

(Aus dem Pathologischen Institut des Bispebjerg-Hospitals und dem gerichtlichen Institut der Universität in Kopenhagen.)

Untersuchungen über die Histologie der perniziösen Anämie.

Von

V. Ellermann.

Mit 20 farbigen Abbildungen auf Tafel IV.

Die Frage von der Histologie der perniziösen Anämie und ihrer Histogenese ließe sich vielleicht als genügend ausführlich behandelt betrachten, da eine bedeutende Anzahl Arbeiten vorliegen, von denen jedenfalls verschiedene für zeitgemäß anzusehen sind, da sie nach der Einführung der Ehrlichschen Prinzipien für Färbung und Einteilung der Zellformen im Blute ausgeführt sind. Indessen haben technische Schwierigkeiten die Arbeit sehr gehemmt. Die Ehrlichsche Technik war mit Rücksicht auf Untersuchung von Trockenpräparaten des Blutes ausgearbeitet und ließ sich nicht anwenden, wenn es sich um Schnittpräparate handelte. Während einige der histologischen Fixationsmittel einigermaßen die chemischen Affinitäten, aber nicht die morphologischen Elemente bewahrten, zeigten andere das umgekehrte Verhältnis, und hierzu kamen ferner die Veränderungen, die mit der im allgemeinen nötigen Differenzierung und mit der Entwässerung der Präparate folgte. Betreffs des menschlichen Materials war eine der größten Schwierigkeiten der Nachweis der neutrophilen Granula und die daraus folgende Unsicherheit in der Beurteilung der verschiedenen Zellformen. Es wird allgemein hervorgehoben, und es war auch bei der Einübung der Technik meine erste Erfahrung, daß die meisten der angegebenen Methoden durchaus nicht zuverlässig sind.

Ich werde bei dieser Gelegenheit nicht weiter auf die technischen Einzelheiten eingehen, sondern mich damit begnügen hervorzuheben, daß von den Methoden nur die von Helly angegebene mir brauchbare Resultate gegeben hat. Selbst habe ich mich einer Methode bedient, die sich auf die Hellysche aufbaut. Die Formel wird unten angegeben. Außer den methodischen Schwierigkeiten wird indessen auch der Zustand des Materials eine Rolle spielen. Je mehr Zeit nach dem Tode verflossen ist, desto geringer ist die Aussicht auf ein gutes Resultat, da das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen austritt, und die neutrophilen Körnchen verlieren ihre Färbbarkeit oder verschwinden. Die Veränderung rührt von der Autolyse, von der Wirkung der pathogenen Mikroben oder der Verwesung her. Wirkt man diesen Prozessen

durch Abkühlung der Leichen entgegen, so kann man noch ca. 24 Stunden nach dem Tode ein brauchbares Material bekommen. Man wird sich nicht darüber wundern, daß sich die genannten kadaverösen Veränderungen bei der Untersuchung der blutbildenden Organe besonders geltend machen, wenn man bedenkt, daß es sich darum handelt, in einem einzelnen Präparat gleichzeitig die verschiedenen Granula (neutro-, acido- und basophile), die Basophilie oder Acidophilie der homogenen Protoplasmen, den Hämoglobingehalt der Erythrocyten und die Struktur der Kerne darzustellen. Dies läßt sich nur an einem einigermaßen gut erhaltenem Material und bei der Anwendung neutraler Farbmischungen erreichen, während die gewöhnlichen einfachen histologischen Methoden, z. B. die Hämatoxylin-Eosinfärbung und ähnliche ganz im Stich lassen.

Die in der Literatur vorliegenden Arbeiten über die Histologie der perniziösen Anämie sind nur für einen geringen Teil mit einer völlig befriedigenden Technik ausgeführt. Hieraus folgt wiederum, daß über die Auffassung des mikroskopischen Bildes Uneinigkeit herrscht, und Theorie steht gegen Theorie, sowohl in bezug auf die Natur der einzelnen Zellformen, als auf die Bedeutung für die Krankheit, die dem Befunde beizumessen ist. Betreffs des Knochenmarks liegt eine wesentliche Schwierigkeit in der Deutung der verschiedenen ungranulierten, mehr oder weniger „lymphoiden“ Zellformen. Ich fühlte deswegen den Drang, die Histologie der perniziösen Anämie mit einer möglichst zuverlässigen Technik zu genauerer Untersuchung aufzunehmen und bin hierbei notgedrungen auf ein eingehenderes Studium der großen lymphoiden Markzellen eingegangen, die sich bei dieser Krankheit oft in bedeutender Menge finden. Der anatomische Befund ist bekanntlich bei perniziöser Anämie sehr gleichartig, fast monoton. Die Mikroskopie zeigt Hyperplasie des Knochenmarks, eine myeloide Umbildung der verschiedenen Organe (Milz, Lymphdrüsen, Leber), Fettdegeneration des Myocardiums und der Leber, Pigmentierung der Leber und anderer Organe, chronische Gastritis. Was die Histologie des Knochenmarks betrifft, so ist das am besten gekannte Phänomen die Atypie in der Bildung roter Blutkörperchen, wobei sich ähnliche große Formen bilden wie in der Foetalzeit, Megaloblasten und Megalocyten (Ehrlich). Es hat sich später gezeigt, daß die megaloblastische Degeneration der perniziösen Anämie nicht spezifisch sei, und Megaloblasten kann man bei andern Anämien, in geringer Menge sogar unter normalen Verhältnissen antreffen¹⁾. Es handelt sich nun nicht um eine isolierte Hyperplasie der Erythroblasten, sondern gleichzeitig findet sich eine Hyper-

¹⁾ Nach Prenant finden sich Megaloblasten in ganz geringer Menge im normalen Mark. Ebenfalls finden sich hämoglobinfreie Vorstadien, lymphoide Zellen mit basophilem Protoplasma, aber nur in äußerst spärlicher Anzahl.

plasie der andern Bestandteile des Knochenmarks, namentlich der Myelocyten, und je nachdem das eine oder andere Element vorherrschend ist, bekommt man verschiedene Typen. In einer Reihe von Fällen finden sich, wie berührt, zahlreiche große lymphoide Zellen, die im allgemeinen als Myeloblasten aufgefaßt werden (Naegeli), d. h. unreife, ungranulierte Myelocyten. In diesem Falle spricht man vom myeloblastischen Typus.

Einige der neueren Arbeiten muß ich etwas eingehender behandeln. Meyer und Heineke haben in einer Arbeit im Jahre 1907 die histologischen Verhältnisse bei Leukämie und perniziöser Anämie sorgfältig auseinandergesetzt. Das Hauptresultat ihrer Untersuchungen war bekanntlich hinsichtlich der Leukämie, daß Ehrlichs dualistische Lehre bestätigt wurde. Bei lymphatischer Leukämie geht die Proliferation von den Lymphfollikeln aus, während diese sich bei myeloischer Leukämie passiv verhalten oder verdrängt werden, wo die Proliferation vom interfollikulären Gewebe ausgeht (Milzpulpa, Lymphsinus u. a.). Bei perniziöser Anämie fanden Meyer und Heineke Veränderungen (myeloide Umbildung), die denen bei myeloider Leukämie sehr glichen. Meyer und Heineke waren nicht im Besitze einer ganz befriedigenden Technik, da ihnen der Nachweis der neutrophilen Granula in den Schnitten nicht gelungen ist. Sie haben dieselben deswegen mit der Untersuchung von Ausstrichpräparaten supplieren müssen; aber sie machen selbst darauf aufmerksam, daß ihre Schlüsse im Hinblick auf die Lagerung im Gewebe der neutrophilen Zellen auf Analogien beruhen und nicht auf Beobachtung. In den Ausstrichpräparaten des Knochenmarks bei perniziöser Anämie finden sie, daß ungranulierte Zellen, die sie mit Naegelis Myeloblasten identifizieren, 60–70% sämtlicher weißer Zellen ausmachen. Im Anschluß an die typischen Fälle perniziöser Anämie berichten sie über verschiedene etwas abweichende Fälle (Fall XIV–XVII), wo sie eine eigentümliche intravasculäre Aufhäufung von Zellen in den Lebercapillaren nachweisen. Meyer und Heineke fassen die myeloide Umbildung der Organe als eine kompensatorische Wiederaufnahme ihrer Funktion in der Foetalzeit auf.

Ziegler gibt (1910) eine Beschreibung einer Reihe von Fällen von perniziöser Anämie. Die Arbeit hat den Vorzug vor der von Meyer und Heineke, daß seine Technik nach Beurteilung der sie begleitenden Bilder zur Darstellung der neutrophilen Granula geeignet gewesen zu sein scheint. Ziegler faßt wie Meyer und Heineke die lymphoiden Markzellen als Myeloblasten auf, und er findet ebenfalls eine myeloide Umbildung der Milz, Leber und Lymphdrüsen. Die myeloide Umbildung versteht er geradezu als Ablagerungen aus dem Blute im Gegensatz zu Meyer und Heineke. Ziegler findet in einer Reihe von Fällen Aplasie des Knochenmarks und meint im ganzen, atrophische Prozesse seien ein wesentlicher Bestandteil im anatomischen Bilde.

Eigene Untersuchungen.

An anderer Stelle¹⁾ habe ich mich ausführlich über die Technik ausgesprochen, zu der ich nach einer Reihe von Versuchen gekommen bin, und ich kann mich hier, damit begnügen, die Hauptpunkte anzuführen. Da Ausstrichpräparate meiner Ansicht nach zu keinen guten Resultaten führen, namentlich keine Lokalisierung der Elemente zulassen, so habe ich fast ausschließlich die Schnittmethode angewandt. Die Gewebstücke, welche der Fläche nach 1 cm und in der Dicke ca. 2 mm maßen, wurden in Hellys Flüssigkeit fixiert, in der Weise modifiziert (Maximow) daß der Formalingehalt 10% anstatt 5% war. Nach einer 24stündigen Fixierung bei Stubentemperatur wurden sie 24 Stunden lang in rinnendem Wasser gespült und in Alkohol von steigender Stärke (70%, 96%, 99%) entwässert. Nach Behandlung mit wiederholt erneutem Xylol wurden sie in Paraffin eingeschmolzen, wonach Schnitte von 5 μ angefertigt wurden. Diese wurden nun auf folgende Weise gefärbt:

1. Formalin-Eosin²⁾ 15 Minuten
2. Destilliertes Wasser von 45° C . . . 2—4 „
3. May-Grünwalds Farbe, verdünnt 1:2 30 „
4. Destilliertes Wasser 5 „
5. 100% Alkohol 2—4 „
6. Xylol
7. Dammarharz in Xylol

Die Schnitte wurden mit Filtrierpapier abgeklatscht bevor die Farbflüssigkeiten aufgegossen werden, desgleichen vor der Behandlung mit absolutem Alkohol. Es wird hierdurch, sofern die Granula überhaupt bewahrt sind, eine sichere Färbung der neutrophilen Körnchen sowie der übrigen Elemente erzielt. Die neutrophilen Körnchen sind schmutzigrot oder rotbraun, dann und wann fast schwarzbraun, die eosinophilen Körnchen leuchtend rot, die Körnchen der Mastzellen schwarzviolett oder blau. Die Kerne sind kräftig blau, die Erythrocyten terrakotta-färbt; dann und wann nimmt das Protoplasma der Erythroblasten eine etwas körnige Beschaffenheit an, die natürlich nicht mit einer Granulation zu verwechseln ist. — Das Material umfaßt 12 Fälle von perniziöser Anämie, die aus den medizinischen Abteilungen des Bispebjerg-Hospitals aus den Jahren 1914—1918 stammen.

Fall 1. P. P., 40jähr. Mann, am 14. XII. 1914 in Abt. B aufgenommen, am 26. XII. 1914 gestorben.

Auszug aus dem Journal der Abteilung. Vor 4 Monaten 14 Tage lang Diarrhöe. Vor 3 Wochen begann er blaß und müde zu werden und litt an Übel-

¹⁾ Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie Bd. 36 1919.

²⁾ Die Mischung muß frisch zubereitet sein: Eosin 1 proz. 5 ccm, neutrales Formol 0,25 ccm.

keit. Die Untersuchung in der Abteilung zeigte: Hb < 20 (Sahli), Erythrocyten 0,8 Million, später 0,7 Million. Trockenpräparat: Mikro-, Makro-, Poikilocyten, Normoblasten, keine Megaloblasten, die Leukocyten nicht vermehrt, die Formen sind die normalen.

Sektion (Nr. 301, 1914): Leber von natürlicher Größe. Die Schnittfläche ist hellbraun. Die Milz vergrößert. Gewicht 380 g. Die Schnittfläche rot, ohne Follikelzeichnung. Das Knochenmark im Femur rot, geleeartig. Sektionsdiagnose: Anaemia organorum.. Degeneratio adiposa myocardi. Oedema pulmonum. Hyperplasia chronica lienis. Atherosclerosis aortae levi gradu.

Mikroskopie: Leber: In den Leberzellen Pigmentkörnchen. Keine größeren Zellanhäufungen um die Portazweige herum, jedoch zeigen sich an einzelnen Stellen kleine Gruppen von eosinophilen Myelocyten. In den Capillaren sieht man außer den Erythrocyten und normalen Leukocyten bedeutende Mengen von großen lymphoiden Zellen. Sie liegen teils vereinzelt, teils in kleinen Gruppen, teils dann und wann in längeren zusammenhängenden Reihen. Sie haben einen großen kreisrunden Kern mit einem oder mehreren Nucleolis und einem Netzwerk ohne Chromatin. Das Protoplasma ist schmal, schwammartig gebaut und oft kräftig blau. Hie und da finden sich mangelhaft konservierte, aber sichere Mitosen (in einem Präparat im ganzen 8). Die Capillaren enthalten außerdem eine Anzahl Normoblasten, sowie Gruppen von Megaloblasten mit großem chromatinarmen Kern und schmalem hämoglobinhaltigen Protoplasma. Endlich wurde eine einzelner Megakaryocyt observiert.

Milz: Die Follikeln, die aus kleinen Lymphocyten bestehen, sind im allgemeinen klein, und das Pulpagewebe beherrscht das Bild. In den venösen Sinus zeigt sich überall eine Anhäufung großer lymphoider Zellen von demselben Aussehen wie die in der Leber. Ferner trifft man auch hier Gruppen von Megaloblasten, sowie Zellen, die dem Anscheine nach einen Übergang zwischen diesen und den lymphoiden Zellen bilden. Mitosen in diesen gelingt es nicht zu finden. Das Pulpagewebe enthält im übrigen Erythrocyten, spärliche eosinophile Myelocyten, spärliche Zellen mit reichlichem, diffusem, rotgefärbtem Protoplasma (wahrscheinlich neutrophile Myelocyten)¹⁾, sowie zerstreute Plasmazellen.

Knochenmark: Kein Fettgewebe. Spärliche Megakaryocyten. Hie und da erythrophage Zellen. Die Myelocyten sind verhältnismäßig weniger hervortretend, dagegen sind große lymphoide Zellen und Erythroblasten das Vorherrschende im Bilde. Die großen lymphoiden Zellen sieht man überall in dichtstehenden Klumpen und Strängen. Die Zellen haben die oben beschriebenen Charaktere und hängen unter sich dicht zusammen. Häufig sieht man gut ausgesprochene Mitosen, aber die Konservierung ist zum eingehenderen Studium der Formen nicht gut genug. Zwischen den lymphoiden Zellen sieht man dann und wann Megaloblasten. Die Erythroblasten sind übrigens teils Megalo-, teils Normoblasten. Um die Gefäße herum zeigen sich hie und da Plasmazellen.

Der Magen: Die Schleimhaut ist ziemlich kadaverös verändert; es läßt sich jedoch nachweisen, daß sich zwischen den Drüsen eine reichliche Lymphocyteninfiltration findet.

Fall 2. M. A., 58jähr. Frau, am 1. IX. 1916 in die Abt. C aufgenommen, am 14. I. 1917 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. Befand sich im Jahre 1916 wegen

¹⁾ Dieser Fall ist der einzige, wo der Nachweis neutrophiler Körnchen nicht gelang, was möglichenfalls mit der Anwendung der Orthschen Flüssigkeit zum Fixieren zusammenhängt, während bei den übrigen 11 Fällen Hellys Flüssigkeit angewandt wurde.

Anaemia gravis, Achylia gastrica, Haemorrhagica retinae usw. in der Abteilung. Bei der Untersuchung findet sich: Hämoglobin 24, Erythrocyten 1,2 Millionen. Ein Trockenpräparat des Blutes zeigt Poikilocytose und punktierte Blutkörperchen. Leukocyten 8100.

Sektion (Nr. 11, 1917): Leber von natürlicher Größe. Das Gewebe an der Schnittfläche ist safrangelb. Die Milz ist nicht vergrößert, Gewicht 110 g. Das Gewebe blaßrot mit Trabekelzeichnung. Das Knochenmark des Femur ist dunkelrot. Die Lymphdrüsen sind nicht geschwollen. Sektionsdiagnose: Anaemia universalis. Hyperplasia rubra medullae ossium. Degeneratio adiposa myocardii. Atrophia lienis. Oedema pulmonum. Hydrothorax dextra. Pleuritis adhaesiva sinistra. Ulcera tuberculosa intestini tenuis. Tuberculosis glandularum mesenterialeum.

Mikroskopie. Leber: Reichliches Pigment in den Leberzellen im zentralen Teil der Acini. In den Capillaren sieht man außer Erythrocyten und normalen Leukocyten eine Reihe Normo- und Megaloblasten, sowie neutrophile Myelocyten, dagegen nur ganz ausnahmsweise große lymphoide Zellen. Keine periportale Zellanhäufungen.

Milz: Die Follikel recht gut ausgesprochen, bestehen aus kleinen und mittelgroßen Lymphocyten. Im Pulpagewebe finden sich außer Erythrocyten und neutrophilen Polynucleären viele Myelocyten, die meisten eosinophil, weniger neutrophil. Hier und da zeigen sich Normoblasten. Große lymphoide Zellen sieht man nicht, dagegen eine Reihe von Plasmazellen.

Knochenmark: Fettzellen äußerst spärlich. Megakaryocyten sind nicht zu sehen. An Myelocyten sieht man am meisten neutrophile, weniger eosinophile. Einzelne der eosinophilen Myelocyten, mehr der neutrophilen in Mitose und in beiden Fällen sind die Granula voll entwickelt. An Normo- und Megaloblasten finden sich große Haufen. Das, was dem Bilde ein besonderes Gepräge gibt, sind die großen und zahlreichen Haufen großer lymphoider Zellen. Diese Zellen sind in lebhafter Vermehrung, indem sich sehr häufig Mitosen verschiedener Stadien in denselben zeigen. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen den Megaloblasten und großen lymphoiden Zellen, indem sie oft gemischt zusammenliegen, ebenfalls finden sich viele Zellen, die Übergänge zwischen ihnen bilden. Von anderen Zellformen werden vereinzelte kleine Lymphocyten und Plasmazellen, sowie polynucleäre Leukocyten notiert.

Lymphdrüse aus dem Mediastinum: Follikel und Markstränge enthalten kleine Lymphocyten. Keimzentren sind nicht zu sehen. Sinus voll von Erythrocyten, sowie Normoblasten, polynucleären Leukocyten und recht zahlreichen neutrophilen Myelocyten.

Magen: Nur der basale Teil der Schleimhaut ist bewahrt; hier zeigt sich recht starke Lymphocyteninfiltration.

Fall 3. S. M., 56jähr. Mann, am 22. II. 1917 in Abt. B aufgenommen, am 9. III. 1917 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. In den letzten paar Monaten müde, schlechter Appetit. Bei der Untersuchung findet sich Hämoglobin 25 (Sahli), Erythrocyten 0,9 Millionen. Im Trockenpräparat zeigen sich Makro-, Mikro- und Poikilocyten, einzelne kernhaltige und einzelne punktierte Blutkörperchen. Leukocyten 5300.

Sektion (Nr. 37, 1917): Leber von natürlicher Größe, blaß. Milz leicht vergrößert, nichts besonderes an der Schnittfläche. Knochenmark des Femur rot. Die Lymphdrüsen sind nicht vergrößert.

Sektionsdiagnose: Anaemia universalis. Hyperplasia lienis levis. Hyperplasia rubra medullae ossium. Oedema pulmonum. Pleuritis adhaesiva sinistra. Parotitis. Gastritis chronica.

Mikroskopie: Leber: Es zeigen sich Fettvakuolen in den Leberzellen der zentralen Teile der Acini. Keine periportalen Zellinfiltrate, keine Zellanhäufung in den Capillaren, namentlich keine großen lymphoiden Zellen.

Milz: Follikeln klein und spärlich, enthalten kleine Lymphocyten. Das Pulpagewebe stark mit Blut gefüllt, enthält viele Myelocyten, am meisten neutrophile.

Knochenmark: Überall zeigen sich Reihen von Fettzellen. Die vorherrschende Zellform sind die neutrophilen Myelocyten, während sich weniger eosinophile Myelocyten zeigen. Hier und da Plasmazellen und zerstreute kleine Lymphocyten. Viele Normo- und Megaloblasten. An großen lymphoiden Zellen finden sich nur spärliche kleine Gruppen.

Magen: Der basale Teil der Schleimhaut ist gut erhalten. Es findet sich hier eine Lymphocyteninfiltration, zum Teil als begrenzte Haufen, zwischen den Drüsen, ferner Russellschen Körpern.

Fall 4. J. C., 39jähr. Mann, am 17. II. 1917 in Abt. C aufgenommen, am 30. V. 1917 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. Vor 2 Jahren Druck in der Kardia und Gelbfärbung der Haut und Augen. Vor 2 Monaten ähnliche Fälle, er wurde zugleich sehr blaß und kurzatmig. Die Untersuchung zeigt Hämoglobin 24 (Sahli), Erythrocyten 1,4 Millionen. Im Trockenpräparat zeigen sich Poikilo-, Mikro- und Makrocyten, keine kernhaltigen Blutkörperchen. Leukocyten 4000. Ewalds Probemahlzeit: Kongo 0, Phenoltalein 15. Keine Parasiteneier im Faeces.

Sektion (Nr. 84, 1917): Die Leber von natürlicher Größe, etwas blaß. Milz etwas vergrößert, Gewicht nicht angegeben. Knochenmark des Femur rot. Lymphdrüsen nicht geschwollen. Sektionsdiagnose: Anaemia.: Hyperplasia rubra medullae ossium. Hyperplasia lienis. Degeneratio adiposa myocardii. Bronchopneumonia. Pleuritis serofibrinosa dextra. Oedema pulmonum.

Mikroskopie: Leber: Die Leberzellen enthalten Pigment. Keine Zellanhäufung im periportalen Bindegewebe. Keine Erweiterung der Capillaren, keine Anhäufung von lymphoiden Zellen.

Milz: Die Follikel klein, oft atrophisch, enthalten kleine Lymphocyten. Im Pulpagewebe finden sich zahlreiche Erythrocyten, eine Anzahl von neutrophilen Polynucleären. Zerstreute eosinophile Myelocyten, spärliche neutrophile Myelocyten. Keine großen lymphoiden Zellen.

Knochenmark: Keine Fettzellen, spärliche Megakaryocyten. Das Gewebe besteht hauptsächlich aus neutrophilen Myelocyten, so daß in vielen Gesichtsfeldern nur diese Zellen zu sehen sind, die wiederholt in Mitose sind. Die eosinophilen Myelocyten sind spärlich. Zwischen den Myelocyten finden sich strichweise viele Erythrocyten und Erythroblasten (teils Megalo-, teils Normoblasten). Einzelne der Megaloblasten in Mitose. Zerstreut finden sich große lymphoide Zellen, vereinzelt oder in kleinen Gruppen von wenigen Individuen.

Magen: Eine ziemliche Lymphocyteninfiltration. Die Drüsen sind zum Teil von indifferentem Typus, teils dem Aussehen nach wie Darmdrüsen.

Fall 5. J. P., 48jähr. Frau, am 5. VI. 1917 in Abt. B aufgenommen, am 17. VI. 1917 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. Sie war seit Dezember 1916 krank, fühlte sich müde und hatte zuzeiten Diarrhöe. Bei der Untersuchung findet sich: Hämoglobin 15 (Sahli), Erythrocyten 0,7 Millionen. Zunge glatt.

Sektion (Nr. 80, 1917): Leber von natürlicher Größe, die Schnittfläche gelbbraun.

Milz vergrößert, Gewicht 300 g. Farbe lila, die Schnittfläche rot mit schwacher Follikelzeichnung und von recht fester Konsistenz. Knochenmark des Femur

rot, ziemlich weich. Die Lymphdrüsen alle stark rot, vielleicht in geringem Grad vergrößert. Sektionsdiagnose: Anaemia universalis. Hyperplasia chronica lienis. Hyperplasia rubra medullae ossium. Degeneratio adiposa myocardi. Siderosis hepatis. Hydrothorax. Hydropericardium. Ascites. Oedemata subcutanea. Oedema pulmonum. Atelectasis lobi inferioris pulmonis sinistri.

Mikroskopie: Leber: In den Leberzellen Pigmentkörnchen. Keine periportalen Zellinfiltrate, keine Zellanhäufung in den Capillaren, namentlich keine großen lymphoiden Zellen.

Milz: Die Follikeln sind klein, bestehen aus kleinen Lymphocyten. Das Pulpagewebe ist stark mit Blut gefüllt, enthält eine Reihe von Myelocyten, am meisten eosinophile, aber auch neutrophile. Ferner Polynucleäre und spärliche Normoblasten.

Knochenmark: Zahlreiche Stränge großer lymphoider Zellen; im übrigen neutrophile und eosinophile Myelocyten sowie zahlreiche Normo- und Megaloblasten.

Fall 6. A. J., 57jähr. Frau, am 9. II. 1916 in Abt. B aufgenommen, am 28. II. 1916 entlassen. Am 8. V. 1917 wieder aufgenommen, am 26. VI. 1917 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal der Abt. B. Im Frühling 1916 litt sie an einem Magenfall, lag 4 Wochen wegen Gastritis und Neurasthenia im Kommunehospital. Es wurde Achylia gastrica nachgewiesen. Sie wurde in ein Rekreationsheim entlassen. Die Mattigkeit hielt an, und sie vertrug keine groben Speisen. Die Untersuchung in der Abt. B zeigt: Hämoglobin 40 (Sahli), Erythrocyten 1,7 Millionen. Bei der zweiten Aufnahme fand sich: Hämoglobin 40, Erythrocyten 1,04 Millionen.

Sektion (Nr. 87, 1917): Die Leber ist von natürlicher Größe. Die Schnittfläche etwas ockergelb. Spez. Gew. 1045—1050. Milz von natürlicher Größe, Gewicht 140 g. Schnittfläche dunkelrot ohne Follikelzeichnung. Knochenmark des Femur weich, gleichartig rot. Die Lymphdrüsen sind nicht geschwollen. Sektionsdiagnose: Anaemia. Degeneratio adiposa myocardii et hepatis. Hyperplasia rubra medullae ossium. Oedema pulmonum. Arteriosclerosis aortae et arteriae coronariae sinistae. Siderosis hepatis.

Mikroskopie: Leber: In den Zellen sieht man Pigmentkörnchen. Kein Fett in den zentralen Partien der Acini, keine periportalen Zellanhäufungen. Keine lymphoiden Zellen in den Capillaren.

Milz: Die Follikel sind schwach entwickelt, enthalten kleine Lymphocyten. Im Pulpagewebe am meisten Erythrocyten, einzelne Normoblasten. Zerstreut zeigen sich eosinophile Myelocyten, keine neutrophilen Myelocyten. Keine große lymphoiden Zellen.

Knochenmark: Es ist wesentlich ein Zellmark, in gewissen Partien zeigen sich jedoch Fettzellen. Es finden sich zahlreiche Myelocyten, am meisten neutrophile. An verschiedenen Zellen finden sich Myelocyten in Mitose. Viele Erythroblasten, namentlich Megaloblasten. Kleine Gruppen von großen lymphoiden Zellen sieht man fast in jedem Gesichtsfeld. Sowohl die großen lymphoiden Zellen als auch die Megaloblasten zeigen sich wiederholt in Mitose. Ferner zeigen sich Zellen, die mitten zwischen diesen beiden Zellformen stehen und die einen chromatinarmen großen runden Kern und ein grüliches oder leicht bräunliches Protoplasma haben. Plasmazellen und kleine Lymphocyten sieht man wiederholt, desgleichen polynucleäre Leukocyten. Megakaryocyten sind in den zellreichen Partien selten zu sehen, dagegen häufiger in den Teilen, die Fettzellen enthalten.

Fall 7. A. J., 40jähr. Frau, am 22. XII. 1917 in Abt. B aufgenommen, am 4. II. 1918 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. Mehrere Jahre lang Verdauungsbeschwerden, namentlich Druck im Epigastrium. Im letzten halben Jahr Mattig-

keit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme. Die letzten 3 Wochen zu Bett gelegen. Hämoglobin 24 (Sahli), Erythrocyten 1,4 Millionen. Später findet sich Hämoglobin 16, Erythrocyten 0,7 Millionen. Ewalds Probemahlzeit: keine freie Salzsäure. Trockenpräparat des Blutes: Poikilo-, Mikro- und Makrocyten, einzelne Erythroblasten. Keine Vermehrung der Leukocyten.

Sektion (B 25, 1918): Leber von natürlicher Größe, Farbe gelbblau. Milz vergrößert. Gewicht 210 g. Knochenmark des Femur von fester Konsistenz, braunroter Farbe. Es sinkt im Wasser zu Boden. Die Lymphdrüsen sind nicht vergrößert. Sektionsdiagnose: Anaemia universalis. Hyperplasia lienis. Hyperplasia medullae ossium. Degeneratio adiposa myocardii. Siderosis hepatis. Hydrothorax. Hydropericardium. Ascites. Anasarca.

Mikroskopie: Leber: Die Leberzellen enthalten reichlich Pigment. In den zentralen Teilen der Acini sieht man Fettvakuolen in den Leberzellen. Keine periportalen Zellinfiltrate. In den Capillaren, die etwas ausgedehnt sind, zeigen sich außer Erythrocyten und den normalen Leukocytenformen häufig neutrophile und eosinophile Myelocyten, dagegen nur sehr spärliche große lymphoide Zellen. Ferner finden sich einzelne Normoblasten und Megaloblasten.

Milz: Die Follikel, welche aus kleinen Lymphocyten bestehen, sind spärlich, aber oft von natürlicher Größe. Im Pulpagewebe sieht man außer Erythrocyten zerstreute eosinophile Myelocyten und einzelne kleine Gruppen von neutrophilen Myelocyten. Neutrophile Polynucleäre und Lymphocyten spärlich. Zerstreut eine Reihe Plasmazellen. Große lymphoide Zellen zeigen sich hier und da zu kleinen Gruppen in den kleinen Venen.

Knochenmark: Keine Fettzellen. Spärliche Megakaryocyten. Das Bild wird völlig von den neutrophilen Myelocyten und Metamyelocyten beherrscht. Es zeigen sich oft gut erhaltene Mitosen in diesen Zellen. Die Granula sind in dem Falle immer völlig bewahrt, jedoch kann sich häufig ein klarer Raum zentral finden, in welchem die mitotische Figur liegt. Eosinophile Myelocyten und Polynucleären zeigen sich in weit geringerer Anzahl, auch in den eosinophilen Myelocyten werden einige Mitosen nachgewiesen. Keine ungranulierten oder teilweise granulierten Myelocyten. Es finden sich zahlreiche Normoblasten und Megaloblasten. Die letzteren haben teils einen dunklen homogenen Kern, teils einen blassen Kern mit feinem Netzwerk und Nucleoli. Zahlreiche Erythroblastmitosen finden sich zerstreut im Gewebe und Plasmazellen um die Gefäße herum. Große lymphoide Zellen finden sich zu spärlichen kleinen Gruppen. Oft zeigen sich erythrophage Zellen.

Fall 8. M. C., 50jähr. Frau, am 16. V. 1918 in Abt. C aufgenommen, am 1. VI. 1918 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. Die Patientin litt früher an Bleichsucht, fühlte sich in den letzten Jahren schwach. Vor $1\frac{1}{2}$ Jahren lag sie wegen Anämie (Hämoglobin 20) in der Diakonissenstiftung, wurde später nach dem Reichshospital überführt, wo sie wegen einer Ovariencyste operiert wurde. Kam vor $\frac{3}{4}$ Jahr heim. Bei der Untersuchung finden sich Hämoglobin 18 (Sahli), Erythrocyten 0,84 Millionen, Leukocyten 3400 (Polynucleäre 22%, große Lymphocyten 23%, kleine Lymphocyten 53%, andere Formen 2%). Trockenpräparat des Blutes zeigt Megalocyten, Mikrocyten, Poikilocyten, punktierte Blutkörperchen, einzelne Normoblasten.

Sektion (Nr. 53, 1918): Leber von natürlicher Größe, die Farbe hellbraun.

Milz vielleicht etwas vergrößert, Gewicht 180 g. Das Gewebe dunkelrot mit Trabekelzeichnung, keine deutliche Follikel. Knochenmark des Femur rot, recht weich. Die Lymphdrüsen nicht geschwollen, aber überall stark rot, nur die retroperitonealen Drüsen sind mehr gräulich. Sektionsdiagnose: Anaemia universalis. Oedema pulmonum. Hypertrophia et Degeneratio adiposa

myocardii. Hyperplasia levis lienis. Hyperplasia rubra medullae ossium. Colitis acuta. Pleuritis adhaesiva sinistra. Pericholecystitis adhaesiva. Fibromata parva uteri. Sequelae oophorectomiae dextrae.

Mikroskopie: Leber: Leberzellen natürlich, dann und wann enthalten sie jedoch Pigmentkörnchen. In den zentralen Teilen der Acini findet sich eine geringe Fettinfiltration. Keine periportalen Zellanhäufungen. In den Capillaren zeigen sich spärliche Erythrocyten und neutrophile Polynucleäre, keine Erythroblasten, noch große lymphoide Zellen. Milz: Follikeln klein und enthalten kleine Lymphocyten. Im Pulpagewebe sind viele Erythrocyten, kleine Erythroblasten. Zerstreute Polynucleäre, am meisten neutrophile, keine Myelocyten, keine großen lymphoiden Zellen.

Knochenmark. Keine Fettzellen, spärliche Megakaryocyten. Die Myelocyten sind die hervortretende Zellenart. Am zahlreichsten sieht man neutrophile Myelocyten, oft mit etwas unregelmäßig geformtem Kern. Einzelne Myelocyten in Mitose. Die Granulierung immer komplett. Zerstreut zeigen sich eosinophile Myelocyten. Zahlreiche Erythrocyten, auch viele Erythroblasten, sowohl Normoblasten als auch Megaloblasten. Die letzteren haben ein schmales Protoplasma und einen großen, oft unregelmäßig geformten, blassen Kern. Große lymphoide Zellen sieht man nur als spärliche Häufchen. Ferner sieht man Plasmazellen längs der Gefäße, kleine Lymphocyten zerstreut im Gewebe und recht zahlreiche erythrocytäre Zellen.

Retroperitoneale Lymphdrüse: Die Follikeln enthalten kleine Lymphocyten, keine Keimzentren. In den Marksträngen hie und da eosinophile und neutrophile Myelocyten. Bronchialdrüse: Follikeln und Markstränge enthalten kleine Lymphocyten. Im Sinus zahlreiche Erythrocyten.

Fall 9. C. H., 62jähr. Mann, am 17. IV. 1918 in Abt. C aufgenommen; starb am 3. VI. 1918.

Auszug aus dem Krankenjournal. Die Krankheit begann vor 4 Monaten mit Erbrechen und Diarrhöe. Bei der Untersuchung findet sich: Hämoglobin 24 (Sahli), Erythrocyten 1,3 Millionen. Trockenpräparat des Blutes zeigt Poikilocyten, Mikro- und Makrocyten. Leukocyten 12 000. Ewalds Probemahlzeit: keine freie Salzsäure. Totalacidität 16.

Sektion (Nr. 54, 1918): Leber von natürlicher Größe, das Gewebe an der Schnittfläche hellbraun. Milz etwas vergrößert, Gewicht 240 g. Die Schnittfläche dunkelviolettschwarz ohne Zeichnung. Die Konsistenz weich. Das Knochenmark des Femur graurot, sehr weich. Die Lymphdrüsen nicht vergrößert. Die Halsdrüsen rot, die übrigen blaß. Sektionsdiagnose: Anaemia universalis. Hyperplasia lienis. Hyperplasia rubra medullae ossium. Arteriosclerosis aortae et arteriarum coronariorum. Atrophia renum. Ulcera intestini ilei. Pigmentatio coli.

Mikroskopie: Leber: Die Leberzellen enthalten ziemlich viel Pigment, in den zentralen Teilen der Acini finden sich Anzeichen leichter Fettinfiltration. Keine periportalen Zellanhäufungen, es finden sich hier nur spärliche eosinophile und neutrophile Polynucleäre. In den Capillaren ziemlich viel Blut, das teils normale Erythrocyten und Leukocyten, teils pathologische Formen enthält. So z. B. finden sich spärliche neutrophile Myelocyten, sowie Erythroblasten, sowohl kleinere Formen mit dunklem Kern und breitem Protoplasma als auch größere Formen mit blassem Kern und schmalem Protoplasma. Einzelne kleine Gruppen großer lymphoider Zellen.

Milz: Die Follikel klein und enthalten kleine Lymphocyten. Das Pulpagewebe vorherrschend. Es bietet an vielen Stellen ein Bild, das Knochenmarksgewebe völlig gleicht, indem sich sehr zahlreiche neutrophile und eosinophile Myelocyten finden, von denen einzelne in mitotischer Teilung sind.

Sie liegen in der Regel in den Maschen des Pulpagewebes, ab und zu jedoch auch in den kleinen Venen. Ferner zeigen sich zahlreiche Erythrocyten und oft Erythroblasten. Diese sind teils Normo-, teils Megaloblasten. Die Megaloblasten haben häufig einen großen, blassen Kern und ein ganz schmales Protoplasma. Große lymphoide Zellen sind selten. Hier und da begegnet man Zellen, die am Übergang zwischen Megaloblasten und den großen lymphoiden Zellen stehen, indem sie einen großen blassen Kern und ein gräuliches, oft zungenförmig ausgeschnittenes Protoplasma haben. Megakaryocyten sind nicht zu sehen. Das Pulpagewebe ist an manchen Stellen in die Follikeln hineingedrängt.

Knochenmark: Keine Fettzellen. Die Megakaryocyten an Zahl nicht vermehrt. Es zeigt sich eine Reihe von Myelocyten, weniger eosinophile. Alle Myelocyten sind total granuliert, ebenfalls ist die Granulierung in denjenigen neutrophilen Myelocyten gut ausgesprochen, welche in Mitose sind. Zahlreiche neutrophile und eosinophile Polynucleären. Kleine Lymphocyten finden sich zerstreut im Gewebe. Plasmazellen zeigen sich nicht. Unter den roten Zellen sind die Erythroblasten die überwiegenden. Es finden sich sehr zahlreiche teils Normo-, teils Megaloblasten. Die großen lymphoiden Zellen sind stark hervortretend und bilden überall dicht zusammenhängende Stränge. Es finden sich sowohl Übergangsformen zwischen großen lymphoiden Zellen und Megaloblasten als auch gemischte Gruppen der beiden Zellformen. Erythrophage Zellen sind recht spärlich.

Lymphdrüse vom Hals: Keine Keimzentren. Sinus ausgespannt und voller Erythrocyten; ferner enthalten sie geschwollene unkenntliche Zellen, polynucleäre Leukocyten, einzelne neutro- und eosinophile Myelocyten, große lymphoide Zellen und Megaloblasten. Während die Follikeln einigermaßen bewahrt sind, ist das lymphatische Gewebe in den Marksträngen zum größten Teil durch ein Gewebe ersetzt, das recht große basophile Zellen enthält, während sich an gewissen Stellen zahlreiche neutrophile Myelocyten zeigen, in geringerer Menge Megaloblasten und große lymphoide Zellen. Sowohl in den Myelocyten als auch in den Megaloblasten finden sich dann und wann Mitosen.

Magen. Kadaveröse Veränderungen, weswegen er sich nicht zur Mikroskopie eignet.

Darm mit Geschwüren: Der tiefste Teil der Schleimhaut ist gut erhalten. Am Boden des Geschwürs findet sich Lymphocyteninfiltration, keine tuberkulösen Veränderungen.

Fall 10. K. L., 65jähr. Frau, am 31. V. 1918 in Abt. B aufgenommen, am 3. VI. 1918 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. Lag in der 3. Abteilung des Kommunehospitals vom 20. III bis 3. VII. 1917 unter der Diagnose: Anaemia gravis, Retinitis haemorrhagica, Pneumonia. Sie war bei der Entlassung gesund, befand sich wohl bis vor ca. 2 Monaten, als sie an Mattigkeit und Sausen vor den Ohren zu leiden begann.

Bei der Untersuchung findet sich: Hämoglobin 20. Trockenpräparat des Blutes zeigt Poikilocyten und Megalocyten, die Leukocyten sind nicht vermehrt. Blutzählung nicht vorgenommen.

Sektion (Nr. 70, 1918): Leber recht groß, das Gewebe ist an der Schnittfläche hellbraun. Milz vergrößert. Gewicht 390 g. An den Schnittflächen zeigt sich das Gewebe etwas weich, von dunkelroter Farbe, mit Trabekelzeichnung. Knochenmark des Femur graurot, sehr weich, sinkt in Wasser zu Boden. Die Lymphdrüsen sind weder vergrößert noch rot. Sektionsdiagnose: Anaemia organorum. Hyperplasia lienis chronica. Hyperplasia rubra medullae ossium. Degeneratio adiposa myocardii. Oedema pulmonum. Pneumonia lobi superioris sinistri. Pleuritis adhaesiva duplex. Hydrothorax levis. Hydropericardium leve. Atherosclerosis. Cystes parvae renum. Constrictio hepatis.

Mikroskopie: Leber: Die Leberzellen enthalten ziemlich viel Pigment, dagegen kein Fett. Im periportalen Bindegewebe finden sich einzelne neutrophile und eosinophile Myelocyten. In den Capillaren finden sich außer normalen Erythrocyten und Leukocyten recht zahlreiche neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten, seltener eosinophile Myelocyten. Außerdem finden sich wiederholt Normoblasten und Megaloblasten mit blassem Kern und schmalem Protoplasma. An einzelnen Stellen sieht man zusammenhängende Häufchen solcher Megaloblasten mit sehr hämoglobinarmem Protoplasma; einzelne dieser Zellen in Mitose. An großen lymphoiden Zellen trifft man nur recht spärliche Häufchen, auch in diesen sind einzelne Mitosen sichtbar.

Milz: Die Follikel sehr klein und wenig hervortretend. Sie enthalten kleine Lymphocyten, keine Keimzentren. Im Pulpagewebe zeigen sich außer zahlreichen Erythrocyten viele neutrophile Myelocyten, weniger eosinophile Myelocyten. Ferner neutrophile Polynucleäre und kleine Lymphocyten. In den venösen Räumen sieht man sehr allgemein größere oder kleinere Gruppen großer lymphoider Zellen, an anderen Stellen finden sich Gruppen von Megaloblasten. Diese beiden Zellformen finden sich wiederholt vermischt, desgleichen zeigen sich Übergangsformen zwischen ihnen, namentlich Zellen mit großem blassem Kern und gräulichem oder schwach bräunlichem Protoplasma. Die Myelocyten finden sich sozusagen nicht in den venösen Räumen. Sowohl in den lymphoiden Zellen als auch in den Megaloblasten finden sich Mitosen. Keine Megakaryocyten noch Erythrophagen im Pulpagewebe.

Knochenmark: Keine Fettzellen. Spärliche Megakaryocyten. Es zeigen sich bedeutende Züge von Myelocyten, namentlich neutrophile, außerdem Metamyelocyten und neutrophile und eosinophile Polynucleäre. Myelocytenmitosen zeigen sich nicht. Die Myelocyten sind immer völlig granuliert und zeigen keine Übergänge zu den großen lymphoiden Zellen. Diese letzteren sind die vorherrschende Zellart und bilden dicke zusammenhängende Stränge und Haufen, in welchen häufig Mitosen angetroffen werden. Ferner finden sich viele Haufen von Erythroblasten, sowohl Normo- als auch Megaloblasten. Die Megaloblasten dann und wann in Mitose. Es finden sich viele Zellen, die an dem Übergang zwischen großen lymphoiden Zellen und Megaloblasten stehen. Zerstreut im Gewebe finden sich kleine Lymphocyten. Einzelne größere Anhäufungen von Lymphocyten. Plasmazellen sind nicht zu sehen. Dann und wann zeigen sich erythrophage Zellen.

Retroperitoneale Lymphdrüse: Die Follikeln enthalten kleine Lymphocyten. Im Sinus große einkernige Zellen, Erythrocyten, neutrophile Myelocyten und Polynucleäre. In den Marksträngen zeigen sich wesentlich größere Zellen: große lymphoide Zellen, wie die oben beschriebenen, spärliche neutrophile und eosinophil Myelocyten, eine Anzahl lymphoider Zellen mit reichlichem Protoplasma.

Magen: Die Schleimhaut ist fast in der ganzen Dicke gut erhalten, nur die Partie mit den Infundibulis fehlt. Es zeigt sich in der Schleimhaut eine starke Infiltration mit Lymphocyten und Plasmazellen. Eine Reihe Russellscher Körper. Die Drüsen haben einen indifferenten Typus ohne Deckzellen, an einigen Stellen den Darmdrüsen ähnlich.

Vagina: Dem rötlichen Fleck entsprechend findet sich eine starke Infiltration mit Lymphocyten und Plasmazellen. Die Gefäße zeigen sich etwas dilatiert.

Fall 11. H. N., 58jähr. Mann, am 1. V. 1918 in Abt. B aufgenommen, am 13. VI. 1918 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. Fühlte sich in der letzten Zeit müde, in den letzten 14 Tagen Ödem der Beine. Bei der Untersuchung findet sich: Hämoglobin 25 (Sahli), Erythrocyten 1,24 Millionen. Im Trockenpräparat des Blutes zeigen sich Poikilocyten und Megalocyten. Ewalds Probemahlzeit zeigt keine freie Salzsäure, Totalacidität 25. Am 11. VI. findet sich Hämoglobin 10.

Sektion (Nr. 77, 1918): Leber von natürlicher Größe. Die Schnittfläche ockergelb. Milz vergrößert. Gewicht 410 g. Die Schnittfläche dunkelrot mit Trabekelzeichnung. Knochenmark des Femur dunkelrot, recht fest, sinkt im Wasser. Die Lymphdrüsen sämtlich klein, blaß. Sektionsdiagnose: *Anaemia organorum*. *Hyperplasia chronica lienis*. *Hyperplasia rubra medullae ossium*. *Degeneratio adiposa myocardii*. *Siderosis hepatis*. *Oedema pulmonum*, *glottidis*, *crurum*. *Pleuritis adhaesiva dextra*. *Hydropericardium*. *Cholelithiasis* et *Cholecystitis chronica*. *Hypertrophia cordis*.

Mikroskopie: Leber: Die Leberzellen enthalten kein Fett, dagegen ziemlich viel Pigment. Keine periportalen Zellanhäufungen. Die Capillaren etwas erweitert in den zentralen Teilen der Acini. Sie enthalten wesentlich die normalen Blutelemente und außerdem ganz spärliche neutrophile Myelocyten und Normoblasten. Keine großen lymphoiden Zellen.

Milz: Die Follikeln liegen etwas zerstreut, sind von natürlicher Größe und bestehen aus kleinen Lymphocyten. Keine Keimzentren. Im Pulpagewebe zahlreiche Erythrocyten und viele neutrophile und eosinophile Polynucleäre. Zerstreut im Gewebe sieht man eine Reihe eosinophiler Myelocyten, spärlicher neutrophile. Erythroblasten finden sich, jedoch sehr spärlich. Keine großen lymphoiden Zellen. Das Stroma an Menge etwas vermehrt. Keine Plasmazellen, keine Megakaryocyten.

Knochenmark: In kleineren Abschnitten zeigt sich gelatinöses Mark mit eingestreuten Fettzellen, hauptsächlich ist es doch Zellmark ohne Fettgewebe. Keine Megakaryocyten. Die vorherrschenden Zellformen sind Myelocyten und Megaloblasten. Zahlreiche Myelocyten, namentlich neutrophile. Die Granulierung immer komplett. In den Myelocyten keine Mitosen. Es finden sich sehr zahlreiche Erythrocyten und Erythroblasten. Dieselben sind teilweise Megaloblasten mit blassem, oft unregelmäßig eingeschnürtem Kern. Es zeigen sich Übergangsformen von den Megaloblasten zu den großen lymphoiden Zellen. Diese sieht man wiederholt zu kleinen Gruppen, dicht zusammengedrängt und oft in Mitose. Die Kerne zeigen dann und wann ähnliche Unregelmäßigkeiten, wie die der Megaloblasten. Kleine Lymphocyten und Polynucleäre finden sich zerstreut im Gewebe. Erythrophage Zellen zeigen sich sehr häufig. Sie enthalten in der Regel Erythrocyten, ab und zu auch Erythroblasten oder Leukocyten.

Lymphdrüse: Die Follikel bestehen aus kleinen Lymphocyten. Keimzentren zeigen sich nicht. In den peripheren Sinus starke Füllung mit kleinen Lymphocyten. In den Marksträngen ganz spärliche, neutrophile Myelocyten.

Niere: Einzelne hyalin degenerierte Glomeruli, sonst normale Verhältnisse.

Magen: Der unterste Teil der Schleimhaut gut erhalten. Hier zeigen sich starke Lymphocyteninfiltration und Drüsen von indifferentem Typus.

Fall 12. S. R., 37 jähr. Frau, am 14. VIII. 1918 in Abt. B aufgenommen, am 28. VIII. 1918 gestorben.

Auszug aus dem Krankenjournal. Die Patientin hatte im April 1918 bei einer Geburt einen starken Blutverlust, war seitdem krank und bettlägerig. Mit Eisen und Arsen behandelt. Sie hatte Übelkeit und Erbrechen, in der Regel Obstipation. Die Temperatur war beständig erhöht. Bei der Untersuchung findet sich: Hämoglobin 20 (Sahli), Erythrocyten 0,75 Millionen. Trockenpräparat des Blutes zeigt starke Poikilocytose, Makro- und Mikrocyten, einen einzelnen Megaloblast. Die Leukocyten natürlich.

Sektion (Nr. 17, 1918): Leber: Das Gewebe blaß, gelblich. Milz ungefähr natürlicher Größe, Gewicht 180 g. Die Schnittfläche dunkelrot mit schwacher Follikelzeichnung.

Knochenmark des Femur graurot, sehr weich. Die Lymphdrüsen weder geschwollen noch rot. Sektionsdiagnose: *Anaemia universalis*. Hyper-

plasia griseo-rubra medullae ossium. Degeneratio adiposa myocardii. Oedema pulmonum. Hydropericardium. Sequelae oophorectomiae dextra.

·Mikroskopie: Leber: Die Leberzellen enthalten oft Pigmentkörnchen. Die Zellen im Zentrum der Acini zeigen Fettvakuolen. Die Capillaren sind hier etwas erweitert. Sie enthalten außer normalen Blutbestandteilen spärliche neutrophile Metamyelocyten, keine Erythroblasten, keine großen lymphoiden Zellen.

Milz: Die Follikel sind im allgemeinen wenig hervortretend, oft ganz atrophisch. In einer einzelnen recht großen Follikel findet sich ein Keimzentrum mit einer einzelnen Mitose. Im Pulpagewebe sind die Erythrocyten vorherrschend. Es finden sich zahlreiche neutrophile Polynucleäre und Metamyelocyten, zerstreute kleine Lymphocyten und Plasmazellen. Spärliche Normoblasten, nur ganz einzelne Megaloblasten. Große lymphoide Zellen finden sich nur außerordentlich spärlich.

Knochenmark: Fettzellen zeigen sich an einzelnen Stellen, sind aber in der Regel wenig hervortretend. Die Megakaryocyten sind nicht vermehrt. Die Myelocyten sind die vorherrschende Zellform im Verein mit den großen lymphoiden Zellen. Die meisten Myelocyten sind neutrophil, zeigen oft Mitosen. Die Granulierung ist sowohl in den ruhenden Zellen als auch in denen, die sich teilen, stets komplett. Es findet sich eine Reihe neutrophiler Metamyelocyten, dagegen finden sich recht wenig neutrophile Polynucleäre. Überall werden Haufen und Stränge großer lymphoider Zellen getroffen. Mitosen in denselben zeigen sich sehr häufig und zeichnen sich dadurch aus, daß die achromatische Figur auffällig grobfaserig ist, und mit großer Deutlichkeit hervortritt. Ferner zeigen sich viele Erythroblasten, überwiegend Megaloblasten. Diese zeigen wiederholt Mitosen. Dann und wann zeigen sich Übergangsformen zwischen lymphoiden Zellen und Megaloblasten mit hämoglobinarmem, graubraunem Protoplasma. An anderen Stellen finden sich vereinzelte kleine Lymphocyten, Plasmazellen in Reihen längs der feinen Gefäße, einzelne Mastzellen, sowie viele Erythrocyten.

Lymphdrüse (aus der Regio inguinalis). Die Follikel enthalten kleine Lymphocyten. Keimzentren zeigen sich nicht. In den Marksträngen finden sich teils kleine Lymphocyten, teils größere Zellen mit ungranuliertem basophilem Protoplasma. Ferner zeigen sich ganz spärliche neutrophile Myelocyten und Metamyelocyten, keine eosinophile Zellen. Überall im Gewebe finden sich zerstreute Mastzellen und Plasmazellen. Im Sinus zeigen sich kleine Lymphocyten, große geschwollene, blasse Zellen, sowie an einzelnen Stellen eine Reihe neutrophile Polynucleären.

Betrachtet man nun diese 12 Fälle auf einmal, so kommt man betreffs der einzelnen Organe zu folgenden Resultaten.

Das Knochenmark. Nur das Mark aus dem oberen Teil der Diaphyse des Femur wurde untersucht. Dieses zeigte sich in allen Fällen als typisches „Zellmark“. Das Fettgewebe fehlte völlig in der Hälfte der Fälle, in den übrigen Fällen waren Spuren von Fettgewebe oder zerstreute Fettzellen vorhanden. Anscheinend waren die Megakaryocyten im Verhältnis zu den übrigen Bestandteilen in normaler Menge vorhanden. In allen Fällen wurden Erythroblasten nachgewiesen. In einigen Fällen waren Megaloblasten die vorherrschenden, in anderen Fällen fanden sich weniger Megaloblasten und mehr Normoblasten und Zwischenformen. Die Megaloblasten zeigten bald einen ganz blassen chromatinarmen, bald einen dunklen chromatinreichen Kern (Abb. 1). Sehr häufig fanden sich die eigentümlichen Einschnürungen der Kerne, die von Helly als anämische Degeneration bezeichnet sind. Die großen lymphoiden Markzellen mit blassem Kern und ungranuliertem basophilem Protoplasma fanden sich in allen Fällen,

aber in höchst verschiedener Menge. In großer Anzahl fanden sie sich in 5 Fällen (Nr. 1, 2, 5, 9, 10) und bildeten hier zahlreiche solide Zellenstränge, die im Bilde stark hervortraten. In etwas geringerer Menge fanden sie sich in 3 Fällen (Nr. 6, 11, 12) und in geringer Anzahl in 4 Fällen (Nr. 3, 4, 7, 8). Es wurden in diesen Zellen konstant Mitosen nachgewiesen. In den Fällen, wo die lymphoiden Zellen zahlreich waren, fanden sich Übergangsformen zwischen ihnen und den Megaloblasten (Abb. 2). Die Myelocyten fanden sich immer in reichlicher Menge, namentlich waren sie die vorherrschende Zellform in den Fällen, wo die großen lymphoiden Zellen praktisch genommen fehlten. Die Hauptmasse der Myelocyten waren neutrophil, eine geringere Anzahl eosinophil. Die Granulation dieser Zellen war immer komplett, eine partielle Granulierung zeigte sich nicht. Mitosen wurden in den meisten Fällen in nicht geringer Anzahl nachgewiesen. Die Kernform war bald rund, bald länglich oder eingekerbt. Das Protoplasma wechselte an Breite, dann und wann bildete es nur eine schmale Kante, in anderen Zellen war es sogar sehr reichlich. In einigen Fällen waren Metamyelocyten mit stark gelapptem Kern überwiegend an Zahl. Polynucleäre, neutro- und eosinophile Leukocyten sowohl als kleine Lymphocyten fanden sich konstant zerstreut im Gewebe. Auf gesammelte Anhäufungen von Lymphocyten bin ich nur selten gestoßen. Plasmazellen fanden sich konstant, teils einzeln über das Gewebe zerstreut, teils als zusammenhängende Streifen um die kleinen Gefäße herum. Mastzellen fanden sich in spärlicher Anzahl zwischen den Myelocyten. Mastzellenmitosen habe ich nicht wahrgenommen. Makrophagen, die 10—15 Erythrocyten enthielten, dann und wann auch Normoblasten oder Leukocyten, wurden in allen Fällen nachgewiesen, wo daraufhin untersucht wurde (Fall 7—12) (Abb. 3). In den meisten Fällen fand sich gelbliches Pigment, in der Regel intracellulär gelagert. In einigen Fällen wurden spärliche Zellen gefunden, die voll großer, homogener, blau gefärbter Kugeln waren. Die Struktur des Marks ist im übrigen schwierig zu entwickeln, namentlich ist es oft nicht möglich über die Verhältnisse der Gefäße Klarheit zu bekommen. Während diese bei normalem Mark oder einfacher Hyperplasie gut umschrieben sind und Normoblasten enthalten, wird das Verhältnis bei perniziöser Anämie weit schwieriger zu beurteilen, und eine deutliche Trennung von Gefäßen und solidem Gewebe läßt sich nicht durchführen. Dies liegt wohl teils an den pathologischen Verhältnissen, teils spielt es oft eine Rolle, daß das Mark außerordentlich weich ist und sich schwierig im unbeschädigten Zustand herausnehmen läßt. Das Mark ist, wie erwähnt, von verschiedenem Bau in den verschiedenen Fällen. In den Handbüchern werden als besondere Formen der megaloblastische, der myeloblastische und der Myelocytentypus angeführt.

Es scheint mir am natürlichsten zu sein zwischen zwei Typen zu unterscheiden, und zwar zwischen dem hyperplastischen und dem metaplastischen Mark. Bei der hyperplastischen Form (Fall 3, 4, 7, 8) handelt es sich im wesentlichen um eine einfache Hyperplasie, wobei das Knochenmark vom Fettmark zum fungierenden Zellmark umgebildet wird. Man findet oft, aber nicht immer, Reste des Fettgewebes und im übrigen die normalen Bestandteile, namentlich eine große Anzahl neutrophiler Myelocyten. Abweichend ist nur das Vorkommen von Megaloblasten. Große lymphoide Zellen sind selten. Bei der metaplastischen Form (Fall 1, 2, 5, 9, 10) findet sich eine wesentliche Abweichung vom normalen Bau, indem die Megaloblasten an Zahl zunehmen, und zugleich treten große lymphoide Zellen in bedeutender Menge auf. Das Fettgewebe fehlt ganz. Die beiden Gruppen stehen sich nicht scharf gegenüber, sondern werden durch Zwischenformen (Fall 6, 11, 12) verbunden, die bald der einen, bald der anderen Gruppe am nächsten stehen.

Die Milz. Diese war von normaler Größe oder leicht vergrößert. Während das normale Gewicht bei Erwachsenen nach Vierordt bis zu 170—190 g ist, fanden sich in der Hälfte der Fälle Gewichte, die zwischen 200 und 400 g variierten,

während das Gewicht in den übrigen Fällen nicht vermehrt war. Die höchsten Werte waren ca. 400 g und fanden sich in 3 Fällen (Nr. 1, 10, 11). In den zweien dieser Fälle (Nr. 1 und 10) fällt die Vergrößerung mit dem reichlichen Vorkommen großer lymphoider Zellen zusammen, während sich im dritten Falle (Nr. 11) eine Stromavermehrung fand außer Hyperplasie der cellulären Bestandteile des Pulpagewebes. Die Größe der Milz stand in keinerlei Verhältnis zum Alter des Patienten. Auch fand sich kein Verhältnis zwischen der Größe der Milz und dem Grad der myeloiden Umbildung. So z. B. war die Milz nur unbedeutend vergrößert in dem Falle, wo die myeloide Umbildung am stärksten war (Nr. 9).

Das mikroskopische Bild ist recht gleichartig, indem die lymphatischen Follikeln in der Regel spärlich und klein sind, während das Pulpagewebe mehr oder wenig hyperplastisch ist. Die Follikel enthalten kleine Lymphocyten, und nur in einem einzelnen Fall (Nr. 12) wurde ein Keimzentrum in einem Follikel nachgewiesen. Im Pulpagewebe finden sich außer den normalen Elementen Markzellen von verschiedener Art. Diese myeloide Umbildung ist nun von höchst verschiedenem Grad, indem sich in einigen Fällen nur zerstreute Myelocyten und Erythroblasten finden, während die Myelocyten in anderen Fällen (z. B. Nr. 9) so dicht stehen, daß das Bild in hohem Grade an Knochenmark erinnert. Mit Bezug auf die einzelnen Zellformen sei bemerkt, daß Myelocyten in den Maschenräumen der Pulpa sämtlicher Fälle mit Ausnahme von Nr. 8 nachgewiesen wurden. Die Myelocyten waren teils neutrophil, teils eosinophil, indem bald die eine, bald die andere Art überwiegend war. Megaloblasten fanden sich in 4 Fällen (Nr. 1, 9, 10, 12), „große lymphoide Zellen“ in 6 Fällen (Nr. 1, 2, 7, 9, 10, 12); diese beiden Zellformen hatten sich in den venösen Sinus gelagert (Abb. 9, 10, 11). In einzelnen Fällen wurden Mitosen in den Myelocyten, wie in Erythroblasten und lymphoiden Zellen, nachgewiesen. Zerstreute pigmenthaltige Zellen kamen wiederholt vor.

Die Leber. Die Leber war in allen Fällen blaß, die Farbe hellgelblich, oft mit einem ockerartigen Schimmer. Mikroskopisch fand sich in allen Fällen in den Leberzellen gelbliches Pigment. In der Hälfte der Fälle (Nr. 2, 3, 7, 8, 9, 12) fand sich in den zentralen Teilen der Acini eine Fettinfiltration. Extravasculäre Myelocytenanhäufung fehlte in den meisten Fällen. In ganz geringem Grad wurde sie in 2 Fällen (Nr. 1 und 10) vorgefunden, und zwar in denselben Fällen, die sich durch starke Proliferation großer lymphoider Zellen in den Organen auszeichneten. Während also eine extravasculäre myeloide Umbildung in der Regel in der Leber fehlt, ist intravasculäre Anhäufung der Knochenmarkzellen nicht selten. Myelocyten fanden sich so z. B. in den Capillaren in der Hälfte der Fälle (Nr. 2, 7, 9, 10, 11, 12), Megaloblasten in 5 Fällen (Nr. 1, 2, 7, 9, 10) und große lymphoide Zellen in 6 Fällen (Nr. 1, 2, 7, 9, 10, 12). In Fall 1 waren die zuletzt angeführten Zellen besonders zahlreich und in lebhafter Proliferation.

Die Lymphdrüsen. Diese waren nicht vergrößert, in der Regel von gräulicher Farbe. In einigen Fällen war die Farbe sämtlicher Lymphdrüsen oder Gruppen von Drüsen stark rot, was, wie es sich zeigte, von dem Vorhandensein von Erythrocyten in den Sinus herrührte. Mikroskopische Untersuchung ist in 6 Fällen vorgenommen. In 5 derselben wurde eine myeloide Umbildung nachgewiesen, deren Sitz konstant die Markstränge waren, während die Follikel von normalem Bau waren und kleine Lymphocyten, dann und wann auch Keimzentren mit größeren Lymphocytenformen, enthielten. In den Marksträngen zeigten sich neutro- und eosinophile Myelocyten, zum Teil in bedeutender Menge. In einigen Fällen fanden sich außerdem „grosse lymphoide Zellen“ und Erythroblasten. In einem einzelnen Fall (Nr. 9) fanden sich Mitosen, sowohl in den neutrophilen Myelocyten, als auch in den Megaloblasten. Die in den Sinus vorkommenden Erythrocyten, polynucleäre Leukocyten und Myelocyten stammen

annehmlich aus der myeloiden Proliferation der Markstränge. Die Sinus enthielten im übrigen regelmäßige Makrophagen und kleine Lymphocyten.

Bevor ich zur Behandlung der Pathogenese übergehe, ist es notwendig über die Natur der großen lymphoiden Markzellen¹⁾ ins klare zu kommen. Diese Zellen werden nämlich recht verschiedenartig aufgefaßt: Nach Naegeli, Hirschfeld und andern sind es Myeloblasten, d. h. unreife, ungranulierte Myelocyten, welcher Auffassung sich die meisten der Untersucher in den späteren Jahren angeschlossen haben. Pappenheim und Klein betrachten sie jedoch als Stammzellen sowohl der Myelocyten als auch der Erythroblasten. Endlich sind sie nach einer dritten Theorie (Helly) lymphoide Vorstadien der Erythroblasten und haben nichts mit Myelocyten zu tun. Helly schlägt deshalb vor, sie Erythrogonien zu nennen.

Die Myeloblastentheorie: Die grundlegende Arbeit für diese Theorie ist H. Hirschfeld zu verdanken, der im Jahre 1898 in Ausstrichpräparaten von embryonalem Mark ungranulierte lymphoide Zellen findet, die alle Übergänge zu typischen Myelocyten zeigen, namentlich oft partiell granulierte Zellen. Bei Erwachsenen sind diese Zellen selten, und Myelocyten bilden sich hier wahrscheinlich nur bei Vermehrung granulierter Zellen.

Die Bezeichnung Myeloblasten stammt von einer Arbeit von Naegeli aus dem Jahre 1900. Naegeli findet in Ausstrichpräparaten des Knochenmarks bei perniziöser Anämie ungranulierte Zellen von verschiedener Größe, die er als Vorstadien der Myelocyten betrachtet. Sie finden sich auch unter normalen Verhältnissen, sind aber besonders häufig bei perniziöser Anämie, wo sie 90—95% der weißen Zellen betragen. Man hat also nach Naegeli einen Rückschlag zum embryonalen Typus, sowohl betreffs der roten als auch der weißen Blutkörperchen. Naegeli beschreibt die Myeloblasten als ungranulierte Zellen, deren Kern regelmäßig netzförmig gebaut ist und keine Nucleoli enthält, und deren Protoplasma weniger basophil ist als der Kern. Naegeli hat diese Beschreibung später dahin verändert, daß die Myeloblasten große Zellen von 10—20 μ sind, deren Kern rund oder oval ist, myelocytenähnlich, mit feinmaschigem leptochromem Chromatinnetz und 2—6 Nucleoli. Das Protoplasma, das sowohl schmal als auch recht reichlich sein kann, zeigt ein basophiles Reticulum²⁾.

Naegelis Auffassung wird von Schridde gestützt, der verschiedene Kennzeichen zur Trennung der Myeloblasten und Lymphoblasten

¹⁾ Abbildungen dieser Zellen finden sich bei Helly und bei Döhrer und Pappenheim.

²⁾ Die Beschreibung betrifft Trockenpräparate. Ich benutze die Gelegenheit hervorzuheben, daß die Kernstruktur in diesen wie in anderen Blutzellen von der angewandten Technik abhängt und namentlich in Schnitt- und in Trockenpräparaten recht verschieden ist.

angibt, namentlich, daß die Lymphoblasten ein größeres Chromatinnetz und eine kräftigere Kernmembran als die Myeloblasten haben. Naegelis Arbeit fand eine weitere Stütze in einer Abhandlung von Camilla Horwitz. Horwitz wies Myeloblasten in Ausstrichpräparaten des embryonalen Marks nach und fand, daß sie 75—95% sämtlicher weißer Zellen ausmachten. Sie glichen morphologisch Lymphocyten, waren jedoch nicht identisch mit denselben, dagegen zeigten sie Übergänge zu den Myelocyten. Horwitz meint, die kleinen Myeloblasten seien die Stammzellen der Myelocyten. Die Myeloblastlehre fand schnell Eingang, offenbar, weil sie wirklich einem Mangel abhalf. Es ist schon oben erwähnt, daß sich sowohl Meyer und Heineke, als auch Ziegler in ihren Arbeiten über perniziöse Anämie ganz der Myeloblastlehre anschlossen; aber die Bezeichnung Myeloblasten ist übrigens in den späteren Jahren in großer Ausdehnung für die großen lymphoiden Zellen angewandt, die im Blute und in den blutbildenden Organen bei verschiedenen Leukosen auftreten. Von besonderer Bedeutung ist es, daß man erkannt hat, daß eine Reihe von Fällen von akuter Leukämie, nicht wie früher angenommen, von lymphatischer Natur sei, sondern daß sie als eine besondere Gruppe auszusondern wäre, die nach den genannten Zellen den Namen „Myeloblastleukämien“ führe. Obgleich man dann und wann nach meiner Ansicht in dieser Richtung zu weit gegangen ist, so ist die Entwicklung doch im ganzen als ein Fortschritt zu bezeichnen.

Auch experimentell ist die Frage von der Natur der großen lymphoiden Markzellen behandelt, namentlich von Morawitz und Rehn. Diese Untersucher fanden, daß, wenn sie eine experimentelle Anämie bei Kaninchen erzeugten, Myelocyten und Erythroblasten fast vollständig verschwanden und von Zellen ersetzt wurden, die sie mit Naegelis Myeloblasten identifizieren. Sie schließen hieraus unter anderm, die Anämie wirke schädlich auf das myeloische System.

Die Stammzellentheorie: Verschiedene Verfasser sind der Meinung, die großen lymphoiden Markzellen seien undifferentiierte Zellen, die sich sowohl zu Myelocyten als auch zu Erythroblasten entwickeln können. Pappenheim bedient sich der Bezeichnung „Lymphoidocyten“ und betrachtet sie als ganz verschieden von den Lymphoblasten im lymphatischen Gewebe. Eine ganz ähnliche Auffassung hat Klein, die sich der Bezeichnung „Myelogomien“ bedient. Eng verbunden hiermit ist die Auffassung, die früher von Wolff und von Michaelis geltend gemacht ist, und zwar, daß die bei gewissen Leukämien auftretenden lymphoiden Zellen indifferente Stammzellen wären („Lymphoidzellenleukämie“).

Die Erythrogoniethorie: Diese ist von Helly in zwei Arbeiten aus dem Jahre 1910 aufgestellt. Helly will nicht in Abrede stellen,

daß sich unter pathologischen Verhältnissen eine unvollständige Bildung von Granula finden könne, und zwar so, daß sich ungranulierte oder mangelhaft granulierte Myelocyten zeigen; unter normalen Verhältnissen aber entwickeln sich die Myelocyten aus voll granulierten Zellen, nicht aus ungranulierten Myeloblasten. Was besonders die Zellen betrifft, welche sich bei anämischen Zuständen im Knochenmark finden, also die klassischen Myeloblasten, so meint Helly, daß diese Zellen nicht das allergeringste mit den Myelocyten zu tun hätten, sondern daß es sich um hämoglobinfreie, lymphoide Vorstadien zu den Erythroblasten handle, weswegen er vorschlägt, sie Erythrogonien zu nennen. Helly stützt dies auf folgende Tatsachen:

1. Die großen lymphoiden Zellen liegen dicht verklebt in Haufen in derselben Weise, wie die Erythroblasten, jedoch im Gegensatz zu den Myelocyten, die zerstreut in den Maschen des Retikulums liegen.

2. Es finden sich alle Übergangsformen zwischen den lymphoiden hämoglobinfreien Zellen und den stark hämoglobinhaltigen Erythroblasten. Helly hebt hervor, daß man nach seiner Theorie weit besser verstehe, daß diese Zellen bei Anämien auftreten, während das Verhältnis ziemlich rätselhaft sei, wenn sie als Myeloblasten aufgefaßt würden.

Wenn ich nun untersuche, was sich aus meinen Untersuchungen hinsichtlich der Natur der großen lymphoiden Markzellen folgern läßt, so will ich ausdrücklich hervorheben, daß die Schlüsse nur für diese bestimmten Zellen und ihre Kolonien in andern Organen bei perniziöser Anämie gelten, und daß die Myeloblastenfrage andre Seiten hat, die außerhalb der vorliegenden Arbeit fallen¹⁾.

Die lymphoiden Markzellen (Abb. 12, 13, 14) sind in der Regel große Zellen; die bis zu 18μ messen; nicht selten finden sich doch Formen, die nur ungefähr halb so groß sind. Der Kern ist immer verhältnismäßig groß, in der Regel kreisrund, ab und zu oval oder leicht eingebogen. In seltenen Fällen können zwei Kerne in einer Zelle getroffen werden. Der Kern ist blaß. Er enthält 1–3 große Nucleoli, sowie ein Netzwerk, das wesentlich aus Linin besteht, während die Chromatinkörnchen fehlen oder schwach entwickelt sind (Abb. 4). Der Protoplasmasaum ist schmal, oft stark basophil. Häufig zeigt es eine eigentümlich schwammige Beschaffenheit. Sowohl das Aussehen der Kerne, als auch des Protoplasma wechselt jedoch etwas je nach der Fixierung und Konservierung des Gewebes, desgleichen spielt wohl auch der Funktions-

¹⁾ Vgl. z. B. Morawitz' und Rehns Nachweis von mangelhafter Granulierung der Myelocyten beim Einspritzen von Terpentin auf Kaninchen.

zustand der Zelle in dieser Beziehung eine Rolle¹⁾. Wie Helly hervorhob, liegen diese Zellen in der Regel synkytienartig verklebt und bilden größere oder kleinere Gruppen für sich. Dies kann ich völlig bestätigen. Ich habe ebenfalls oft Myeloblasten und große lymphoide Zellen innig vermischt gefunden, und wiederholt ist es gelungen, Übergangsbilder nachzuweisen, d. h. Zellen, deren Kern sich verhält wie die der lymphoiden Zellen, während das Protoplasma jeden Übergang von ausgesprochener Basophilie mit kräftiger Blaufärbung durch graublau, grau, hellbraun bis zu starkem gelbbraunen hämoglobinhaltigen Protoplasma (Abb. 2)²⁾. Während die großen lymphoiden Zellen also eine nahe Anknüpfung an die Megaloblasten zeigen, scheinen sie dagegen keine Verbindung mit den Myelocyten zu haben. Diese sind in einer ganz andern Weise gelagert, indem sie — wie Helly hervorhebt — zerstreut im Markgewebe liegen mit Stromafasern zwischendurch und nie zu Haufen verklebt sind. Während die lymphoiden Zellen einen bläßen chromatinarmen Kern haben, hat der Kern der Myelocyten eine dunklere Farbe, die von dem Vorhandensein zahlreicher Chromatinkörnchen im Lininnetze (Abb. 5) herrühren. Man findet auch keine Mischung der beiden Zellformen, sowenig wie Übergangsbilder in Form von partiell granulierten Zellen. Bei perniziöser Anämie ist die Granulierung der Myelocyten immer komplett; bei andern krankhaften Prozessen kann man dagegen sehr wohl partiell granuliert Zellen oder ganz ungranulierte myeloische Zellen finden. Diese Zellen, die sich mit einer gewissen Berechtigung Myeloblasten nennen lassen, haben jedoch, nach meinen Erfahrungen, in der Regel ein andres Aussehen als die hier behandelten großen lymphoiden Zellen. Die großen lymphoiden Zellen zeigen in Ausstrichpräparaten bei Verwendung von Grahams Methodik keine Oxydasegranula.

Endlich das Verhalten der Mitosen. Selbst diejenigen, die ungranulierte Zellen als Vorstadien der Myelocyten betrachten, z. B. Hirschfeld, Morawitz und Rehn, geben doch zu, daß auch die fertigen Myelocyten imstande sind, sich zu vermehren. Dies Verhältnis ist besonders stark hervorgehoben von Schwarz, der sowohl in den eosinophilen, als auch in den pseudo-eosinophilen Myelocyten des Marks

¹⁾ Die großen lymphoiden Zellen unterscheiden sich zweifellos von den Lymphoblasten und Lymphocyten. Diese zeigen bei der von mir angewandten Technik einen anderen Kerntypus und ein ganz klares Protoplasma, das völlig abweicht vom basophilen Protoplasma der lymphoiden Zellen.

²⁾ Die Zwischenformen sind oft schwierig zu klassifizieren, und es kann zufällig sein, ob sie zu dem Megaloblasten oder zu den großen lymphoiden Zellen gerechnet werden. Wenn die basische Färbung kräftig ist (so z. B. nach Fixieren in Orths Flüssigkeit), werden die Zwischenformen und eine Reihe hämoglobin-ärmer Megaloblasten als große lymphoide Zellen aufgefaßt. In Ausstrichen des Markes lassen sich die Zwischenformen ohne Schwierigkeit nachweisen.

des Kaninchens Mitosen nachwies. Helly, der von „Stammzellen“ überhaupt bestimmt Abstand nimmt, erwähnt ebenfalls, daß die Granula in den menschlichen Myelocyten sich unter der Mitose halten, wie sich denn auch weder unter- noch außerhalb der Mitose ein Übergang zwischen neutrophilen und eosinophilen Granula findet.

Wenn man nach gewöhnlicher Terminologie die Entwicklung der Myelocyten aus körnigen Zellen derselben Art homoplastische Vermehrung nennt, und die Entwicklung aus ungranulierten Zellen, Myeloblasten, heteroplastische Vermehrung, so kann man sich rein theoretisch folgende Möglichkeiten denken, die in der Regel bei den Verfassern nicht klar formuliert sind: 1. Die Entwicklung kann rein heteroplastisch geschehen (Horwitz, Pappenheim, Naegeli). Die Myeloblasten vermehren sich durch Mitose, und durch Reifung gewisser der ungranulierten Tochterzellen entwickeln sich Granula in denselben, während andere ungranuliert verbleiben und die Vermehrung besorgen. Mitosen werden sich nur in ungranulierten Zellen finden, und es werden sich Übergänge zwischen ungranulierten und granulierten Zellen nachweisen lassen in Form von Zellen mit mehr oder weniger partieller Granulierung. 2. Die Entwicklung kann sowohl homo- als auch heteroplastisch geschehen (Hirschfeld, Morawitz). Es werden sich Mitosen sowohl in granulierten als auch in ungranulierten Zellen sowie partiell granulierten Zellen als Übergang zwischen ihnen nachweisen lassen. 3. Die Entwicklung kann rein homoplastisch geschehen (Helly, Sternberg). Mitosen werden sich nur in völlig granulierten Zellen finden, und Zellen mit partieller Granulierung werden fehlen.

Betrachtet man nun die Verhältnisse bei perniziöser Anämie, so geht aus meinen Untersuchungen hervor, daß sich Mitosen außerordentlich allgemein in völlig granulierten Myelocyten, namentlich in den neutrophilen, finden (Abb. 6, 7, 18, 19, 20), aber auch dann und wann in den eosinophilen (Abb. 8). Es geht hieraus hervor, daß die homoplastische Vermehrung als festgestellte Tatsache zu betrachten ist. Dagegen finden sich keine Anhaltspunkte für die heteroplastische Genese, in dem 1. partielle Granulierung fehlt und 2. die ungranulierten lymphoiden Zellen, welche als Myeloblasten betrachtet sind, und in denen mitotische Kernteilungen häufig genug getroffen werden, dem oben angeführten zufolge nichts mit Myelocyten zu tun haben. Die Myelocyten stammen also von andern Myelocyten, nicht von lymphoiden Zellen. Alle diese Verhältnisse deuten darauf, daß man mit Helly die großen lymphoiden Zellen als „Erythrogonien“, also als lymphoide hämoglobinfreie Vorstadien der Erythroblasten betrachten muß. Obgleich ich meine, daß Hellys Anschauung die richtige sei, so bin ich mir doch klar über die Schwierigkeit, die darin liegt, daß der positivste der Beweise der Nach-

weis von Übergangsbildern¹⁾ sei. Freilich scheinen diese mir im vorliegenden Falle sehr sprechend zu sein; aber in Anbetracht der Schwierigkeiten, die sich bei perniziöser Anämie an die Mikroskopie des Knochenmarks knüpfen, fühlte ich ein Bedürfnis nach weiteren Beweisen und meine, solche an zwei verschiedenen Punkten gefunden zu haben, und zwar: 1. das Verhalten der lymphoiden Zellen in andern Organen, 2. gewisse Eigentümlichkeiten bei der Morphologie der Mitosen.

Die lymphoiden Zellen in andern Organen.

Während die histologische Struktur des Knochenmarks schwierig zu deuten ist, stellt sich das Verhältnis günstiger in Organen, wo weniger Zellarten sind, und wo der Bau des Gewebes klarer ist. Wie oben erwähnt, finden sich die großen lymphoiden Zellen in vielen Fällen von perniziöser Anämie kreisend im Blut und setzen sich in spärlicher Anzahl in den Organen ab. In einzelnen Fällen geschieht es indessen, daß die lymphoiden Zellen in größeren Mengen auftreten (Nr. 1 und 10). Betrachtet man Präparate der Milz aus diesen Fällen, so findet man in den venösen Sinus große lymphoide Zellen in reichlicher Menge im Verein mit Megaloblasten. Myelocyten, die sich häufig in den Maschenräumen des Pulpagewebes finden, fehlen dagegen sozusagen vollständig in den venösen Räumen. Man befindet sich also hier in dem günstigen Fall, von den Myelocyten absehen zu können. In einigen der venösen Räume sieht man nun nur lymphoide Zellen, in andern nur Megaloblasten (Abb. 9) und in andern wiederum Mischungen der beiden Zellformen (Abb. 10, 11). In dem Falle läßt sich oft ein allmählicher Übergang von lymphoiden Zellen zu Megaloblasten nachweisen, da sich alle Zwischenformen finden. Diese haben ein bläuliches, gräuliches oder graubraunes Protoplasma und einen blassen Kern, der sowohl dem der lymphoiden Zellen als auch der Megaloblasten ähnlich ist. Man findet also hier dasselbe Bild wie im Knochenmark: die innige Vermischung lymphoider Zellen und Megaloblasten und die allmählichen Übergänge zwischen ihnen; dagegen fehlen Myelocyten. Diese Bilder sind am besten zu verstehen, wenn man die großen lymphoiden Zellen für Erythrogenien hält, während sie sich schwerlich erklären lassen, wenn man die Myoblast- oder Stammzelltheorie annimmt.

Die Eigentümlichkeiten der Mitosen.

In den Fällen, wo sich im Knochenmark eine einigermaßen bedeutende Anzahl der großen lymphoiden Zellen findet, lassen sich konstant in denselben Mitosen in reichlicher Menge nachweisen. Unter-

¹⁾ Diese Übergangsbilder sind kürzlich in einer Arbeit von Steffan über akute Leukämie beschrieben. Der Verfasser geht jedoch nicht weiter auf diesen Punkt ein.

sucht man diese Mitosen genauer, wirkt die Deutlichkeit, mit der sie hervortreten, als auch ihre besondere Form schlagend. Während sich Mitosen ja sonst nicht besonders gut im Sektionsmaterial zeigen, findet man hier nicht nur Chromosomen, sondern auch die achromatische Figur gut erhalten. Die Fasern der Spindel und ebenfalls die Verbindungsfasern in der Anaphase machen den Eindruck sehr grob und scharf gezeichnet zu sein. Sehr eigentümlich ist ferner die ungewöhnliche Steilheit und oft bedeutende Länge der Spindel. Der Scheitelwinkel ist klein, nur ca. 20° ¹⁾ (Abb. 12, 13, 14). Diese Mitosenform, die von der der meisten andern menschlichen Zellen abweicht, habe ich regelmäßig in allen Fällen nachweisen können, wo Mitosen überhaupt gefunden sind. Vereinzelt fand ich einen etwas größeren Scheitelwinkel von ca. 40° und gleichzeitig eine größere Breite der chromatischen Figur. Diese Bilder sind jedoch Ausnahmen, und das Typische und Allgemeine ist der kleine Winkel von ca. 20° . Die Verbindungsfasern der Anaphase zeigen eine ähnliche Eigentümlichkeit, indem sie ein sehr schmales Bündel bilden.

Untersucht man nun die Mitosen der Myelocyten, so findet man hier ganz andre Verhältnisse. Während Mitosen in Myelocyten sehr allgemein sind, gelingt es nur seltener die achromatische Figur zu Gesicht zu bekommen. Dies rührt sicher nicht von dem Vorhandensein der Granula her, sondern hängt vielmehr mit der Feinheit der Fasern zusammen. Es ist mir jedoch gelungen, eine Reihe von Exemplaren mit deutlicher achromatischer Figur zu finden (Abb. 6, 7, 8, 18, 19, 20), und es zeigt sich nunmehr, daß diese von einem andern Typus ist als in den lymphoiden Zellen. Die Umrisse stehen weit schwächer, die Spindel ist breiter und kürzer, der Scheitelwinkel größer und mißt ca. 70° . Die Äquatorialplatte ist dünner und weniger zusammengedrängt als die der großen lymphoiden Zellen.

¹⁾ Die Messung der Winkel macht keinen Anspruch auf große Genauigkeit. Sie ist in der Weise ausgeführt, daß ich eine Reihe Mitosen so genau wie möglich zeichnete mit Benutzung des Okularmikrometers und alsdann die Messung der Zeichnungen vermittels eines allgemeinen Winkelmaßes vornahm. Ich fand folgende Zahlen, die die Durchschnittszahl zwei zusammengehöriger Winkel jeder Mitose sind:

	Große lymphoide Zellen	Megaloblasten	Neutrophile Myelocyten
	16°	14°	83°
	17	27	65
	25	12	100
	21	12	67
	18	16	42
	20	23	67
	23	21	62
	10	18	58
	40	16	63
Durchschnittszahl	21°	18°	67°

Betrachtet man alsdann die Mitosen der Megaloblasten (Abb. 15, 16), so sind diese vielleicht kaum so häufig, wie die der lymphoiden Zellen, es ist mir jedoch gelungen eine Reihe von Exemplaren sowohl mit hämoglobinemem als auch mit hämoglobinreichem Protoplasma zu finden. Es zeigt sich, daß die Mitosenform in hohem Grade der der lymphoiden Zellen gleicht. Man trifft hier wiederum die kräftig gezeichnete achromatische Figur und die eigentümliche lange, schmale Spindel, deren Scheitelwinkel wie die der lymphoiden Zellen ca. 20° mißt.

Es geht hieraus hervor, daß die großen lymphoiden Zellen eine eigentümliche Mitosenform haben, die in hohem Grade der der Megaloblasten ähnlich ist, während sie sich von der der Myelocyten unterscheidet. Es fragt sich nun: Ein wie großes Gewicht kann man auf diese Verschiedenheiten legen, und ist die Form der Mitosen eine so konstante Eigenschaft, daß sie sich als Artscharakter der Zellentypen benutzen läßt? Diese Frage findet sich in Hansemanns bekannter Arbeit aus dem Jahre 1893 beleuchtet (Studien über die Spezifität, den Altruismus und die Anaplasie der Zellen). Die Hauptregel ist nach Hanse mann, daß die verschiedenen Gewebe individuelle Verschiedenheiten in der Karyokinese darbieten, die mit einiger Übung zulassen, die Gewebe an der Form ihrer Mitosen zu kennen. Er hebt hervor, daß man sich nicht damit begnügen könne einzelne Exemplare zu untersuchen, sondern man müsse sich ein Urteil über den Durchschnittstypus bilden. Die Spindel gehört nach Hanse mann zu den konstantesten Figuren, und es finden sich große Verschiedenheiten hinsichtlich der Steilheit. Die Spindel ist so z. B. in den Epidermiszellen am steilsten und in den Lymphoblasten am flachsten. Auch andere Forscher (Flemming, Grawitz, H. F. Müller) haben Verschiedenheiten in der Form der Mitosen beschrieben. Es scheint hier nach kein Zweifel darüber herrschen zu können, daß sich die Form der Mitose — und wahrscheinlich mit größerem Recht als andere Verhältnisse — zur Erkennung der Art der Zellen benutzen läßt. Merkwürdigerweise scheinen diese Verhältnisse bisher in der Hämatologie nicht benutzt gewesen zu sein, obgleich das Problem ja gerade hier in der Regel ist, Zellformen identifizieren oder unterscheiden zu können.

Kehren wir nun zurück zur Frage von der Natur der großen lymphoiden Markzellen, so zeigen meine Untersuchungen, daß sich außer den Zügen, die von Helly hervorgehoben sind (Übergangsformen, eigentümliche Lagerung), noch entscheidendere Beweise für die nahe Verwandtschaft dieser Zellen mit den Megaloblasten finden, und zwar teils die klareren Bilder, die man in andern Organen bekommt, wo die beiden Zellformen zusammen auftreten, während Myelocyten fehlen, teils die große Ähnlichkeit in der Mitosenform, die beide von den Myelo-

cyten unterscheidet. Ich meine hierdurch den Beweis dafür erbracht zu haben, daß die großen lymphoiden Markzellen bei perniziöser Anämie keine Myeloblasten, noch Stammzellen seien, sondern, wie es von Helly behauptet ist, daß es lymphoide Vorstadien zu den Megaloblasten, Erythrogenien seien. Es zeigt sich also, daß sich die Veränderung in der Erythrogenese bei perniziöser Anämie nicht auf die Bildung von Megaloblasten beschränkt, sondern in vielen Fällen einen weiteren Schritt zurückgeht derart, daß sich niedriger stehende Formen, Erythrogenien, bilden. Diese letzten Fälle scheinen einen mehr akuten Verlauf gemein zu haben. So z. B. dauerte die Krankheit in den beiden ausgesprochensten Fällen dieser Art (Nr. 1 und 10) bzw. 1 und 2 Monate. Die Leukogenese im Knochenmark dagegen scheint nicht verändert zu sein, jedoch finden sich möglichenfalls mehr Myelocyten und weniger Leukocyten als normal. Die Myelocyten sind immer total granuliert und wirkliche „Myeloblasten“ fehlen. Während diese qualitativen Veränderungen also unwesentlich sind, findet sich zweifelsohne eine bedeutende Vermehrung in der Quantität des myeloischen Gewebes, indem das Fettmark in den langen Knochen sich zu zellenhaltigem Mark umbildet.

Was die Veränderungen in den andern Organen betrifft, so bestehen sie, abgesehen von den degenerativen Prozessen, in intra- und extravasculären Zellablagerungen. Um sie zu erklären, nahmen einige Forscher einen Import aus dem Knochenmark an, während die meisten festhalten, daß sie lokal entstehen. Es scheint mir das natürlichste zu sein, die intra- und die extravasculären Prozesse beide für sich zu betrachten. Man findet, wie erwähnt, in einer Reihe von Fällen eine intravasculäre Anhäufung von Myelocyten, Megaloblasten und Erythrogenien in verschiedenen Organen, namentlich Leber und Milz. Da Myelocyten und Megaloblasten sehr allgemein im kreisenden Blut angetroffen werden, und da die großen lymphoiden Zellen ebenfalls verschiedene Male nachgewiesen sind (Meyer und Heineke, Ferrata) liegt es sehr nahe anzunehmen, daß die intravasculär abgelagerten Zellen aus dem Knochenmark stammen, und daß in gewissen Fällen, jedenfalls betreffs der Megaloblasten und Erythrogenien, eine „Kolonisation“ stattfindet, indem diese Zellen sich an der Stelle weiter vermehren, wo sie sich ablagern. Zweifelhafter stellt sich die Sache für die extravasculären Veränderungen, die periportalen Myelocytenhaufen in der Leber, die Myelocytenablagerung in der Milzpulpa und in den Marksträngen der Lymphdrüsen. Meine Untersuchungen geben keine neuen Anhaltspunkte für die Entscheidung der Genese; aber ich bin geneigt, mich der üblichen Auffassung anzuschließen: daß sie autochthone Bildungen dar-

stellen, weil sie an Stellen auftreten, die embryonal mit myeloischem Gewebe versehen sind. Ganz läßt sich doch wohl kaum die Möglichkeit ausschließen, daß der Import aus dem Knochenmark auch hier von Bedeutung sein kann.

Noch schwieriger wird die Sache, wenn man zu einer Untersuchung der Ursachen zu den anatomischen Veränderungen übergeht. Bekanntlich hielt Cohnheim die Knochenmarkveränderung für das primäre, eine Anschauung, die später von Ehrlich aufgenommen wurde, der besonderes Gewicht auf die „megaloblastische Degeneration“ legte, und die in neuester Zeit wieder von Naegeli behauptet wird. Schon Neumann äußerte sich hiergegen, und später hat die Mehrzahl der Forscher das Knochenmarkleiden als ein sekundäres regeneratives Phänomen betrachtet, das von der Anämie hervorgerufen sei. Die myeloide Umbildung der Milz, Leber und Lymphdrüsen wird von einigen als eine Art kompensatorische Hyperplasie aufgefaßt (Meyer-Heineke, Domarus). Abgesehen davon, daß der Ausdruck kompensatorisch mehr ein Resultat registriert, als daß er eine kausale Erklärung gibt, scheint es mir überhaupt zweifelhaft zu sein, ob von einer Kompensation hier die Rede sein kann. Das Wesentliche in der myeloiden Umbildung ist eine Anhäufung von Myelocyten; aber es liegt ja, worauf auch Ziegler aufmerksam gemacht hat, keine Beschädigung der Myelocyten im Knochenmark vor, im Gegenteil eine Hyperplasie. Der Gedanke wird vielmehr auf die Möglichkeit gelenkt, daß das Krankheitsgift oder Produkte, die vom Zerfall der Erythrocyten stammen, die Myelocyten sowohl im Mark als auch außerhalb desselben zur Proliferation reizen.

Die Entscheidung aller dieser Fragen erfordert indessen meiner Meinung nach weitere Arbeit, namentlich experimentelle. Zweck der vorliegenden Arbeit war nur dazu beizutragen, eine sichere anatomische Grundlage zu schaffen, bevor man zu den pathologisch-physiologischen Fragen überging.

Zum Schluß sei ganz kurz einige Punkte erwähnt, wo die perniziöse Anämie Berührungspunkte mit andern Krankheitstypen hat. Bekanntlich haben Meyer und Heineke die Ähnlichkeit hervorgehoben, welche in den histologischen Veränderungen bei perniziöser Anämie und myeloischer Leukämie besteht, ein Verhältnis, das ich durch Hervorhebung der Übergangsfälle, die sog. Leukanämien sowohl als der Tatsache, daß das nämliche Virus bei Hühnern sowohl myeloische Leukämien als auch Anämien erzeuge, noch mehr betont habe. Ich werde bei dieser Gelegenheit nicht auf weitere Erörterung dessen eingehen, inwiefern perniziöse Anämie und myeloische Leukämie nahe miteinander verwandt oder ätiologisch identische Krankheiten seien, da neue Tatsachen nicht erschienen sind. Was die Übergangsformen betrifft, so will ich beispiels-

weise einen Fall anführen, der kürzlich von Ferrata und Negreiros-Rinaldi mitgeteilt wurde, wo die Diagnose klinisch Leukanämie war, wo aber die histologische Untersuchung nach Ansicht der Verfasser auf myeloische Leukämie deutete. Es scheint mir jedoch, daß der histologische Befund nicht abweicht von dem, was ich in verschiedenen meiner Fälle von typischer perniziöser Anämie gefunden habe; aber der Fall zeigt, daß man mehrerer genauer histologischer Untersuchungen dieser Art Übergangsfälle bedarf.

Von großem Interesse sind ferner die Fälle, wo sich eine besonders starke Proliferation großer lymphoider Zellen (Erythrogenien) nicht allein im Knochenmark, sondern auch in der Leber und Milz (Fall 1 und 10) findet. Ich hatte nicht selbst Gelegenheit, die Blutpräparate in diesen Fällen zu untersuchen. Es ist deswegen nur eine Vermutung, aber eine Vermutung, die von einem der Fälle von Meyer und Heineke gestützt wird, wenn ich meine, man müsse in derartigen Fällen ab und zu große lymphoide Zellen („Lymphoidocyten“) im Blute nachweisen können, wahrscheinlich in ähnlicher spärlicher Anzahl wie die Megaloblasten. Es ist nun nicht unwahrscheinlich, daß sie auch in größerer Menge sowohl im Blute als auch in Organen auftreten können. So z. B. berichten Meyer und Heineke über einige Fälle (Nr. XVI und XVII), die sie als zweifelhafte Formen perniziöser Anämie betrachten. In Fall XVI handelt es sich um eine tödliche Anämie einer jungen Frau. Das Abweichende am Falle war, teils, daß die Leukocytenzahl nicht herabgesetzt war, indem sich 13 900 Leukocyten fanden, teils, daß sich die Lebercapillaren erweitert und voller undifferenzierter lymphocyten-ähnlicher Zellen fanden. Beim Differentialzählen der Leukocyten fanden sich 20% „große basophile (lymphoide) Markzellen“. Faßt man diese Zellen als Erythrogenien auf, so wird die Leukocytenzahl jedenfalls auf 11 000 reduziert werden müssen; später fanden sich im übrigen nur 7200 Leukocyten. Es scheint mir deswegen zweifelhaft zu sein, ob man auf Grund dieser Zahl und auf Grund der „Leukostase“ in der Leber berechtigt ist, einen solchen Fall auszuschließen, da er sonst die klassischen Charaktere, u. a. erhöhten Index und Achylia gastrica zeigte. Im zweiten der Fälle von Meyer und Heineke (Nr. XVII), wo die Verfasser nicht entscheiden wagen, ob es eine perniziöse Anämie oder eine Leukämie sei, fanden sich etwas ähnliche Verhältnisse. Es zeigte sich eine ausgesprochene Hyperleukocytose, und zwar 27 800 Leukocyten, von denen 68% große lymphoide Zellen. Wenn diese Zellen Erythrogenien sind, was sich natürlich jetzt nicht entscheiden läßt, wird sich die Leukocytenzahl auf 8900 reduzieren lassen und der Fall sich vielleicht unter die perniziöse Anämie bringen lassen. Ähnliche Gesichtspunkte sind von Ferrata und Negreiros-Rinaldi geltend gemacht worden.

Ebenfalls ist es sicher zu überlegen, ob nicht die Lymphoidocyten in gewissen Fällen von akuter Leukämie, wo die Mikroskopie Myelose der Organe oder nur intravasculäre Anhäufung lymphoider Zellen zeigt, als Erythrogenien aufzufassen wären. Dieselbe Frage stellt sich bei den lymphoiden Zellen, die sich im Verein mit Erythroblasten bei gewissen Formen des Myeloms finden und die als Myeloblasten aufgefaßt worden sind.

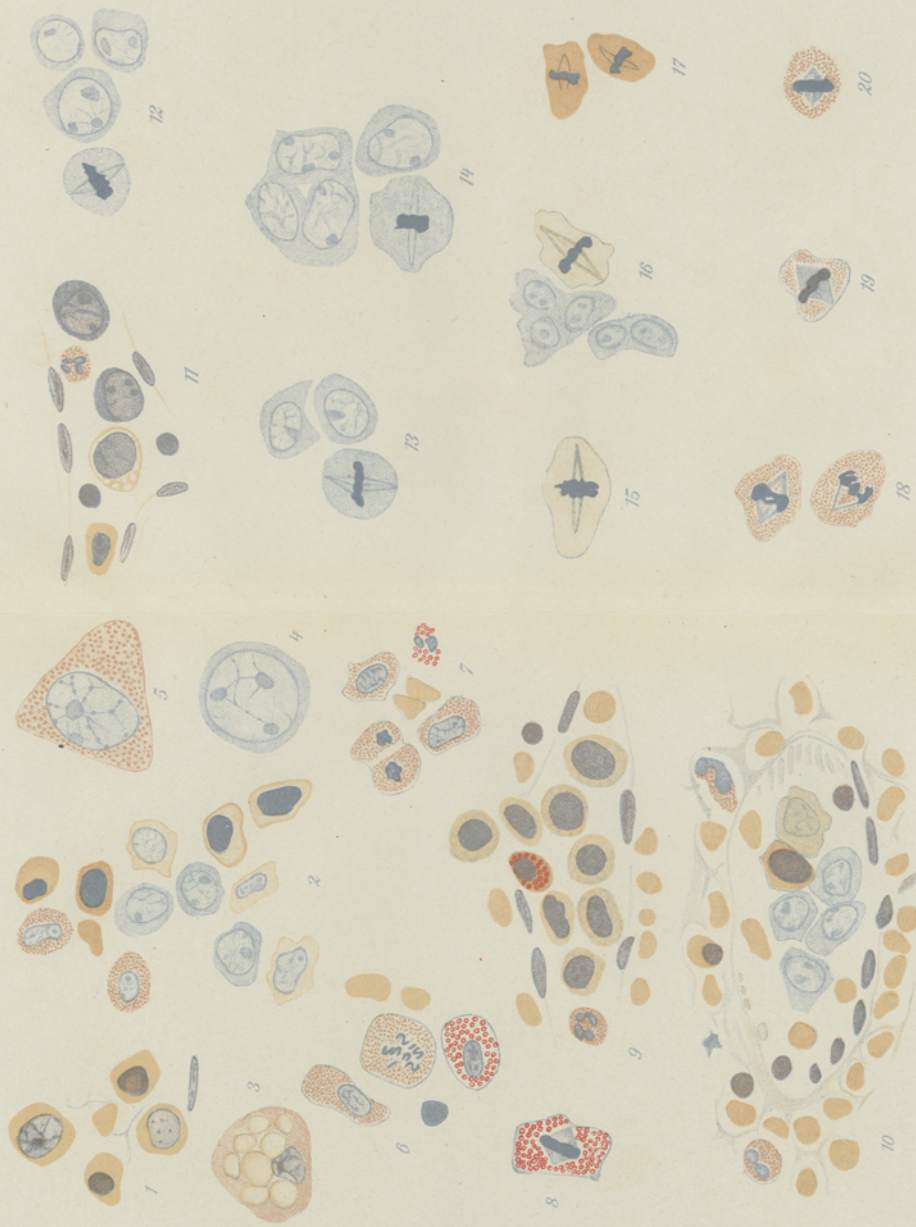
Erläuterungen zu den Bildern.

- Abb. 1. Erythroblasten aus dem Knochenmark.
- Abb. 2. Große lymphoide Zellen, Megaloblasten und Übergangsformen aus dem Knochenmark.
- Abb. 3. Makrophag aus dem Knochenmark.
- Abb. 4. Große lymphoide Zelle aus dem Knochenmark.
- Abb. 5. Neutrophiler Myelocyt aus dem Knochenmark.
- Abb. 6 und 7. Neutrophile Myelocyten in Mitose (Knochenmark).
- Abb. 8. Eosinophiler Myelocyt in Mitose.
- Abb. 9. Megaloblasten in einem Milzsinus.
- Abb. 10 und 11. Lymphoide Zellen, Megaloblasten und Übergangszellen in Milzsinus.
- Abb. 12, 13, 14. Große lymphoide Zellen in Mitose (Knochenmark).
- Abb. 15, 16, 17. Erythroblasten in Mitose (Knochenmark).
- Abb. 18, 19, 20. Neutrophile Myelocyten in Mitose (Knochenmark).

Sämtliche Bilder sind Wiedergaben von Präparaten perniziöser Anämie. Sie sind alle in derselben Vergrößerung gezeichnet (s. den Maßstab!). Nur Nr. 4 und 5 sind $\frac{1}{2}$ mal größer gezeichnet als die übrigen, um die Einzelheiten der Kernstruktur zu zeigen.

Literaturverzeichnis.

Cohnheim, Erkrankung des Knochenmarks bei perniziöser Anämie. Diese Zeitschr. **68**. 1876. — Döhner und Pappenheim, Ein weiterer Fall von Mikrolymphoidocytenleukämie. Folia haematol. **16**. 1913. — Ellermann, Über das Wesen der essentiellen perniziösen Anämie. Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 18. Ferrata und Negreiros-Rinaldi: Ueber die lymphoiden Vorstufen etc. Virchow's Archiv 1914. — Ferrata e Negreiros - Rinaldi, Anemia grave etc. Folia medica 1915, Nr. 13. — Helly, Kritik der sog. Myeloblasten. Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellsch. 1910. — Helly, Anämische Degeneration und Erythrogenien. Ziegler's Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **49**. 1910. — Hirschfeld; Zur Kenntnis der Histogenese der granulierten Knochenmarkzellen. Diese Zeitschr. **153**. 1898. — Horwitz, Über die Histologie des embryonalen Knochenmarks. Wiener med. Wochenschr. 1904 Nr. 31. — Klein, Die Myelogenie 1914. — Meyer und Heineke, Über Blutbildung bei schweren Anämien und Leukämien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. 1907. — Michaelis, Über einen der Gruppe der leukämieartigen Erkrankungen zugehörigen Fall. Zeitschr. f. klin. Med. **45**. 1902. — Morawitz und Rehn, Über einige Wechselbeziehungen der Gewebe in den blutbildenden Organen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1908. — Naegeli, Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 18. — Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1912. — Naegeli, Über Frühstadien der perniziösen Anämie usw. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **124**. 1917. —



Neumann, Über das Verhalten des Knochenmarks bei progressiver perniziöser Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1878, Nr. 41. — Pappenheim, Über die Wandlung des Lymphoidocytenbegriffs und die Blutstammzellen. Folia haemat. 21. 1917. — Parkes Weber und Ledingham, Über einen Fall von Lymphadenoma des Mediastinums. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 96. 1909. — Prenant, Bouin et Maillard, Traité d'histologie 1911. — Schridde, Über Myeloblasten und Lymphoblasten. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1906. — Schridde, Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 41. 1907. — Steffan, Über einen Fall akuter Myeloblastenleukämie. Folia haematol. 21. 1917. — Wolff, Über die Bedeutung der Lymphoidzelle bei der normalen Blutbildung und bei den Leukämien. Zeitschr. f. klin. Med. 45. 1902. — Ziegler, Über die Morphologie der Blutbildung bei perniziöser Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 99. 1910.
