

(Aus dem Anatomischen Institut der Universität in Simferopol [Krim, Rußland],  
[Prof. Dr. W. H. Stefko].)

## **Der Einfluß des Hungerns auf Blut und blutbildende Organe.**

Von

Prof. Dr. med. **W. H. Stefko.**

(Eingegangen am 3. Juli 1923.)

Das Verhalten des Knochenmarks je nach dem Alter ist ziemlich gut studiert worden. Nach den Untersuchungen *Garascheffs* ist die Verhältniszahl der Formelemente in dem Knochenmarke in solchem Maße beständig und bestimmt, daß man nach dem mikroskopischen Knochenmarkbilde annähernd das Alter bestimmen kann. Am zahlreichsten sind hier die Formelemente am Ende des uterinen Lebens oder beim Neugeborenen. Ende des ersten Jahres vermindert sich die Zahl der Formelemente etwas; vom 4. Jahre an wird diese Verminderung schon scharf ausgedrückt, und vom 14. Jahre an ist die Zahl derselben fast derjenigen des Erwachsenen gleich.

Die Änderungen im Zahlenverhältnis der Formelemente gehen in folgender Weise vor sich: beim Embryo und Neugeborenen überwiegen an Zahl die roten Blutkörperchen. Gegen Ende des ersten Lebensmonats wird ihre Zahl der der weißen Körperchen gleich, am Ende des zweiten Monats überwiegen die letzteren. Vom 4. Jahr an nimmt die Zahl der Erythrocyten bedeutend ab und vermindert sich weiter mit dem Alter.

Zwischen den weißen Blutkörperchen der Frucht überwiegen in der Zahl die Erythrocyten, aber von den ersten Tagen des extrauterinen Lebens kommt das numerische Übergewicht auf die Seite der Myelocyten. Die bemerkbar und deutlich ausgedrückte Umwandlung des lymphoiden Knochenmarks in das fettige beginnt vom 5. Jahre an und endet gegen das 14. Jahr.

Wir gaben hier nur das allgemeine Schema des Änderungsverlaufs in dem Knochenmarksbau.

Das Markgewebe besteht aus drei Haupttypen der Zellelemente: gekörnte polynucleäre Zellen, Erythrocyten und Megakaryocyten.

Gekörnte polynucleäre Zellen schließen in sich verschiedene Formen der Polynucleare, die neutrophile, basophile und eosinophile ein, auch die gekörnten Myelocyten (mit basophiler, neutrophiler und eosinophiler Körnelung). Sie alle entstehen aus der ungekörnten Form des Myelocyts

(*Dominici, Hirschfeld, Pappenheim*), auf dem sogenannten Myeloblast (*Naegeli*). Die Zahl der Myelocyten nimmt allmählich von dem ersten Lebensjahre ab infolge ihrer Umwandlung in reife leukocytaire Elemente.

Nach *Dominici* kann man vier Stadien in der Entwicklung der Myeloid-elemente unterscheiden.

1. Das embryonale Stadium. Die Zellen werden durch kleine Dimensionen ihrer Körper im Verhältnis zum Kern charakterisiert. Das Protoplasma ist kaum bemerkbar basophil. Zellen des embryonalen oder Keimtypus (für das gegebene Gewebe).

2. Stadium der „larvalen“ Periode — die homogene basophile Mononucleare.

3. Das Endstadium — gekörnte Myelocyten, Megakaryocyten, kernhaltige Erythrocyten (Erythroblasten).

4. Das Reifestadium — polynucleare Leukocyten (gekörn timer). Degenerationerscheinungen in Megakaryocyten, Erythrocyten.

Unter den Megakaryocyten versteht man verschiedene Übergangsformen von der nichtdifferenzierten embryonalen Zelle, der Urmutterzelle der Blutelemente, bis zum Megakaryocyt (*Hawell*).

Am Anfang dieser Zellenreihe steht die embryonale Zelle des Meza-möboidtypus der deutschen Autoren, deren Entwicklung nach der Seite des erythropoetischen Systems wie auch nach der des myelopoetischen gehen kann. Im letzteren Falle wird der Kern infolge der Verdichtung der Chromatinsubstanz dunkler. Das Protoplasma wird bemerkbarer und bleibt deutlich basophil. Später beginnen am Kerne Fortsätze sich zu bilden. Nach *van der Stricht* hat der Kern in seinem Endstadium die Form einer zusammengedrehten Sphäre mit einer inneren und äußeren Oberfläche. Mit dem Älterwerden der Zellen wird das Protoplasma acidophil. Die Entwicklung der Megakaryocyten findet nur in dem Knochenmark statt. Gelangen sie in das zirkulierende Blut, so werden sie in Lungencapillaren wegen ihrer Größe aufgehalten (*Aschoff, Lubarsch*).

Das Schicksal der Megakaryocyten ist nach verschiedenen Autoren mannigfaltig: *Denys* meint, daß sie die Rolle der Phagocyten in bezug auf die aus einer oder der anderen Ursache umkommenden Polynuclearen besitzen. *Saxer* glaubt, daß die Megakaryocyten nach einer Reihe nacheinanderfolgender direkter Teilungen in Myelocyten sich verwandeln.

In der Entwicklung der Erythrocyten, auf welche wir nicht näher eingehen werden, unterscheidet man drei Stadien, welche den drei ständigen Formen der phylogenetischen Reihe entsprechen.

A. Stadium der ichtyoiden Blutzelle — das echte Stadium des echten Erythrocyts, welchem wir bei allen Wirbeltieren in ontogenetischer Entwicklung begegnen. Bei Ichtyopsida ist diese Form ständig. Die Zellen dieses Stadiums werden durch Anwesenheit des H charakterisiert,

sie sind homogen und besitzen einen granulierten Kern. In der Hämatologie werden sie gewöhnlich Erythroblasten genannt.

B. Sauropsidblutzellen. Die zweite Form der wirklichen Erythrocyten, welche als die erste Stufe in der Entwicklung und dem Differenzieren der ichthyoiden Zellen bei allen Sauropsida erscheint. Die Zellen dieses Stadiums werden durch kleine Dimensionen und besonders durch den unbedeutenden, sich dunkelfärbenden Kern charakterisiert. Sie ist eine Dauerform bei den Sauropsiden, bei Säugetieren ist sie eine Übergangsform. In der Histologie wird sie bestimmt als Normoblast.

C. Erythrocyt. Es gibt zwei Meinungen über das Verschwinden des Kernes in den Erythrocyten. Nach der einen findet eine Auflösung des Kernes statt (Karyolysis); nach der anderen erfolgt Ausstoßung des Kernes. Auf Grund der meisten vorliegenden Arbeiten ist die Auffassung vorherrschend, daß der Kern unter physiologischen Bedingungen gewöhnlich in mehrere Fragmente verschiedener Größe zerfällt, welche nach ihrer allmählichen Auflösung und Verminderung ihres Umfanges als die Körperchen *Howell* und *Jollys* erscheinen. In pathologischen Fällen läßt *Naegeli* die Kernauflösung zu. *Pappenheim* und *Türk* nehmen in solchen Fällen auch Ausstoßung des Kernes an.

Das gegebene Schema der Verhältnisse der Formelemente ist typisch für das Knochenmark der Neugeborenen. Später lassen sich die regressiven Veränderungen beobachten, und als Endergebnis wird das Markgewebe durch das Fettgewebe ersetzt. Es verschwindet, weil die Myeloidzellen sich zu vermehren aufhören und sich in die Polynucleare verwandeln, welche letztere in das Blut eintreten. Dasselbe geht mit den Erythrocyten und den Myelocyten vor sich, wobei die letzteren sich nicht mehr weiter fortpflanzen und progressiv durch Karyolysis und Plasmolysis verschwinden. Im Gegensatz dazu vermehren sich die Bindegewebsbildungen des Reticulums, sie lassen sich durch das Fett durchtränken, bilden bedeutende Fetttropfen, welche mehr und mehr das Markgewebe durchsetzen.

Aber unter dem Einflusse spezifischer Funktionsstörungen kann sich das Markgewebe wiederherstellen. In solchen Fällen unter dem Einflusse des Reizes findet in den Knochenmarkszellen die Aufsaugung der Substanz statt, und sie kehren in ihren undifferenzierten Zustand der platten dünnen Zellen mit kaum bemerkbarem Hyalinprotoplasma wieder. Das läßt uns vermuten, daß das Markgewebe niemals vollständig verschwindet, sondern daß entweder die Myelocyten in manchen Gegenden im Anabioszustande erhalten bleiben oder, was wahrscheinlicher ist, die Urmutterzellen des myelopoetischen wie des erythropoetischen Systems sich nicht alle differenzieren und ein Teil von ihnen in einen verborgenen Zustand übergeht, nachdem sie nach gewissem Lebenszyklus sich nicht mehr vermehren.

Am Anfang seiner Tätigkeit besitzt das Knochenmark mehr Neigung zur Knochenbildung als zur hämatopoetischen Tätigkeit. In diesem Stadium besteht es aus gallertartigem Bindegewebe, welches aus verzweigten, anastomosierenden Zellen und einer kleinen Zahl freier Zellen zusammengesetzt ist (*Prenaut*). Das gallertartige Knochenmark kann auch bei dem Erwachsenen beobachtet werden. Es entsteht gewöhnlich aus dem gelben, in welchem das Fett bei Kachexie verschwunden ist (infolge der chronisch-ungenügenden Nahrung) (*Ponfick, Neumann, Blochmann, Grahe, Sitten, Orth*).

Die Änderungen des Knochenmarks sind von mir an 50 Fällen der entweder direkt durch Hunger oder durch andere Ursachen (aber auch beim Hungern) Umgekommenen studiert worden (mikroskopisch). Auch in anderen Fällen wurde bei der Sektion das Knochenmark durchgesehen, und es beträgt somit die Gesamtzahl des durchgesehenen Materials 116 Leichen. Das Alter der untersuchten Individuen war 1 bis 63 Jahre. Für die Untersuchung wurde das Knochenmark der Brustknochen und der unteren Extremitäten (Femur) genommen. Untersucht wurden Knochenmarkausstriche und in manchen Fällen auch Schnitte (Paraffin). Färbung nach *Giemsa* und *Papp Eos.-Häm.* Schon bei makroskopischer Beobachtung des Knochenmarks, besonders der Erwachsenen (älteren), konnte man leicht die Veränderungen feststellen. Diese Änderungen waren folgende: das Knochenmark hatte grellrote Farbe, aber bei näherer Untersuchung stellte es sich heraus, daß es von demselben des Kindes sich leicht unterscheiden läßt dadurch, daß es eine schleimige gallertartige Konsistenz hatte. Solchen äußeren Charakter (schleimigen) beobachtete man gewöhnlich bei Individuen hohen Alters (50 Jahre und mehr). In den Brustknochen war diese Eigenschaft deutlicher ausgesprochen als in Röhrenknochen, wo man manche Besonderheiten, wovon die Rede später sein wird, bemerken konnte.

#### *Die mikroskopische Untersuchung.*

In dem Charakter des mikroskopischen Knochenmarkbaues beim Hungern kann man nicht immer die Altersunterschiede bemerken, welche in normalem Zustande leicht nachzuweisen sind. Im Knochenmark der hungernden Erwachsenen (18—30 Jahre) findet man gewöhnlich Erythrocyten in ziemlich bedeutender Menge, zwischen welchen viele Chromatineinschlüsse liegen (Körperchen von *Howel-Jolly*). Viele von ihnen entstehen per diapedesin infolge der Auflockerung der Gefäßwände beim Hungern. Die Capillaren des Knochenmarks sind immer durch das Blut stark ausgedehnt, ihre Wand ist aufgelockert, und um sie herum kann man stets mehr oder weniger große Anhäufungen der Erythrocyten, stellenweise sogar fibrinöse Exsudate bemerken. Im Knochenmarke der älteren hungernden Leute (40—50—60 Jahre) ist

das mikroskopische Bild etwas verschieden. Hier überwiegen bedeutend die leukocyitären Formelemente. Die Menge der Fetteinschlüsse steht beim Hunger nicht in direkter Beziehung zum Alter, wie wir es in der Norm haben, und nicht selten kann man in dem jungen Knochenmarke deutlicheren Spuren von Fettmetamorphose als im älteren begegnen. Das hängt wahrscheinlich von dem Hungercharakter und dem Grade der Hungererschöpfung ab. Jetzt will ich zur Schilderung der einzelnen Klassen der Zellelemente (hämatopoetischen) von dem Knochenmark beim Hungern übergehen, indem ich mit Erwachsenen (von 19 Jahren) beginne.

### 1. *Lymphoidelemente.*

Die Lymphocyten in dem Knochenmark der Hungernden kamen nur bei Individuen von 5—8 Jahren vor. Im späteren Alter begegnet man ihnen entweder gar nicht oder nur einzeln. Gewöhnlich haben wir bald große, bald kleine Lymphocyten gesehen, ohne daß die ersteren oder die letzteren an Zahl überwogen.

Dieses Verhältnis wird uns aus der Entwicklungsgeschichte des Knochenmarks klar. In Anfangsstadien seiner Entwicklung und in den ersten Lebensmonaten hat das Knochenmark einen lymphoiden Bau. Die Entwicklung der Lymphoidelemente in dem jungen, sich entwickelnden Knochenmark wurde zum ersten Male von *Pappenheim* studiert. In seiner ersten Arbeit über das Knochenmark schrieb er, daß die lymphoide, basophile, von Granulationen freie, runde Zellen die veränderlichsten und in Hinsicht der Differenzierung die niedrigsten Elemente sind, welche ebenso gut in große einkernige wie in eosinophile Leukocyten sich zu verwandeln die Fähigkeit haben. Dieser Auffassung haben sich später auf Grund eigener Untersuchungen *Maximoff*, *Weidenreich* und andere Vertreter der unitaristischen Richtung in der Hämatologie angeschlossen. Das Lymphoidgewebe wird später, nach *Pappenheim*, stets durch das myeloide auf dem Wege der Verwandlung der Elemente des ersten Typus in dieselben des zweiten ersetzt. Allein es scheint nicht immer in solcher Weise vor sich zu gehen, und die Differenzierung der primären Lymphoidzellen findet in verschiedenen Körperteilen in verschiedener Weise statt: an manchen Stellen verwandeln sie sich durch Differenzierung in das Myeloidgewebe, an anderen bleibt das Lymphoidgewebe als solches, und nur die Menge der es bildenden Elemente nimmt zu auf dem Wege der einfachen homoplastischen Vermehrung (Lymphocyten).

### 2. *Die Zellen des gekörnten polynucleären Typus (Granulocyten).*

Die Zellen dieses Typus sind beim Hungern in allen Lebensjahren weit verbreitet. Ihr Bau weist verschiedene Stadien der Entwicklung des Myeloidgewebes auf von den Myelocyten an, welche einen blassen runden

Kern mit schwach ausgeprägtem Chromatinnetz besitzen. Innerhalb des Kernes kann man manchmal einen oder zwei Nucleolen bemerken. Später vergrößert sich die Protoplasmaschicht um den Kern herum; und die Zelle verändert etwas ihr äußeres Aussehen. Das Protoplasma ist basophil und homogen.

Die andere Gruppe der Myelocyten ist durch die granulierten Formen dargestellt. Genetisch ist diese Form mit der ersteren verbunden. Nach dem Charakter und der Färbbarkeit ihrer Granula sind einige Arten der Granulocyten zu unterscheiden. *Ehrlichs* Klassifikation stellt folgende Haupttypen der Granulation fest: eosinophile,  $\epsilon$ -neutrophile und  $\gamma$ -basophile. Dementsprechend wird dem Myelocyt der Name gegeben. Beim Hungern beobachteten wir im Knochenmark jeden Alters starke Entwicklung und Vermehrung myelogener Elemente in der Form der Myelocyten, welche im Knochenmarke der hungernden Individuen vorherrschen. Sorgfältig untersuchte Präparate zeigen uns, daß die Myelocyten mit der eosinophilen und metabasophilen Granulation am meisten verbreitet sind. Bei Zusammenfärbung (mit basischen und sauren Farben) oder bei der Färbung mit dem polychromen Methylenblau nach *Unna* färben sich die Körner violett, manchmal mit brauner Tönung.

Die Myelocyten sind, wie wir aus den Arbeiten *Pappenheims*, *Dominicis*, *Weidenreichs* und anderer wissen, die Urmutterzellen der polynucleären Leukocyten mit derselben Färbbarkeit. Bei der Untersuchung des Knochenmarks von Kindern im Alter von einigen Monaten bis 10 Jahren, welche durch Hunger umgekommen sind, fällt in die Augen, daß bis 8 und in manchen Fällen bis 10 Jahren das Knochenmark viele Lymphoidelemente (große und kleine Formen) enthält. In den Ausstrichen des Kindesknochenmarks begegnen wir vielen Erythrocyten und nicht selten Normoblasten.

Von den myeloiden Formen kommen die Myeloblasten vor (bei 2—2½-jährigen); deren Menge in einzelnen Fällen wechselt, und die Myelocyten. Eosinophile Formen sind im Kindesknochenmark zahlreicher als bei den Erwachsenen. Sie sind besonders bemerkbar vom 25. bis 30. Jahre an.

In dem Knochenmark der hungernden Erwachsenen (seltener auch Kindern) beobachtet man oft die Mastleukocyten, manchmal in sehr großer Menge, welche in zerstreuten Anhäufungen oder einzeln in den Gegenden der Fettmetamorphose des Knochenmarkes zu finden sind.

Die sehr bedeutende Zahl der Mastleukocyten mit typischer  $\gamma$ -Granulation mit dem schlecht sich färbendem, stark gelappten Kerne stellt das typische Bild des Knochenmarks vom hungernden Erwachsenen dar. Es ist interessant, deshalb bei den heutigen Hypothesen der Histogenese dieser Formelemente zu verweilen. Die Mastleukocyten entsprechen

den basophilen Leukocyten der *Ehrlichschen* Nomenklatur<sup>1)</sup>. Nach *Weidenreich* entwickeln sich die Leukocyten aus Zellenformen, welche ihrem allgemeinen Aussehen nach zu den Lymphocyten gerechnet werden müssen.

Die ersten Granulationen sind unbedeutend und ungleichmäßig verbreitet. Sie liegen dicht an dem Kernrande oder unweit von ihm. *Weidenreich* schreibt dem Kerne eine größere Rolle in der Granulabildung zu als den in ihm vorkommenden degenerativen Änderungen. In den vorgeschrittenen Stadien der degenerativen Änderungen treten in dem Protoplasma helle vakuolenartige Stellen auf. Manchmal erscheinen sie schon von den ersten Momenten der Entwicklung. Was die Natur der Granulation der Mastleukocyten betrifft, hält sie *Weidenreich* für den Ausdruck der degenerativen Änderungen im Protoplasma mit Beteiligung des Kernes.

Es ist wohl möglich, daß *Metschnikoffs* Mikrocytase seinen morphologischen Ausdruck in den Granula verschiedener leukocyitärer Formen, speziell in der Granulation der Mastleukocyten findet.

Im Gegensatz zu *Weidenreich* glaubt *Pappenheim*, daß die Mastleukocyten (welche er mit den Mastzellen identifiziert) sich aus polymorphkernigen Leukocyten entwickeln, und somit wären sie myeloischer Herkunft. *Pappenheim* meint, daß die Granulationen der Mastleukocyten schleimiger Herkunft sind infolge der schleimigen Degeneration des Protoplasmas selbst. Von allen Leukocyten am reizbarsten in bezug auf Chemotaxis sind nach *Pappenheim* die Mastleukocyten. Die Anwesenheit der Mastleukocyten in Form bedeutender Anhäufungen in dem Knochenmarke der Hungernden, indem wir hier sehr wenige Lymphocyten und eine große Menge Myelocyten haben, spricht vielmehr zugunsten der Meinung *Pappenheims* über den Ursprung der Mastleukocyten aus den myelogenen Formen. In meinen zahlreichen Präparaten des Knochenmarks von Hungernden konnte ich leicht die Übergangsformen zwischen den Myelocyten und den Mastleukocyten beobachten. Der Änderungsprozeß der Myelocyten besteht am Anfang in der Änderung des Kernsubstanzbaues, in der Störung ihrer Färbbarkeit infolge der Auflockerung der Chromatinsubstanz. Der Kern vergrößert sich gewöhnlich in seinem Umfange, seine Umrisse werden ungleichmäßig, und die Substanz selbst wird bedeutend lockerer. In ihm erscheint eine Reihe kleiner heller Vakuolen, welche entweder sich gar nicht oder ins Blaue (nach *Giemsa*) färben. Zu gleicher Zeit in dem Protoplasma des Myelocyt treten Körnchen verschiedener Größe, aber im Durchschnitt viel größer als die gewöhnliche Körnelung der Leukocyten auf. Diese

<sup>1)</sup> Ihr Kern ist zuerst knospenförmig und hat ungleichmäßige Konturen. Später wird der Kern tief eingeschnürt durch tiefe Furchen. Das Zentrosom fehlt. Die Menge, die Größen und die Form der Granula variieren stark.

Körnelung liegt neben dem Kerne oder in einiger Entfernung von ihm. Sie wird ungleichmäßig verbreitet. Später beginnt die allgemeine Verkleinerung der Zelle. Der Kern wird bedeutend kleiner und blasser, verliert seine Färbbarkeit und wird durch tiefe Furchen eingeschnitten. Die Körnelung nimmt zu und verdichtet sich im Zusammenhang mit der allgemeinen Zellatrophie und bedeckt in manchen Mastleukocyten den Kern. Somit sehen wir beim Studium der Knochenmarkpräparate, daß die Größe der Mastleukocyten wie auch der Grad ihrer Granulationen von dem Grade der Involutionsprozesse bei den Myelocyten (Degenerationsänderungen in den Kernen) abhängt. Als Endergebnis können wir im Knochenmark nach der Karyolyse und Zerstreuung der Granulationen das Zerfallen der Mastleukocyten beobachten.

*Goldschmidt* hat seinerseits (1904) einen sehr fruchtbaren Gedanken über die Anwesenheit zweier Chromatinsubstanzen ausgesprochen: Trophochromatin, welches die Ernährungsfunktion der Zelle besorgt, und Idiochromatin, welches Vermehrungs-Zwecken dient. Man kann vermuten, daß unter dem Einflusse des Hungerns oder der Intoxikation in erster Linie die Zerstörung des Trophochromatins stattfindet, welches in der Form zerfallener Körner (chemisch veränderter) in das Protoplasma eintritt. Das Idiochromatin als solches besitzt größere Beständigkeit, geringere Färbfähigkeit und wird durch die Zelle länger zurückgehalten. Infolge des Trophochromatinverlustes verkleinert sich der Kern und nach ihm auch die Zelle selbst des Mastleukocyts. Zuletzt haben sie immer geringere Ausdehnung als die Myelocyten.

Von der morphologischen Beschreibung gehen wir zu einigen physiologischen Angaben. Vom ersten Augenblick des Phagocytenstadiums hat man in den Leukocyten Verdauungsfermente nachgewiesen. Es war ganz natürlich, anzunehmen, daß die Leukocyten, da sie die Mikroorganismen verschlingen und intracellulär verdauen, die entsprechenden Fermente besitzen müssen. Die Anwesenheit der Fermente im Blute wurde in neuester Zeit durch die klassischen Arbeiten von Prof. *Bach* erwiesen. Sie wurde auch durch die Untersuchungen von *Achalme*, *Fiessinger*, *Schumann*, *Müller*, *Opie*, *Scholtz*, *Stern*, *Oppenheim*, *Paulain*, *Ramon* und anderen festgestellt. Nach diesen Autoren kann man in den Leukocyten folgende Fermente unterscheiden: Fermente mit proteolytischer Wirkung (Protease oder Pentase) und Fermente mit lipolytischer Wirkung (Lipase). Nach *Opie* kann man zwei Typen der Protease unterscheiden: Leukoprotease und Lymphoprotease. Die erste wirkt in Alkalimedium, die zweite in schwachsaurem oder neutralem Medium. Der Ferment der Leukocyten ist dem tryptischen Ferment am ähnlichsten. Beide wirken im schwachalkalischen Medium. Ihre Wirkungen auf Albumin sind vollständig gleich. Diese beiden Fermente kann man



ihrer Wirkung nach als übereinstimmend betrachten, nach ihrem Ursprung aber sind sie verschieden. Die Lipase spaltet hydrolytisch die neutralen Fette auf in Fettsäure und Glycerin, aber in der Wirkung beschränkt sie sich nicht auf das Zerspalten der neutralen Fette, sondern kann sich auch auf verschiedene Äther der Alkoholreihe und auf die Produkte der Phenolreihe ausdehnen. Was die Wirkung der Lipase der Leukocyten betrifft, so geht diese nicht weiter als auf das Zersetzen der Fette auf ihre Elementarradikale (Untersuchungen *Fiessinger* und *Marie*). *Fiessinger* — auf Grund seiner Untersuchungen — sowie einige oben zitierte Autoren meinen, daß die Polynucleären zwischen den normalen Leukocyten solche Formen sind, die das proteolytische Ferment ausarbeiten. Die Lymphocyten und die Mononucleären sind die Vertreter des lipolytischen Fermentes. Manche Autoren (*Przibram*) glauben nicht, daß eine solche genaue Sonderung der Fermente möglich ist, da sich nicht immer die Anwesenheit des lipolytischen Fermentes ausschließlich in den Leukocyten nachweisen läßt.

Hinsichtlich der Tätigkeit anderer Blutformelemente wissen wir sehr wenig. *Müller* und *Jochman* machen darauf aufmerksam, daß nicht nur die gekörnten Myelocyten, sondern auch die Myeloblasten die proteolytische Wirkung haben, was von *Fiessinger* und *Marie* im Falle akuter Leukämie (90 Myeloblasten auf 100 Leukocyten) bewiesen wurde. *Arnold* schreibt den eosinophilen Leukocyten die Fähigkeit der Fettsynthese und die Bildung der Eisenverbindungen zu; diese beiden Eigenschaften besitzen seiner Meinung nach die Granula der eosinophilen Leukocyten.

*Weidenreich* unterscheidet die exogene und die endogene Granulation der eosinophilen Leukocyten. Die erste ist das Produkt der phagocytären Tätigkeit, des Erfassens der zerstörten Erythrocyten durch die ersteren; die zweite kann als Resultat derjenigen synthetischen Tätigkeit angesehen werden, auf welche von *Arnold* hingewiesen wurde. Bedeutende Anhäufungen der Mastleukocyten in den Fettgegenden des Knochenmarks der Erwachsenen und nicht selten die Anwesenheit der eosinophilen Leukocyten dort (besonders bei den Kindern) im Falle des Hungerns, haben mich auf den Gedanken geführt, über die Möglichkeit der lipolytischen Geltung dieser Formen beim Prozesse der Fettanhäufungen in dem Knochenmark nachzuforschen. Von den verschiedenen Methoden der Lipasebestimmung, welche ich bei den beschränkten Mitteln unseres Laboratoriums wählen konnte, war die Methode *Fiessingers* und *Ferratas* am geeignetsten. Sie besteht in folgendem: Gelbes oder weißes Wachs, welches bei 60—62° schmilzt, wird in eine Petrischale gegossen und erkalten gelassen. Das aus der frischen Leiche 1—2 Stunden nach dem Tode ausgezogene Knochenmark wird auf die Oberfläche des erstarrten Wachses gelegt und das Ganze auf 48 Stunden in den Thermostaten (55—56°) gestellt.

Im Gegensatz zu dem, was wir normalerweise im menschlichen Knochenmarke haben, wo die Anwesenheit der Lipase nicht nachzuweisen ist<sup>1)</sup>, konnte man beim Hungern besonders bei Erwachsenen die lipolytische Wirkung des Knochenmarks in den ersten 24 Stunden nachweisen. Sie drückt sich während der ersten Stunden in deutlichem Schmelzen des Waxes in einem engen Bezirk um den Knochenmarksausstrich aus und später in Bildung zernagter Ränder, im Auftreten der Furchen und Vertiefungen an der Stelle des Ausstrichs. Unter der lipolytischen Wirkung erfolgt es gleichsam wie das Hineinwachsen des Knochenmarkplättchens in die dicke Wachsplatte, welche an anderen Orten fest und glatt bleibt. Wie es zu erwarten war, läßt sich die Anwesenheit der Lipase beim Hungern hauptsächlich bei den Erwachsenen feststellen, bei den Kindern besonders der ersten Lebensjahre ist sie nicht nachzuweisen. Welche von den Zellelementen an diesem Prozesse teilnehmen, oder welche Zellen das lipolytische Ferment ausscheiden, läßt sich nicht mit voller Gewißheit entscheiden. Wie wir oben gesehen haben, wird die lipolytische Funktion den Lymphocyten zugesprochen, aber in dem Knochenmark der Erwachsenen sind in der Norm wie beim Hungern die Lymphocyten zu spärlich, als daß man ihnen eine solche Rolle zuschreiben könnte. Aus den Beobachtungen *Flessingers* ist uns bekannt, daß die Myelocyten das proteolytische Ferment enthalten. Außerdem kann man beim Hungern oft im Knochenmark ihren Übergang in Mastleukocyten beobachten. Es fallen in die Augen große Anhäufungen der Mastleukocyten in den Gegenden der Fettmetamorphose des Knochenmarks. Nachdem ich das Knochenmark nach *Bertino* und *Quarelli* behandelt hatte (Sudan III), konnte ich mich überzeugen, daß man in den ersten Stadien des Auftretens der Myelocytengranulationen in ihnen die Degenerationsprozesse während ihres Übergangs in die Mastleukocyten, die Anwesenheit der sudanophilen Einschlüsse (Körner), nachweisen konnte, aber sie waren immer einzeln. In den reifen Mastleukocyten gelang es mir niemals, sudanophile Körnelung zu bemerken. Kann man somit die lipolytische Wirkung im Knochenmark den Mastleukocyten mittels Ausschließens zusprechen, so sollte man meinen, daß die charakteristische Körnelung dieser Formen der Ausdruck ihrer fermentativen Tätigkeit ist.

Die vorgebrachten Angaben haben große theoretische Bedeutung. Sie zeigen uns erstens, wie der *Organismus seine Stoffvorräte ausnützt*, und weisen zweitens auf die *Unbeständigkeit der Zellformen (in diesem Falle der Blutelemente)*, auf ihre *Abhängigkeit von dem Ernährungsprozesse hin*. Das Hungern befördert die Bildung der Zellelemente, deren Funktion auf die Ausarbeitung der Fermente für die Ausnutzung der Vorratsstoffe im Organismus gerichtet ist.

<sup>1)</sup> Beobachtungen in dieser Beziehung sind noch sehr wenige.

Das Knochenmark erleidet beim Hungern eine wirkliche Erregung, es findet in ihm eine Fähigkeit statt, welche die Bildung der jungen Zellelemente (Myelocyten) bewirkt, was, wie wir unten sehen werden, auf den morphologischen Blutbestand einwirkt. Allein die meisten neugebildeten Elemente involvieren rasch in die Formen, deren Bedeutung für den gegebenen Zustand des Organismus als die zweckmäßigste angesehen werden muß.

Außer dem Knochenmark habe ich auch andere blutbereitende Organe: die Leber und die Milz, untersucht.

Aus der Entwicklungsgeschichte wissen wir, daß Chorion- und Dottersacksmesenchym als die ersten erythropoetischen Organe erscheinen. Aber die hier gebildeten Blutelemente erreichen niemals das Erythrocytenstadium. Die ersten Erythrocyten bilden sich in der Leber, welche somit das zweite erythropoetische Organ ist. Nach Untersuchungen *Maximoffs* über die Kaninchenembryonen treten die ersten Spuren der Blutbildung in der Leber gegen den 11. bis 12. Tag ein. Extravasculär zwischen den Leberzellen und der äußeren Gefäßoberfläche verteilen sich die Wanderzellen; sie entstehen aus dem Mesenchym des Septum transversum. Gegen den 13. bis 14. Tag verwandeln sie sich in große Lymphocyten, welche vollständig gleich aussehen, wie die der Gefäßwand des Dottersacks. Als Folge des Auswachsens dieser Elemente entstehen extravasculäre Gegenden der Megaloblasten, Normoblasten und Erythrocyten. Zugleich findet man in der Leber granuliert Zellen, amphophile Myelocyten, welche in derselben Weise aus dem Mesenchym des Körpercoeloms, d. h. aus den Wanderzellen entstehen. Nach *Maximoffs* Meinung finden die Stammzellen der Blutelemente sehr günstige Bedingungen für die Entwicklung zwischen den Leberzellen, und infolgedessen verbreitet sich die Erythro- und Leukopoese sehr weit. Die blutbildende Tätigkeit der Leber bei den Menschen wurde von *Mollier* entdeckt (1909). Der Autor hat festgestellt, daß man am Ende des ersten Monats des embryonalen Lebens zwischen den Mesenchymzellen des Leberretikulargewebes bestimmte Zellen unterscheiden kann, welche als Stammzellen der Blutelemente angesehen werden müssen. *Mollier* hat diese Zellen Hämogonien genannt. Sie erscheinen als große basophile, vom Hämoglobin freie Zellen, welche sich intensiver als die übrigen Zellen des Mesenchymnetzes färben. Aus diesen Zellen entstehen durch eine Reihe aufeinanderfolgender Teilungen Massen kleiner Zellen, welche dadurch charakterisiert werden, daß ihr Protoplasma weniger basophil wird, während der Kern mehr basophile Farben annimmt. Die aus der ersten Teilung der Hämogonien entstandenen Zellen werden Hämoblasten erster Ordnung genannt und die kleinen, aus den letzteren entstandenen Zellen Hämoblasten zweiter Ordnung. Hämoblasten erster Ordnung sind mittelgroße Zellen

mit stark basophilem Protoplasma und sich intensiv färbendem Kerne. Die Hämoblasten zweiter Ordnung sind kleine Zellen mit homogenem, nicht basophilem Protoplasma und sich energisch färbendem Kerne. Der kleine Hämoblast gleicht außerordentlich dem Lymphocyt und verwandelt sich wahrscheinlich unter gewissen Bedingungen in den letzteren. In den meisten Hämoblasten II aber tritt das Hämoglobin auf, sie verwandeln sich in Erythroblasten und nach Verschwinden des Kerns in die Erythrocyten. Wie die Untersuchungen *Molliers* uns zeigen, bilden sich die ersten Leukocyten bei dem menschlichen Embryo nicht nur in der Leber, sondern auch aus den Mesenchymzellen des Wanderzellentypus anderer Gegenden (besonders Peritoneum) und später aus dem retikulären Gewebe.

Die Höhe ihrer Entwicklung erreicht die blutbildende Tätigkeit bei einer Länge der Embryonen von 30—35 cm, und sie hört auf gegen das Ende der Schwangerschaft.

Nach dem siebenten Monate des uterinen Lebens verschwinden überall die Herde des blutbildenden Gewebes, und bloß in seltenen Fällen bleiben sie noch außer dem Knochenmark nur in der Leber bestehen, wo sie nicht nur bei den Neugeborenen, sondern manchmal in den ersten Monaten des extrauterinen Lebens zu finden sind.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber der an Hunger umgekommenen Kinder verschiedenen Alters (von 5 Monaten bis zum 2. Jahr) gab immer dasselbe Bild. Zwischen den meistens degenerativ veränderten Zellen, deren Protoplasma vakuolisiert ist und seine homogene Struktur eingebüßt hat, läßt sich eine große Menge diffus verbreiteter Zellen des Hämoblastentypus beobachten, welche wie einzeln, so auch gruppenweise auftreten. Die einzelnen Zellen findet man gewöhnlich zwischen den Läppchen. Dabei steht ihre Menge und Dichte in genauem Verhältnis zu dem Alter; je älter das Kind, desto geringer ihre Menge, und bei den Erwachsenen begegnet man ihnen nur ausnahmsweise.

Die Anhäufungen in Form der Inselchen fremdartigen Gewebes finden wir nur in der Leber der Kinder bis zu 5 Jahren einschließlich. Diese Anhäufungen der Zellen sind besonders in dem Bindegewebe der zentralen und unteren Venen verbreitet. Topographisch am richtigsten soll man sie als periportale Anhäufungen bezeichnen. Bei dem Studium der sie bildenden Elemente kann man mehrere Zellformen unterscheiden. 1. Zellen mesenchymalen Ursprungs. Diese Zellen haben verschiedenes Aussehen von stark ausgedehnter Form mit engem plattgedrücktem Kerne oder von beiden Seiten gedrücktem Oval bis zu großen runden Zellen mit stark sich färbendem Kerne. Dies sind jene Mesenchymzellen, welche, ihre Form und färberische Eigenschaft ändernd, sich zu Hämoblasten zweiter Ordnung differenzieren. 2. Zellen mit viel Protoplasma, in welchem manchmal Körnelung zu beobachten ist. Der

Kern ist rund und basophil. Man begegnet oft Mitosen und manchmal zweikernigen Formen (wenn die Protoplasmateilung nicht erfolgt ist). Der Grad der Basophilie ist nicht immer der gleiche. Diese Zellen erinnern uns an Wanderzellen. 3. Kernhaltige Erythrocyten (Normoblasten). 4. Endotheliale Zellen mit stark geschwollenem („ödematösem“) Protoplasma. Ihr Kern färbt sich schlecht. Nicht selten kann man Karyolyse beobachten. Diese Zellen gelangen in das umgebende Gewebe oder in die oben beschriebenen Anhäufungen, nachdem sie von den der Degeneration verfallenen Gefäßwänden abfallen (wie es von mir in einer anderen Arbeit gezeigt worden). 5. Die Zellen des Myelocytentypus mit dem bohnenförmigen Kerne meistens ohne Nucleolen. Protoplasma bald baso-, bald amphophil.

Die Menge solcher Anhäufungen wechselt mit dem Alter. Während man ihnen in den ersten Lebensmonaten und bis zu 2 Jahren oft begegnen kann, ist ihre Anwesenheit bei älteren Kindern sehr selten (4—5 Jahre). Andererseits ist die Anwesenheit der besprochenen Formelemente zwischen den Läppchen und zwischen den Leberzellen eine gewöhnliche Erscheinung während des Hungerns nicht bloß bei den Kindern; sie kommt manchmal auch bei Erwachsenen vor (wenn sie hierher durch den Blutstrom hineingetragen werden). Somit sehen wir, *daß das Hungern bei den Kindern der ersten Lebensjahre das Wiederaufleben der extramedullären Blutbildung in manchen Lebergegenden bewirkt. Das zeigt uns, daß während der Entwicklung und des Aufbaus des Organs manche Zellen (in unserem Falle mesenchymale) keinen Anteil an den Differenzierungsprozessen des Organs haben und ihre Eigenschaften, welche unter dem Einflusse gewisser äußerer und innerer Ursachen erweckt werden können, behalten.*

Die Anwesenheit der jungen Formelemente, welche in der Leber des Erwachsenen zufällig sind, kann durch das Einschleppen durch das Blut erklärt werden. Der morphologische Bestand des letzteren beim Hungern (s. unten) ist durch die Mengenzunahme der jungen Formen der Leukocyten charakterisiert.

Die Milzveränderungen beim Hungern, welche wir gleichzeitig studierten, sind sehr lehrreich.

Erstens müssen wir die scharfe Verminderung der Follikelzahl, manchmal sogar ihr völliges Verschwinden notieren. In einigen Fällen in den Präparaten von der Dimension 0,5 cm beträgt ihre Zahl 1—2, in anderen Fällen nur in mehreren solchen Präparaten kann man 1—2 Follikel entdecken, und endlich gibt es Fälle, wo sie überhaupt nicht zu finden sind. Der zweite und der dritte Fall sind besonders dem Kindesalter eigen, und zwar besonders dem Alter der ersten Lebensmonate, was als Stockung im allgemeinen Entwicklungslaufe des Organs, als Stockung in der Differenzierung einzelner Organteile angesehen werden mag. Überall in der Milz ist eine bedeutende Hyperämie zu

beobachten. Die Gefäße sind stark durch das Blut ausgedehnt, an der Peripherie kann man nicht selten den Austritt der Erythrocyten bemerken. Die ganze Masse des Milzgewebes besteht aus einer großen Menge von Zellelementen, welche gewöhnlich sehr dicht gedrängt sind. Wir finden hier Lymphocyten, Zellen des Myelocytentypus, einkernige Leukocyten, Übergangsformen und — bei den Kindern der ersten Lebensjahre — noch kernhaltige Erythrocyten. In vielen Zellen, besonders den Zellen des Myeloidtypus, kann man degenerative Änderungen hauptsächlich am Kerne (Pyknose) beobachten. Die Milzpulpa hat ein gerunzeltes Aussehen, was mit der Dichtheit der sie zusammensetzenden Elemente in Zusammenhang steht. Die Trabekel und das retikuläre Gewebe sind deutlich dicker geworden, aber diese Verdickung muß wahrscheinlich auf die Rechnung der Degenerationsprozesse, welche die Quellung einzelner Zellen und die Auflockerung ihrer Scheidewände verursachten, bezogen werden.

Im Greisenalter (56—60) beim Hungern habe ich manchmal hochgradige Milzatrophie gesehen, bei welcher ihr Gewicht auf 22—25 g sank und Follikel und die Pulpa in atrophischem Zustande sich befanden. Es blieben nur stark verdickte Trabekel und retikuläres Gewebe übrig. Die oben besprochenen Änderungen charakterisieren die Hypoplasie der Milz mit der Entwicklung von Bindegewebsbildungen in ihr.

Die Wägungen der Milz und der Leber der an Hunger Gestorbenen zeigen uns, daß ihre Gewichtszunahme gleich derselben des ganzen Körpers nicht gleichmäßig nach dem Alter vor sich geht.

Tabelle I.

Alter	Beim Hungern		Lebergewicht g	Normales Gewicht		Verhältnis z. Körper- gew. %
	Milz- gewicht g	Verhältnis des Milzgewicht. z. ganz. Körper %		Milz (Gundolin) g	Leber (Kowalski) g	
2 Monate . . .	8	—	101	12,7	187,5	—
4 $\frac{1}{2}$ Monate . .	10	—	96	13,5	259	—
1 Jahr . . . .	18	—	100	25,0	325	—
2 Jahre . . . .	24	—	255	32,0	457,5	—
3 „ . . . .	32	—	352	42,0	511,5	—
4 „ . . . .	30	—	365	—	—	—
5 „ . . . .	28	—	381	46,5	655	—
6 „ . . . .	37,5	—	500	—	—	—
7 „ . . . .	48	—	530	56,0	677	—
8 „ . . . .	40,5	0,25	424	—	673	4,2
9 „ . . . .	53	—	593	65,0	720	—
10 „ . . . .	58	0,43	612,5	—	800	3,2
11 „ . . . .	65	0,45	564	—	855	3,8
12 „ . . . .	83	0,26	580	80	1130	3,8
13 „ . . . .	85	—	653	—	—	—
14 „ . . . .	75,5	0,32	623	120,0	1200	3,1
23 „ . . . .	109	—	914	—	—	—
26 „ . . . .	152	—	1045	—	—	—
52 „ . . . .	54	—	1345	—	—	—

Anm. Jedes Alter 3—5 Fälle. Fälle mit Infektionskrankheiten wurden selbstredend ausgeschlossen. Todesursache überall das Hungern und seine Folgen (Purpura, Skorbut).

Aus den gebrachten Daten des Milz- und Lebergewichtes ist ersichtlich, daß die absoluten (wie auch die relativen) Größen ihres Gewichtes in allen Lebensaltern beim Hungern kleiner als in der Norm sind. Eine andere Eigenheit ihres Gewichtes beim Hungern ist die Labilität je nach dem Alter. Es gibt zwei Wachstumsperioden der Milz und der Leber: 1. zwischen 7 und 9 Jahren und 2. zwischen 10 und 14 Jahren (genauer in der Zwischenzeit 10—11 und 13—14 Jahren).

Es ist interessant zu notieren, daß diese Gewichtsunbeständigkeit der betreffenden Organe mit dem gleichen Zustand des ganzen Organismus des hungernden Kindes zusammenfällt. Nach meinen Angaben wirkt am verderblichsten das Hungern im Alter zwischen 7—9 und 11 bis 14 Jahren (die Verschiebungen um ein Jahr nach beiden Richtungen sind charakteristisch für einzelne Nationalitäten)<sup>1)</sup>. Gerade diese Jahre sind in bezug auf das Gewicht, wie es aus der Milz und Lebergewichtskurve zu ersehen ist, die unbeständigen. Die bedeutende Verarmung des Organismus am Lebergewebe fällt in die Augen bei dem Vergleich der normalen Entwicklung mit den Angaben, welche wir beim Hungern finden. In der Norm verdoppelt sich das ursprüngliche Gewicht gegen den 5. Lebensmonat, es verdreifacht sich bei den 1jährigen, und die Milz des 10jährigen Kindes ist um das Zehnfache größer als die des Neugeborenen. Da wir wissen, daß das Durchschnittsgewicht der Milz des Neugeborenen 7,2 g beträgt (*Oppenheim*), müssen wir gegen den 5. Monat das Gewicht 14,2 g haben. Statt dessen haben wir beim Hungern im Alter von  $4\frac{1}{2}$  Monaten 10 g; gegen das Ende des ersten Jahres finden wir beim Hungern statt 21,6 g das Gewicht von 18 g. Die Milz des 16jährigen ist nur achtmal größer als die der Neugeborenen. Das Lebergewicht des Neugeborenen ist in der Regel 130 g (*Kowalsky*). Man bezeichnet als Regel, daß das Lebergewicht mit 8—10 Monaten sich verdoppelt und mit 2—3 Jahren sich verdreifacht. Zur Zeit der geschlechtlichen Reifung geht die Gewichtszunahme energisch vor sich. Das relative Lebergewicht beträgt bei dem Neugeborenen 4,33%, bei dem Erwachsenen 2,85%. Im Falle des Hungers tritt die Verdoppelung des Lebergewichtes nur mit 2 Jahren ein (bei der Annahme, daß ihr Gewicht bei der Geburt normal war) und seine Verdreifachung erst mit 5 Jahren. Zur Zeit der geschlechtlichen Reifung ist kein gesteigertes gleichmäßiges Wachstum des Organs zu notieren. Im Gegenteil kann man während dieser Zeit mindere Stabilität im Organwachstum beobachten, welches letzteres von großen Gewichtsschwankungen begleitet ist. Aus der Betrachtung der angeführten Daten ist zu ersehen, daß beim Hungern *das relative Lebergewicht* (im Verhältnis zum Körpergewicht)

<sup>1)</sup> „Der Einfluß des Hungerns auf den Wuchs und die allgemeine physische Entwicklung.“

*bedeutend früher als in der Norm diejenige Größe, welche dem Erwachsenen eigen ist, erlangt und sogar etwas unter ihr steht.*

Die beim Hunger erscheinenden mikroskopischen Änderungen in der Leber, in der Milz, teilweise im Knochenmark und im Blute sind den Änderungen, welche bei angeborener Ödemkrankheit festgestellt wurden, sehr ähnlich.

Zum ersten Male hat *Schridde* (1910) eine spezielle Form der allgemeinen Fruchtdemkrankheit festgestellt, welche ohne Nierenerkrankungen und ohne jegliche Abhängigkeit von irgendwelchen mechanischen Momenten im Organismus und in der Sphäre des Fruchtkreislaufes sich entwickelt. Zugleich fehlen die Anzeichen von Syphilis bei Mutter und Frucht, auch kommt ätiologische Bedeutung einer Nephritis der Mutter nicht in Frage. In seinen Untersuchungen der allgemeinen Ödemkrankheit und des Ödems der serösen Höhlen der Neugeborenen bezeichnet *Schridde* folgende Erscheinungen: völlige Abwesenheit der Follikel in der Milz, wobei das ganze Gewebe aus Myeloidelementen, hauptsächlich Erythroblasten, bestand; im Blute Anisocytose und Anwesenheit kolossaler Menge kernhaltiger Elemente, was an das leukämische Blut erinnerte, aber bei der Untersuchung sich herausstellte, daß ein bedeutender Teil (53%) dieser kernhaltigen Elemente aus Erythroblasten, Myelocyten und Myeloblasten bestand. In der Leber hat er eine starke Entwicklung des blutbildenden Gewebes, welches hauptsächlich aus Erythroblasten mit Teilungsfiguren, und nachher auch Hämosiderose des Organs festgestellt.

Auf Grund seiner Untersuchungen unterscheidet *Schridde* eine spezielle Form angeborenen Ödems, welches seiner Meinung nach von einer Anämie der Frucht herrührt. Reichliche extramedullare Blutbildung und das Blutbild sind sekundäre Erscheinungen der regenerativen und reparatorischen Tätigkeit des blutbildenden Gewebes; das allgemeine Ödem ist für *Schridde* die Folge des veränderten Blutbestandes und der veränderten Gefäßwände. Im Gegensatz zu *Schridde* glaubt *Fischer*, daß alle anatomischen Änderungen bei angeborener Ödemkrankheit (welch erstere von beiden Autoren übereinstimmend beschrieben werden) auf die ursprüngliche Reizung des blutbildenden Gewebes und auf die Entwicklung des exzessiven Prozesses der Blutbildung ohne vorhergehende Anämie hinweisen. Der toxische Einfluß geht nach ihm vom Mutterorganismus aus.

Die anderen Untersuchungen in dieser Richtung haben nur kasuistisches Interesse. Hierher gehören die Beschreibungen der einzelnen Fälle von *Triepel*, *Liewek*, *Nyhoff* und anderen. Ganz anderer Meinung über die Pathogenese der angeborenen Ödemkrankheit ist Prof. *Abrikossoff*, dessen Untersuchungen uns die vollständige Beleuchtung dieser Frage geben. Indem er auf Grund seines eigenen Materials die von *Schridde*



und anderen beschriebenen anatomischen Änderungen beim angeborenen Ödem bestätigt, kommt *Abrikossoff* aber zu einem ganz anderen Schlusse.

Die extramedullare Blutbildung und das Blutbild beim angeborenen Ödem seien nichts anderes als der Ausdruck der allgemeinen unvollständigen Fruchtentwicklung. Die Ursache der Anwesenheit des blutbildenden erythroblastischen Gewebes in der Milz, der Leber und den Nieren sei nicht die Neubildung dieses Gewebes, sondern die Hemmung der normalen Reduktion der extramedullären Hämapoese und die Erhaltung des embryonalen Bildes der Blutbereitung. Das läßt sich mit logischer Klarheit nicht nur aus dem allgemeinen anatomischen Bilde schließen, welches letzteres uns zeigt, daß es in Wirklichkeit keine pathologischen Prozesse gibt, sondern nur eine Stockung in der Entwicklung, aber auch daraus, daß das angeborene, allgemeine Ödem gewöhnlich nur bei den Frühgeborenen, welche für ihr Alter nicht genügend entwickelt sind, vorkommt. Somit liegt dem ganzen Prozesse intrauterine Fruchtkachexie zugrunde, welche in der Entwicklungsverzögerung und dem Ödeme sich ausdrückt und dieses letztere den kachektischen Ödemen zugeschrieben werden muß (*Abrikossoff*).

Die Angaben unserer Untersuchungen weisen daraufhin, daß wir bei hungernden Kindern, teilweise auch bei den Erwachsenen dieselben Änderungen in dem blutbereitenden Systeme als in Fällen angeborenen Ödems der Neugeborenen und Früchte haben. Auf Grund unserer Untersuchungen über die physische Entwicklung der hungernden Kinder und der Arbeiten von Prof. *Iwanowsky* über die erwachsene Bevölkerung bei denselben Bedingungen<sup>1)</sup>, wissen wir, daß das Hungern eine Reihe regressiver Änderungen (Rückwachstum, destruktive Änderungen in verschiedenen Geweben und Organen, Fehlen des Index *Pirquet*, Thyreoplasie usw.), welche die Begleiter der Kachexie sind, nach sich zieht.

Infolgedessen scheint es ganz angemessen, den Schluß zu ziehen, daß die kachektischen Prozesse dem angeborenen Ödem wie auch dem Hungerödem zugrunde liegen<sup>2)</sup>. Als die Ursache der angeborenen Ödeme können

---

<sup>1)</sup> Ивановскій, Объ измѣненіи физическаго типа населенія Россіи подъ вліяніємъ голодаванія. Наука на Украинѣ Nr. 3. 1922 г. Stefko, Der Einfluß des Hungerns auf das Wachstum und die allgemeine Entwicklung der Bevölkerung Rußlands in Zusammenhang mit den anatomischen Veränderungen beim Hungern. 1. Teil. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre 39. 1923.

<sup>2)</sup> Mit der Erweiterung unserer Kenntnisse über die Ernährung, über die Vitamine, Nutramine, die Bedeutung der Salze usw. haben wir natürlich unsere Begriffe über das Hungern auch erweitert. Deshalb kann man leicht die Anwesenheit des Hungerns auch dort annehmen, wo alle groben Nahrungsingredienzien da waren. Diese Anmerkung ist für die Erklärung der angeborenen Ödeme sehr wichtig.

einerseits die Änderungen der Gefäßwände<sup>1)</sup> infolge der Ernährungsstörung gelten, andererseits die Abweichung von normalen Verhältnissen zwischen der Zellfunktion und dem Zustande der intracellularen Flüssigkeit (*Fischer*).

Nachdem wir uns mit den Änderungen des blutbereitenden Systems beim Hungern bekannt gemacht haben, gehen wir zum Studium der morphologischen Änderungen des Blutes über. Indem wir alle diese Änderungen als konstitutionelle oder genauer, nach *Tandlers* Gesichtspunkten, als konditionelle betrachten, werden wir kurz die ursächliche Abhängigkeit dieser Änderungen nach früheren Angaben besprechen. Zum ersten Male hat *Kocher* festgestellt, daß wir bei Basedowkrankheit eine Verminderung der polynucleären Leukocyten mit gleichzeitiger Vermehrung der Lymphocyten vor uns haben. Andere Autoren, wie *Klose*, *Lampe*, *Liesegang*, *Bühler*, glauben, daß bei Basedowkrankheit die Vermehrung der mononucleären Leukocyten (Lymphocyten, Mononucleären und Übergangsformen) überhaupt charakteristisch ist. Andere Angaben in dieser Beziehung sind in meiner früheren Arbeit besprochen, ich verweile nicht mehr dabei.

*Chvostek* glaubt, daß die Änderungen des morphologischen Blutbestandes bei Basedowkrankheit oder bei anderen Erkrankungen der endokrinen Drüsen keine spezifischen Änderungen speziell dieses Apparates darstellen. Er hält sie für den Ausdruck eines bestimmten anormalen konstitutionellen Baues. „Es wären demnach die Änderungen des Blutbefundes Ausdruck abnormer Konstitution, auf welcher sich die Erkrankungen der Blutdrüsen aufbauen“ (zit. nach *Kahler*). Als Bestätigung dieser Meinung können die Beobachtungen über die Blutbilder bei Akromegalie (Status thymico-lymphaticus) dienen. Nach *Borchardt* ist die Leukopenie wie auch die Eosinophilie eine unbeständige, in der Stärke aber sehr charakteristische Erscheinung bei den Erkrankungen der endokrinen Drüsen und dem Status thymico-lymphaticus. *Pende* auch bezeichnet beim Infantilismus starke Mononucleose (Lymphocyten 33,3%, Mononucleäre 44%). Besonderes Interesse verdient die Arbeit *Kahlers*<sup>2)</sup> (1913), welcher die Untersuchung des Blutes bei 47 Individuen mit hypoplastischer Konstitution durchgeführt hat. Seine Ergebnisse führen zum Schlusse, „daß bei einer großen Anzahl von Individuen mit hypoplastischer Konstitution eine relative und absolute Vermehrung der einkernigen Elemente des weißen Blutbildes gefunden wird. Diese Mononucleose wäre, soweit aus der verhältnismäßig kleinen Zahl von

<sup>1)</sup> Über die Änderungen der Gefäßwände siehe meine Arbeit: Объ измѣненіи мышечной системы плода подъ вліяніемъ голодація матерей.“ Мед. Вѣст. Крыма. Nr. 2. 1922.

<sup>2)</sup> *Kahler*, Über Veränderungen des weißen Blutbildes bei sog. hypoplastischer Konstitution. Zeitschr. f. angew. Anat. 1913, H. 2.

untersuchten Fällen ein Schluß erlaubt ist, bei Patienten mit ausgesprochenen Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion mehr auf die Lymphocytose, bei Individuen, welche keine ausgesprochenen Störungen in der Funktion der Blutdrüsen zeigen, Störungen, die vorläufig nicht als Erkrankungen, sondern nur als Konstitutionsanomalien aufgefaßt werden, mehr auf die Vermehrung der großen Mononucleären und Übergangsformen zu beziehen“. Die Abweichungen in der Zahl der bezeichneten Zellen können „als die wesentliche Veränderung des Blutbildes bei degenerierten Personen“ dienen. Bei Hypoplasie als Begleiterscheinung tritt die akute Leukocytose ein, welche in bedeutender Zunahme der großen Einkernigen und Übergangsformen sich ausdrückt.

Nun gehen wir zu unseren eigenen Untersuchungen des Blutes beim Hungern über. Auf Grund der vitalen Beobachtung der Kinder beim Hungern habe ich das ganze Material in zwei Gruppen geteilt: 1. Gruppe mit Blutverdickung und 2. Gruppe mit Blutverdünnung (Ödem). Diese zwei Gruppen wurden von mir festgestellt, nicht nur auf Grund der Blutuntersuchung, sondern auch am Sektionstisch. In ersteren Fällen bekommen wir beim Sezieren sehr scharf ausgedrückte Trockenheit aller Organe, das Blut ist in hohem Grade verdickt, ziehbar, es fließt beim Aufschneiden der großen Venen sehr langsam und aus den kleinen Venen fast gar nicht aus. Solche Seziefälle wurden nicht selten bei voller Abwesenheit des Blutergusses durchgeführt. Die Leichen sind abgemagert, die Haut gerunzelt und trocken. Zur zweiten Gruppe mit dem verdünnten Blute gehören alle Fälle mit Hungerödem (Hydrothorax, Hydroperikardium und Ascites). Wenn die Ödeme im Leben des Hungernden von kurzer Dauer waren, trat später bei intermittierendem Hunger die Blutverdickung ein. Viele der Repräsentanten der ersten Gruppe waren früher in der zweiten. Die Gruppe der Hungernden (ohne Ödem), bei welchen man von Blutverdickung sprechen kann, ist umfangreicher, zu ihr gehören der größte Teil der in die Zentralanstalt eintretenden Kinder.

Das erste, was uns in die Augen fällt, ist das, daß während des Hungerns und kurz nach ihm keine Anämie bemerkbar ist. Im Gegenteil tritt in solchen Fällen Polyglobulie ein. Die Hautblässe und der Umstand, daß bei den Hautschnitten das Blut schwer zu bekommen ist, muß auf die *Blutverdickung und seine Ansammlung in inneren Organen bezogen werden*. Vom biologischen Standpunkt aus muß das als sehr günstiges Moment angesehen werden, da durch die Verzögerung des peripherischen Kreislaufs (bei Kontraktion der Gefäße) die Verminderung der Wärmeabgabe erreicht wird und infolgedessen die Unterdrückung des Stoffwechsels. Die Größe des Blutgewichtsverlustes bei völligem Hungern ist nach experimentellen Angaben gleich 40% (*Albitzky*).

Es werden drei Arten Polyglobulie unterschieden: 1. Pseudopolyglobulie, welche durch die Änderung der Blutkonzentration verursacht wird. 2. Echte Polyglobulie (Erythrämie), wenn es eine wirkliche Zunahme der Erythrocytenzahl gibt. 3. Erythrocytose. Die Pseudopolyglobulie entsteht in Fällen der raschen Entwässerung des Organismus. In solchen Fällen borgt der Organismus die für die Gewebe nötige Flüssigkeit aus dem Blutplasma. Die Plasmakonzentration verursacht die Zunahme der Erythrocytenzahl in einem Kubikmillimeter. Diese scheinbare Vermehrung der roten Blutkörperchen ist nach früheren Beobachtungen (*Aubertin*) eine zeitliche Erscheinung, und bei Wiederherstellung der normalen Konzentration stellt sich die normale Erythrocytenzahl wieder her. Hierher gehört die Polyglobulie bei dem Neugeborenen, wo bei dem Gewichtsverluste in ersten Tagen die Zahl der Erythrocyten bis 6,6 Millionen und noch höher steigt. Gegen den 4. bis 8. Tag wird das Verhältnis wieder normal. Dasselbe beobachten wir bei Polyglobulie, im Stadium algidum, bei Cholera usw.

Bei der echten Polyglobulie haben wir es schon mit einer organischen Erkrankung zu tun (Erythrämie, *Maladie de Vaquez-Osler*). Sie wurde von *Türk, Osler, Weber, Weinhardt, Geisböck, Senator* und anderen studiert. Bei Erythrämie trägt die Zunahme von Erythrocyten einen beständigen sogar progressiven Charakter. Im selben Verhältnis bemerkt man Zunahme des Hbgehalts. Im Gegensatz zu dem, was wir bei Pseudoglobulie beobachten, hat die allgemeine Blutmenge und die Viscosität auch zugenommen. Das spezifische Gewicht 1,035—1,079. Trockene Substanz 27—29 pro 100.

*Menetrier* und *Aubertin* halten die Erythrämie für eine myelogene Polyglobulie, für welche die Hyperplasie des Knochenmarks und manchmal der Milz charakteristisch ist. Die Erythrocytose oder die kompensatorische Polyglobulie entsteht als Reaktion bei toxischem Zerfallen der Erythrocyten, bei angeborenen Cyanosen, beim Aufsteigen auf hohe Berge usw. Hier beobachten wir auch Hyperplasie der hämopoetischen Organe.

Ich habe in 17 Fällen die Bestimmung<sup>1)</sup> der trockenen Substanz gemacht (Blut wurde aus der Vene genommen). 11 Fälle beziehen sich auf tartarische Jünglinge von 16 Jahren.

16 Jahre alt:

Erythrocyten	Wasser	Trockensubst.	Spezifisches Gewicht
6 400 000	73,05	26,95%	1,084

6 Fälle beziehen sich auf 10—12jährige Kinder:

Erythrocyten	Wasser	Trockensubst.	Spezifisches Gewicht
5 340 000	73,98—72,12	26,02—27,86%	1,098—1,080

Die Menge der Asche (nach Verbrennung bei 250°) 0,788—0,964—1,002%.

<sup>1)</sup> Bestimmung zweimal für jeden Fall.

Da die Erythrocytenzahl in allen Fällen in dieser Gruppe fast die gleiche war und wir nur die typischsten Fälle ausgewählt haben, so kann das Ergebnis als allgemein gelten. Somit *hat beim Hungern die allgemeine Menge der Aschensubstanz im Blute zugenommen, und das spezifische Gewicht ist höher als in der Norm*. Was die Menge der nichtorganischen Substanz betrifft, so ist sie etwas niedriger als in der Norm.

Diese Angaben weisen auf höhere Konzentration der Lösungen im Blute beim Hungern; sie entsteht wahrscheinlich infolge des Ausnutzens der flüssigen Protoplasmateile durch die einzelnen Gewebe des menschlichen Organismus. Der Verbrauch von Salzen in hungerndem Organismus muß besonders bedeutend sein, infolge ihrer katalytischen, den Fermenten gleichen Wirkung, welche auf die Bildung des lebenden Eiweißes und die Erhaltung der Assimilations-, Disassimilations- und Ansatzprozesse gerichtet ist, welche letztere besonders im wachsenden Organismus energisch verlaufen. Er findet seine Bestätigung im ungeheuren Bedürfnisse nach Salz, welches man bei hungernden Kindern beobachtet hatte. Kochsalz und Kalksalze aßen die Kinder geradezu handvoll. Bei Wiederherstellung der Ernährung näherte sich, wie die wiederholten Untersuchungen lehren (nach  $1\frac{1}{2}$ —2 Monaten), der morphologische Blutbestand dem normalen. Der Gehalt an Erythrocyten sank bis auf 4 200 000—5 000 000 bei den Kindern, bei welchen ihre Zahl 6—8 000 000 betrug. Das Prozent Hb. erreichte 60—50. Die Änderungen, welche der Norm sich näherten, gingen wie in der Leukocytenzahl so auch in den Prozentverhältnissen der einzelnen Formen vor sich (s. unten). Soviel es mir bekannt ist, gibt es keine Deutungen in bezug auf den Blutzustand beim Hungern während der Periode seiner Verdickung, darum kann ich keine vergleichende Auslegung anführen. Ein ganz anderes Blutbild haben wir bei Ödemkrankheit. Die Erythrocytenzahl ist in diesen Fällen meistens vermindert, scheinbar infolge der deutlichen Blutverdünnung. Die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten ist normal. Die Menge der trockenen Substanz in 2 Fällen von 12jährigen Mädchen gleich 16,033—12,025%. Wasser 83,67—87,75. Das spezifische Gewicht 1,040—1,015. Die Aschenmenge nach Verbrennung (bei 250°) 0,5308—0,448. Was die Leukocyten betrifft, so blieb ihre Zahl normal oder war etwas höher oder niedriger. Das Verhältnissgehalt der einzelnen Formen ist nicht scharf verändert. Diese Angaben kommen sehr nahe denen anderer Autoren, wie aus der nachstehenden Tabelle zu ersehen ist.

Bei der Sektion der Kinder, auch der Erwachsenen, welche in der Periode der Hungerödeme umgekommen sind, ist eine starke Verbreitung der Purpura, besonders Purpura abdominalis *Henochs* (die Hälfte aller Fälle) und das allgemeine Bild der hämorrhagischen Diathese zu beobachten.

Tabelle II.

Das Blutbild bei Ödemkrankheit (nach *Knack*, *Neumann* und anderen Autoren; aus dem Buche von Dr. *Lurie*).

	Normal	Ödemkrankheit nach <i>Maaße</i> u. <i>Zandek</i>
Das spezifische Gewicht des Blutes . . . . .	1,055—1,060	1,040—1,057
Das spezifische Gewicht des Plasmas. . . . .	1,027—1,032	1,019—1,027
Trockene Substanz . . . . .	21—22%	15—20%
Gehalt des Wassers im Blutserum . . . . .	—	auf 10% mehr
Gefrierpunkt des Blutes . . . . .	0,56°	0,54—0,58°
Erythrocyten . . . . .	5 000 000	2 500 000—6 000 000
Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten . . . . .	—	normal
Leukocyten . . . . .	5000—8000	3000—10 000
Lymphocyten . . . . .	22—25%	bis 60%
Große Mononucleäre . . . . .	} in Grenzen des Normalen	
Übergangsformen. . . . .		
Eosinophile . . . . .		

Indem wir die angeführten Angaben summieren, kommen wir zum Schlusse, daß man beim Hungern zwei Blutzustände unterscheiden kann.

1. Blutverdünnung, bei welcher die Menge der Aschensubstanz im Blute vermindert ist. Das spezifische Gewicht ist niedrig. Die Erythrocytenzahl infolge des Überschusses der flüssigen Substanz (Wasser) erweist sich als vermindert. Der gesamte morphologische Blutbestand ist dem normalen nahe.

2. Blutverdickung, bei welcher die Menge der Aschenstoffe im Blute zugenommen hat. Das spezifische Gewicht ist hoch. Die Erythrocytenzahl infolge des Mangels an flüssigen Plasmateilen erweist sich als vermehrt. Der gesamte morphologische Blutbestand ist stark verändert.

Diese beiden Zustände sind eng miteinander verbunden, und nach der Blutverdünnung (bei Ödem) kann die Verdickung eintreten (II. Hungerphase), was wir oft nach Hungerdiarrhöen bemerken (bei Sektion *Purpura abdominalis* *Henoch* oder *Morb. Werlh*). In anderen, vielleicht von anderen Hungerbedingungen abhängenden Fällen entgeht das Kind der Periode der Blutverdickung, und die allmähliche Erschöpfung führt zur Blutverdickung. Wenn wir zur konstitutionellen Eigenheit der Kinder bei Blutverdünnung und bei Blutverdickung uns wenden, so kann man sehen, daß bei der zweiten Erscheinung die Kinder mehr am Gewichte verloren haben, und bei dem Vergleich des Gewichtes, des Wuchses und Brustumfanges ist ersichtlich, daß der Index *Pirquet* bei ihnen niedriger ist.

#### Blutverdickung.

	Mittelgewicht	Index <i>Pirquet</i>
12 jährige Knaben (5) . . . . .	25,800	43
14 jährige Knaben (5) . . . . .	30,200	48

#### Blutverdickung.

	Mittelgewicht	Index <i>Pirquet</i>
12 jährige Knaben (10) . . . . .	23,850	52
14 jährige Knaben (8) . . . . .	25,350	51

Die Polyglobulie beim Hungern kann auf keine Art der gleichen Änderungen in der Blutpathologie bezogen werden. Am meisten ist sie dem Typus der Pseudoglobulie ähnlich; der letzteren liegt auch die Störung der Konzentration von flüssigen Blutserumteilen zugrunde. Aber bei Pseudoglobulie beobachten wir gewöhnlich keine Änderungen im gesamten morphologischen Bestande. Von der echten Polyglobulie oder Erythrämie unterscheidet sich die Polyglobulie beim Hungern dadurch, daß wir in dem letzten Falle keine Zunahme der gesamten Blutmenge haben, sondern im Gegenteil deren Verminderung. Die Ähnlichkeiten kann man darin sehen, daß in beiden Fällen die jungen Formen des myelopoetischen Systems erscheinen, daß die Aschenmenge zunimmt, und daß das spezifische Gewicht hoch ist. Allein die Erythrämie ist bleibend und hat die Tendenz zur progressiven Entwicklung. Sie hat wenig Gemeinsames mit gewöhnlichen Erythrocytosen. Infolgedessen glaube ich, daß die Polyglobulie beim Hungern (wie das Anämiebild bei der Blutverdünnung) zum Typus der Pseudoglobulie gehört. Ihr zugrunde liegt die Störung in physiko-chemischen Plasmaeigenschaften unter dem Einflusse des Hungerns (Wasserverarmung). Der Zusammenhang mit jener Regenerationstätigkeit des Knochenmarks, welche wir oben bezeichnet haben, soll nicht sehr enge sein, da die Bildung der jungen Formen des erythropoetischen Systems in den meisten Fällen sehr schwach ausgedrückt ist und manchmal überhaupt ausblieb. Mit anderen Worten, die Regenerationstätigkeit des Knochenmarks hat gar nichts gemein mit der der Erythrämie und hört auf bei Wiederherstellung der normalen physiko-chemischen Verhältnisse zwischen dem Plasma und den Geweben, welche vom Blute umspült werden.

Jetzt kann als festgestellt gelten, daß das Kindesalter beständige Verhältnisse zwischen Lymphocyten und Neutrophilen zeigt, Verhältnisse, welche von denen bei den Erwachsenen sich scharf unterscheiden.

Nach *Gundobin* und *Karnitzky* kann man von diesem Gesichtspunkte aus das gesamte Kindesalter in zwei Perioden teilen: 1. bis zum 4. Jahr, wo die Lymphocyten vorherrschen, und 2. vom 4. Jahr an, wo die absolute und auch die relative Zahl der Neutrophilen allmählich zunimmt. Das Vorherrschen der Lymphocyten ist die Haupteigenheit des Blutes in der ersten Periode der Fälle (nach *Stratz*). Die zweite Eigentümlichkeit ist der vergrößerte Gehalt der weißen Körperchen bei den Kindern bis zu 2 Jahren. Diese Vergrößerung kommt hauptsächlich auf Rechnung der Lymphocyten. Somit vermindert sich mit dem Alter des Kindes die relative und auch die absolute Lymphocytenzahl, die Zahl der Neutrophilen dagegen nimmt zu. Der relative Gehalt der Übergangsformen während aller Alter bleibt ungefähr der gleiche. Indem wir zu unseren

Angaben uns wenden, ist es leicht einzusehen, daß beim Hungernden bis zu 12 Jahren bei der Untersuchung während der Blutverdickungsperiode *die Zahl von Lymphocyten immer größer als die der Neutrophilen ist*, was uns an die normalen Verhältnisse des bedeutend jüngeren Alters (Säuglinge) erinnert. Bei Ödemkrankheit haben wir das Gegenteil davon, nämlich die Prozentverhältnisse zwischen den Lymphocyten und Neutrophilen bleiben für diese Alter normal. Eine zweite Eigenheit der morphologischen Verhältnisse von normalen Formelementen des Blutes ist die starke Änderung der Zahl von Übergangsformen, *deren Prozentgehalt ungemein große Zahlen erreicht. Der Prozentgehalt der Eosinophilen ist immer niedrig.* Die gesamte Leukocytenzahl hat immer bedeutend zugenommen. Wir wollen versuchen, die Ursache dieser Veränderungen im Zusammenhang mit den allgemeinen Organismusveränderungen beim Hungern uns klarzumachen. Nach den Untersuchungen *Kahlers* ist der vergrößerte Gehalt von einkernigen Elementen (Lymphocyten und einkernigen Leukocyten) und Übergangsformen im Blute charakteristisch für sogenannte hypoplastische Konstitution. *Gugenheimer* und *Neußer* meinten, daß die Eosinophilie für diesen Zustand des Organismus charakteristisch sei, aber die Untersuchungen *Kahlers*, welche an umfangreicherem Material ausgeführt wurden, zeigen, daß dies nicht die Regel ist. Die scharf ausgeprägte Leukocytose und besonders das Übergewicht der bestimmten Leukocytenformen muß man als Folge der entsprechenden festen Änderungen in blutbereitenden Organen bei hypoplastischer Konstitution ansehen. Das kann man daraus sehen, daß künstlich erzeugte Leukocytose bei normalen Individuen von der bei hypoplastischer Konstitution hinsichtlich der daran beteiligten Elemente sich unterscheidet. Injiziert man 0,1 g Natrii nucleinici normalen Individuen, so erzeugt es bei ihnen nach 24 Stunden eine starke Leukocytose, welche ausschließlich auf die Rechnung der Mononucleären und Übergangsformen bezogen werden muß. Somit ist der Charakter der Organismusreaktion in der einen oder anderen Wirkung auf sein blutbereitendes System von seiner anatomischen Eigentümlichkeit abhängig.

Wenn wir nun zur physischen Entwicklung der von uns untersuchten Kinder uns wenden, so kann man sehen, daß während des Hungerns (akuten 3—8 Monaten) große Abweichungen in der Entwicklung eintreten, welche von mir ausführlich in meiner anderen Arbeit beschrieben worden sind. Sie charakterisieren sich durch das plötzliche Absinken des Gewichtes von 15,7 bis 35,4%, durch deutlich ausgedrückte Wachstumsverzögerung und durch die absolute Wuchsverminderung auf sehr bedeutende Größen. Je nach dem Alter haben wir für russische Kinder folgende Zahlen:



Knaben:		Mädchen:	
7 Jahre . . . . .	6,7 cm	7 Jahre . . . . .	2,9 cm
8 „ . . . . .	6,4 „	8 „ . . . . .	5,5 „
9 „ . . . . .	10,3 „	9 „ . . . . .	4,2 „
10 „ . . . . .	5,2 „	10 „ . . . . .	2,5 „
11 „ . . . . .	5 „	11 „ . . . . .	0,9 „
12 „ . . . . .	0,9 „	12 „ . . . . .	2,4 „
13 „ . . . . .	6,2 „	13 „ . . . . .	7,7 „
14 „ . . . . .	4,4 „	14 „ . . . . .	3,5 „
15 „ . . . . .	6,4 „	15 „ . . . . .	2,5 „

Dementsprechend (der Gewichts- und Wachstumsabnahme) ist auch ein kolossales Sinken des Index Pirquet zu bemerken, welches für alle bezeichneten Altersgruppen zwischen 35 und 50 (und höher) schwankt. Das Muskelsystem erweist sich bei allen als hypoplastisch, indem es bei manchen ein vollkommen atrophisches Aussehen hat. Bei mikroskopischer Untersuchung (der Leichen der an Hunger Umgekommenen) gelang es immer, die Stellen der Eiweißentartung in einzelnen Muskelgruppen zu entdecken (hauptsächlich Bauchmuskeln). Das Durchbrechen von Zähnen verspätet sich. Oft sind die Erscheinungen von Infantilismus auf Grund der in oben zitierter Arbeit beschriebenen Änderungen in den Geschlechtsdrüsen zu beobachten. Die Lymphknoten sind oft hyperplastisch. In der Schilddrüse, der Parathyroidea und dem Thymus beobachtet man destruktive Änderungen. Die zehnte Rippe ist beweglich. Weit verbreitet sind Gastroenteroptosen. In den meisten inneren Organen resp. in dem Hirne sind atrophische Erscheinungen vorhanden, auf die ich aber in dieser Arbeit nicht näher eingehe.

Die hier in Kürze angeführten objektiven Daten in bezug auf den physischen Zustand der hungernden Kinder zeigen ganz bestimmt, daß die beschriebenen Änderungen im morphologischen Blutbestande in bezug auf die bedeutende Zunahme der Leukocytenzahl und das Überwiegen der Mononucleären (Lymphocyten) und Übergangsformen *ein Ausdruck der hypoplastischen, sogar der atrophischen Konstitution des Organismus ist.*

Eine Eigentümlichkeit des morphologischen Blutbildes von den untersuchten Kindern ist die stark ausgeprägte Zunahme der Myelocytenzahl (Myelocytose). Wenn wir aber nach *Naegeli* und *Türk* die Mononucleären und Übergangsformen für die Myelocytenderivate und die ersten in erwachsenem Zustande für „rudimentäre“ Zellen halten, dann muß das gesamte Bild bei Hypoplasien und Atrophien auf die Rechnung der Änderungen des normalen Entwicklungslaufes von myelogenen Elementen bezogen werden. Die letzten Erscheinungen scheinen hauptsächlich in Fällen des Hungerns stattzufinden, wie die Änderungen in blutbereitenden Organen uns zeigen. Der normale Entwicklungslauf der myelogenen Elemente ändert sich in der Hinsicht, daß ihre Zahl

bedeutend zunimmt und der Ablauf der normalen Entwicklung sich verzögert.

*Das ist keine pathologische Erscheinung, es ist nichts anderes als Anpassung des Organismus an die neuen biologischen Bedingungen, welche durch das Hungern erzeugt werden.* Das Blutbild fällt vollständig mit dem anatomischen Bilde der Änderungen im blutbereitenden System beim Hungern zusammen. Alle diese Prozesse scheinen in bedeutendem Maße den Eintritt der Fermente zu befördern, deren Tätigkeit auf den Verbrauch der entsprechenden Gewebsvorräte des hungernden Organismus gerichtet ist.

Die Blutänderungen, welche unter dem Einflusse verschiedener Ernährungsbedingungen vor sich gehen, wurden beim Menschen von Prof. *McCay* studiert<sup>1)</sup>. In seinen Untersuchungen hat *McCay* zwei Gruppen ausgeschieden: 1. Bengalier und 2. anglo-europäische Bewohner im Bengali. Untersucht wurden die Einwohner sowie auch die Studenten des medizinischen College in Kalkutta. Die Durchschnittsmenge des in den Organismus eingeführten Eiweißes war bei den Europäern 88—112 g pro Tag, was dem Metabolismus des Stickstoffs 15—18 g entspricht. Bei den anglo-indischen Studenten war die Menge des aufgenommenen Eiweißes 94,9 g pro Tag (38,32 tierisches Eiweiß); bei den bengalischen Studenten war die Menge des Eiweißes, welche pro Tag aufgenommen wurde, 67,11 g (nur 9,3 tierisches Eiweiß). Kohlenhydrate und Fette waren bei den letzteren reichlicher in der Nahrung als bei den ersteren<sup>2)</sup>. Bei den Einwohnern Bengalens (200 untersuchten Individuen) war die Eiweißmenge in der Nahrung noch geringer, 37,50 g pro Tag (Stickstoffmetabolismus 5,94 g). Dieser Unterschied in der Menge und der Qualität des Eiweißes in der Nahrung entspricht nach *McCay* der schwächeren physischen Entwicklung und ihrem langsameren Ablaufe bei den bengalischen Studenten (und Einwohnern Bengalens) im Vergleich zu den Europäern, welche während mehrerer Generationen unter gleichen Lebensbedingungen waren (Kalkutta). Diese Angaben sind in meiner anderen Arbeit besprochen worden, ich werde sie nicht berühren.

Schon a priori konnte man vermuten, daß die Änderungen im Stoffwechselprozeß denen im Blute entsprechen müssen, weshalb das Blutbild bei den Europäern von dem der Bengalier sich unterscheiden soll. Die Untersuchung des Blutes bei den Bengaliern (170 Individuen) bestätigt vollständig diese Vermutung, was aus der unten stehenden Tabelle zu ersehen ist.

<sup>1)</sup> *McCay*, Standard of the constitutions of the urine and blood and the bearing of the metabolism of Bengali on the problem of nutrition. Scientific Memoirs by officers of Medical and Sanitary Departement of the Gouvernement of India. Calcutta 1908.

<sup>2)</sup> Näheres in meiner Arbeit: „Der Einfluß des Hungerns auf das Wachstum und die allgemeine Entwicklung der Bevölkerung Rußlands.“

Zahl der Untersuchungen	Der Prozentgehalt Hb.	Menge der roten Blutkörperchen	Menge der weißen Blutkörperchen
9	90 u. höher	5 520 000	10 406
30	85—90	5 500 000	9 800
60	70—85	5 300 000	9 700
27	75—80	5 200 000	8 700
26	70—75	4 810 000	8 800
10	65—70	4 700 000	7 650

Aus diesen Angaben ist ersichtlich, daß bei ungenügender Eiweißmenge in der Nahrung (besonders des tierischen Eiweißes), bei geringerer Menge des sich assimilierenden Stickstoffs die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen zugenommen hat. Das spezifische Gewicht des Blutes bei erwachsenen bengalischen Männern ist 1,057, etwas höher als bei den Europäern (1,054). Dieser Umstand muß der größeren Menge der Erythrocyten und der stärkeren Konzentration der Salze im Plasma der Bengaler zugesprochen werden. In folgender Tabelle geben wir den Vergleich der Angaben *McCays* mit den mitteleuropäischen und anderen Befunden:

	Europäer	Bengalier <i>McCay</i>	Hung. russ. Kinder in der Periode der Blutverdicht.	Hungernde bei Ödemkrankheit
Wasser . . . . .	78,87	79,88	73,98—72,14	83,67—87,975
Asche . . . . .	21,13	20,12	27,86—26,02	16,033—12,025
Eiweiß . . . . .	19,17	18,22		
Salze . . . . .	0,76	1,06	0,79—1,002	0,520—0,448

Der geringere Gehalt von Proteinstoffen im Blute der Bengalier trotz der größeren Erythrocytenzahl muß wahrscheinlich als Folge des verminderten Gehaltes an plasmatischem Eiweiß, nicht des Globulins zugesehen werden. Die Salzmenge hat im Blute der Bengalier stark angenommen, wie auch bei unseren hungernden Kindern. In Hinsicht des Blutsalzgehaltes meint *McCay*, daß, je geringer die Salzkonzentration, desto gesünder der Organismus. Diese Regel kann jedoch, wie es scheint, nicht verallgemeinert werden, da wir in Fällen der Ödemkrankheit eine sehr geringe Salzkonzentration bei der gesamten schwachen Konstitution finden. Der bedeutendste Teil der gesamten Salzzunahme muß auf die Rechnung der Chlorsalze gesetzt werden (Beng. 0,72—0,75, Europ. 0,55). Die Gerinnbarkeit des Blutes ist stark erhöht ( $1\frac{1}{3}$ — $2\frac{1}{4}$  Minuten). Bei den Europäern geht die Blutgerinnung in der Zeit von 4—6 Minuten vor sich. Beim Hungern im Falle der Ödemkrankheit ist die Blutgerinnbarkeit herabgesetzt und findet in der Zeit von 5—7—10 Minuten statt. In Fällen der Blutverdichtung ist sie erhöht und braucht nur  $\frac{3}{4}$ — $1\frac{1}{2}$  Minuten. Die angeführten Befunde *McCays* bestätigen vollkommen unsere Schlüsse über den Einfluß des Hungerns auf das Blut und blutbereitende Organe. Außerdem zeigen sie uns, daß diese Änderungen in bedeutendem Maße dem Stickstoffhunger (Eiweißhunger) zu verdanken sind. Bei den Rassen, deren Nahrung vegetarianisch und

ungenügend ist, *haben diese Blutänderungen einen festen Charakter und sind ein anatomisch-physiologisches Merkmal für bestimmte Rassen.*

Zur Ergänzung meiner Untersuchung bleibt mir übrig, noch etwas über pathologische Blutzustände beim Hungern zu sagen. Beim Sezieren und bei der Untersuchung der hungernden Kinder und Erwachsenen konnte ich sehr weitverbreitete Erscheinungen hämorrhagischer Diathese feststellen. Sie ist in vielen Fällen die Ursache des Todes. Die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese finden wir meistens in verschiedenen Formen der idiopathischen Purpura (*Morbus maculosus Werlhofii*, *Purpura haemorrhagica*, *Purpura abdominalis Henoch*). Oft schlossen sich an sie skorbutische Veränderungen. Die Prozente der Leichen, bei welchen wir die bezeichneten Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese finden, machen 20—22% aus (bei 200 Leichen). Besonders verbreitet erwies sich *Purpura abdominalis Hen.* mit fast 100% Sterblichkeit. Hier können wir nicht die zahlreichen Arbeiten besprechen, welche der Ätiologie der Purpura gewidmet sind, um so mehr, da die meisten Arbeiten und Theorien ihre Geltung verloren haben (*Joës, Niemeyer, Kebst, Fraenkel* u. a.).

Aber schon ältere Autoren, z. B. *Konstantinowitsch*<sup>1)</sup>, rechnen einige Purpurafälle zu den Stoffwechselerkrankungen, welche zur Fettentartung der Gefäßwände führen. Dabei hält *Konstantinowitsch* eine besondere Veranlagung oder irgendeine früher erlittene Krankheit für notwendig. Andere Autoren legten große Bedeutung dem anormalen Blutbestande bei. *Richardson* schrieb große Bedeutung zu bezüglich der Ätiologie verschiedener Purpuraformen der Verdünnung und Verminderung des Salzgehaltes, *Besnaude* und *Hayem* der Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit, *Krilitshewsky* der Anwesenheit verschiedener anormaler Stoffe im Blute vom Eiweißcharakter, welche die Kalisalze binden. *Denys* und *Hayem* meinten, daß einer von den möglichen Faktoren bezüglich Purpuraätiologie die nichtproportionale Wiedererzeugung der Blutmenge sein könne, und daß die Hebung der Herz-tätigkeit zusammen mit der Wiederherstellung der veränderten Wände die idiopathische Purpura erzeugt. Ganz besonderer Meinung in bezug auf Purpuraätiologie sind *Kahler, Angerer* und *Döhring*, welche sie für den Ausdruck der Intoxikation des Organismus durch die Fermente halten.

Indem ich unsere Angaben mit den Literaturdaten vergleiche, muß ich bemerken, daß bei 31 Fällen, wo auf dem Sektionstisch Purpura in der einen oder anderen Form festgestellt wurde, 19 Fälle mit der Blutverdichtung und 12 mit Blutverdünnung (Ödemkrankheit) waren. Diese Angaben geben von selbst keinen Fingerzeig auf etwas Bestimmtes. Vielmehr sagen es uns die Gefäßänderungen.

<sup>1)</sup> Константиновичъ, Къ вопросу объ этиологiи и патологоанатомическихъ измѣненiяхъ. М. morculosus Werl. Русск. Архивъ Патологiи. Bd. VIII. 1899.

Schon die makroskopische Untersuchung der Blutergüsse in Schleim und serösen Häuten zeigt uns manche charakteristische Züge, welche darin bestehen, daß wir keine ununterbrochenen Blutergüsse, die infolge der Gefäßzerstörung entstanden, sondern eine scharf ausgeprägte Gefäßinjektion bis auf kleinste Verzweigungen vor uns haben, welche durch die Veränderungen der Gefäßwände bewirkt ist. Am deutlichsten sind diese Veränderungen im Dickdarm, besonders im Coecum ausgedrückt, seltener in anderen Teilen des Dickdarms. Nicht selten findet man die Hämorrhagien auch in verschiedenen Teilen des parietalen Blattes des Bauchfells. Diese Veränderungen (Blutergüsse) werden sehr oft nicht von den entsprechenden Veränderungen in der Haut begleitet. Dabei sind weder in den Schleimhäuten noch in den serösen Häuten die Spuren irgendwelcher entzündlichen Prozesse aufzufinden.

Um den Charakter der Gefäßveränderungen, welche uns hier die Entscheidung geben sollen, klarzustellen, habe ich die Darmwand (in verschiedenen Teilen) bei Purpura abd. Henoch und Morbus mac. Werl. in Ödemfällen sowie in Fällen der Blutverdichtung beim Hungern (im ganzen 12 Fälle: 8 Ödemkranke, 4 Blutverdichtung) untersucht. In beiden Fällen waren die Veränderungen die gleichen. Darum gebe ich das allgemeine Bild dieser Veränderungen. Schon die flüchtige Durchsicht dieser Präparate zeigt die scharfe Vergrößerung des Lumens der kleinen Arterien, Venen und Capillaren. Meistenteils ist das Lumen von einer homogenen Blutmasse ausgefüllt, in welcher man einzelne Erythrocyten nicht unterscheiden kann. In anderen kleinen Gefäßen und Capillaren der Submucosa scheint diese Masse den hyalinen Veränderungen zu unterliegen, wobei in dem Gefäßlumen sich nichtfärbende Klumpen auftreten, zwischen welchen wahrscheinlich in der gesamten Masse später sich auflösende Grundsubstanz der Zellkörper bleibt. Die Gefäß- und Capillarwände sehen gequollen aus, und wahrscheinlich infolge der starken und ungleichmäßigen Spannung sind manche von ihnen zusammengedrückt, wodurch die Erscheinungen der Blutstockung noch verstärkt werden. An den endothelialen Gefäßzellen kann man den konsequenten Ablauf der degenerativen Veränderungen verfolgen. Die ersten Änderungen bestehen in scharfer Quellung von seiten der Zellen der epithelialen Schicht; infolgedessen nehmen die Zellen die Form einer Blase an mit vollständig durchsichtigen sich nicht färbenden Protoplasma. Der Kern verfällt bald der Karyolysis. Infolge dieser Änderungen, denen die Ernährungsstörung zugrunde liegt, spalten sich viele Endothelien und geraten in die gesamte Masse des Blutdetritus. In anderen Fällen sieht man, wie die ganze Zellschicht sich ablöst. Starke Änderungen sieht man auch in der Media. Sie bestehen in deutlich ausgeprägter Auflockerung dieser Schicht infolge von Degenerationen und Quellung und Erweiterung des gesamten Gefäßes. Die Auflockerung

der Wände und ihre Dehnung bewirkt die Störung in der Lage anderer Elemente. In den Arterien von etwa  $100\ \mu$  Durchmesser und in den kleinen Arterien gesellen sich zu den sternförmigen Zellen der äußeren Haut die elastischen Fasern. Diese elastischen Fasern gehen in der Norm in zwei Richtungen: längs und schräg zu der Achse. Bei den beschriebenen Veränderungen der Tunica media bei ihrer Auflockerung verlieren die elastischen Fasern die Regelmäßigkeit und Gleichmäßigkeit ihrer Lage; sie gehen meistens in die quere Richtung über und treten scharf an Stelle der aufgelockerten und fast der Zellen beraubten Media. Sehr oft vereinigen sie sich in starken isolierten Bündeln, in welchen einzelne Fasern infolge der Quellung sehr scharf ausgeprägt sind. Diese elastischen Faserbündel bilden bald knäueiförmige Ausstülpungen in das Gefäßinnere (wenn sie aus den längsverlaufenden Fasern entstehen), bald beerenförmige Anhäufungen in derselben Richtung. Die äußere Haut ist verdünnt. In den größeren Arterien sind in ihr die Bindegewebsfasern besser erhalten. Einzelne Fasern sind stellenweise ungleichmäßig angeschwollen.

Infolge der bezeichneten Veränderungen ist die Submucosa des Darms etwas verdickt. Die Muscularis weist keine Abweichungen von der Norm auf. Nur in zwei Fällen konnte man in ihr Zerfallsherde finden. In der Mucosa kann man sehr unbedeutende katarrhalische Änderungen in Form überflüssiger Schleimmengen auf der Oberfläche der Zotten und kleiner Infiltrationen aus einzelnen meistens runden Zellelementen nachweisen.

Somit sind den stärksten Schädigungen bei Purpura (Purpura abdom.) die Gefäße ausgesetzt, deren sehr wichtige Änderungen bei allen Organen von mir festgestellt sind (besonders bei dem Darm). Es ist interessant zu notieren, daß diese Gefäßveränderungen auch in den Früchten beim Hungern der Mütter entstehen, was von mir in einer anderen Arbeit festgestellt wurde (Медицинскій вѣстникъ No. 2). Jetzt entsteht die Frage, was diesen Änderungen des Gefäßsystems zugrunde liegt. Es ist schwer, auf diese Frage mit Bestimmtheit zu antworten. Es ist wahrscheinlich, daß dieser Erscheinung die Störung des Salzwechsels zugrunde liegt. Die Änderungen in der Salzkonzentration des Blutplasmas bewirken die Ernährungsstörungen der Gefäßwandungen und deren Degenerationerscheinungen. Die Folge davon ist die Störung der Elastizität der Gefäßwände und ihrer contractilen Fähigkeit.

Auf Grund des Gesagten kommen wir zum Schlusse, daß *der hämorrhagischen Diathese Störungen in dem Blutbestande (salzigem, organischem und fermentativem) beim Hungern zugrunde liegen, deren Folge die Änderungen in dem Aufbau der Gefäßwandungen sind. Das ganze Bild der hämorrhagischen Diathese wird durch die Änderungen der letzteren klargestellt.* Diese Veränderungen können beim Hungern Schwangerer

*Inspissatio sanguinis.*

Alter	Zahl der Fälle	Zahl der Leukocyten (Durchschn.)	Durchschnittszahlen für jedes Alter							
			Neutrophile	Mononucleäre	Übergangsformen	Myelocyten	Myeloblasten	Eosinophile	Erythrocyten	Hb
7	3	12 400	26%	58%	14,8%	4,2%	1,8	0,2	5 800 000 (5—8)	90%
10	6	10 000	30%	38,3%	18	10	1,8	1,9	6 000 000 (4—8)	70%
12	10	8 000	33%	40%	16,3	8,9		1,8	6 400 000 (5—8)	77,5% (10—35)
14	8	12 600	47,1	31,8	14,2	6,2		0,7	8 600 000 (5—13)	80% (75—85)
16	2	8 200	40%	27	30	1,7%		1,3	6 400 000 (3—9)	85% (70—90)
Ödemkrankheit										
12	5	5 250 (2500—7009)	70	19 (8—30)	9 (8—10)	0,5—1		1,5%	2 600 000	32,5% (30—35)
14	3	8 000 6—10	52	20	23	3		2	2 200 000	10

Zwischen 6 und 14 Jahren schwankt die Erythrocytenzahl in der Norm von 5 000 000 bis 6 200 000.

Hämoglobin in 10—12jährigem Alter 89,5%

„ „ 12—14 „ „ 92,2%

„ „ 6 „ „ 80,4—82

Leukocytenzahl in Norm in 8—10jährigem Alter 7,900 (10—6)

„ „ „ „ 12—14 „ „ 7,500

Das Prozentverhältnis der Formen ist folgendes:

	Lymphocyten	Übergangsformen	Neutrophile	Eosinophile
8—10 Jahr	34	7,5	52,5	6
12—14 „	30	8	60	2

auf den Foetus übergehen. Die ursprünglichen Änderungen entwickeln sich wahrscheinlich bei Salzverarmung (bei Ödemkrankheit), aber weitere Blutverdichtung ändert im wesentlichen den Prozeß nicht, und die einmal begonnenen Störungen setzen sich unter dem Einflusse neuer Bedingungen fort<sup>1)</sup>.

Auf Grund dieser Untersuchung wie auch meiner vorigen Arbeit über die Änderung des Muskel- und Knochensystems komme ich zum Schlusse, daß das Hungern bei Erwachsenen, wie auch in der Periode

<sup>1)</sup> Die Degenerationserscheinungen in den Zellen der Gefäßhäute sollen von der Störung der osmotischen Prozesse einerseits und von der Notwendigkeit der Vergrößerung ihres protoplasmatischen Inhalts durch die Protoplasmaquellung mit dem Charakter der vakuolisierten Degeneration infolge der Salzkonzentration in dem umgebenden Plasma andererseits abhängen (wie das z. B. bei Prozessen der Ossification in Knorpelzellen stattfindet).

der embryonalen Entwicklung (beim Hungern der Mutter) besonders tief auf die Abkömmlinge des mittleren Keimblattes, des Mesoderms (Blut, Gefäßsystem, Skelett, Muskelsystem), wirkt.

Indem wir unsere anatomischen Angaben über die Veränderungen des Blutes und der blutbereitenden Organe zusammenfassen, kommen wir zum Schlusse, daß das Hungern eine Reihe Besonderheiten konstitutionellen Charakters zeigt. Mit anderen Worten entstehen beim Hungern (besonders im Kindesalter) Individuen mit neuen konstitutionellen Eigenschaften, mit Veranlagung zu besonderen pathologischen Prozessen (hämorrhagische Diathese) und sogar zu Änderungen der anthropologischen Merkmale.

Eine angenehme Pflicht erfülle ich hier, indem ich dem hochverehrten Herrn Professor Dr. *J. Tandler* für die Anregung und Förderung dieser und anderer Arbeiten herzlichst danke.

November 1922.

#### Literaturverzeichnis.

*Pappenheim*, Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarks einiger Säugetiere. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **157**. 1899. — *Maximow*, Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. III. Knochenmark. *Arch. f. mikroskop. Anat.* **76**. 1910. — *Weidenreich*, Beiträge zur Kenntnis der granulierten Leukocyten. *Arch. f. mikroskop. Anat.* **72**. 1908. — *Prizbram*, Studien über das lipolytische Ferment. *Zentralbl. f. inn. Med.* 1910, Nr. 4. — *Müller und Jochmann*, Über proteolytische Fermentwirkungen der Leukocyten. *Münch. med. Wochenschr.* 1906, Nr. 31, S. 1507. — *Arnold*, Über granuläre Fettsynthese in Wanderzellen. *Münch. med. Wochenschr.* 1903, Nr. 43. — *Stefko*, Der Einfluß des Hungerns auf Wachstum usw. *Zeitschr. f. angew. Anat.* **10**, H. 4. 1923. — *Chvostek*, *Wien. klin. Wochenschr.* 1912, Nr. 1. — *Kahler, H.*, Über Veränderungen des weißen Blutes bei sog. hyperplastischer Konstitution. *Zeitschr. f. angew. Anat.* 1913, H. 2. — *Aubertin*, Les polyglobulies in: „*Traité du sang*“ von Prof. *Gilbert*. Paris 1913. — *Neviadomski*, Sowremennoe sostojanie woprosa o raslitschnich formach udropatitscheskoj purpuri usw. (russ.) *Russki Archiv Patologii* 1902, Nr. 11. — *Stefko*, Der Einfluß des Hungerns auf das Wachstum usw. im Zusammenhang mit den anatomischen Veränderungen beim Hungern. *Zeitschr. f. d. ges. Anat., u. Konstitutionslehre* **39**. 1923.