

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock. — Direktor: Prof.
Dr. *Hans Curschmann*.)

**Untersuchungen mittels der vitalen Jodfixation am strömenden
Blute und am Knochenmark.
Zugleich ein Beitrag zur Blutplättchengenese.**

Von

Rudolf Stahl, Horstmann und Hilsnitz.

Mit 10 Textabbildungen.

(*Ein eingegangen am 16. Februar 1925.*)

Seit *Donné* vor mehr als einem $\frac{3}{4}$ Jahrhundert in seinen „globulins“ den dritten Formbestandteil des Blutes entdeckte und beschrieb, ist eine große Anzahl Arbeiten erschienen, die sich außer mit Gestalt und Struktur der neu entdeckten corpusculären Elemente auch fast alle mit der Frage ihrer Herkunft in mehr oder weniger eingehender Weise beschäftigen. Und doch konnte noch in letzter Zeit, und zwar mit Begründung, die Äußerung fallen: „Von einer Lösung der Blutplättchenfrage sind wir noch weit entfernt.“

Diese Tatsache erklärt sich daraus, daß die Plättchen nahe der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit stehen, überdies aber noch allen unseren Behandlungsmethoden gegenüber so widerstandsfähig sind, wie kaum ein anderes Gebilde der Histologie. So konnte es kommen, daß nach der Entdeckung des 3. Formbestandteiles des Blutes volle 40 Jahre vergingen, bis durch *Bizzozero* die erste Schilderung dieser Gebilde erfolgte, wie sie unseren heutigen Erkenntnissen und Anforderungen entspricht. Wie wenig sich aber diese richtigen Ansichten sofort allgemeine Geltung verschaffen konnten, das beweist eine im Jahre 1897 — also 15 Jahre später — erschienene umfangreiche Arbeit *Determinans*, in der als Hauptcharakteristica der von *Bizzozero* Blutplättchen getauften Gebilde noch einzig und allein ihre Neigung zur Konglutation und ihre leichte Vergänglichkeit angegeben werden. Wenn man nun bedenkt, daß vor den bahnbrechenden Untersuchungen *Bizzozeros* noch vagere Vorstellungen über die Blutplättchen geherrscht haben, und daß alles, was nicht rotes oder weißes Blutkörperchen war, eo ipso als 3. Formbestandteil angesprochen wurde — unter diese Rubrik fielen also neben Abschnürungs- und Zerfallsprodukten von Erythrocyten und Leukocyten unsere heutigen Hämatoxikonen, ja selbst einfache Artefakte — so ist es klar, daß eine fruchtbare Diskussion über den Ursprung der Blutplättchen nicht entstehen konnte. Eine Ausnahme macht vielleicht nur eine Arbeit *Hayems* — wenige Jahre vor *Bizzozeros* Veröffentlichung — in der er die allerdings bald widerlegte Ansicht vertritt, daß die Plättchen als Hämatoblasten, d. h. als kernhaltige Vorstufe der Erythrocyten anzusehen seien. *Bizzozero* selbst beschränkt sich in bezug auf die

Frage der Plättchenentstehung auf einen rein negativ kritischen Standpunkt, ohne in bestimmter Weise Stellung zu nehmen.

Obgleich nun wenigstens der Begriff des 3. Formbestandteiles des Blutes eine feste Umgrenzung erfahren hatte, hörte der Streit über die Frage der Entstehung der Blutplättchen nicht auf. Es erübrigt sich wohl, hier ausführlich auf alle Theorien der Plättchengenese einzugehen; soweit sie beim heutigen Stand der Wissenschaft allgemeine Ablehnung erfahren, sollen sie nur kurz angeführt werden; und nur die augenblicklich ernstlich umstrittenen sollen einer genaueren Würdigung unterzogen werden.

1. Die Plättchen sind kein präexistierender Bestandteil des Blutes, sondern sie entstehen als Globulinniederschläge bei der Extravasation oder auch schon bei bloßen Gefäßwandschädigungen. Diese von *Lövit* vertretene Ansicht widerlegte *Laker* durch Beobachtungen am vollkommen ungeschädigten Kreislauf der Fledermaus, die mit absoluter Evidenz die Präexistenz der Plättchen bewiesen.

2. Die Plättchen sind selbständige zellige Elemente (*Detjen*, *Laker*, *Achard*, *Aymaud*). Diese Theorie brach zusammen mit der durch bessere Färbemethoden gewonnenen Einsicht, daß die Plättchen keinen Kern besitzen.

3. Die Plättchen entstehen aus den Kernen der Leukozyten. Als einzigen Beweis für diese Annahme kann *Lilienfeld* nur den Umstand angeben, daß die Plättchen wie die Leukozytenkerne Nuclein enthalten.

4. Die Plättchen entstehen aus dem Zelleib der Leukozyten (*Schmidt*, *Afanasiew*). Da die wenigen angeführten Tatsachen auf Irrtümern beruhen, wird diese Entstehungsweise heute allgemein abgelehnt.

5. Die Plättchen sind abgeschnürte Teile des Stromas der Erythrocyten (*Hayem*, *Arnold*, *Schualbe*, *Lubarsch*, *Wlassow*, *Maximow*). Sämtliche Autoren bringen nur Beweise dafür, daß eine Abschnürung von Stromateilen der Erythrocyten möglich ist — eine Tatsache, die auch von keiner Seite bestritten wird — bleiben aber den Beweis der strukturellen Übereinstimmung dieser Abschnürungsprodukte mit den typischen Plättchen vollkommen schuldig. Da von ihrer Seite ferner zugegeben werden mußte, daß fließende Übergänge von „hämoglobin-haltigen“ zu „hämoglobinlosen“ Plättchen vorkämen, echte Plättchen aber nie Hämoglobin enthalten, so lag es auf der Hand, daß die von ihnen als Plättchen in der Entstehung angesehenen Gebilde bloße Abschnürungsprodukte der Erythrocyten, die mit Plättchen auch nicht das geringste gemein haben, gewesen sind.

Von diesen 5 angeführten Theorien der Plättchengenese kann man wohl sagen, daß sie für uns nur noch eine rein geschichtliche Bedeutung haben. Anders steht es mit den 3 nun zu besprechenden Theorien, die annehmen:

6. Die Plättchen entstehen aus Knochenmarksriesenzellen, und zwar aus den Megakaryocyten (*Wright*, *Schrödte*, *Ogata*, *Downey*, *Aschoff*, *Nägeli*, *Kaznelson*, *R. Stahl* und *Seeliger*).

7. Die Plättchen stehen im genetischen Zusammenhang mit dem *Kernapparat* der roten Blutkörperchen (*Engel*, *Pappenheim*, *Eisen*, *Schilling*, *Preisich* und *Heim*, *Hirschfeld*).

8. Die Stammzellen der Plättchen sind Endothelien (*Brown*).

Es war im Jahre 1906 zu einer Zeit, wo die Theorie der Blutplättchengenese aus Kern oder Zentrosoma der roten Blutkörperchen das Feld beherrschte, als *Wright* mit einer Arbeit an die Öffentlichkeit trat, in der er auf Grund genauer Untersuchungen als Mutterzelle der Plättchen die Megakaryocyten hinstellte. Weitere Untersuchungen von ihm selbst (1910), bestätigt und vervollständigt von *Schrödte*, *Downey*, *Aschoff*, *Ogata*, *Nägeli*, *Kaznelson* und *R. Stahl* führen zu folgender Auffassung über den Entstehungsmodus der Plättchen: Die Megakaryocyten,

einkernige Riesenzellen des Knochenmarkes, umgeben von einem gewaltigen Protoplasmaleib, lassen in ihrem Protoplasma eine feine azurophile Granulierung, die *Schriddeschen Granula*, gruppiert um den Kern erkennen. Diese zentrale Granulierung wird allseitig von einem hyalinen Protoplasmasaum umgeben. Die amöboider Bewegung fähige Riesenzelle sendet nun in die Knochenmarkscapillaren durch Lücken der Gefäßwand hindurch mächtige pseudopodienartige Fortsätze, die einen Faden zentraler azuophiler Granula, umgeben von einem hyalinen Randsaum, aufweisen. An diesen Pseudopodien lassen sich nun alle Übergänge von einfacher Zusammenballung und Felderung der Granula bis herab zum vollständig fertigen, nur noch durch schwache Protoplasmafäden den Zusammenhang mit der Mutterzelleibsubstanz verratenden Blutplättchen beobachten.

Diese Untersuchungen, deren Beweiskraft durch eine Anzahl von Mikrophotogrammen und farbigen Zeichnungen, von entwicklungsgeschichtlichen Erkenntnissen und klinischen Untersuchungen gestützt, zweifellos etwas stark Überzeugendes hatten, schienen endlich dem Streit über die Frage der Plättchenentstehung ein Ende bereitet zu haben. Hier war es nun *V. Schilling*, der unentwegt weiter für die Theorie der erythrocytären Plättchengenese eintrat, die bis dahin die herrschende gewesen war. Nicht nur versuchte er, den von *Wright* und seinen Anhängern als beweisend angesehenen Beobachtungen das schlechthin Überzeugende zu nehmen, indem er den Bildern, die die Plättchenentstehung aus Megakaryocyten gleichsam ad oculos demonstrieren sollten, eine andere, gleichgültigere Erklärung gab, sondern er stützte auch das von ihm sog. System der „Plättchenkerntheorie“ durch eine Anzahl eingehender Untersuchungen und Versuche mit dem Erfolge, daß er heute nicht mehr allein in der Opposition steht.

Als eigentlichen Vater der Plättchentheorie können wir wohl *Engel* ansehen. Bei ihm finden sich schon alle ihre grundlegenden Züge: Alle roten Blutzellen waren einmal kernhaltige Zellen, deren Kern durch Karyolyse scheinbar verschwunden ist. Die morphologische Gestalt des Kerns ist so zwar verloren gegangen, aber seine chemischen Bestandteile sind geblieben und haben nur eine andere Gestalt angenommen. Die eine Gestalt ist die in einigen Fällen in den roten Blutkörperchen sichtbare basophile Granulation, die andere, häufigere, ist das Blutplättchen. *Pappenheim* hält die „*Delle*“ der roten Blutkörperchen für kein Negativum, sondern für eine morphologisch umgrenzte Individualität, die ihren eigenen Chemismus besitzt. Teils wird nun dieses „*Nucleoid*“ als wurstförmiger Körper ausgestoßen und ist dann ein Blutplättchen, teils wandelt er sich zu den Binnenkörpern (*Hovell-Jollysche Körperchen*; siehe auch *Schmauch*, *Nägeli*, *Hoff*, *Ferrata*) im Erythrocyten um, die dann ihrerseits ausgestoßen zu kleinen Blutplättchen werden. Für die Entstehung der im Blut zuweilen zu beobachtenden pathologischen Makroformen der Plättchen macht er eine Anisotonie des Blutes verantwortlich, in dem eine zwischen Blutkörperchen und Blutplasma bestehende abnorme osmotische Differenz eine vorzeitige plasmolytische Ausstoßung der Plättchen verursacht hat. *Preisch* und *Heim* gaben dann an, alle Übergänge vom im Erythrocyten liegenden Plättchen, über das gerade ausschlüpfende, bis zum völlig freien, charakteristisch gefärbten Plättchen beobachtet zu haben. *Schilling* bestätigte im wesentlichen die oben angeführten Tatsachen und zeigte weiter an Präparaten, die er mit einer bis dahin nicht angewandten Schnellfixationsmethode herstellte, daß aus einer Anzahl allem Anschein nach jüngerer Erythrocyten kernartige Gebilde austreten, die nun erst ihrerseits durch Einfallen der Kernmembran und körnige Zersetzung der inneren Struktur zu typischen Plättchen werden. Gestützt wird die Plättchenkerntheorie aber vor allem durch den Befund, daß bei seiner Methode die Plättchen nie frei zu sehen sind, sondern sich stets an Erythrocyten angelagert finden, und zwar, was auch wichtig ist, nie mehr

als ein Plättchen an einem Erythrocyten, eine Tatsache, deren Erklärung nur nach seiner Theorie der Plättchengenese, nicht nach der *Wrightschen* möglich sei. Nicht ganz ohne Recht fordert *Schilling* auf Grund dieser Beobachtungen für die Plättchenkerntheorie dieselbe Anerkennung, wie sie der *Wrightschen* Theorie bezeugt wird. Seiner Meinung nach ist die Frage histologisch augenblicklich sicher noch nicht entschieden.

Wertvoll sind auch *Schillings* Ausführungen gegen die entwicklungsgeschichtlichen und klinischen Tatsachen, die als unterstützende Momente für die *Wrightsche* Theorie angeführt werden. Während die Anhänger dieser Theorie die Thrombozyten oder Spindelzellen der Nonmammalia für ins Blut übertretende Homologa der Megakaryocyten halten und darin einen Beweis mehr für die Richtigkeit der Ableitung der Plättchen von den Megakaryocyten sehen, will *Schilling* zwischen den Spindelzellen und den Erythrocyten der fraglichen Tierspezies bei Anwendung seiner Methode große Ähnlichkeiten bemerkt haben. Die Spindelzellen sollen wie große, hämoglobinlose, gealterte Erythrocyten erscheinen, und darin wäre nach *Schillings* Ansicht eine weitere Stütze der erythrocytären Plättchengenese gegeben, wenn man nur in Betracht zieht, daß entsprechend der Dauerkernigkeit der Erythrocyten die Trennung zwischen Plättchenkern und Erythrocytenstroma nicht vollzogen wird. Außerdem schreibt *Schilling* den Spindelzellen aller Tierarten den sog. *Mevesschen* Randreifen zu, ein Gebilde, wie es nur bei kernhaltigen Erythrocyten bekannt ist. Für eine Tierart — das Chamäleon — liegt eine Bestätigung der *Schillingschen* Behauptung bereits in der Literatur vor.

Eine zweite entwicklungsgeschichtliche Tatsache, die zuerst nur der *Wrightschen* Theorie zugute zu kommen schien, daß nämlich Plättchen im Embryo erst mit der Bildung von Megakaryocyten auftreten, machten *Engel*, *Jost* und *Helber* auch der Plättchenkerntheorie nutzbar durch den Nachweis, daß das Auftreten der Plättchen beim Embryo zeitlich zusammenfalle mit dem Beginne der Entkernung der Erythroblasten.

Von klinischer Seite war zugunsten der *Wrightschen* Theorie der Parallelismus zwischen Plättchen- und Megakaryocytenzahlen angeführt und gleichzeitig darauf hingewiesen worden, daß ein solcher zwischen Plättchen- und Erythrocytenzahl nicht zu finden sei, ein Einwand, den *Schilling* damit wirksam widerlegte, daß er darauf hinwies, daß eine Vermehrung und Verminderung der Plättchen nicht nur auf genetisch bedingte Ursachen zurückgeführt werden dürfe, sondern, daß man stets auch peripherie, d. h. Plättchen zerstörende Ursachen in Betracht ziehen müsse. Deshalb sei es vollkommen unberechtigt, irgendwelche Schlüsse für die Frage der Plättchengenese aus einem vorhandenen oder fehlenden Parallelismus zwischen Plättchenzahlen und Zahlen anderer Blutzellen zu ziehen. *Schilsky*, der es unternimmt, alle klinischen Beobachtungen daraufhin zu untersuchen, ob sie mit der erythrocytären Genese der Blutplättchen in Einklang zu bringen sind, kommt zu dem Schluß, daß alle bisher bekannten klinischen Tatsachen in der Plättchenkerntheorie ihre Erklärung finden können.

Ein schwacher Punkt der *Wrightschen* Theorie ist der Umstand, daß die azuropilen Granula der Megakaryocyten und die Granulierung der Plättchen doch nicht vollständig übereinstimmend sind, wie es zuerst von verschiedenen Beobachtern behauptet worden ist, sondern wie *Nügeli*, *Oelhafen*, *Downey* und *Seeliger* — alle 4 übrigens überzeugte Anhänger der Theorie von der Herkunft der Plättchen von den Megakaryocyten — auf die Angriffe *Schillings* zugeben mußten, sind die Megakaryocytengranula deutlich feiner und verhalten sich auch farberisch anders als die Granula, die sich in den Plättchen finden. Und um eine Erklärung für diese mangelhafte Übereinstimmung zu geben, mußte die bis dahin bestehend einfache *Wrightsche* Theorie sich die erste Hilfshypothese gefallen

lassen, indem *Seeliger* 1923 behauptete, die fein granulierten Megakaryocyten befänden sich im Ruhezustand, im aktiven, plättchenabschnürenden aber wäre ihre Granulierung größer, so daß Übergänge bis zu der Plättchenengranulierung sich feststellen ließen. Gleichzeitig berichtet er aber über Beobachtungen, die, wenn sie nicht auf Beobachtungsfehlern beruhen, oder von *Seeliger* eine falsche Ausdeutung erfahren haben, der bis dahin für die *Wrightsche* Theorie von vornherein einnehmenden Klarheit und Einfachheit doch einen bedenklichen Stoß versetzen, wenn *Seeliger* auch selbst aus seinem Ergebnissen diesen Schluß nicht selbst zieht; und zwar handelt es sich um die phagocytäre Funktion der Megakaryocyten. *Seeliger* will unzweifelhaft echte Bilder von Megakaryocyten beobachtet haben, die alle Arten von Blutzellen phagocytierten, mit Ausnahme der Blutplättchen, wenn der Autor dies auch nicht besonders bemerkt. Was aber noch merkwürdiger erscheint, ist der Umstand, daß die phagocytierenden Megakaryocyten genau wie die plättchenbildenden, und in deutlichem Unterschied zu den ruhenden Formen, eine grobe Granulierung und deutliche Felderung der Granula aufweisen sollen. Die Funktion der Phagocytose der Plättchen, und zwar nur dieser Blutelemente, schreibt *Seeliger* — wenigstens unter pathologischen Verhältnissen — nach eigenen Beobachtungen Endothelzellen zu und versucht so, *Brown* zu widerlegen, der für eine Entstehung der Plättchen aus Endothelien eintritt.

Diese Veröffentlichung *Seeligers* wird den Gegnern der *Wrightschen* Theorie zweifellos eine besonders breite Angriffsfläche bieten. Denn nun wird ihnen ja von gegnerischer Seite das bestätigt, was sie schon längst behauptet hatten, wofür sie aber keine überzeugenden Beweise beibringen konnten, daß nämlich die Felderung der Granula kein für die Plättchenbildung absolut spezifischer Vorgang sei, sondern bei verschiedenen vitalen Funktionen der Zelle zum Ausdruck komme. Unwahrscheinlich klingt es ferner, daß die Megakaryocyten alle Zellformen des Blutes und Knochenmarkes phagocytieren können, ausgenommen die Plättchen; daß im Gegenteil diese Gebilde sogar von ihnen hergeleitet werden sollen, und daß hinwiederum sie allein es sind, die in den Endothelien phagocytiert werden. Die *Brown*sche Annahme der Plättchenentstehung aus Endothelien hätte dann wohl doch mehr für sich, indem bei ihr die Funktion der Megakaryocyten auf eine Formel — nämlich Phagocytose — gebracht werden könnte, daß also unter den phagocytierten Zellen sich auch die Blutplättchen befänden, wie es ja von *Schilling* zur Erklärung der von *Wright* als Plättchenabschnürung gedeuteten Beobachtungen behauptet worden ist. Interessant ist es, daß *Reitano* und *Pianese* ohne Kenntnis der *Seeligerschen* Arbeit ähnliche Bilder von in Megakaryocyten befindlichen Leukocyten beschreiben, die Rollen der beiden Zellarten bei diesem Vorgang aber vertauschen, so daß den Megakaryocyten eine rein passive Rolle zufällt, während als aktiver, phagocytierender Teil die Leukocyten aufzufassen sein sollen.

Diese ganze letzte Polemik soll nun keine endgültige Stellungnahme für oder gegen eine der obigen Theorien sein, sondern sie soll nur die Schwierigkeiten beleuchten, die sich trotz einer aufs äußerste verfeinerten Technik den rein histologischen Methoden entgegenstellen, so daß kaum zu hoffen steht, daß auf diesem Wege eine völlig eindeutige Entscheidung zu treffen sein wird. Ein ähnlicher Gedanke liegt auch wohl Untersuchungen zugrunde, wie sie von *Morawitz* zum Teil zusammen mit *Loeber* vor einer Reihe von Jahren angestellt worden sind, die ganz andere Bahnen gehen, aber leider nicht eine Lösung im positiven Sinne zu bringen vermochten. Gemeint sind: einmal, der Nachweis von Thrombogen (besser wohl Thrombokinase) in den Plättchen — das Fehlen dieses Stoffes in Erythrocyten und Leukocyten; dann, der Nachweis eines respiratorischen Gaswechsels für die Plättchen — eines nach *Morawitz* und *Loeber* nicht deutlich nach-

weisbaren Gaswechsels für die kernlosen roten Blutkörperchen, Versuche, die sich als Gründe gegen die Abschnürungstheorie aus Erythrocyten und gegen die Theorie der leukocytären Plättchengenese anführen lassen. Denn es ist nicht denkbar, daß die atmenden Plättchen Bruchstücke oder Zerfallsprodukte nicht atmender Erythrocyten sind; und es ist weiterhin wenig wahrscheinlich, daß in den Plättchen plötzlich ein Stoff zu finden sein soll, von dem in ihren Mutterzellen absolut nichts nachweisbar ist.

Im folgenden soll nun ein ähnlicher Pfad der Beweisführung eingeschlagen werden, aus der Überzeugung heraus, daß es nach den vielen bisher schon veröffentlichten ausgezeichneten Arbeiten schwer sein dürfte, rein histologisch färberisch etwas Neues zur Frage der Plättchenentstehung beizutragen; und zwar soll eine mikrochemische Methode, die *Zollikofer*sche vitale Jodfixationsmethode, die Grundlage der folgenden Untersuchungen bilden.

Die *Zollikofer*sche Methode, von *Wolff* vitale Jodfixationsmethode genannt, ist als eine Vervollkommnung der bis dahin ausschließlich bekannten zwei Jodfärbungsmethoden *Ehrlichs*, der Jodgummi- und Jod-dampfmethode, anzusehen. Während die beiden letzteren nur in pathologischen Fällen eine intrazelluläre Jodreaktion geben, findet man bei der Färbung der *noch feuchten* Ausstriche in einer mit Joddämpfen angefüllten Kammer, nach *Zollikofer*, die sich mit Jod färbende Substanz als normalen Bestandteil der körperlichen Blutbestandteile. Nur die Ergebnisse der vitalen Jodfixationsmethode sollen im folgenden Berücksichtigung finden.

Zuerst aber noch ein Wort über die Frage: Welche Substanz ist es nun eigentlich, die sich in den Blutkörperchen jodophil zeigt? Eine klare Antwort auf diese Frage ist augenblicklich noch nicht möglich. Man hat die jodophile Substanz für *Myelin*, *Lecithin*, *Pepton* gehalten, ja, man hat sie den eosinophilen Granulis (*Biffi*) gleichstellen wollen; aber eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat nur die von *Czerny* und *Zollikofer* vertretene Ansicht, daß eine Vorstufe des Amyloids vorliegt, und die Annahme *Wolffs* und *Hirschbergs*, daß es sich um Glykogen handelt. Die letzte Theorie wird heute wohl als die richtige angesehen, nach den Untersuchungen *Neukirchs* (Parallelfärbungen nach der *Bestschen* Methode), allerdings mit der Einschränkung, daß das Glykogen nicht als solches vorliegen, sondern sich in loser Bindung an einen Eiweißkörper finden soll. Für unsere Untersuchungen ist diese Frage nur von untergeordneter Bedeutung, denn es kommt bei ihnen allein darauf an, durch eine spezifische chemische Reaktion einen einzigen Bestandteil der Zellen — welcher Art er ist, bleibt dabei ohne Belang —, herauszugreifen und in seinem färberischen und morphologischen Verhalten vergleichend zu verfolgen.

Zollikofer, *Wolff*, *Hirschberg* und *Neukirch* entwerfen folgendes Bild von Blutausstrichen, die nach der vitalen Jodfixationsmethode behandelt sind: Die Ery-

throcyten nehmen eine homogene, diffuse Braunfärbung an, die Leukocyten zeigen in ihrem Zelleib eine feine, circumscripte, mahagonibraune Körnelung, die in das hellgelb gefärbte Protoplasma eingebettet ist, während der Kern von jeglicher Jodfärbung frei bleibt. Vereinzelte in ihm scheinbar ruhende Körnchen liegen in Wirklichkeit im Zelleib und werden nur auf den darunter befindlichen Kern projiziert. Bei Untersuchungen von Blutausstrichen myeloischer Leukämien fällt es sowohl Wolff wie Neukirch auf, daß die leukocytären Elemente sich fast gar nicht mit Jod färben. Über das Verhalten der Blutplättchen finden wir Angaben nur bei Hirschberg und Zollikofer, und zwar erheben sie als Befund eine schwache Gelbfärbung der Plättchen und in manchen Fällen im Zentrum dieser Plättchen einen jodgebräunten, scholligen Fleck.

Bei Nachprüfung dieser oben angeführten Ergebnisse durch R. Stahl ergab es sich nun, daß die beschriebenen scholligen Gebilde in den Plättchen bei Menschen wenigstens keineswegs so selten vorkommen, wie es nach den spärlichen, meist sich auf Untersuchungen an Tieren beziehenden Literaturangaben der Fall zu sein scheint, so daß der Gedanke nahe lag, nachzuprüfen, ob sich diese nur den Plättchen in dieser Gestalt eigentümliche Färbung nicht evtl. für den Nachweis ihrer Entstehung nutzbar machen ließe.

R. Stahl und Horstmann prüften an großem Material nochmals den Ausfall der vitalen Jodfixation im strömenden Blut nach und zeigten, daß nur in den Blutplättchen, niemals in anderen Blutelementen, die genannten, deutlich glykogen gefärbten typischen Schollen zu finden seien. Aus der Erwägung heraus, daß diese für die Plättchen also charakteristische schollige Glykogenfärbung evtl. auch schon in den Mutterzellen der Plättchen auftreten könne, unterwarfen nun Stahl und Horstmann weiterhin in 11 Fällen neben Ausstrichen des strömenden Blutes auch Knochenmarksausstriche, die bei Operationen oder nach dem Tode gewonnen waren, der Zollikoferschen Jodfärbung. Bei der genauen Durchsicht dieser Präparate fanden sich typische Schollen nun außer in den Plättchen auch in merkwürdigen, regellos geformten und von Jod diffus gebräunten Gebilden, von denen wir zwei im folgenden mit der ihnen von Horstmann untergelegten Deutung wiedergeben.

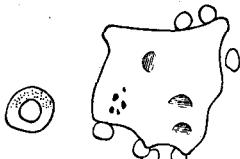


Abb. 1. Vorstufe eines Leukocyten und einer Knochenmarksriesenzelle mit Glykogenschollen. Erythrocyten umlagern den Megakaryozyten.

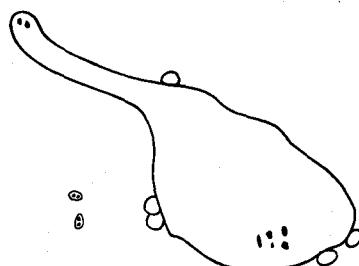


Abb. 2. Megakaryozyt und zwei Blutplättchen mit Schollen. Umgrenzung verschwommen, Kernform nicht deutlich sichtbar.

In nach Pappenheim gefärbten Präparaten von Knochenmarksausstrichen derselben Kranken fielen ähnlich große Gebilde auf, die

sich bei dieser Färbung leicht als Megakaryocyten mit typischem, gewulstetem Balkenkern und azurophil granuliertem Protoplasmaleib identifizieren ließen. Da außer diesen Knochenmarksriesenzellen im gefärbten Präparat keine Gebilde zu finden waren, die hinsichtlich der Umrisse und Größe an die im jodgefärbten Präparat beobachteten schollentragenden Gebilde erinnern konnten, so konnte man annehmen, daß es sich wirklich um Megakaryocyten handelte; danach würde sich die gleiche, charakteristische Jodfärbung nur in Plättchen und Megakaryocyten vorfinden. Dabei war aber einerseits nicht der zwingende Beweis erbracht, daß die großen, schollentragenden Gebilde im Knochenmark wirklich Megakaryocyten seien. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß die „Megakaryocytenschollen“ nur phagocytierten Plättchen angehörten. Die Untersuchungen mußten also mit verbesseter Technik weitergeführt werden.

Die in der Literatur vorliegenden Untersuchungen über den Ausfall der Jodreaktion im Blute und noch viel mehr im Knochenmark kranken an dem Umstand, daß eine genaue Identifizierung der zelligen Gebilde im jodgefärbten Präparat großenteils schwierig ist; im Knochenmark sind die Schwierigkeiten teilweise scheinbar unüberwindlich, weil hier bei den leukocytären Elementen wegen mangelhafter Glykogenaffinität auch des Protoplasmas, der Kern sich nur schlecht oder gar nicht vom Zelleib abhebt. Scheinbar werden die Megakaryocyten nun von der Schwierigkeit der genauen Erkennung nicht mitgetroffen, denn im gefärbten Präparat entspricht ihnen nichts an Größe und Form der Umrisse, was sich mit ihnen auch nur annähernd vergleichen ließe, so daß auch ohne deutliche Sonderung in Kern und Protoplasma eine Verwechslung nicht vorkommen könnte. Es hat sich aber gezeigt, daß im jodgefärbten Präparat Blutplasmaanhäufungen, vermischt mit fein verteilt Fett, kaum von den ganz ähnlich aussehenden Megakaryocyten zu unterscheiden sind, während bei der *Pappenheim*-Nachfärbung infolge der Lösung des Fettes im Alkohol der *May-Grünwald*-Lösung und der geringen, auch sonst zu beobachtenden Affinität des Blutplasmas zu Farbstoffen kaum ein feiner Hauch diese im *Zollikofer*-Präparat kompakt anmutenden Gebilde andeutet. Diese Schwierigkeiten glauben wir durch Nachfärben der *Zollikofer*-Präparate nach *Pappenheim* nach genauer vorausgehender Markierung der im Jodpräparat beobachteten Zellen vermieden zu haben. Damit wird dieselbe Zelle erst bei Jodfärbung und dann panoptisch gefärbt untersucht. Im *Pappenheim*-Präparat ist von jodgefärbten Schollen nichts mehr zu sehen.

Die *Pappenheim*-Färbung gelingt auch nach vorheriger Jodfixation der Präparate gut, nur muß man darauf achten, daß der vorher an Stelle des Immersionsöls verwandte Lävulosessirup zunächst sorgfältig entfernt wird, da sonst störende Farbniederschläge auftreten. Am besten geschieht dies durch einen kräftigen Strahl Aq. dest. (nicht Aq. font.); sind auch die letzten sichtbaren Spuren

des Sirups beseitigt, so legt man das Präparat noch auf 10 Min. in Aq. dest. Die Erythrocyten, vor allem die jungen der Knochenmarkspräparate leiden zuweilen unter dieser Behandlung, die Leukocyten und Megakaryocyten werden nicht irgendwie geschädigt.

Die folgenden Befunde sind erhoben an Hand von 50 Einzeluntersuchungen von meist mehreren Blutausstrichen von 35 teils gesunden, teils mit den verschiedensten Krankheiten behafteten Kranken, und an 8 Fällen, in denen es möglich war, Knochenmarkstupfpräparate und Knochenmarksblutausstriche von Menschen zu erhalten, in der einen Hälfte nach dem Tode, in der anderen im Leben.

Bei den Untersuchungen wurde der größte Wert auf eine schnelle Anfertigung der Präparate und ihr sofortiges Verbringen in die Jodkammer gelegt, damit die Plättchen möglichst lebensfrisch fixiert und gefärbt wurden. Von den vier an Leichenmaterial hergestellten Knochenmarkstupfpräparaten sind die drei unmittelbar nach dem Tode durch schnelle Präparation des Sternum mit Hilfe des von *Seyfarth* zu diagnostischen Zwecken angegebenen Trepans gewonnen, sodaß zwischen dem Eintritt des Todes und dem Beginn der Fixierung der Präparate nicht mehr als 10 Min. vergangen sind. Zwischen diesen drei und den vier intra vitam gewonnenen Präparaten hat sich denn auch sowohl bei Anwendung der *Pappenheim*-Färbung, als auch bei der vitalen Jodfixationsmethode kein merkbarer Unterschied gezeigt. Daß es aber auf unbedingte Lebensfrische der Präparate ankommt, beweist der achte Fall, bei dem die Knochenmarksentnahme erst 1 Stunde nach dem Tode erfolgen konnte und der vollkommen unbrauchbare Ergebnisse hatte, da anscheinend inzwischen das intrazelluläre Glykogen infolge postmortaler Veränderungen zu extrazellulärem geworden war.

Die nach *Zollikofer* gefärbten Ausstriche von strömendem Blut zeigen folgendes Bild: Die Erythrocyten sind durch die Joddämpfe homogen gebräunt (Abb. 8 a), es ist nicht die geringste Andeutung einer Körnung erkennbar. Die sog. „Delle“ weist keine Abweichungen vom gefärbten Präparat auf. In ganz vereinzelten Fällen findet sich scheinbar in den Erythrocyten oder an sie angelagert eine mahagonibraune Scholle, wie wir sie noch später in den Blutplättchen kennen lernen werden. Bei Markierung dieser Zelle und Nachfärbung läßt sich in allen nachgeprüften Fällen in den fraglichen Erythrocyten ein Plättchen nachweisen, in dem die Scholle gelegen hat. Ähnliche Bilder der scheinbaren Plättcheneinlagerung in Erythrocyten haben *Preisch* und *Heim* als beweisend für die erythrocytäre Plättchengenese ansehen wollen, heute neigt man mehr dazu, in ihnen einfache, durch An- und Auflagerung entstandene Artefakte zu sehen. *Jedenfalls findet sich in einem Erythrocyten nie eine Scholle, ohne daß auch ein Plättchen vorhanden wäre.*

Ähnliche Befunde lassen sich ganz selten auch einmal an Leukocyten erheben; sie müssen gleichfalls durch Anlagerung erklärt werden. Im

übrigen bieten die Leukocyten kein ganz einheitliches Bild. Gemeinsam ist ihnen allen eine schwache, diffuse Gelbfärbung des Zelleibes und ein vollkommen ungefärbter Kern. Während man nun aber in der Mehrzahl von ihnen die für Leukocyten als typisch angegebene zirkumskripte Körnelung deutlich erkennt (Abb. 8, b), findet man auch Leukocyten, in denen man auf den ersten Blick keine Körnelung wahrnimmt, im Gegenteil, die ganze Zelle macht einen schwach gefärbten, verwaschenen Eindruck (Abb. 8, c). Ähnliche Beobachtungen, die Jodfärbbarkeit der Leukocyten betreffend, hat schon *Hirschberg* veröffentlicht und noch weiter dahin präzisiert, daß die größte Zahl der glykogenhaltigen Leukocyten multinukleär sei, daß es aber auch unikleäre gäbe. An ausgedehntem Material von uns vorgenommene Nachfärbungen haben als Ergebnis gehabt: *Starke Glykogenkörnelung nur bei Polynukleären, mittelstarke bei einem kleinen Teil der Polynukleären und dem größten Teil der großen Mononukleären und Übergangsformen, schwache bis fehlende bei einigen Mononukleären und allen Lymphocyten.*

Demnach scheint es sich nicht um ein völlig verschiedenes Verhalten der einzelnen Zellarten der Glykogenfärbung gegenüber zu handeln, sondern *es spielt offenbar das verschiedene Verhältnis der Masse des ungefärbten Kerns zur Masse des Zelleibs eine Rolle*. Immerhin kommen für die Stärke der Glykogenfärbung auch noch andere Umstände in Betracht (z. B. Alter der einzelnen Zelle, s. u.).

Mitunter findet man einen Leukocyt, dessen ganzes Protoplasma in eine von stets gleichmäßig kreisrunden, braunen Gebilden erfüllte Masse verwandelt scheint (Abb. 9, b). Läßt man die Mikrometer-schraube aber etwas spielen, so leuchten die eben noch dunklen Punkte plötzlich hell auf und sehen ähnlich bläschenförmig aus, wie die Granula der eosinophilen Leukocyten im Nativpräparat. Die Nachfärbung bestätigt die Vermutung, daß es sich um eosinophile Leukocyten handelt. Die starke Braunfärbung der Granula bei gewisser Einstellung des Objektivs ist aber nicht, wie *Biffi*, — der sogar jodophile Substanz gleich eosinophile Granula setzte —, annahm, ein Zeichen für die große Affinität der Granula zum Jod, wogegen das Aufleuchten der Bläschen bei geänderter Mikrometerschraubeneinstellung spricht, sondern ganz wie im Nativpräparat ein durch kompliziertere Brechungsverhältnisse bedingte *optische Erscheinung*, etwas abgeändert allerdings durch die veränderte Färbung des die Granula umlagernden Protoplasmas, wodurch bei bestimmten Objektiveinstellungen der Eindruck jodaffiner, kreisrunder Schollen, die wir im Gegensatz zu den noch zu besprechenden echten Plättchenschollen *Pseudoschollen* nennen wollen, hervorgerufen wird.

Bei Untersuchungen am Blute zweier Myelosen konnte die Beobachtung *Wolfs* und *Neukirchs* betreffend die schlechte Glykogenkörne-

lung der leukocytären Elemente bei diesen Erkrankungen bestätigt werden. Eine Erklärung für diese Tatsache geben die unten angeführten an Knochenmarkspräparaten gewonnenen Ergebnisse.

Der dritte Formbestandteil des Blutes, die *Blutplättchen*, weist der Jodfärbung gegenüber im Ausstrich folgendes Verhalten auf: Entsprechend ihrer geringen Protoplasmamasse zeigen sie nur ein schwach gelblich gefärbtes Aussehen (Abb. 8, d). Keinerlei Körnelung läßt sich auch bei schärfstem Zusehen in ihnen auffinden. In einer gewissen Anzahl der Plättchen, die bei jedem Patienten verschieden groß ist, finden sich eigentümliche, mahagonibraune, unregelmäßig begrenzte schollige Gebilde (Abb. 8, e, f), wie sie sonst im Blute nicht nachweisbar sind. In einem Plättchen liegt meistens nur eine Scholle, aber es waren bisweilen auch bis zu drei in einem Plättchen zu finden, stets aber eingebettet in eine homogene, ungekörnte Grundsubstanz. Die Schollen sind in der Farbe der circumskripten Leukocytenkörnelung ähnlich, unterscheiden sich aber in der Mehrzahl der Fälle deutlich durch ihre Größe. Bestimmt ausgedrückt: *Nie wird man eine Leukocytenkörnelung finden, die so grobkörnig ist, daß man ihre Körner mit typischen Plättchenschollen verwechseln könnte.* Und noch ein anderer Umstand ermöglicht es, eine gewisse Trennungslinie zwischen umschriebener Leukocytenkörnelung und Schollenbildung in den Plättchen zu ziehen, das ist ein zuweilen deutlich zu Tage tretender *Antagonismus in der Stärke der Jodreaktion in Leukocyten und Plättchen*, wie er zwar nicht gesetzmäßig, aber an einer Anzahl von Fällen doch deutlich nachweisbar war. Von vier untersuchten Diabetikern zeigten zwei diesen Antagonismus in optima forma, und bei den beiden anderen waren wenigstens Andeutungen davon vorhanden, die Leukocytenkörnelung war stark unternormal, während die Plättchen vermehrte quantitative und qualitative Schollenbildung aufwiesen. Eine starke Glykogenreaktion in den Plättchen, auf die es hier zur Vereinfachung der späteren Untersuchungen am Knochenmark vor allen Dingen ankommt, fand sich zuweilen bei ganz gesunden Individuen und wurde häufig vermißt bei hoch fieberhaften, mit starker Kavernenbildung und sekundärer Eiterung einhergehenden Phthisen, die der Literatur zufolge eine besonders gute Glykogenreaktion geben sollen. Diese Unterschiede der Untersuchungsergebnisse finden ihre Erklärung wohl darin, daß die Literaturangaben sich einmal hauptsächlich auf die verschiedene Bilder ergebenden *Ehrlichschen* Jodfärbungsmethoden beziehen und dann eine für alle Blutbestandteile in jedem Falle durchaus gleiche Jodaffinität annehmen, wobei sie als Testobjekt für die Färbungsstärke natürlich nicht die Plättchen, sondern die Leukocyten gelten lassen. Um nun gleich dem Einwand zu begegnen, daß diejenigen Gebilde, die eine Schollenbildung in ihrem Inneren aufweisen, gar keine richtigen Plättchen zu sein brauchen, sondern daß es

sich um Abschnürungsprodukte anderer Zellarten, vor allem der Leukozyten handeln könne, bei denen durch regressive Veränderungen die Glykogenkörner zu Schollen herangewachsen seien, möchten wir bemerken, daß in den einer Nachfärbung unterzogenen Fällen die *Riesen-schollen stets nur in typischen Plättchen* und nie in auch häufig zu beobachtenden Abschnürungsprodukten nachgewiesen werden konnten, daß im übrigen eine solche Verwechslung auch schon aus dem Grunde nicht wahrscheinlich scheint, weil bisweilen fast jedes Plättchen eine Scholle aufweist und die Plättchengrundsubstanz stets völlig ungekörnt ist.

In jodbehandelten *Knochenmarkspräparaten* zeigen die *leukocytären Elemente keine oder nur äußerst schwache Glykogenkörnelung* (Abb. 9, c, d), und zwar betrifft dieses Verhalten nicht nur die rund- und gelapptkernigen Vorstufen der Leukozyten, sondern auch deutlich Segmentkernige (d), so daß man die *Jodreaktion der Leukozyten als eine für ihre normale Blutreife oder ihre „Blutfähigkeit“ typische Reaktion* auffassen muß. Die oben angeführten, bisher ätiologisch ungeklärten Beobachtungen einer schwachen Jodreaktion der Leukozyten bei myeloischen Leukämien erfahren unter diesem Gesichtspunkt zwanglos eine Erklärung dahin, daß bei dieser Krankheit ungewöhnlich viele, junge leukocytäre Formen in das Blut ausgeschwemmt werden, und, daß auch von den Segmentkernigen nur wenige einen Ausbildungsgrad erreichen, der ein Auftreten der verschiedenen Körnelung mit sich bringt.

Die auffallend häufig im Knochenmark sich findenden eosinophilen Myelo- und Leukozyten (Abb. 9, b) zeigen dasselbe Verhalten wie im peripheren Blut.

Das Verhalten der Knochenmarkserythrocyten (Abb. 9, g) ist das gleiche wie im strömenden Blut: Stets homogene, starke Braunkärbung. Ihrer kernhaltigen Vorstufe, den Erythroblasten, müssen wir unsere ganz besondere Aufmerksamkeit zuwenden. Bei der darauf hingerichteten genauen Durchsicht der Präparate sieht man nun Zellen mit einem hellen, wabig strukturierten Kern (Abb. 9, e) in einem Protoplasma, das sich schwächer mit Jod durchtränkt, als es bei Erythrocyten der Fall ist. Eine Nachfärbung ergibt, wie vermutet, Erythroblasten. Es fällt aber auf, daß *im gefärbten Präparat viel mehr Erythroblasten zu finden sind, als man im ungefärbten gesehen hat*; und zwar liegen sie bisweilen so, daß sie bei der Durchsicht der Präparate unbedingt hätten bemerkt werden müssen. Eine Erklärung fand sich darin, daß nicht alle Erythroblasten den oben geschilderten Habitus aufweisen, sondern, daß bei einer großen Anzahl von ihnen der leuchtend helle Kern, der das Auffinden ungemein erleichtert, fehlt und durch einen mehr oder minder jodgebräunten ersetzt wird, der sich vom Proto-

plasma nur schlecht abhebt (Abb. 9, f). Ein genauer Vergleich zeigt, daß die im jodgefärbten Präparat deutlich erkennbaren Erythroblasten, der loseren Kernstruktur und dem basophilen Protoplasma des Zelleibs nach zu urteilen, als *Jugendformen* anzusprechen sind, während die im Jodpräparat nicht einen deutlich sich abzeichnenden hellen Kern zeigenden Erythroblasten, die meist vollkommen orthochromatisches Protoplasma und beginnende Kernpyknose erkennen lassen, augenscheinlich auf der Leiter der ontogenetischen Entwicklung bereits einige Stufen weiter zu setzen sind. Diese *alternden Erythroblasten*, bei denen der Kern die Reihe der ihm zustehenden Funktionen bereits erfüllt hat und gewissermaßen als Ausdruck einer Absterbeerscheinung jodophile Substanz in sich aufnimmt oder in sich selbst bildet, zeigen in ihrem Zelleib schon dasselbe färberische Verhalten dem Jod gegenüber wie die Erythrocyten; der Kern hebt sich bei gleicher Jodbräunung nur durch einen hellen scharfen Ring vom Protoplasma ab (f). Hüten muß man sich, die wabig maschige Kernstruktur, wie sie schwächer auch an Leukocytenkernen zu finden ist, für jodophile Partikelchen zu halten. Noch ältere Erythroblasten enthalten einen dunkelbraunen kleinen Kern.

Ein weiterer wichtiger Befund ließ sich leider nur zweimal erheben, was aber wohl teilweise darauf zurückzuführen ist, daß solche Bilder am Anfang der Untersuchungen keine besondere Beachtung gefunden haben. Es zeigte sich im Jodpräparat ein Gebilde, das seiner Größe und seiner ganzen Beschaffenheit nach als ein gewöhnlicher Erythrocyt anzusprechen war, sich aber durch eine bedeutend dunklere Braunkärbung auszeichnete. Bei der Nachfärbung erwies sich dieses Gebilde in beiden Fällen als *stark pyknotischer Erythroblastenkern*, um den ein Zellstroma nicht deutlich nachweisbar war. In diesen Bildern haben wir augenscheinlich die *Jodfärbbarkeit der Erythroblastenkerne, die vom hellen, ungefärbten, jugendlichen Kern über den reifen, schwach färbbaren zum degenerierenden stark braun gefärbten führt*, im letzten Stadium vor uns. Ob es sich hier um Ausstoßung des Kerns im ganzen handelt oder um eine intrazelluläre Sprengung der Kernmembran mit beginnender Chromatolyse, eine Art der Erythroblastenentkernung, die die Mehrzahl der Hämatologen heute für den wahrscheinlicheren hält, bleibe dahingestellt. Daß sich derartige Bilder nicht häufiger gefunden haben, möchten wir außer auf den oben schon angeführten Grund noch darauf zurückführen, daß nur das extremste Veralterungsstadium so deutlich starke Jodreaktion aufweist, daß eine sichere Unterscheidung der Gebilde von den gleichfalls braungefärbten Erythrocyten möglich ist.

Da sich im Knochenmark, wie es auch allgemein bekannt ist, nur wenig oder keine Plättchen nachweisen lassen, ist über ihre Färbung natürlich nichts zu sagen. Soweit sie in vivo durch den aktiven Blutstrom eingeschwemmt in den in Frage kommenden Präparaten

zu finden waren, zeigten sie der Jodfärbung gegenüber keine Besonderheiten.

Während die bisher erwähnten Elemente bei einiger Übung verhältnismäßig leicht auffindbar und mit einiger Sicherheit richtig zu diagnostizieren sind, machen die Megakaryocyten der Erkennung im *Zollikofer*-Präparat, wie erwähnt, erhebliche Schwierigkeiten. In Knochenmarksausstrichpräparaten liegen die Megakaryocyten allerdings sehr vereinzelt, bei den *Tupf*-präparaten hingegen findet man beinahe in jedem Gesichtsfeld — bei schwacher Vergrößerung — Megakaryocyten. Sie zeigen im *Pappenheim*-Präparat keine scharfen Zellumrisse, keinen deutlich hyalinen Saum, den auch *Seeliger* entgegen den sonstigen Angaben vermißte, und haben eine mehr oder weniger große, mit *Schriddeschen* Granulis angefüllte sphärische Protoplasmamasse um den riesigen, in den verschiedenen Segmentierungsstadien befindlichen Kern. Die jungen Formen sind oft deutlich kleiner als die ausgewachsenen und zeigen einen runden oder einfach gelappten Kern, die älteren sind an einem Kern zu erkennen, der oft eine schöne Ringform zeigt — in diesem Stadium findet man auch die ihm von vielen Forschern zugeschriebene „Balkenkernstruktur“ —, oft aber auch bloß ein abenteuerlich gestaltetes Kernkonvolut darstellt.

Die Gestaltung und Farbe der Megakaryocyten bei Zellfärbung entspricht oft ungefähr dem Bilde, wie es mitunter Blutplasmaanhäufungen auch zeigen und von *einem Kern* findet man auch bei genauem Zusehen bei manchen Megakaryocyten im Jodpräparat nicht einmal eine Andeutung. In anderen Fällen ahnt man wenigstens Kernumrisse. Als einziges praktisch brauchbares Unterscheidungsmerkmal kann man die ungleichmäßige, fleckige Jodfärbung der Megakaryocyten ansehen im Gegensatz zu den Plasmaanhäufungen, die übrigens oft auch noch einen schwachen, kreisförmigen Ring als Ausdruck eines zentral blasigen Aufbaues erkennen lassen. Oft täuschen aber — selbst unter Berücksichtigung dieser Momente — in den Plasmamassen liegende Blutkörperchen einen einheitlichen zelligen Organismus vor. Das Protoplasma der Megakaryocyten zeigt eine hell- bis dunkelgelbbraune, ungekörnte Jodfärbung (Abb. 9, a); die Farbtönungen im Inneren der Zelle sind bedingt durch die nicht überall gleichmäßige Dicke der sich färbenden Protoplasmamasse, die wechselt, je nachdem an einer Stelle ein mehr oder minder großes Volum der Zelle durch den nicht jodophilen Kern eingenommen wird. Daß der Kern vollständig ungefärbt bleibt, beweist folgendes Beispiel: Bei Nachfärbung eines Präparates war, wie stets, vom ungefärbten Präparat eine genaue Skizze angefertigt worden. Bei Einstellung der markierten Stelle des gefärbten Präparates schien auf den ersten Blick ein Irrtum vorzuliegen, bis genaues Zusehen ergab, daß das sich darbietende Bild eines zerquetschten Megakaryocyten in-

sofern übereinstimmend mit der Skizze war, als es im photographischen Sinne das Positiv zu dem skizzierten Negativ war: was in der Färbung den Eindruck eines dunklen Kerns brachte, war im jodgefärbten Präparat nur als Schimmer erschienen, während bei dem Protoplasma das Umgekehrte der Fall war.



Abb. 3: a) Kernloses Protoplasmastück eines Megakaryozyten mit Schollen bei Jodfärbung. b) Bei der Nachfärbung entdeckter dicht neben a) liegender Megakaryozyst.



Abb. 4: a) Megakaryozyst mit Schollen, keine Andeutung eines Kernes (Jodfärbung). b) Derselbe Megakaryozyst bei Nachfärbung (gewulsteter segmentierter Kern).

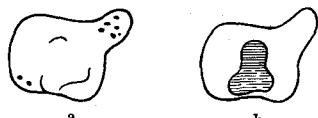


Abb. 5: a) Megakaryozyst mit angedeuteter Kernkontur und Schollenbildung (Jodfärbung). b) Derselbe Megakaryozyst bei Nachfärbung. Schwach gebuchelter Kern und beginnende Granulatfelderung an der Stelle der stärksten Schollenbildung.

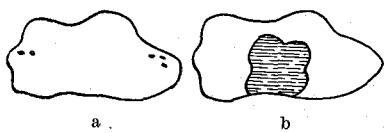


Abb. 6: a) Megakaryozyst mit Schollen (Jodfärbung). b) Derselbe Megakaryozyst bei Nachfärbung.

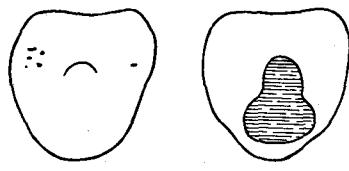


Abb. 7: a) Megakaryozyst mit Schollen; Kernkontur oben angedeutet (Jodfärbung). b) Derselbe Megakaryozyst bei Nachfärbung, keine Granulatfelderung an der Stelle der Schollenbildung.

In diese homogen gefärbten Megakaryozyten eingebettet findet man nun häufig in mäßiger Zahl *kleine braune Schollen*, die in Größe, Gestalt und Aussehen *vollkommen übereinstimmen mit den Plättchenschollen*. Das Charakteristische hierbei ist — wie bei den Plättchen — das Auftreten der jodgefärbten Schollen in einer sonst von Körnelung vollkommen freien Grundsubstanz, und zwar scheinen sie die Randteile der Megakaryozyten zu bevorzugen. Bisweilen findet man an der Stelle, an der die Schollen gelegen haben, bei der Nachfärbung den Beginn einer Felderung der Granula, oft aber ist ihre Anordnung an den fraglichen Stellen nicht von der wolfig diffusen der übrigen Zellabschnitte unterschieden. Die folgenden Abbildungen zeigen eine Reihe solcher Megakaryozyten oder Trümmer dieser Zellen und die Anzahl und Topik der in ihnen beobachteten Schollen.

Die von aus dem Knochenmark heraussickernden Blut hergestellten Ausstrichpräparate weisen im Gegensatz zu den Tupfpräparaten nur vereinzelte Megakaryozyten auf, so daß es nicht gelang, im ungefärbten Präparat eine schollentragende Riesenzytelle festzustellen. Bemerkenswertestes aber, daß in diesen Präparaten entsprechend der mehr peripherem Blut ähnelnden Zusammensetzung der zelligen Elemente auch reichlich Plättchen im Präparat vorhanden sind, während ihre Feststellung im

Abb. 8. Normales Blutbild bei Zollikoferscher Jodfärbung. *a* = Erythrocyten (Diffuse Jodfärbung); *b* = Neutrophil segmentkerniger Leukocyt (Circumschrift Körnelung); *c* = Lymphocyt. (Schwache Glykogenfärbung; Körnelung deutlich nur an dem von Kern freigelassenen Protoplasmasaum); *d* = Blutplättchen ohne Schollen; *e* = Plättchen mit 2 mittelgroßen Schollen; *f* = Plättchen mit einer großen Scholle.

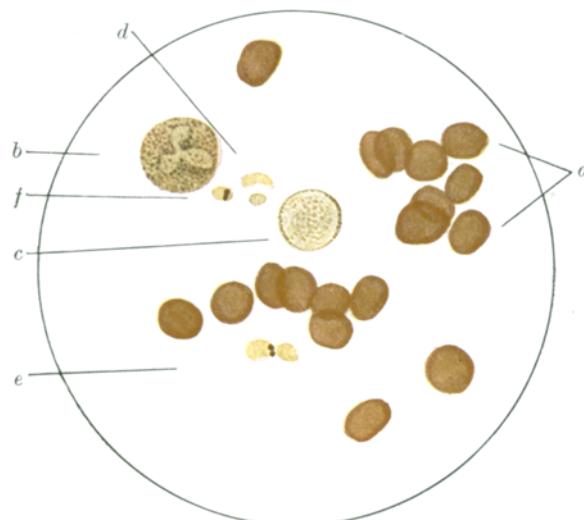


Abb. 9. Knochenmarkstupfpräparat bei Zollikofer-Färbung. *a* = Megakaryozyt mit Glykogenschollen (Kern stellenweise durch unruhige Färbung angedeutet); *b* = Eosinophiler Metamyocyt. (Pseudoschollen); *c* = Neutrophile Myelocyten (Nur als Schatten angedeutet); *d* = Segmentkerniger Neutrophiler mit beginnender circumscriptor Körnelung (noch nicht ganz blutreif); *e* = Ganz junger Erythroblast (Bei Nachfärbung: lose, junge Kernstruktur, polychromatisches Protoplasma.) Schwach jodphiler Zelleib und heller wabig strukturierter Kern; *f* = Alter Erythroblast (Kernpyknose, orthochromatisches Protoplasma.) Jodophilie des Kerns deutlich; *g* = Erythrocyten.

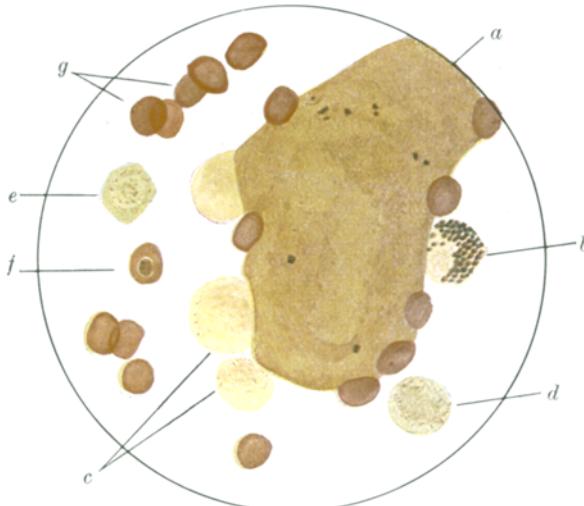
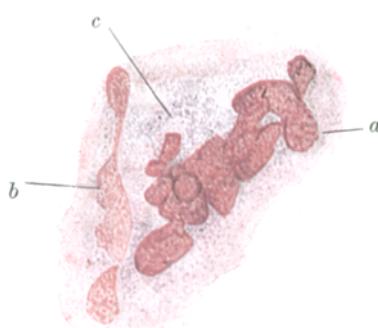


Abb. 10. Der in Abb. 9 abgebildete Megakaryozyt bei Pappenheim-Nachfärbung. *a* = Kern (Kernsegmentierung); *b* = Zerquetschter Kernteil (oder sich auflösender und zu Zellgranulis sich umbildender Kernteil, siehe Downey?); *c* = Wolzig angeordnete zentrale Granula. (Deutlich blauer als die peripheren.) Wichtig ist es, daß an den Stellen, wo sich im Jodpräparat Schollen finden, keine Plättchen oder besondere Granulagruppierungen zu sehen sind.



Tupfpräparat eine verhältnismäßige Seltenheit ist. So ergibt sich ein Bild, bei dem um einen voll entwickelten, mit ringförmigem Kern und granuliertem Protoplasma versehenen Megakaryocyten herum sich eine Anzahl von Plättchen lagert, so daß man leicht Vergleiche zwischen den Granulis der beiden Zellarten anstellen kann; und zwar ergibt ein solcher Vergleich bisweilen ganz fraglos eine deutliche Verschiedenheit der beiden Granulaarten, so daß die Möglichkeit eines direkten Überganges der einen Granulaart in die andere unwahrscheinlich erscheint; andere Bilder hingegen zeigen wieder eine große Annäherung der einen Granulaart an die andere, ja, bisweilen sogar eine vollkommene Identität. So ist es verständlich, daß ein derartiger Polymorphismus der Schriddeschen Granula zu erheblichen Widersprüchen bei den verschiedensten Untersuchern führen konnte, Widersprüche, die nicht zu beseitigen sind, so lange man die Schriddeschen Granula als etwas Feststehendes, Unveränderliches ansieht. Erst neueste Arbeiten (Seeliger, Pianese, Reitano) tragen dieser Tatsache gebührend Rechnung und versuchen, die Verschiedenheit der Granula mit wechselnden Tätigkeitsphasen der Zelle zu erklären und in Einklang zu bringen.

Die Blutplättchen in diesen Knochenmarksblutausstrichen unterscheiden sich auch nach unserer Ansicht von den Plättchen des peripheren Blutes dadurch, daß die nicht blutreifen Plättchen im Gegensatz zu ihren peripher kreisenden, reifen Homologa keine deutliche Scheidung in einen hyalinen Protoplasmasaum und in einen granulierten „Innenkörper“ erkennen lassen, sondern nur aus einem diffus mit Granulis durchsetzten Protoplasmascheibchen bestehen, das — nach Seeliger — erst später durch Zusammenballung der Granula eine Differenzierung erfährt. In gewissen Reizzuständen des Knochenmarks werden diese Gebilde auch im peripheren Blut gefunden, so besonders bei den Thrombozytopenien und in gewissen Stadien des Typhus, gelegentlich auch der perniziösen Anämie, wie dies R. Stahl an reichem Krankenmaterial eingehend untersuchte und beschrieb.

Man erinnere sich in diesem Zusammenhange auch an die Behauptung Schillings, daß die jungen Plättchen kernartig aussehen, und daß die typischen Plättchen erst durch „Einfallen der Kernmembran“ und eine Umformung der sich stark färbenden Bestandteile entstehen sollen. Das rein Tatsächliche an dieser Behauptung läßt sich mit unseren Beobachtungen wohl in Einklang bringen, wenn wir auch hinsichtlich der Deutung des Befundes mehr geneigt sind, uns der Erklärung Seeligers anzuschließen. *Für unsere Beweisführung ist es wichtig, daß Glykogenschollen auch in diesen jungen, noch nicht blutreifen Plättchen nachweisbar waren.*

Welche Schlüsse gestatten nun die oben angeführten Beobachtungen für die Frage der Blutplättchengenese? Wenn die Hypothesen von der

Plättchenentstehung aus Leukocytenkern, Leukocytenprotoplasma und Erythrocytenstroma noch von irgend einer Seite aufrecht erhalten würden, so könnte man als gegen alle drei sprechendes Moment den Ausfall der vitalen Jodfixationsmethode anführen. Denn es ist nahezu undenkbar, daß Teile des dunkelbraunen Erythrocytenstromas plötzlich zu dem zart hellgelb gefärbten Plättchen werden könnten, und dann weiterhin in einzelnen dieser Plättchen plötzlich große, schollige, jodfarbbare Gebilde auftauchen sollten; und gleichfalls wenig für sich hätte die Entstehung der deutlich jodophilen Plättchen aus den sich der Jodfärbung gegenüber stets refraktär verhaltenden Leukocytenkernen; gegen eine Entstehung aus dem Zelleib der Leukocyten spricht neben dem Umstand, daß die Grundsubstanz der Plättchen im Gegensatz zu der der Leukocyten stets von jeder Körnelung frei gefunden wird, der für einige Fälle nachgewiesene Antagonismus in der Stärke der Jodreaktion der Leukocyten und der Plättchen.

Was läßt sich nun aus den erhobenen Befunden für oder gegen eine der beiden augenblicklich noch umstrittenen Theorien der Plättchenentstehung ablesen? Ein oberflächlicher Vergleich zeigt schon, daß die Theorie der erythrocytär-karyogenen Plättchenherleitung, wenigstens in ihrer, ihr von *Schilling* gegebenen Fassung, zweifellos die weniger begünstigte ist. Aus dem alternden Erythroblasten soll nach *Schilling* durch Ausstoßung des Kerns und dessen sekundäre regressive Metamorphose das Plättchen entstehen. Nun wird aber, wie die Jodfixationsmethode zeigt, mit zunehmendem Alter des Erythroblastenkerns seine Fähigkeit, sich mit Jod zu imprägnieren, so groß, daß er schließlich in dem Stadium, in dem er sich zum Plättchen wandeln müßte, noch bedeutend stärker jodgebräunt erscheint als selbst die Erythrocyten. *Unwahrscheinlich klingt es, daß aus dieser jodbegierigen Kernmasse das hauchartig gelb gefärbte Plättchen entstehen soll.* Man müßte also, wenn man an dem Modus der erythrocytären Plättchengenese festhalten will, zum mindesten den *Schillingschen* Standpunkt verlassen und sich den älteren Hypothesen — der von *Engel* und *Pappenheim* vertretenen Nucleoidtheorie oder der von *Eisen* geäußerten Ansicht der Plättchenentstehung aus dem Zentrosoma der Erythrocyten — wieder zuwenden. Aber auch diese Modifikationen der Plättchenkerntheorie werden durch die oben erhobenen Befunde wenig wahrscheinlich gemacht.

Für die *Wrightsche* Theorie scheint alles mit großer Bestimmtheit zu sprechen, aber wir wollen trotzdem bei der Deutung der Befunde die äußerste Vorsicht walten lassen. Gegenüber einer Argumentation: „Schollenfärbung nur in Plättchen und Megakaryocyten, ergo, Plättchen entstehen aus Knochenmarksriesenzellen,“ könnten mit viel größerem Recht, als bei mit guten panoptischen Methoden gefärbten Schnitten und Ausstrichen, alle die Einwände vorgebracht werden, die

gegen die Bilder erhoben worden sind, die der *Wrightschen Theorie* als Stütze dienen sollten; daß nämlich die Plättchen sich nicht von Megakaryocyten abschnüren, sondern daß der umgekehrte Vorgang, *ihre Phagocytose*, vorliegt; oder daß wir einfache *Anlagerungsprodukte* vor uns haben; oder schließlich auch, daß man scharf unterscheiden muß zwischen *eigentlichen Plättchen* und äußerlich zwar ähnlichen, wenn auch nicht identischen, funktionell und genetisch aber gänzlich von ihnen verschiedenen Gebilden, nämlich *abgeschnürten Megakaryocytenteilen*. Die färberischen Methoden allein können diese erhobenen Einwände — wie ihr stets erneutes Auftreten in der Literatur zeigt — nicht voll entkräften; in Kombination mit der vitalen Jodfixationsmethode an ein und demselben Präparat, und somit auch der gleichen Zelle angewandt, können sie hingegen bedeutend sicherere Aufschlüsse ermöglichen.

Gegen ein *Phagocytiertwerden* der Plättchen spricht bei zeitlich aufeinander folgender *Zollikofer-Pappenheim-Färbung* der Umstand, daß das Plättchen manchmal schon vollständig verdaut sein sollte, — weil die Nachfärbung an der Stelle, wo die Scholle gelegen hat, oft nichts mehr von einer Plättchenstruktur zeigt —, während die Scholle noch vollkommen unangegriffen im Megakaryocyten zu finden ist. Denn man müßte doch annehmen, daß bei einer Plättchenverdauung auch die — wie andere Beobachtungen gezeigt haben — äußerst empfindlichen Schollen nicht gänzlich unbeeinflußt gelassen worden wären. Gegen die Behauptung, daß es sich um *Anlagerungsprodukte* handeln könne, läßt sich anführen, daß oft zwar Schollen im Megakaryocytenprotoplasma liegen, die Nachfärbung aber nicht die geringste Andeutung eines etwa an gleicher Stelle angelagerten, als Schollenträger in Betracht kommenden Plättchens nachzuweisen vermag. Gegen den Einwand endlich, daß von den echten Plättchen die schollentragenden Elemente als *Zerfallsprodukte der Megakaryocyten* zu sondern seien, sprechen neben den eigenen Nachfärbungen, in denen unzweifelhaft nur echte Plättchen als Schollenträger festgestellt werden konnten, die oben erwähnten klinischen Untersuchungen *R. Stahls*. Sie erbringen den Nachweis, daß die Angriffe *Schillings* gegen die Einheitlichkeit des Plättchenbegriffes als unberechtigt anzusehen sind. Es lassen sich nämlich bei den verschiedensten Krankheiten mit starker Inanspruchnahme der blutzellregenerierenden Funktion des Knochenmarkes alle Übergänge von großen unreifen, noch keine Sonderung in hyaline und granulierte Zone aufweisenden, basophilen Plättchen — die *Schilling* als Megakaryocytenträümmer gelten lassen will — zu den reifen, typischen Formen finden lassen.

Entschieden zu Gunsten der *Wrightschen Theorie* eingreifen können aber die an judgefärbten Präparaten gewonnenen Ergebnisse an dem

Punkt dieser Theorie, den *Schilling* und *Perroncito* als ihre schwache Seite erkannt haben; er betrifft die *Verschiedenheit der Granula* in Megakaryocyten und Plättchen, die, wie schon oben erwähnt, von verschiedenen Anhängern der *Wrightschen Theorie* zugegeben werden mußte, und die auch bei unseren *Pappenheim*-Präparaten ins Auge fiel. Allerdings hat *Seeliger* in einer 1923 erschienenen Arbeit versucht, die hieraus sich ergebenden Widersprüche mit der *Wrightschen Theorie* in Einklang zu bringen, aber andere Veröffentlichungen (*Reitano* und *Pianese*) widersprechen in wichtigen Punkten der *Seeligerschen Hypothese*, so daß auch sie vorläufig noch keine endgültige Lösung bedeuten. Hier kann nun die Jodfixationsmethode verbunden mit der *Pappenheim*-Nachfärbung zur Stützung der *Wrightschen Theorie* herangezogen werden, indem sie *dieselben streng spezifisch jodfärbbaren, scholligen Gebilde in grob granulierten Plättchen und in dem die feineren Schriddeschen Granula aufweisenden Protoplasma der Megakaryocyten* nachweist und damit der Tatsache eines Unterschiedes in Größe des Korns und Färbbarkeit der beiden Granulaarten viel von der Beweiskraft raubt, die ihm in letzter Zeit von vielen Seiten gegen die Richtigkeit der *Wrightschen Theorie* beigemessen worden ist. Denn wenn bisher die Gegner der Megakaryozytären Plättchenentstehung einen direkten genetischen Zusammenhang zwischen Knochenmarksriesenzellen und Plättchen damit als unwahrscheinlich hinzustellen vermochten, daß sie auf die deutliche Verschiedenheit der beiden Granulaarten hinwiesen, die keineswegs für eine verwandtschaftliche Beziehung der fraglichen Zellarten spräche, im Gegen teil, eine solche Behauptung geradezu zu widerlegen geeignet scheine, so ist der Überzeugungskraft einer solchen Beweisführung jetzt dadurch die Spitze abgebrochen, daß zwischen Plättchen und Megakaryocyten in der Glykogeneschollenhaltigkeit eine Beziehung gefunden ist, die für die beiden Gebilde gleichfalls spezifisch ist. Damit ist ein wichtiges Glied mehr geliefert in der Kette der die *Wrightsche Theorie* stützenden Beweise.

Zusammenfassung.

An Hand von 50 Einzeluntersuchungen von Ausstrichen des strömenden Blutes des Menschen und weiter an 8 Fällen, bei denen Knochenmarksblutausstriche und -tupfpräparate hergestellt wurden, wird die Jodfärbung der Blut- und Knochenmarkselemente, wie sie die *Zollikofer*-sche vitale Jodfixationsmethode ergibt, untersucht und besprochen. Aus den Untersuchungsergebnissen ist folgendes hervorzuheben:

1. Es besteht häufig ein deutlicher Antagonismus in der Stärke des Ausfalls der Jodfärbung bei Leukocyten und bei Plättchen.

2. Die verschiedene Stärke der Glykogenkörnelung der Leukocyten beruht zu einem Teil auf dem wechselnden Verhältnis von Kernmasse

— die sich stets dem Jod gegenüber refraktär verhält — zur gekörnten Zelleibmasse; zum anderen Teil auf dem verschiedenen Alter der Zelle, und zwar in dem Sinne, daß Myelocyten fast jede Körnelung vermissen lassen, auch ganz junge stab- und segmentkernige Leukocyten, wie sie sich im Knochenmark und bei myeloischer Leukämie auch im strömenden Blut zahlreich finden, nur angedeutete Körnelung aufweisen und erst vollkommen „blutreife“ Leukocyten die typische, reiche Körnelung zeigen.

3. Die Erythroblastenkerne sind wie die Kerne der übrigen Zellen in der Jugend glykogenfrei; mit zunehmendem Alter wächst ihre Jodaffinität und erreicht bei ihrem physiologischen Untergang hohe Grade.

4. In den Megakaryocyten finden sich im diffus gefärbten Zelleib die gleichen scholligen Gebilde wie in den Plättchen.

5. Aus dem nur den Plättchen und Megakaryocyten gemeinsamen, streng spezifischen Ausfall der Jodimprägnation werden bestimmte Schlüsse gezogen, die zu Gunsten der *Wrightschen Theorie* sprechen. Gestützt auf den Ausfall der Jodfärbung im Erythroblasten wird die Wahrscheinlichkeit einer Art der Plättchenentstehung, wie sie *Schilling* in seiner Plättchenkerntheorie vertritt, in Abrede gestellt.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Affanassiew*, Über den 3. Formbestandteil des Blutes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **35**. 1897. — ²⁾ *Allard*, Die Blutplättchenfrage. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, H. 30. — ³⁾ *Arnold*, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140**. 1895. — ⁴⁾ *Arnold*, Über die feinen Strukturen der hämoglobinlosen und -haltigen Knochenmarkszellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **144**. 1896. — ⁵⁾ *Arnold*, Beobachtung über Kerne und Kernteilungsfiguren an den Zellen des Knochenmarks. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **93**. 1883. — ⁶⁾ *Arnold*, Über die Herkunft der Blutplättchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1897. — ⁷⁾ *Aschoff*, Über capillare Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **134**. 1893. — ⁸⁾ *Beneke*, Die Blutplättchen. Krehl-Marchand, Handbuch II, S. 2. 1913. — ⁹⁾ *Brown*, The histogenesis of bloodplatelets. Journ. of exp. med. Vol. 8. 1913. — ¹⁰⁾ *Biffi*, zitiert nach *Hirschberg* 1901. — ¹¹⁾ *Brieger*, Zur Blutplättchenfrage. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38. — ¹²⁾ *Bürker*, Blutplättchen und Blutgerinnung. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 27. — ¹³⁾ *Bunting*, Bloodplatelets and megakaryocyte reaktions in the rabbit. Journ. of exp. med. **11**. 1909. — ¹⁴⁾ *Castronuovo*, Blutplättchen und Pseudoblutplättchen im strömenden Blut. Ref. Fol. haematol. **3**. 1923. — ¹⁵⁾ *Czerny*, Arch. f. exp. Pathol. u. Therapie **31**. — ¹⁶⁾ *Deetjen*, Untersuchungen über Blutplättchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **164**. 1901. — ¹⁷⁾ *Degkwitz*, Studien über Blutplättchen. Fol. haematol. **3**. 1920. — ¹⁸⁾ *Degkwitz*, Zu Schillings Lösung der Blutplättchenfrage. Dtsch. med. Wochenschr. **1**. 1921. — ¹⁹⁾ *Determin*, Klinische Untersuchungen über Blutplättchen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **61**. 1898. — ²⁰⁾ *Downey*, The origin of blood platelets. Fol. haematol. **15**. 1915. — ²¹⁾ *Engel*, Arch. f. klin. Med. **61**. 1898. — ²²⁾ *Ehrlich*, Über das Vorkommen von Glykogen. Zeitschr. f. klin. Med. **6**. 1883. — ²³⁾ *Ehrlich* und *Lazarus*, Die Anämie.

1909. — ²⁴⁾ *Ferrata*, Fol. haematol. **9**, 253. — ²⁵⁾ *Gabritzschevsky*, Mikroskopische Untersuchungen über die Glykogenreaktion im Blute. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **28**. 1893. — ²⁶⁾ *Gulland*, Glykogenreaktion im Blute. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 19. — ²⁷⁾ *Guglielmo*, Megakaryoeten und Blutplättchen. Ref. Fol. haematol. **3**. 1923. — ²⁸⁾ *Heber*, Über Plättchenzählung und Plättchenzahl bei gesunden und kranken Menschen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81**. 1904. — ²⁹⁾ *Herxheimer*, Technik der pathologisch-histologischen Untersuchungsmethode. 1912. — ³⁰⁾ *Hirschberg*, Untersuchung über die Glykogenreaktion usw. Zeitschr. f. klin. Med. **54**. 1904. — ³¹⁾ *Hirschfeld*, Über die Entstehung der Blutplättchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **166**. 1901. — ³²⁾ *Horstmann*, Über Glykogenreaktion im strömenden Blute und im Blute des Knochenmarks. Inaug.-Diss. Rostock 1923. — ³³⁾ *Hoff*, Über verschiedene Kernabschnürung im roten Blutkörper. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **251**. 1924. — ³⁴⁾ *Kaminer*, Die intracelluläre Glykogenreaktion der Leukocyten. Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1902. — ³⁵⁾ *Kaznelson*, Ein Beitrag zur Wrightschen Theorie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **122**. 1917. — ³⁶⁾ *Kaznelson*, Seltene Zellformen im strömenden Blute. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. 1919. — ³⁷⁾ *Laker*, Studien über das Blut usw. Ref. Fortschr. d. Med. 1883. — ³⁸⁾ *Lengemann*, Lubarsch zur Lehre der Geschwindigkeit. 1899. — ³⁹⁾ *Lilienfeld*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1892. — ⁴⁰⁾ *Livierato*, Untersuchung über das Schwanken des Glykogengehaltes im Blute. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **53**. 1894. — ⁴¹⁾ *Löwit*, Über die Präexistenz der Blutplättchen. Virchows Arch. **117**. — ⁴²⁾ *Löwit*, Über die Membran und den Innenkörper der Säugetiere-erythrocyten. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **42**. — ⁴³⁾ *Lubarsch*, Über die Bedeutung der pathologischen Glykogenablagerung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183**. 1906. — ⁴⁴⁾ *Morawitz*, Beitrag zur Kenntnis der Blutgerinnung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1916. — ⁴⁵⁾ *Morawitz* und *Loeber*, Verhandlungen der Freiburger med. Gesellschaft. Ref. Dtsch. med. Wochenschr. **9**. 1911. — ⁴⁶⁾ *Nägeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnose. 1923. — ⁴⁷⁾ *Nägeli*, Knochenmark-Riesenzellen im strömenden Blute. Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 1914. — ⁴⁸⁾ *Nägeli*, Fol. haematol. **5**, 525. — ⁴⁹⁾ *Neukirch*, Über die jodph. Substanz der Leukocyten usw. Zeitschr. f. klin. Med. **70**. 1910. — ⁵⁰⁾ *Ogata*, Untersuchung über die Herkunft der Blutplättchen. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **52**. 1911. — ⁵¹⁾ *Ogata*, Megakaryocytenerbolie in Lungencapillaren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **53**. 1912. — ⁵²⁾ *Oelhafen*, Über Knochenmarksriesenzellen im strömenden Blut. Fol. haematol. **18**. 1914. — ⁵³⁾ *Paltauf*, Die Blutplättchen. Krehl-Marchand, Handbuch II, S. 1. 1912. — ⁵⁴⁾ *Pappenheim*, Münch. med. Wochenschr. 1901. S. 989. — ⁵⁵⁾ *Pappenheim*, Färberisches zur Kenntnis des sog. Chrom.-Korns. Berlin. klin. Wochenschr. **47**. 1902. — ⁵⁶⁾ *Pianese*, Zur besseren Kenntnis der Megakaryocyten. Ref. *Seeliger*, siehe unten. 1923. — ⁵⁷⁾ *Preisig* und *Heim*, Über die Abstammung der Blutplättchen und Megakaryocyten. Ref. Fol. haematol. **3**. 1923. — ⁵⁸⁾ *Peroncito*, Über die Abstammung der Blutplättchen und Megakaryocyten. Ref. Fol. haematol. **3**. 1923. — ⁵⁹⁾ *Reitano*, Über eine Funktion der Megakaryocyten. Ref. *Seeliger* siehe unten. 1923. — ⁶⁰⁾ *Schilling*, Die Lösung der Blutplättchenfrage. Dtsch. med. Wochenschr. **49**. 1918. — ⁶¹⁾ *Schilling*, Zur Lösung der Blutplättchenfrage. Dtsch. med. Wochenschr. **7**. 1921. — ⁶²⁾ *Schilling*, Über die klinische Verwendung der Blutplättchenbefunde. Dtsch. med. Wochenschr. **30**. 1921. — ⁶³⁾ *Schilsky*, Die kleinen Blutplättchenbefunde. Zeitschr. f. klin. Med. **91**. 1921. — ⁶⁴⁾ *Schneider*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1903. — ⁶⁵⁾ *Schmidt*, Dtsch. med. Wochenschr. **44**. 1902. — ⁶⁶⁾ *Schmauch*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **156**, 201. — ⁶⁷⁾ *Schridde*, Die Knochenmarksriesenzellen des Menschen. Anat. Hefte **30**. 1907. — ⁶⁸⁾ *Schur* und *Löwi*, Über das Verhalten des Knochenmarks bei Krankheiten usw. Zeitschr. f. klin. Med. **40**. 1900. — ⁶⁹⁾ *Schwalbe*, Die Blutplättchen.

Lubarsch-Ostertag 1902. — ⁷⁰⁾ *Schultz*, Die Blutplättchen. *Klin. Wochenschr.* **1**. 1924.
— ⁷¹⁾ *Seeliger*, Über Plättchenerzeugung und -phagocyt. als Funktion der Knochenmarksriesenzellen. *Fol. haematol.* **29**. 1923. — ⁷²⁾ *Seeliger*, Über Organbefunde und ihre Bedeutung für die Pathogenese der essentiellen Thrombopenie. *Klin. Wochenschr.* 1924, S. 731. — ⁷³⁾ *Seyfarth*, Die Sternocleidotrepanation. *Dtsch. med. Wochenschr.* **6**. 1923. — ⁷⁴⁾ *Stahl, Rud.*, Über die Blutplättchen bei Infektionskrankheiten. *Zeitschr. f. klin. Med.* **96**. 1923. — ⁷⁵⁾ *Weicksel*, Zur Thrombozytenfrage. *Leipziger med. Ges. Ref. Me. Klinik* **2**. 1924. — ⁷⁶⁾ *Werzberg*, Über Blutplättchen usw. *Fol. haematol.* **10**. 1910. — ⁷⁷⁾ *Winowgradow*, Zur Frage der Herkunft der Blutplättchen. *Fol. haematol.* **18**. 1914. — ⁷⁸⁾ *Wlassow*, Untersuchungen über Gerinnung und Thrombose. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **15**. 1894. — ⁷⁹⁾ *Wittkower*, Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Blutplättchenfrage. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **25**. 1921. — ⁸⁰⁾ *Wolff*, Ein Versuch zur Lösung des Glykogenproblems. *Zeitschr. f. klin. Med.* **51**. 1904. — ⁸¹⁾ *Wright, James, Homer*, Die Entstehung der Blutplättchen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **186**. 1906. — ⁸²⁾ *Wright, James Homer*, The histogen. of the blood platelets. *Journ. of morphol.* 1910. — ⁸³⁾ *Zeller*, Die Differenz der Blutplättchen. *Dtsch. med. Wochenschr.* **18**. 1921. — ⁸⁴⁾ *Zollikofer*, Inaug.-Diss. Bern. 1899.
