfragmente, Mikroorganismen usw.). Sowohl die einen wie die anderen nehmen eine so ausgeprägt schöne glänzend blaue Farbe an, wie sie sonst keiner der normalen Bestandteile der Leukozyten aufweist, und während sie gleich nach ihrer Aufnahme die verschiedensten Gestalten zeigen, gehen sie dann allmählich in rundliche Formen über.

b) durch die Aufnahme von Fragmenten der verschiedenartigsten unorganischen Substanzen (Karmin, chinesische Tusche, Kohle usw.). In diesem Falle sind die Fragmente oft noch durch ihre Form und ihre unveränderte Farbe deutlich unterscheidbar. Sowohl die blauen Fragmente organischer Substanzen wie die einverleibten unorganischen Körperchen sind öfters von einem homogenen, mehr oder minder intensiv rotvioletten gefärbten Hof umgeben, dem Produkt einer sauer reagierenden Sekretion, welches dem Pepsin die Möglichkeit verschafft, in einem lokalisierten Teile des (im übrigen seine alkalische Reaktion beibehaltenden) leukozytären Protoplasmas seine Verdauungsfunktion auszuüben.

Wenn man die chromatischen Veränderungen, welche einerseits in den Uninukleierten (Makrophagen von Metzschnikoff) und andererseits in den Multinukleirten (Mikrophagen von Metzschnikoff) beobachtet werden, vergleichend untersucht, so kann man vermuten — es wäre jedoch voreilig, es schon bestimmt behaupten zu wollen —, daß zwischen dem Verdauungsschemismus der beiden Leukozytenarten gewisse Unterschiede bestehen, welche ich mit den empfindlichsten uns zu Gebote stehenden histochemischen Untersuchungsmethoden zu erforschen und womöglich nachzuweisen suchen werde.

Diese Unterschiede, welchen ähnliche von den Botanikern bei den niederen pflanzlichen Organismen beobachtete Erscheinungen entsprechen, indem Myxomyzeten verwandter Arten während der intrazellularen Verdauung eine verschiedene chemische Reaktion zeigen, werden voraussichtlich eine Bestätigung und einen neuen Beweis für die interessanten, von Mayer, Metzschnikoff und Wissokowich nachgewiesenen Unterschiede zwischen den verschiedenen Leukozytentypen liefern.

5. Zwischen den degenerativen und den phagozytären Veränderungen der Leukozyten besteht ein Verbindungsglied, repräsentiert durch die leukozytären Granulationen, welche, wenn sie infolge irgendeines toxischen Momentes oder einer physiologischen Involution sich verändern oder absterben, eine deutliche bläuliche Farbe annehmen, die derjenigen der phagozytierten organischen Stoffe ähnelt. Diese blauen, mit den heterochromatischen Granulationen anderer Autoren identifizierbaren Granulationen sind dazu bestimmt, später infolge desselben Verdauungsprozesses zu verschwinden, der den phagozytären Prozeß begleitet, also infolge eines Prozesses von Autophagozytismus bzw. Selbstverdauung, welcher sich in den Leukozyten abspielt und zur Zerstörung von vorher im Elemente selbst abgestorbenen Teilen führt.

6. Die relative Häufigkeit, mit welcher man in einzelnen seltenen zirkulierenden Leukozyten Veränderungen phagozytierer Natur antrifft, beweist, daß dieser Zellenphagozytismus auch unter normalen Verhältnissen häufiger stattfindet, als man vermutete, indem die hämatopoetischen Organe nicht imstande sind, alle Phagozyten aufzuhalten, welche ihnen vom Blutstrom zugeführt werden.

7. Die degenerativen und phagozytären Veränderungen müssen immer in den verschiedenen krankhaften Zuständen des Organismus aufgesucht und geprüft werden, da sie ein wertvolles diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel bilden können. Wir können in der Tat mit Hilfe derselben die Schwere und in gewissen Fällen die Natur bestimmter Intoxikationen oder Infektionen beurteilen, ebenso den anatomischen und funktionellen Zustand der hämatopoetischen Organe und endlich auch das zuweilen nicht vermutete Vorhandensein und die Natur eines örtlichen Entzündungsherdes erkennen. Von diesem letzteren können wir die verschiedenen Phasen und Umwandlungen verfolgen, und z. B. aus dem Erscheinen von Eiterkörperchen im Allgemeinkreislauf seinen Übergang zum eitrigen Stadium diagnostizieren oder seine Heilung dadurch erkennen, daß die während des Bestehens des entzündlichen Prozesses im Kreislaufe vorhandenen veränderten leukozytären Elemente aus dem zirkulierenden Blute verschwunden sind¹⁾.

¹⁾ Als gegenwärtige Arbeit schon vollendet war und sich in den Händen des Übersetzers befand, bekam ich, vom Verfasser selbst mir freundlich

L i t e r a t u r.

1. Cesaris-Demel, A., Sulle alterazioni degen. dei leucociti nel sangue, stud. col metodo della color. a fresco.
2. Derselbe, Di un reperto ematolog. specif. delle infiammazioni purul. (Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino. 1906, Heft 6—7.)
3. Derselbe, Sulle modificazioni cromatiche e morfol. e sul significato dei leucocit in attività fagocitica ecc. (Giorn. delle R. Accad. di Med. di Torino, 1907, Heft 3—4).
4. Ouskow, N., Le sang étudié comme tissu. St. Petersburg 1890.
5. Mezincescu, Soc. de biol. 25. Okt. 1902.
6. Besançon et Labbé, Traité d'hématologie (Steinheil-Paris 1904).
7. Leredde, Zit. v. Besançon et Labbé.
8. Gilbert und West, Zit. v. Besançon et Labbé.
9. Chantemesse et Podwissotsky, Les Proc. génér. Masson, Paris 1906.
10. Löwit, Stud. z. Physiol. u. Pathol. d. Blutes u. d. Lymphe (Jena 1892).
11. Holzmann, Z. Frage d. Leukozyten (Diss. St. Petersburg 1893).

zugesendet, die interessante und sorgfältige Arbeit von J. Weidenreich: „Beiträge zur Kenntnis der granulierten Leukozyten“ (Arch. f. mikr. Anatomie, Bd. 72, 1908). Ich bedaure deshalb sehr, daß ich nicht mehr diese Arbeit hier ausgiebig resumieren und Weidenreiche Schlußfolgerungen diskutieren und seine Resultate mit den meinigen vergleichen kann, wie es mein Wunsch gewesen wäre, da sonst die Veröffentlichung meiner gegenwärtigen Arbeit eine zu starke Verspätung erleiden müßte. Ich werde es aber bei der ersten Gelegenheit tun.

Es sei hier nur erwähnt, daß der Begriff „Entartung“, so wie ihn Weidenreich in bezug auf die Leukozyten anwendet, ein viel ausgedehnterer und von demjenigen sehr verschiedener ist, welcher bis jetzt von mir und anderen Autoren angewendet wurde. So sind nach Weidenreich die zirkulierenden körnigen Multinukleierten, mit polymorphem Kern, degenerierte Elemente in dem Sinne, daß ihre Kerne das Produkt einer nukleären Umwandlung in regressiver Richtung darstellen. Ebenso sind, nach diesem Autor, die Granulationen der Mastleukozyten das Produkt einer degenerativen Veränderung des Protoplasmas mit bedeutender Teilnahme des Kernes, während die eosinophilen Granulationen eine Phagozytose von Erythrozyten darstellen. Es sei noch hinzugefügt, daß die von Weidenreich beschriebenen degenerativen Veränderungen der migrierenden oder in den lymphoiden Organen der Zerstörung anheimfallenden Leukozyten vielmehr den Kern als die protoplasmatische Masse und die in derselben enthaltenen Granulationen betreffen, und daß Weidenreich sogar in den Granulationen der phagozytierten Leukozyten eine große Widerstandsfähigkeit gegen degenerative Prozesse gefunden hat.

12. Goldscheider und Jacob, Üb. Variat. d. Leukozytose. Zeitschr. f. klin. Med., 1894, Bd. XXV.
13. Botkin, Üb. Leukozytolysse. Dieses Arch. Bd. CXLI, 1895.
14. Derselbe, Üb. d. Löslichkeit d. weißen Blutk. in Peptonlös. Dieses Arch., Bd. CXXXVII, 1895.
15. Derselbe, Z. Morphol. d. Blutes u. d. Lymphe. Dieses Arch., Bd. CXLVI, 1896.
16. Werigo, Les globules blanches comme protecteurs du sang. Ann. Inst. Pasteur, 1892.
17. Everard et Massart, Sur les modifc. des leucocites dans l'inf. etc. Ann. Inst. Pasteur, 1893.
18. Hanning and Kantaek, On the fever prod. by inject. of ster. cult. etc. Proc. of the Cambridge. Phil. Soc. 1892.
19. Everard Demoor, Les modifications des glob. bl. dans les mal. inf. Soc. de méd. et nat. Bruxelles 1892.
20. Jolly, Rech. sur la nat. et la signif. des diff. types de glob. blanches. Arch. de Méd. exp. 1898.
21. Helly, Konrad, Z. Morphol. der Exsudatzellen. Zieglers Beitr. 1905, Bd. XXXVII, Heft 2.
22. Deganello, Üb. d. supravit. Färbbarkeit usw. Centralbl. f. allg. Path., Bd. XIII, 1902.
23. Derselbe, Üb. d. Struktur u. Granul. d. Zellen des akuten u. chron. Eiters d. Mensch. Dieses Arch., Bd. CLXXII, 1903.
24. Marini, G., Modif. de struct. des Leucocytes à noyau. polym. etc. Comptes rend. du XIII Cong. de Med. Paris 1900.
25. Guyot, G., Sopra certe forme degen. dei glob. bianchi ecc. Gazz. degli osped. e delle Clin. 1905. Nr. 100.
26. Galeotti, Untersuch. üb. d. Färbbarkeit d. leb. Zellen. Zeitschr. f. wiss. Mikrosk., Bd. XI, 1894.
27. Ehrlich, Üb. d. Methylenreaktion der leb. Nervensubst. D. med. Wochenschr. 1886, Nr. 4.
28. Pouchet et Legoff, Mém. de la Soc. de Biologie. Dec. 1875.
29. Certes, Sur un procès de col. des infus. Zool. Anz., Bd. IV, 1881.
30. Derselbe, Compt. rend. de la Soc. de Biolog. 1881, Vol. 92.
31. Mosso, Anwendung des Methylengrüns usw. Dieses Arch. Bd. CXIII
32. Kowalewsky: Üb. d. Verh. d. morphol. Bestandt. der Lymphe usw. Anat. Anz. Bd. III, 1888.
33. Arnold, Üb. Granulafärbung bei leb. u. überleb. Leukozyten. Dieses Arch. Bd. CLVII, 1889.
34. Derselbe, Üb. d. fein. Struktur des Hämoglobinosen usw. Dieses Arch. Bd. CXLIV, 1896.
35. Derselbe, Z. Struktur u. Architektur d. Zellen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. LII, Heft 1—3.
36. Derselbe, Krit. Bemerk. über Flemmings Fadengerüstlehre. Anat. Anz. Bd. VIII, 1897—1898.

37. Arnold, Z. Morphol. u. Biol. d. Mastzellen, Leukozyten u. Lymphozyten. Münchn. med. Wochenschr. 1906, Nr. 13.
38. Derselbe, Farbenwechsel d. Zellgran. Centralbl. f. allg. Path. 1899.
39. Cesaris-Demel, A., Sulla sostanza crom. endoglob. in alcuni eritrociti. Atti della R. Accad. della Sc. di Torino 1901.
40. Derselbe, Sulla varia tingibilità e sulla diff. ecc. R. Accad. dei Lincei. 5. Reihe. Bd. VI, 1906.
41. Derselbe, Sulla reaz. metaer. degli eritrociti ecc. Lo sperimentale 1906, Nr. 4.
42. Derselbe, Su di un nuovo particol. di strutt. ecc. Bollet. della Soc. tra i cult. di Scienze med. di Cagliari 1907.
43. Derselbe, Stud. üb. d. rot. Blutz. usw. Fol. haematol. Okt. 1907.
44. Derselbe, Sulla particolare strutt. di alcuni grandi leucociti mononucl. della cavia col. a fresco. Arch. per le Sc. med. 1905, Vol. XXIX.
45. A. Cesaris-Demel und Sotti, Sieri citolitici ed infez. emorrag. Arch. per le sc. med. Bd. XXXI, Nr. 7.
46. Foà, P., Dell'azione di alcuni sieri citotossici usw. Arch. per le Sc. med. Bd. XXX, 1906.
47. Levaditi, Un cas de leucémie myélogène. Journ. de Phys. et Path. gen. 1901, Nr. 3.
48. Ehrlich, Üb. d. spez. Granul. d. Blutes. Vorl. der physiol Ges. zu Berlin 1872, Nr. 2.
49. Derselbe, Üb. d. Bedeut. d. neutrophilen Körnungen. Charité-Ann. Bd. XII.
50. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. Wien 1898, Hölder.
51. Weiss, J., Hämatolog. Untersuch. Prochaska, Wien 1896.
52. Müller, H. F., Üb. Mitose an Eosinzell. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX.
53. Müller, F., Üb. einige anat.-path. Bef. bei der Ricinvergift. Zieglers Beitr. Bd. XXVII, 1900.
54. Schaffner, Üb. d. Vorkommen eosinophil. Zellen usw. Zentralbl. f. med. Wiss. 1891, Nr. 22—23.
55. Fischl, Üb. d. Anäm. im früh. Kindesalter. Jahrb. f. Kinderkrankh. Bd. XLIX, Heft 7.
56. Hirschfeld, Z. Kenntn. d. Histogen. usw. Dieses Arch. CXLIX, 1887.
57. Bettmann, Üb. d. Verhalten d. eosinophilen Zellen. Münchn. med. Wochenschr. 1898, Nr. 39.
58. Derselbe, Die prakt. Bedeut. d. eosinophilen Zellen. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 266.
59. Arnold, Z. Morphol. u. Biol. d. Zellen d. Knochenmarkes. Dieses Arch. Bd. CXL, Heft 3.
60. Derselbe, D. corpuscul. Elemente des Froschblutes. Dieses Arch. Bd. CXLI.
61. Derselbe, Die Farbenwechs. der Zellgranulationen usw. Zentralbl. f. allg. Path. 1899, Bd. X.

62. Engel, Blutbefund bei einem Kind usw. Dieses Arch. Bd. CXXXV, 1894.
63. Levaditi, Les leucocytes et ses granulations. Paris, Gauthier Villars 1901.
64. Cesaris-Demel, Sulle degenerazioni vacuolari da squilibrio osmotico. Lo speriment. 1903.
65. Patella, I leucociti granul. del sangue. Turin, Hans Rinck, 1906.
66. Derselbe, Per la gen. endotel. dei leucociti mononucleati del sangue. Gazz. degli osped. e delle Cl. 1905, Nr. 138.
67. Derselbe, La microchimica e lo stato cadav. dei mononucleati ecc. Rif. Med. 1907, Nr. 8.
68. Derselbe, Corpi di Kurloff-Demel e protozoi diflagellati ecc. Siena, S. Bernardino, 1907.
69. Derselbe, La genesi endotel. dei leucociti mononucl. del sangue. Siena, S. Bernardino 1907.
70. Hayem, Zit. bei Besançon u. Labbé, Seite 529.
71. Jolly, Zit. bei Besançon u. Labbé, Seite 529.
72. Arnold, Zit. bei Besançon u. Labbé, Seite 529.
73. Nicolas, Et sur la leucocytose digest. etc. Arch. de Méd. exper. 1905, Nr. 2.
74. Vanstenberghe et Breton, La leucocytose digest. Arch. de Méd. exper. 1905, Nr. 4.
75. Ramond, De l'absorption de la graisse par les leucocytes. Congr. ann. Soc. de Biol. T. LVII, 1904.
76. Kurloff, Zit. b. Ehrlich u. Lazarus. Die Anämie. Wien 1898.
77. Ferrata, A., Üb. d. Klassifiz. der Leukozyten usw. Fol. haematol. 1908, Nr. 7.
78. Foà e Carbonne, Beitr. z. Hist. u. Phys. der Milz der Säugetiere. Zieglers Beitr. 1889, Bd. V.
79. Patella, Le degenerazioni dei leucociti mononucleati nelle infezioni. Il Tommasi 1906, Nr. 26—27.
80. Ferrata, A., Sulle granulazioni dei mononucleati. Boll. Associaz. med. di Parma 1905, Nr. 1—2.
81. Derselbe, Sui glob. bianchi mononucleati. Il Tommasi, 1. Jahrg., Nr. 4.
82. Derselbe, Ancora una parola sulla genesi endoteliale ecc. Il Tommasi 1. Jahrg. Nr. 34.
83. Derselbe, Sui globuli bianchi mononucleati. Arch. per le Sc. med. 1906.
84. Derselbe, Üb. die plasmosomischen Körper usw. Dieses Arch. 1907, Bd. CLXXXVII.
85. Corti, A., Sulla genesi endotel. e sulla natura degen. dei glob. bianchi mononucleati. Monitore Zool. Italian, 1906, Nr. 11.
86. Derselbe, Sui glob. bianchi del sangue dei Mammiferi. Mon. Zool It. 1906, Nr. 4.

87. *Corti*, Su alcuni elementi del sangue dei mammiferi. Congr. dei Natural. ital. Milano 1906.
88. *Derselbe*, Granulazioni e fatti morfolog. delle cell. mononucleari usw. Biologica 1907, Nr. 1.
89. *Wolf und Michaelis*, Dieses Arch. Bd. CLXXI, 1902.
90. *Bentley*, Prelim. note upon a leucocytozoon usw. The Brit. Journ. 1905, Nr. 5.
91. *Gerrard*, On a protozoon parasite usw. The Journ. of Hygiene, Bd. VI, 1906.
92. *James, J. P.*, On a parasite found in the white corps usw. Scient. mem. by of India, 1905, Heft 14.
93. *Balfour*, Hemogregarine in Desert. Nat. Journ. of trop. Med. 1903.
94. *Patton*, Scient. mem. by off. u. of India, 1906, Nr. 24.
95. *Adie, J. R.*, Note on a leucocytoze usw. The Journ. of trop. Med. 1905.
96. *Ledingham*, On the vacuol. mononucl. cells in the blood usw. The Lancet 1906.
97. *Moncalvi*, Alcune osservaz. sulla strutt. del corpo di Kurloff-Demel Boll. della Soc. Med. Chir. di Pavia, 1908.
98. *Torri*, Sul valore del reperto hematolog. spec. usw. Chir. Moderna 1906.
99. *Quarelli e Buttino*, Sulla presenza e sul significato dei leucociti a granulaz. sudanofile usw. Giorn. delle R. Accad. di Med. di Torino 1907.
100. *Cinotti*, Sul reperto hematolog. di Cesaris-Demel. Il nuovo Ercolani, XII. Jahrg.
101. *Demarchis*, Sul valore del reperto hematolog. di Cesaris-Demel. Clin. Mod. 1907, Nr. 11.
102. *Romanelli*, Sulla presenza e frequenza dei leucociti degenerati usw. Gazz. d. osp. e d. Clin. 1907, Nr. 60—63.
103. *Micheli*, La coloraz. a fresco del sangue. Giorn. R. Accad. di Med. di Torino, LXX. Jahrg. Heft 3—4.
104. *Schifone, M. G.*, Sul valore clin. e sull' origine delle granulaz. grasse dei leucociti. Gli Incurabili 1907, Nr. 6.
105. *Biondi Galassi*, Sulla presenza nel sangue di leucociti sudanofili. Boll. della Soc. dei Cult. di Sc. med. Cagliari 1907.
106. *Benini*, Sulla presenza dei leucociti sudanofili nella difterite. Riv. di clin. pediat. 1907.
107. *Faccchinie Milani*, Sulle modificaz. cromatiche e morfolog. usw. Accad. Med. di Bologna 1901.
108. *Cernezzzi*, Sopra un nuovo reperto hematol. usw. Soc. Milan. di Med. e Biol. Juli 1907.
109. *Carletti*, Sulle granulaz. album. e grasse nei leucociti ecc. Gazz. Med. osp. 1908, Nr. 41.
110. *Comessatti*, Sulle alteraz. degen. dei leucociti usw. Riv. crit. di Clin. Med. 1907, Nr. 21.

111. Comessatti, Fol. hematol. 1907, Beil. 2.
112. Derselbe, I leucociti sudanofili nelle mal. inf. Clin. med. 1907.
113. Tommasi Crudeli, Sul significato di alcune alteraz. dei leucociti usw. Corriere Sanit. 1908.
114. Jousset et Troisier, Les granulations graisses des leucoc. usw. Soc. de Biol. 1907.
115. Martelli, Le alteraz. morfolog. e cromatiche e specialm. la degen. albumin. nelle leucocitosi usw. Tesi di Pisa 1908.
116. Giacomelli, Sulla formula leucocit. e sulle alteraz. dei leucociti nella clorosi. Tesi di Pisa 1908.
117. Arata, Sulle modificaz. del sangue in gravidanza usw. Tesi di Pisa 1908.
118. Vannocci, La coloraz. a fresco nello stud. del sangue dei cadav. Tesi di Pisa 1908.
119. Francini, Sulle modificaz. del sangue circol. in seguito a frattura usw. Clin. chirurg. 1907.
120. Bernardi, Di alcune modificaz. cit. nel sangue dei fratturati. Pisa, Mariotti 1907.
121. Arrigoni, Su di alcune alterazioni dei gl. r. nelle anemie. Gazz. med. ital. 1908.
122. Torri, Sulle alteraz. morfol. e crom. usw. Policlin. 1908.
123. Leber, D. Bedeut. d. Bakterien usw. Ophthalmol. Kongr. zu Heidelberg 1888.
124. Pekelharing, Sem. méd. 29. Maj 1889.
125. Massart et Bordet, Rech. sur l'irritation des leucocytes. Journ. de Med. et de Chir. 1890.
126. Gabritschewsky, Sur les propriétés chémot. des leucocytes. Ann. Inst. Pasteur 1890.
127. Cesaris-Demel, Chemiotassi e leucocitosi nelle malattie d'infez. Gazz. med. di Torino 1892.
128. Shattock et Duggeon, Degener. grais. du sang. Royal Soc. of. Med. 15. Oct. 1907, in Brit. med. Journ. 19. Oct. 1907.
129. Langendorf, Untersuch. am überleb. Säugetierherzen. Pflügers Arch. 1896—1897.
130. Brandini, L'azione dell'alcool etilico sul cuore isol. dei mammiferi. Lo sperim. 1907, Heft 6.
131. Cesaris-Demel, L'origine endogena del grasso dimost. nel cuore isol. di mammiferi. R. accad. delle Sc. di Torino 1908.
132. Metchnikoff, Sur la lutte des cellules usw. Ann. Inst. Pasteur 1887. Nr. 7.
133. Krukenberg, Untersuch. aus d. Physiol. Inst. in Heidelberg. 1878, S. 293.
134. Reinke, Untersuch. aus dem Botan. Inst. in Göttingen. 1881.
135. Greenwood, Journ. of Physiol. Bd. VII, 1886.
136. Engelmann, Flimmer- und Protoplasmabewegung. Herm. Handb. der Physiol. 1879.

137. *Metschnikoff*, Rech. sur la digestion intracell. Ann. Inst. Pasteur 1889 Nr. 3.
138. *Dantec*, Rech. sur la dig. intracell. chez les protoz. Ann. Inst. Pasteur Nr. 4 1890 und 1891 Nr. 5.
139. *Greenwood*, Journ. of Physiol. Bd. VIII, 1887, S. 260.
140. *Schneider*, Zoolog. Anz. 1880.
141. *Kowalewsky*, Compt. rend. de l'acc. des sc. 1889.
142. *Metschnikoff*, Et. sur la résorption des cellules. Ann. Inst. Pasteur 1899, Nr. 10.
143. *Schwarz*, Üb. d. eosinophilen Zellen. Diss. Berlin 1880.
144. *Meyer*, Beitr. z. Leukozytenfrage. Münch. Med. Woch. 1903, Nr. 35.
145. *Metschnikoff et Tarassewitsch*, zit. b. Levaditi.
146. *Maximow*, Beitr. zur Histol. der eitrigen Entzünd. Zieglers Beitr. Bd. XLVIII.
147. *Orsi*, Di alcune alteraz. del sangue nel carbonchio. Ann. di Sci. speriment. Bd. XV, 1903.
148. *Nicolle*, Les colorations vit. des microbes. Rev. gén. de Mat. Color. T. VI, Nr. 67.
149. *Franco*, Color. vit. des trypanosomes. Boll. Soc. Portug. Sci. Nat. I, 1907.
150. *Dopter et Gouraud*, Leucocytose dans l'urémie exp. Comp. rend. Soc. de Biol. 1903.
151. *Bucalossi*, Il sangue nell' infez. tifosa usw. Il Policlin. 1908, Sez. Med. Heft 6.
152. *Pozzilli*, I leucociti a granulaz. sudanofile usw. Il Policlin. Sez. Med. 1908, Nr. 8.
153. *Aymuich*, Fenomeni autolit. nei leucociti del cadaver. Boll. della Soc. fra i cultori delle Sc. Med. Cagliari 1908.
154. *Biondi*, Le alteraz. del sangue sotto l'azione dei raggi Röntgen. Ibidem.
155. *Slosse*, Arch. internat. de Physiol. T. I, 1904.
156. *Opie*, P., The pres. in the Bone Marrow of Enzymes usw. Journ. of exper. Med. VII, 1905.
157. *Derselbe*, The enzymes in phagocytic cells usw. Journ. of exper. Med. VIII, 1906.
158. *Detre und Sellei*, Die Wirkung des Lezithins auf die Leukozyten. Berl. Klin. Wochenschr. 1905.
159. *Spirlas*, Üb. Verdauungsvakuolen und ihre Bezieh. zu den Foà-Plimmerschen Krebsparasiten. Münch. Med. Wochenschr. 1903.
160. *Mouton*, Rech. sur la digest. ches les amibes. Ann. Inst. Pasteur 1902, Nr. 2.
161. *Metalnikoff*, Üb. d. intrazell. Verdauung. Kaiserl. Wiss. Akad. St. Petersburg XIX, 1901.
162. *Crespellini*, Sul reperto hematolog. specif. di Cesaris-Demele e sua imp. diagn. Il Policlinico sez. prat. 1908, Nr. 42.
163. *Bobbio*, Sulle pres. e sul signif. dei leuc. sudanof. del sangue nelle aff. chir. Riforma med. 1908, Nr. 45.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I und II.

Fig. 1 stellt ein Beispiel der sogenannten albuminösen Degeneration in einem zirkulierenden Leukozyten dar, mit Vergrößerung und Zusammenschmelzung der leukozytären Granulationen, bald gefolgt von Verfettung in Form von kleinen Fettröpfchen, wie sie in Fig. 2 und 3 wiedergegeben sind. Andere Beispiele dieser Erscheinungen findet man in Fig. 4, 5, 6. In Fig. 8, 9 sind einige Granula auch aufgequollen und farblos. In Fig. 10, 11 sind alle Granulationen aufgequollen und farblos, und nur noch die Fettröpfchen sind färbbar. Da letzterer Befund einer tiefen degenerativen Veränderung der leukozytären Elemente entspricht, ist in diesen auch der (gewöhnlich kaum gefärbte Kern) verändert, wie aus seiner intensiveren Färbbarkeit hervorgeht.

Fig. 2, 3, 5 und alle Figuren von 7 bis 36 stellen verschiedene zirkulierende Leukozyten dar, welche eine wechselnde Zahl Fettröpfchen verschiedener Größe enthalten, und entsprechen somit den sogenannten sudanophilen Leukozyten.

Fig. 37, 38, 39 stellen Leukozyten mit großen Fettropfen dar und entsprechen den sogenannten Eiterkörperchen.

Fig. 40 stellt einen von vakuolärer Degeneration befallenen, zirkulierenden, uninukleierten Leukozyten dar.

Fig. 14—19, 25, 34—36, 41—49 stellen verschiedene zirkulierende blaue, verschiedenförmige, ausnahmsweise rundliche Massen enthaltende Phagozyten dar, und entsprechen verschiedenen Typen des zellulären Phagozytismus. In Fig. 14, 18, 34, 43, 45—48 ist diese blaue Masse von einem rötlichvioletten Hofe umgeben, welcher die Verdauungsvakuole darstellt. In Fig. 19 und 25 sind die phagozytierten Elemente Leukozyten, deren Struktur und Umrisse man noch erkennen kann. Fig. 23 stellt einen Leukozyten dar, welcher gekapselte Diplokokken phagozitiert und gleichzeitig tiefe degenerative Veränderungen erlitten hat.

Fig. 27, 28 stellen zwei zirkulierende Leukozyten dar, welche phagozytierte schwarze Körner chinesischer Tusche enthalten, von denen einige einen rötlichvioletten, die Verdauungsvakuole darstellenden Hof zeigen. Diese Leukozyten weisen auch schwere degenerative Veränderungen auf, da sie aus einem örtlichen Entzündungsherde stammen, in welchen eine Einspritzung von chinesischer Tusche gemacht worden war.

In Fig. 12, 20, 50—52 findet man im leukozytären Protoplasma kleine, rundliche, intensiv blau gefärbte Granula, welche ich als den von andern Autoren als heterochromatische Granulationen beschriebenen entsprechend gedeutet habe.

Fig. 53—55 stellen einige zirkulierende uninukleierte Leukozyten vom Kaninchen dar, welche den Körperchen von Kurloff - Demel und den plasmosomischen Körpern von Ferrata gleiche eingeschlossene

körnige Körper enthalten. In Fig. 56—58 sind ähnliche Körper in uninukleirten menschlichen, von drei verschiedenen Anämiefällen herstammenden Leukozyten zu sehen.

In Fig. 12 ist ein Beispiel eines zirkulierenden, von degenerativen Veränderungen befallenen Leukozyten gegeben, welcher ein rotes Blutkörperchen phagozytiert. Dieser Leukozyt wurde im Blute eines herzkranken erwachsenen Menschen gefunden, bei welchem sich ein voluminöser, später durch die Sektion bestätigter Lungeninfarkt entwickelte.

In Fig. 52 hat man einen ähnlichen Befund in einem zirkulierenden Leukozyten eines Kaninchens, welchem defibriniertes Blut in ein entzündetes Gebiet eingespritzt worden war.

Fig. 29—33 stellen uninukleierte Leukozyten vom Meerschweinchen mit Körpern von K u r l o f f - D e m e l dar. In den von Fig. 30 und 31 wiedergegebenen Leukozyten ist der Fettgehalt infolge einer Arsenvergiftung vermehrt. In Fig. 29 und 32 sieht man eine im Protoplasma auftretende rundliche, rötlichviolette Masse. Einen ähnlichen Befund beobachtet man in Fig. 60, welche einen großen uninukleierten Kaninchenleukozyten darstellt.

A n m e r k u n g. Ich habe es nicht für nötig gehalten, bei jeder Figur anzugeben, von welcher Tierart jede weiße Blutzelle herstammt und welchem krankhaften Zustande sie entspricht. Nach meiner Absicht sollen die Abbildungen nur einige Beispiele von den zahlreichen von mir beobachteten morphologischen und chromatischen Veränderungen darstellen, welche man, infolge der Wirkung mannigfaltiger morböser Einflüsse, in einigen der zirkulierenden Leukozyten nachweisen kann. Diese Veränderungen kann man, wie ich gesagt habe, sowohl in klinischen Fällen beobachten wie auf verschiedenen von mir erwähnten Wegen experimentell hervorrufen; sie entsprechen ähnlichen Veränderungen der in die Gewebe einwandernden Leukozyten und sind wesentlich untereinander identisch, welches auch die untersuchte Tierart ist.

Alle die meinen Figuren entsprechenden Präparate wurden durch Frischfärbung des Blutes bereitet, d. h. dadurch, daß auf dem Objektträger eine alkoholische Lösung von Brillantkresylblau und Sudan III ausgebreitet und getrocknet und dann das Blut darauf gebracht wurde.



