

(Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität Berlin. — Leiter: Geh. Rat Prof.
Dr. W. His.)

Die feinere Histologie des Knochenmarkes als Ursache der Verschiebung des neutrophilen Blutbildes.

**(Vergleichende experimentelle pathologisch-anatomische und
klinische Untersuchungen.)**

Von

Dr. Tadataka Yamamoto (Peking).

Mit 20 Abbildungen im Text und auf Tafel I bis III.

(Eingegangen am 4. Mai 1925.)

Bis in die sechziger Jahre des vorigen Jahrhunderts wußte man über die Funktion des Knochenmarks noch nichts. Man kannte seinen Gefäßreichtum und seinen wechselnden Gehalt an Fett und nahm fast allgemein an, daß es nur der Ernährung der Knochen diene (*medulla nutrimentum ossium*). Erst *Neumann* und kurz darauf *Bizzozero* erkannten seine Wichtigkeit als hämatopoetisches Organ und lenkten das Interesse der Forscher auf dieses bisher völlig vernachlässigte Gebiet.

In einer großen Reihe von grundlegenden Arbeiten (*Neumann, Bizzozero, Waldeyer, Ponfík, Blechmann, Litten und Orth, Grohé, Geelmuyden, Arnold* u. a.) wurde die Bedeutung des Knochenmarks für die Hämatopoese und die Frage, ob es sich hierbei um ein örtliches Entstehen der Zellen oder nur um eine Weiterentwicklung dorthin eingeschwemmter Blutelemente handle, im ersten Sinne entschieden, und wenn auch noch *Virchow* in seiner *Cellularpathologie* 1871 sich sehr zweifelnd hierüber ausdrückte und eine regelmäßige Beziehung zwischen Knochenmark und Blutbildung direkt für unwahrscheinlich hielt, so hatte man doch bald darauf ein derart großes Tatsachenmaterial gesammelt, daß die Frage der hämatopoetischen Funktion des Knochenmarks nicht mehr zur Erörterung steht.

Während aber über die Art der Erythropoese Übereinstimmung herrscht, gehen die Ansichten der Forscher über die Abstammung und Entwicklung der Leukocyten auseinander, je nachdem sie sich zur unitarischen oder dualistischen resp. trialistischen Auffassung bekennen.

Die Unitarier, welche eine dauernde Entwicklung resp. Entwicklungsmöglichkeit der Blutlymphocyten in Granulocyten annehmen (*Erp, Uskow, Gravit, Neumann, Arnold, Maximow, Weidenreich* u. a.) behaupten zwar auch eine Umwandlung der lymphoiden Knochenmarkszelle in Myelocyten und Polynucleäre, sehen in dieser lymphoiden Zelle aber nur ein ubiquitäres Element, das mit den lymphocytären Zellen der Lymphdrüsen identisch sei. Die Dualisten dagegen (*Ehrlich, Naegeli* u. a.), welche die unbedingte Spezifität der beiden Zellarten

vertreten, sehen in der ungranulierten Markzelle die Mutterzelle allein der granulocytären Reihe.

Dazwischen vermittelnd stand *Pappenheim*, welcher zwar im allgemeinen die Spezifität der beiden Systeme anerkannte, aber annahm, daß unter seltenen pathologischen Bedingungen mitunter die „großen unreifen Lymphoidocyten im Myeloidgewebe“ unter „lymphoblastische Bedingungen“ geraten und dann kleine Lymphocyten bilden können. Er sah deshalb von jeder Einteilung nach histogenetischen Begriffen ab und wollte die Knochenmarkszellen rein morphologisch nach dem Fehlen oder Vorhandensein der Granulation, nach schwächerer oder stärkerer Färbbarkeit (amblychromatisch und trachychromatisch) und nach der Gestalt der Kerne (karyosphärisch, karyobolisch, karyorrhaptisch) klassifiziert wissen.

Neu hinzugekommen ist die trialistische Auffassung, die die Monocyten als eigenes System von Granulocyten und Lymphocyten abtrennt (*V. Schilling*) und sie als „Histiocyten“ vom Reticuloendothel (*Aschoff* und *Kiyono*) entstehen läßt; diese Frage scheidet für uns praktisch hier aus, da wir echte Monocyten im Knochenmark nur als Nebenfund gesehen haben und uns der trialistischen Auffassung ganz anschließen.

Es ist aber für die Bedeutung des Knochenmarks als funktionierendes Organ von großer Wichtigkeit, zu wissen, ob unter normalen Umständen das Knochenmark allein als Bildungsstätte der Granulocyten in Betracht kommt, oder ob diese Zellen nur ein Entwicklungszustand einer auch in anderen blutbildenden Organen und sogar im Blute selbst entstehenden Zellart sind.

Wir werden deshalb im folgenden auf diese Frage eingehen müssen und wollen zuerst kurz das rekapitulieren, was über die *normale und pathologische Anatomie und Histologie des Markes* bekannt ist.

Wir unterscheiden nach *Virchow* rotes Mark, Fett- und Gallertmark. Das rote Zellmark finden wir bei den Neugeborenen und dem jungen Kinde in sämtlichen Knochen, während es später normalerweise in den langen Röhrenknochen — mit Ausnahme einiger kleiner Reste in den proximalen Epiphysen — durch das gelbe Fettmark ersetzt wird. Das Gallertmark ist ein verändertes Fettmark und wird bei langanhaltenden Kachexien und infolge allgemeiner Altersatrophie angetroffen.

Wenn auch das Zellmark — das heißt das funktionierende Mark — des Erwachsenen fast nur auf die platten und kurzen Knochen beschränkt ist, so besitzt es doch eine sehr ansehnliche Größe. Nach Untersuchungen, die *Ludwig* bei einem 20jährigen Manne vorgenommen hat, beträgt das gesamte Mark 1419,6 ccm, erreicht also beinahe die Größe der Leber und übersteigt das Milzvolumen ungefähr um das 13fache.

Die Zellen des Markes setzen sich zusammen aus roten und farblosen Blutkörperchen, außerdem findet man vereinzelte sternförmige Bindegewebelemente, Megakaryocyten, Makrophagen und Fettzellen. Unter den leukocytären Markzellen, die uns in dieser Arbeit hauptsächlich beschäftigen sollen, überwiegen beim gesunden Menschen die Myelocyten und ihre reiferen Entwicklungsstufen, die „Jugendlichen“ bis zu den

Segmentierten, aber auch die ungranulierten lymphoiden Formen, welche im fötalen Leben vorherrschen, und die im Mittelpunkt des Kampfes zwischen den Unitariern und Dualisten stehen, kann man in jedem normalen Marke — wenn auch in sehr geringen Prozentzahlen — sehen.

Über die Entstehung und Entwicklung der reifen Leukocyten des peripheren Blutes gibt uns die mikroskopische Betrachtung des Knochenmarks wenig Aufschluß. In den Schnittpräparaten sehen wir auf den ersten Blick nur ein feines Reticulum, in welchem die Markzellen im wirren Durcheinander verhältnismäßig locker nebeneinander liegen. Sieht man aber genauer hin, so erkennt man herdförmige Anordnung von erythrocytären und granulocytären Zellen, die an vielen Stellen zentrale, jüngere Mutterzellen und periphere Übergänge zu den reiferen Elementen erkennen lassen (also eine den Lymphfollikeln ähnelnde Anordnung, wenn auch nicht so ausgesprochen strukturiert). Diese Verteilung läßt sich selbst noch in Tupfpräparaten wiedererkennen.

Deutlicher lassen sich die Zusammenhänge durch die embryonale Forschung verfolgen. Im primären Knochenmark (*Hammar*), d. h. in dem gefäßreichen embryonalen Bindegewebe, welches anfangs die Markhöhle erfüllt, findet man zunächst keine Blutbildung. Erst später entstehen nach *Maximow* die Blutzellen aus indifferenten, amöboiden, lymphocytoiden, ungranulierten Wanderzellen, welche die Bindegewebszellen in den ersten Entwicklungsstadien des Markes zu bilden imstande sind. Die zahlreichen lymphoiden Zellen, welche man in dieser Zeit des ersten Einwucherns des Bindegewebes in den Knorpel in den sich stark erweiternden Capillargefäßen sieht, sollen nur z. T. dorthin durch Durchwanderung gelangt sein, die übrigen sind — nach *Maximow* — aus anderen blutbildenden Organen eingeschwemmt.

Bald darauf bilden die verschiedenen Blutzellen kleine lose Herde zwischen den enchondralen Knochenbälkchen, den Gefäßen und den fixen Bindegewebszellen und nehmen allmählich durch starke Wucherung den ganzen freien Raum ein, während sich die venösen Gefäße zu sehr weiten, sinusähnlichen Bluträumen mit sehr dünnen Endothelwänden ausdehnen.

Im Gegensatz zu *Maximow* lehnt *Schridde* jede Einnistung eingeschwemmter Blutbestandteile im Knochenmark ab und läßt alle myeloischen Elemente aus den Gefäßwandzellen, welche extravasculär die Myeloblasten bilden, hervorgehen. Zu der Annahme einer extravasculären Genese der Markzellen kamen auch die Forscher, welche sich experimentell mit dieser Frage beschäftigten. So fand *Bajardi*, daß die Regeneration des Markes nach vorheriger Zerstörung nicht nur mitotisch von den erhalten gebliebenen Markresten ausgehe, sondern auch von dem circumvasculären Bindegewebe derjenigen *Haversschen* Kanälchen, die in die Markhöhle ausmünden, und auch *Mass* konnte sehen, wie aus den Markhöhlenöffnungen *Haversscher* Kanäle perivasculäre Wucherungen hervorgehen, welche das Zellmark bilden. Ebenso verläuft unter den pathologischen Einflüssen der perniziösen Anämie — wie *Walterhöfer* und *Schramm* zeigten — die Regeneration des Knochenmarkes nach vorheriger Entmarkung. Dasselbe konnten *Rehn* und *Mijauchi* bei autoplastischer Verpflanzung von Knochenmark zeigen. Einige Tage nach der Transplantation wird nach *Rehn* die Szene durch zahlreich auftretende Blutbildungsherde belebt, welche nicht von den erhalten gebliebenen Markbestandteilen ausgehen, sondern in ihrer Lage engste Beziehungen zu den neugebildeten Capillaren zeigen, und zwar derart, daß die Herde, welche in überwiegender Mehr-

zahl die Stammformen der Blutzellen, Erythroblasten und Myeloblasten, enthalten, mit vorzugsweise reihenmäßiger Anordnung den Capillaren unmittelbar angelagert sind.

Auch für die metaplastische Umwandlung hat die Forschung der letzten Jahre dieselbe Entstehungsart ergeben.

Man findet diese stets dann, wenn bei einem stärkeren Zellbedarf die funktionelle Mehrleistung des bestehenden roten Markes nicht ausreicht. Zuerst wird das Fettmark der langen Röhrenknochen umgewandelt. Es wird hierbei größtenteils, wie schon *Neumann* gezeigt hat, durch das wuchernde rote Mark in der Richtung vom proximalen zum distalen Ende verdrängt, doch trifft man auch vereinzelt — als Zeichen einer metaplastischen Umbildung — von den Epiphysen entfernt, umschriebene kleine Herde roten Markes. Diese Umwandlung können wir bei den verschiedensten Infektionen und Intoxikationen finden, besonders ausgeprägt aber bei jenen Krankheiten, die mit schwerer Anämie einhergehen, oder die, wie die Leukämie und die perniziöse Anämie, direkt auf das Knochenmark einwirken.

Bei noch stärkerer Anforderung von Blutelementen oder infolge besonderer pathologischer Reize bleibt die Neubildung von funktionierendem Marke aber nicht auf das Knochenmark beschränkt, sondern greift auch auf jene Organe über, welche im embryonalen Leben der Hämatopoese gedient hatten, wie Lymphdrüsen, Leber und Milz. Die Literatur hierüber ist sehr umfangreich (*Hirschfeld, Askanazy, Kurpjuweit, Fischer, Naegeli, Schridde, Meyer und Heinicke, Domarus, Blumenthal und Morawitz, Itami* u. a.), und es gibt wohl kaum eine schwerere Infektion resp. Intoxikation, bei welcher myeloische Zellkomplexe in jenen Organen vermißt wurden. Klinisch glaubt *Wollenberg* die in der Rekonvaleszenz bei sonst schon völlig normalem Blutbilde gelegentlich auftretenden Promyelocyten auf solche sich zurückbildenden extramedullären Herde zurückführen zu können.

Diese Fähigkeit der metaplastischen Umbildung und die Frage der Stellung der Myeloblasten im hämatopoetischen System stehen im Mittelpunkt des Kampfes zwischen den Anhängern der monophyletischen und polyphyletischen Auffassung. Die Unitarier, welche die Spezifität der Zellklassen leugnen, nehmen an, daß zwar im allgemeinen im Lymphocyten des erwachsenen Tieres keine Neigung zur Granulocytenbildung vorhanden sei, die Fähigkeit dazu aber stets in ihnen schlummere, und daß unter pathologischen Bedingungen die Lymphocyten diese Umwandlungsfähigkeit wieder erhalten. Sie lassen deshalb die granulocytären Elemente der extramedullären myeloischen Herde aus den Lymphknötchen entstehen, während die Dualisten im strikten Gegensatze dazu die myeloischen Zellen in Milz, Leber und Lymphknoten aus indifferenten Bindegewebszellen unter Wirkung ganz bestimmter hoch pathologischer Reize hervorgehen lassen, abgesehen von der oben schon abgehandelten „Innitation“ der Blutelemente.

Die Tatsache, daß in den metaplastischen Herden alle myeloischen Zellen von Myeloblasten bis zum Segmentierten gefunden werden (*Naegeli, Lobenhoffer, Butterfield*), daß ferner in der Milz die neuen Blutbildungsherde stets von der Pulpa — welche ja auch im embryonalen Leben myeloische Funktion besitzt — ausgehen, daß in hochgradigen Fällen von Metaplasie die Lymphfollikel von den neuen Zellkomplexen erdrückt und vom Rande her zum Verschwinden gebracht

werden (*Meyer, Heineke, Naegeli* u. a.), spricht sehr zugunsten der dualistischen Auffassung, so daß diese wohl jetzt von allen Klinikern und Hämatologen anerkannt wird. Die Gegengründe einiger Anatomen, die z. B. annehmen, daß der durch den Blutstrom zugeführte granulocytäre Reiz die Knötchenrandzone in der Peripherie der Malpighischen Körperchen zuerst treffe, und daß dadurch die Erdrückung der Follikel vom Rande her nur vorgetäuscht werde (*Weidenreich*), oder die behaupten, durch Einführung blander Fremdkörper in normale Lymphdrüsen beim Kaninchen die Bildung von spezial granulierten Leukocyten *direkt* zeigen zu können, sind unseres Erachtens nicht beweisend genug, um die angeführten Tatsachen der Dualisten entkräften zu können.

Auch die Myeloblastenfrage ist jetzt zugunsten der Spezifität der Zellart geklärt worden, nachdem wir in der Schultze-Winklerschen Oxydase-reaktion ein Mittel gefunden haben, den Lymphoblasten von den Knochenmarkszellen morphologisch eindeutig zu trennen, so daß wir als bewiesen ansehen können, daß unter normalen Bedingungen das Knochenmark allein als Bildungsstätte des granulocytären Systems in Betracht kommt und die extramedullären Herde nichts anders sind als echte, myeloische Metaplasie.

Wie wir uns die Bildung der Markzellen und ihre Entwicklung vorzustellen haben, darüber herrschen zur Zeit drei Auffassungen.

Nach *Arneths* grundlegenden Arbeiten über das Verhalten der neutrophilen Blutzellen beim gesunden Menschen und bei Infektionen tritt unter pathologischen Bedingungen im Kernbilde der Neutrophilen gesetzmäßig eine Änderung auf, indem die Zahl der Kernsegmente prozentual der Schwere des Krankheitszustandes und der an die Abwehrkräfte des Körpers gestellten Ansprüche abnimmt. Er erklärt sich diese Erscheinung durch eine reine Verbrauchstheorie und nimmt an, daß die Myelopoese durch das Wechselspiel zwischen Anforderung und Verbrauch von Markzellen geregelt wird. In rein schematischer Weise stellt er sich vor, daß immer die älteren, reiferen Zellen vernichtet werden und jüngere an ihre Stelle treten. *Infolgedessen glaubt er aus der Höhe der Kernverschiebung die Höhe des Verbrauchs unmittelbar ableiten zu können.*

Naegeli erkannte, daß besonders bei Typhus abdominalis, aber auch bei einigen anderen Krankheiten das Krankheitsvirus zweifellos primär einen *hemmenden* Einfluß auf die Cytogenese im Knochenmarke ausübe. Er erklärte deshalb, daß nicht allein der periphere Verbrauch von Zellen den Zustand des Knochenmarkes bedinge, sondern im *Gegenteil das periphere Blut ein Spiegelbild der Funktion des Knochenmarkes sei*, wobei natürlich der Organismus die Fähigkeit besitze, seinem Bedarf entsprechend auf die Tätigkeit des Markes einzuwirken.

V. Schilling wiederum geht noch einen Schritt weiter und sieht in dem Blutbilde nicht im *Naegelischen* Sinne ein Abbild der Funktion, sondern mehr eine Folge histologischer Umstellung des Knochenmarks und der anderen beiden Blutsysteme.

Vom Standpunkte der *Arnethschen* Kernverschiebung zieht er für die Erklärung der gewöhnlichen infektiösen Blutbildveränderungen histologische Veränderungen des Knochenmarks heran. Er unterscheidet das *regenerative Blutbild* als Folge eines lebhaft regenerierenden Markes und das *degenerative Blutbild* als Folge eines *toxisch gehemmten und pathologisch zellbildenden* Markes. In diesem Sinne sieht *Schilling* nicht wie *Arneth* das neutrophile Kernbild lediglich als eine Folge des Verbrauchs reifer Zellen und des Nachströmens junger Zellen, sondern *größtenteils als eine Folge der histologisch veränderten Zellbildung im Marke überhaupt an*. Hierdurch soll erklärt werden, daß primäre Leukopenien mit starker stab-

kerniger Kernverschiebung entstehen können, ohne daß ein nachweislicher Verbrauch von segmentierten Leukocyten vorhanden ist. Ferner macht *Schilling* darauf aufmerksam, daß in Fällen regenerativer Verschiebung selbst die *Segmentierten einen durchaus regenerativen Eindruck* machen, während im Falle von stabkerniger Verschiebung ausgeprägte Typen *unsegmentierter Kerne bereits die volle Reife normaler Segmentkerniger* oder gar eine *pyknotische Überreife* zeigen können. Auch bei der Rechtsverschiebung läßt sich feststellen, daß bereits Vorstufen einen pathologisch überlangen und vielfach eingeschnürten Typus zeigen.

Alle diese Erscheinungen deuten nach *Schilling* hin auf eine innerliche Umgestaltung der Zellbildung im Marke, da sie eine durchgehende Änderung der Zellstruktur durch alle Unterklassen von den jüngsten bis zu den reifsten Formen erkennen lassen. Bemerkenswert und durch diese Theorie gut erklärbar ist die Tatsache, daß bei den doppeltkernigen Neutrophilen, den neutrophilen „Zwillingen“, die Stabkernigen fehlen, da es sich hierbei um eine rein regenerative Bildung handelt¹⁾.

Das Hineingelangen der Granulocyten in die Blutbahn können wir uns so vorstellen, daß die Zellen nach Ausfüllen des Zwischenraumes zwischen Knochensubstanz und Gefäßen durch aktive Permigration in die Gefäßlumina eindringen (*Eppinger*). Eine moderne Theorie (*Holler*) nimmt für pathologische Leukocytosen eine Lösung der die Zellen verbindenden Kittsubstanz durch proteolytische Vorgänge an, was viel für sich hat, da wir wissen, daß die infektiösen Prozesse, Schockerscheinungen usw., mit einer Änderung der kolloidchemischen Beschaffenheit des Serums und mit der Bildung der Abderhaldenschen Abwehrfermente einhergehen.

Eine große Rolle spielt hierbei sicherlich auch der *Einfluß des vegetativen Nervensystems* (*E. F. Müller, Glaser* u. a.).

Bei den gewaltigen Funktionsänderungen, welche die Infektion im vegetativen Nervensystem auslöst, ist es leicht möglich, daß, vielleicht durch Hyperämisierung des Knochenmarks (*E. F. Müller*), vielleicht durch Erhöhung des normalen Reiztonus (*Wollenberg*), ein schnellerer Transport von Zellen stattfindet, zumal bekanntlich konstitutionelle Tonusänderungen im vegetativen Nervensystem bestimmend auf das Blutbild einwirken.

Während in den früheren Jahren sich die Untersucher mehr mit der groben anatomischen Zustandsänderung des Marks bei Krankheiten beschäftigten, sind in den letzten Jahren mehrere Arbeiten erschienen, die sich mit der feineren cellulären Umwandlung des Knochenmarkes und mit den wechselseitigen Beziehungen zwischen dieser und den pathologischen Blutbildsumstellungen befaßten. Daß die Krankheiten, welche man allgemein als Blutkrankheiten bezeichnet, wie Leukämie und perniziöse Anämie, gewaltige spezifische Änderungen in den blutbildenden Organen hervorrufen, war schon lange bekannt; ebenso wissen wir durch die Untersuchungen von *Chiari, Fränckel, Kubo*,

¹⁾ Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **32**, Heft 11, 1922; siehe auch *Castillo*, Über neutrophile Zwillinge usw. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* Bd. 247 1923.

E. F. Müller, Quincke u. a., daß man fast bei jeder Infektion das Mark der Wirbel, Rippen und Röhrenknochen bakteriell infiziert und dementsprechend durch vereinzelte Zellnekrosen, Hämorrhagien, Extravasate, Pigmentablagerungen, vermehrte Riesenzellenbildung und andere Erscheinungen einer anatomischen Gewebsläsion pathologisch verändert finden kann.

Die große Literatur, welche sich mit der Wechselbeziehung zwischen der erythropoetischen Funktion des Knochenmarkes und der Pathologie der Anämien befaßt, können wir hier außer acht lassen, da sich unser Thema nur auf den leukopoetischen Anteil des Markes beschränkt.

Bei lange fortgesetzten Blutentziehungen fanden *Blumenthal* und *Morawitz* bei Kaninchen Schwund des „myeloischen“ Gewebes im Knochenmarke und dafür viel Myeloblasten, während bei intensiver Röntgenbestrahlung nach *Heineke* u. a. zuerst die ungranulierten Mark Elemente und ganz spät erst die reifen Zellen zerfallen.

Wolownik, welcher Auszählungen am Rippenmarke vorgenommen hatte, kam zu dem Schluß, daß die Zusammensetzung der Knochenmarkselemente bei ein und derselben Krankheit häufig eine gleiche oder ähnliche ist. Einen vorherrschenden myelocytären Typ fand er bei Tuberkulose, Sepsis, Carcinom, Nephritiden und bei den meisten Herzkrankheiten, einen lymphoiden Typ — bei den ungranulierten Knochenmarkszellen unterscheidet er Lymphkörperchen, große Lymphocyten, große mononucleäre Zellen und kleinkernige Knochenmarkselemente — sah er bei Pneumonie, Lebercirrhose und bei Lymphdrüsenkrankungen. Mehrkernige Neutrophile waren dann am häufigsten, wenn Eiterungen oder Ulcerationen bestanden.

Rubinstein hat experimentell mit Injektion von Leukocytocicis (Terpentin, Streptokokkenkulturen u. a.) die Frage des Verhaltens des Knochenmarks bei Leukocytose geprüft und fand dabei einen stets gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen Knochenmark und Blutbefund. Die Leukocytose des Blutes setzt gleichzeitig charakteristische Veränderungen im Knochenmark. Parallel mit der Blut-Neutrophilie setzt zuerst eine Verminderung der Polynucleären des Knochenmarks ein, später tritt eine Vermehrung der ungranulierten Zellen auf. Bei länger anhaltender Leukocytose können die Myelocyten im Knochenmarke den größten Teil aller Zellen ausmachen.

Lossen hat das Mark von ca. 100 Kindern untersucht. Bei kachektischen Zuständen fand er einen geringen, bei pyogenen Infektionen einen hohen Zellgehalt. Die Zahlenunterschiede zwischen den Markstückchen verschiedener Knochen desselben Individuums waren gering; im Durchschnitt betrugen sie 7,7%. Die einzelnen Zellformen zeigen auch bei gleichen Erkrankungen ein sehr wechselvolles Verhalten. Die polynucleären sind spärlich (1—3%), bei Höhleneiterungen etwas reichlicher. Bei pyogenen Infektionen (Empyem, Meningitis epidemica, Ernährungsstörungen der Kinder) herrschen Myelocyten, bei Bronchopneumonien, Tuberkulose, Lues, Masern und Diphtherie ungranulierte Zellen vor. Oft geht mit der Erhöhung der Zahl der multinucleären Neutrophilen im Marke eine Blutleukocytose einher. Außerdem hat *Lossen* bei einigen Kaninchen lang anhaltende Eiterungen durch Staphylokokkeneinspritzungen erzeugt und dabei stets eine Vermehrung der polynucleären Pseudoeosinophilen im Knochenmarke gefunden, welche nicht nur absolut war, sondern auch prozentual gegenüber den Myelocyten auffiel, während die ungranulierten Zellen gleich zahlreich blieben oder eher sogar noch etwas anstiegen. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt er zu dem Schluß, daß unter dem Einfluß pyogener Infektionen eine gesteigerte Reifung der

Myelocyten in Multinucleäre stattfindet. Diese gesteigerte Reifung übertrifft bei längerer Eiterung die Auswanderung, so daß es zu einer Vermehrung der Polymorphkernigen im Knochenmarke kommt.

Planton hat Versuche mit künstlicher Infektion von Kaninchen unternommen und dabei insofern einen Zusammenhang zwischen Blut und Mark gefunden, als im Blute fast regelmäßig pseudoeosinophile Leukocytose (welche der neutrophilen Leukocytose des Menschen entspricht) und vereinzelte Myelocyten auftraten, während im Knochenmarke die Pseudoeosinophilen an Zahl abnahmen.

Lateiner-Maierhöfer hat Auszählungen am Knochenmarke von Kindern vorgenommen. Das Knochenmark der bei der Geburt verstorbenen Kinder zeichnet sich durch auffallenden Reichtum an polymorphkernigen Neutrophilen aus — in Analogie zur neutrophilen Leukocytose des Neugeborenen. Das Knochenmark bei Föten sowie bei ganz jungen Säuglingen, bei denen nicht eine leukocytotische Erkrankung vorangegangen ist, ist gekennzeichnet durch das Überwiegen der ungranulierten Zellen. Die höchsten Werte von granulierten Zellen fanden sich in Fällen von langwierigen pyogenen Erkrankungen und bei langdauernden Gastroenteritiden. In allen Fällen mit Kontrollblutuntersuchungen in vivo ließ sich eine gute Übereinstimmung zwischen Stärke der Leukocytose und dem Reichtum des Knochenmarkes an Granulocyten feststellen.

Aschenheim und *Aschenheim-Benjamin* haben das Blutbild und Knochenmarksbild bei Rachitis und bei der Anaemia pseudoleucaemica infantum verglichen. Sie fanden im Marke eine „lymphoide Degeneration mit Markerythrocytose“ und „dementsprechend im Blutbilde eine Reduktion der Polynucleären und frühzeitig reichliches Auftreten von Erythroblasten“.

Axel von Bonsdorff hat die Arnetsche Kernverschiebung nachgeprüft und erwähnt dabei gelegentlich, daß er bei *vergleichenden Untersuchungen zwischen Blut- und Rippenmark gute Übereinstimmung zwischen den Verschiebungszellen von Blut- und Rippenmarkbild gefunden hat*, ohne jedoch näher darauf einzugehen.

Während die bisher angeführten Forscher im großen und ganzen darin zu übereinstimmenden Ergebnissen gelangt sind, daß durch Allgemeinerkrankungen Veränderungen in den blutbildenden Organen gesetzt werden, und daß diese Veränderung im Lebenden durch eine Umstellung des qualitativen und quantitativen Blutbildes sich kenntlich macht, leugnen *Schur* und *Loewi*, welche in einer sehr eingehenden Arbeit unter ausgiebiger Benutzung eines großen pathologisch-anatomischen Materials die Frage des Zusammenhanges zwischen Leukocytose und Knochenmarksfunktion geprüft haben, auf Grund der Inkonstanz der Knochenmarksbefunde bei infektiösen Leukocytosen einen derartigen Zusammenhang und sind geneigt, die Blutzellenvermehrung in der Hauptsache von den Eiterungen herzuleiten.

In der Tat widersprechen sich die bei den einzelnen Krankheitsgruppen angegebenen Befunde mitunter derart, daß es schwer fällt, aus der oben besprochenen Literatur ein klares Bild über die Entstehung und Bedeutung der leukocytären Umbildungen zu gewinnen.

Zum Teil mag die Ursache hierfür in der früheren Unklarheit der Stellung der „lymphoiden“ Blut- und Markzellen liegen, viel spricht aber der Umstand mit, daß bei der Beurteilung der pathologisch-histologischen

Befunde zu wenig auf den Einfluß anderer, zu dem Grundleiden hinzugekommener krankhafter Prozesse geachtet wurde.

Durch das Studium der Arnethschen Kernverschiebung sind wir über die Wirkung der verschiedenen Krankheiten auf das Blutbild und speziell auf das myeloische System ziemlich genau unterrichtet. (Arneth, V. Schilling, v. Bonsdorf, Wollenberg, Stahl, Hein u. a.)

Wir wissen, daß bestimmte Infektionen einen schnellen und kräftigen Reiz auf die leukopoetische Funktion des Knochenmarks ausüben, daß bei den anderen Erkrankungen wiederum der Reiz auf das Knochenmark ein verhältnismäßig geringer ist, und viele chronische Krankheiten, wie z. B. das Carcinom, Herz- und Nierenleiden primär bis zum Tode die myeloischen Zellen unbeeinflußt lassen können. Im letzteren Falle sind es die Mischinfektionen resp. die Komplikationen, welche den Zustand des Blutbildes und des Knochenmarkes bestimmen.

Es muß deshalb zu völlig irrigen und falschen Ergebnissen führen, wenn man, wie Aschenheim und Benjamin es taten, bei rachitischen Kindern, die an interkurrenten Krankheiten starben, das Knochenmark untersucht und dann die dort gefundenen Veränderungen ursächlich mit der Rachitis in Verbindung setzen will. Letztere nämlich beeinflußt — wie wir durch das qualitative Kernverschiebungsbild in vivo wissen — an und für sich das myeloische System fast gar nicht, und Aschenheims Knochenmarksbefunde sind nicht bedingt durch die chronische Rachitis, sondern durch die akuten Infektionen (Pneumonie, Gastroenteritis), welchen die Kinder erlegen waren. Ebenso ist bei Herz- und Nierenleiden, Lebererkrankungen, häufig auch bei Tuberkulose und Carcinom nicht das Grundleiden das Ausschlaggebende, sondern die finale Komplikation.

Ferner ist die zellbildende Fähigkeit des Knochenmarkes nach Art und Menge individuell verschieden. Bei Kindern muß man eher einen Rückschlag in das myeloblastische Mark erwarten als bei Erwachsenen, und ein kräftiger gesunder Mensch mit funktionstüchtigem Marke wird sicher eine schwere Infektion mit einer geringeren Zellverschlechterung beantworten, als ein durch langdauernde tuberkulös- oder carcinomatös-toxische Einflüsse geschwächter Patient.

Wenn wir einen genauen Einblick in das leukopoetische Geschehen gewinnen wollen, müssen wir alle diese Umstände berücksichtigen; wir dürfen unser Interesse nicht auf den Zusammenhang zwischen Leukocytose und Knochenmarksfunktion oder zwischen Grundkrankheit und Zellmarksverhalten beschränken, sondern müssen die verschiedenen Reifungstypen der Blutzellen mit den entsprechenden Knochenmarksbildern vergleichen und dürfen besonders bei der Bewertung des pathologisch-anatomischen Materials alle diejenigen akzessorischen Krankheiten nicht außer acht lassen, welche nach unseren im Laufe der letzten Jahre gesammelten Erfahrungen zu einer bestimmten Veränderung des Markes führen.

Unter diesen Gesichtspunkten haben aber bisher nur V. Schilling und sein Schüler Bantz die Frage behandelt.

Schilling hat sich, entsprechend seiner anfangs dargelegten Theorie über die Entstehung des Kernverschiebungsbildes, in bisher nur gelegentlich in seinen Arbeiten erwähnten Untersuchungen, die im Zusammenhang noch nicht veröffentlicht sind, besonders mit der Frage beschäftigt, *wie sich die feinere Zellstruktur unter dem Einfluß von Infektionen ändert*. Nach seiner Ansicht muß der auffällige Unterschied der regenerativen Kernverschiebungsbilder seiner Nomenklatur von den stabkernigen oder gar degenerativen Kernverschiebungstypen, ebenso wie die Rechtsverschiebung nicht allein im Verbrauch, *sondern in einer durchgehenden strukturellen Änderung des Knochenmarks ihre Ursache haben, denn nicht nur die pathologischen „Verschiebungszellen“, sondern auch die reifen segmentkernigen Formen tragen den regenerativ-jugendlichen, den reifen normalen, den pathologisch-degenerativen oder den „rechtsverschobenen“ übersegmentierten Charakter*.

Auf Schillings Anregung hin und unter seiner Leitung hat sich Bantz¹⁰⁰ in einer sehr ausführlichen und mühevollen Arbeit mit dieser Frage beschäftigt, indem er in einer größeren Anzahl von Fällen bei voraussichtlich bald sterbenden Kranken verschiedener Art das Blutbild der letzten Tage genau feststellte und nach dem Tode die Beschaffenheit der hämatopoetischen Organe mikroskopisch damit verglich. Einen Teil seiner Ergebnisse hat Bantz als Inaugural-Dissertation aus der I. Medizinischen Klinik Berlin 1922 veröffentlicht.

Er fand im allgemeinen eine gute Übereinstimmung des Blutbildes vor dem Tode mit dem Knochenmarke, indem das Knochenmark bei geringer oder fehlender Kernverschiebung ein *gemischt neutrophiles Bild von reiferem Typus, bei stärkerer Kernverschiebung ein myelocytäres und in extremen Fällen ein „myeloblastisches“* Bild zeigte. Doch diese Korrelation war nicht immer so ausgeprägt, daß daraus der Schluß gerechtfertigt wäre, man könne allein aus der verschiedenen Höhe der Kernverschiebung im Blute zweier Kranker auch graduell auf die verschiedene Schwere der Knochenmarksumbildung schließen.

Bei einem Falle von eitriger Peritonitis nach Bauchschuß z. B., welcher im Blute die stärkste Verschiebung von allen Bantz'schen Fällen zeigte (11% Myelocyten), war die myeloblastische Umbildung des Marks nicht so groß wie in anderen Fällen, bei welchen die Kernverschiebung im Blute minder stark war.

Als ursächliches Moment hierfür nimmt Bantz den *Einfluß der septischen Prozesse an*. Die Möglichkeit, aus dem Grade der Kernverschiebung irgendwelche Schlüsse auf den Verbrauch und Ersatz von Zellen im Arnetschen Sinne ziehen zu können, lehnt er ab. Nach Bantz liegt die Bedeutung des Kernverschiebungsbildes darin, daß wir in der Lage sind, hierdurch auf die *normalere oder pathologischere Form der Knochenmarkstätigkeit zu schließen*.

An diese Arbeit anschließend, habe ich mir vorgenommen, die ganze Frage der Knochenmarksfunktion, die vom Standpunkte der Kernverschiebung ein neues und verfeinertes Interesse erlangt hat, durch genaue Studien des neutrophilen Zellapparates unter den verschiedensten Umständen zu fördern. Ich habe zunächst mich bemüht, durch einige *Tierversuche* die Art und die Schnelligkeit der cellulären Umwandlungen festzustellen. Weiter habe ich an einem großen pathologischen Material von *Sektionen* — teilweise von vorher bekannten Kranken, deren Blutbild genau festgelegt war, teilweise ausgewählte Fälle von anderen Gestorbenen — das Knochenmark genau untersucht. Endlich habe ich durch *Brustbeinpunktionen Knochenmarksuntersuchungen am Lebenden* mit bekannten Krankheitszuständen vorgenommen.

Das gesamte Material ist mit einer einheitlichen Technik, nämlich der Methode der Tupfpräparate¹⁾, mit Pappenheimscher und Giemsa-Färbung verarbeitet, in der gleichen Weise ausgezählt unter fast ausschließlicher Berücksichtigung der neutrophilen Zellreihe, von Myeloblasten bis zum Segmentierten, und in den Haupttypen durch farbige Originalmikrophotographien festgelegt worden. Zur Ergänzung sind nach Möglichkeit Schnittpräparate des Knochenmarks herangezogen. Es hat sich herausgestellt, daß der Charakter des Knochenmarks im Schnitt und im Tupfpräparat stets sehr gut übereinstimmt, nur daß das Tupfpräparat sehr viel deutlicher den wirklichen Formcharakter der Zellen erkennen läßt. Wir führen zum Beweis nur die beiden Abb. 1 und 2 an. Das pathologisch-anatomische Material ist außerdem durch Auswertung von Milz- und Lebermaterial in der gleichen Technik, durch Sektionsberichte und klinische Krankheitsgeschichten ergänzt worden.

Es scheint mir bereits aus der Gesamtheit meiner Beobachtung hervorzugehen, daß trotz der ganz unerwarteten Vielseitigkeit der Knochenmarksbilder sich diese dennoch nach biologischen Gesetzen in logischer Kette aus einander entwickeln.

Bevor ich nun zur Mitteilung meiner Befunde übergehe, muß ich kurz einige Bemerkungen über meine Nomenklatur und Technik machen. Ich stehe vollständig auf polyphyletischem Boden, d. h. ich sehe in den myeloischen Zellen eine im postembryonalen Leben streng spezifische Zellklasse ohne jeden Übergang zu den lymphatischen oder monocytären Elementen und halte die ungranulierte Markzelle, *Naegelis Myeloblasten*, für die Stammzelle der granulocytären Reihe. Der *Myelocyt* ist gekennzeichnet durch seinen runden bis ovalen, grobbalkig strukturierten Kern und durch seine — wenn auch oft noch schwach färbbare — spezifische Körnung. Übergänge zwischen beiden Zellarten, in denen das Protoplasma noch nicht ausgereift ist bzw. noch azurophile Progranulation besteht, bezeichnen wir als *Promyelocyten* (*Pappenheim*). Das Charakteristikum der „Jugendlichen“ ist nach *Schilling* ein breiter, wurstförmiger, saftreicher, sich nicht so intensiv färbender, aber dennoch sehr deutlich gefeldelter Kern, während die „Stabkernigen“ durch eine stärkere Färbbarkeit des bedeutend schmaleren kompakten Kernes und die „Segmentierten“ durch mehrmalige fädige Unterbrechung desselben gekennzeichnet sind.

Zu einer leichteren Verständigung über die Knochenmarksübersichtsbilder hat *Naegeli* die Begriffe „*Erythroblastisches Mark*“, „*myelocytisches Zellmark*“ und „*myeloblastisches Mark*“ geprägt. Wenn auch, wie schon *Bantz* empfunden hat, diese Gruppen durchaus nicht ausreichen, um die polymorphen Knochenmarksbilder deutlicher zu kennzeichnen, so möchte ich sie doch, in Ermangelung einer besseren Bezeichnung, als Charakteristikum der drei Haupttypen beibehalten wissen. Für meine spezielle Arbeit, bei der es sich nur um eine Gruppierung

¹⁾ V. *Schilling*, „Das Blutbild“ und „Angewandte Blutlehre für die Tropenkrankheiten“, siehe Literatur.

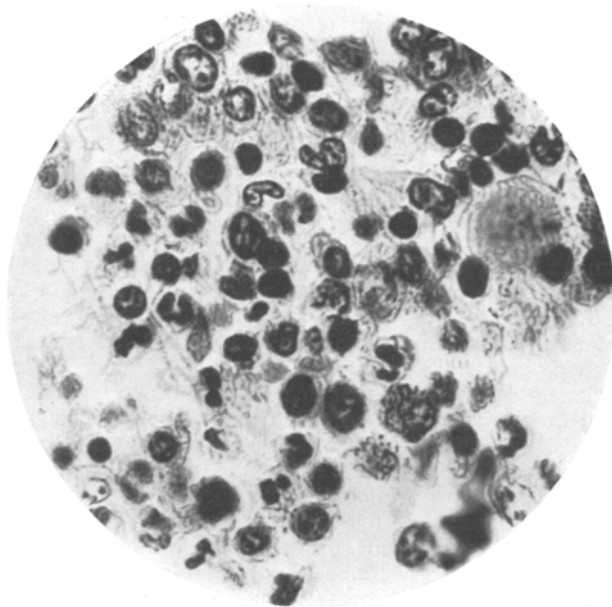


Abb. 1. Fall 42. Reifes, vermehrtes Knochenmark (Tuberkulose). Schnitt. Vgl. Tafel I, Bild 1, Tupfpräparat. Viele reife und überreife Neutrophile.

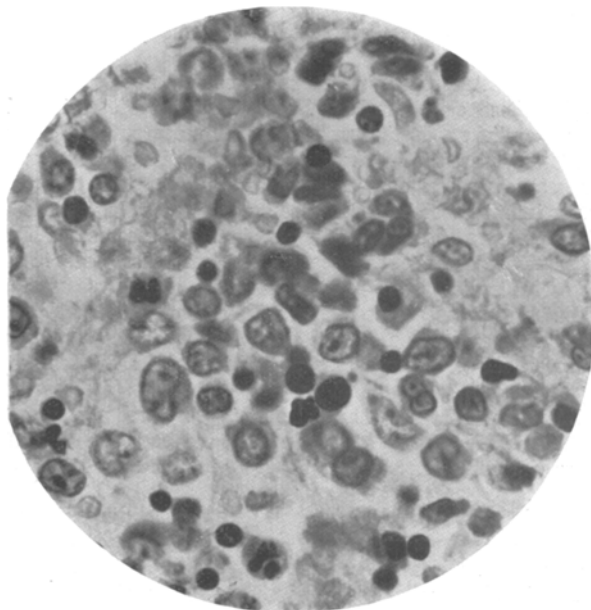


Abb. 2. Fall 10. Myeloblastisch-promyelocytäres Mark. Schnitt. Kindl. Masern-Pneumonie. Vgl. Tafel II, Bild 5, Tupfpräparat. Nur ganz unreife bläschenkernige Myeloblasten und Promyelocyten (außer den Normoblasten).

der myelocytären Zellen handelt, habe ich — unter Ausschaltung der erythrocytären Elemente — eine Einteilung in *Myeloblasten*-, *Promyelocyten*¹⁾, *Myelocyten*- und *neutrophiles Mark* für übersichtlicher gehalten, wobei ich aber nicht auf diese prozentuale Differenzierung, sondern auf den allgemeinen Typus des Markbildes — unreifer, gereifter resp. ausgereifter Zellcharakter — das Hauptgewicht legen will.

In der Technik der Blutaussstriche hielt ich mich vollständig an *Schillings* Vorschrift; auch die Organ-Tupfpräparate habe ich nach seiner Anweisung hergestellt, indem ich ein kleines Organstückchen nach Entfernung des aufliegenden Breies wie Serienschnitte auf den Objektträger abtupfte. Die Abtupfpräparate wurden nach *Giemsa* und *Pappenheim-Giemsa* gefärbt, ebenso die Schnitte, welche in Gelatine oder Paraffin eingebettet, in einer Stärke von 3—8 μ hergestellt waren. Zur Schnittfärbung benutzte ich außerdem Hämatoxylin-Eosin.

Zur Oxydasenreaktion gebrauchte ich α -Naphthol ohne Alkali in 1 proz. Kochsalzlösung in gleichen Teilen mit Dimethyl-p-Phenylendiamin (ebenso in 1 proz. physiologischer NaCl-Lösung) ohne Zusatz von Wasser. Ich habe gefunden, daß die Reaktion ohne Verdünnung mit Aqua destillata deutlicher in Erscheinung tritt, und daß bei einer Gegenfärbung diese Methode die vorteilhafteste ist. Die Tupfpräparate wurden unfixiert nach der Schnellfärbungsmethode von *Schilling-Schlenger* (aber ohne Verdünnung) 3 Minuten in der Lösung liegen gelassen und darauf mit Carbolfuchsin (1,5 der Normallösung in 25,0 Aqua dest.) gegengefärbt. Die Flüssigkeit wurde nach 1 Sekunde abgossen und das Präparat sofort mit Deckglas versehen und unter dem Mikroskop betrachtet. Wenn man die Carbolfuchsinfärbung länger einwirken läßt, wird die Oxydasenreaktion entfärbt oder überdeckt, so daß man nichts mehr davon entdecken kann.

Die Schnitte müssen dementsprechend länger mit den Lösungen behandelt werden.

An dieser Stelle möchte ich gleich meine Ergebnisse mit der Oxydasenreaktion mitteilen, da ich diese ohne direkten Zusammenhang mit meinem Thema nur wegen meiner persönlichen Stellungnahme zur Monocytenfrage angestellt habe. Ich habe die Monocyten stets — sowohl im Blute als auch in den Organen — *oxydasen negativ* gefunden. Bei den vereinzelt Zellen, bei denen ein schwacher Hauch einer verwischten positiven Oxydase zu sehen war, lag es klar zutage, daß es sich hierbei nur um eine Mitfärbung oder um die Aufnahme vereinzelter Oxydasenkörner aus den umliegenden Granulocyten handelte. Ich sehe in diesem Verhalten einen Beweis für die Spezifität der Monocyten, ebenso wie auch *V. Schilling*, *Schlenger* und *Wollenberg*, und stelle mich damit in Gegensatz zu *Naegeli* und auch zu *Kiyono*, welcher neuerdings auf Grund einer Arbeit von *Katsunuma* und *Uchida* die Blutmonocyten für oxydasepositiv und deshalb für myeloische Zellen erklärt hat.

Bei den Knochenmarkspunktionen bediente ich mich der von *Seyfert* angegebenen Technik. Nach Desinfektion der Haut machten wir über dem Sternum einen 3 cm langen Schnitt, hoben das Periost ab, setzten den Trepankranz an

¹⁾ Als Promyelocyten bezeichne ich alle jene Zellen, die in ihrem Kern oder Protoplasma schon Übergänge zu den Myelocyten erkennen lassen, die also älter sind als die ganz am Anfange der Entwicklungsreihe stehenden Myeloblasten. Ich fasse den Begriff „Promyelocyt“ also weiter als die meisten anderen Autoren, wodurch sich die Seltenheit eines „Myeloblastenmarks“ in meinen Befunden erklärt. (Nomenklatur nach *V. Schilling*, „Das Blutbild und seine klinische Verwertung“, 2. Auflage).

und bohrten, bis eine kreisförmige Knochenlamelle heraushebbar geworden war. Mit scharfem Löffel höhlten wir dann etwas Knochenmark heraus und behandelten es auf dieselbe Art, wie oben angegeben.

1. Tierversuche.

Was meine Tierversuche anlangt, so habe ich zuerst 5 gesunden, ca. 2 kg schweren Kaninchen zu gleicher Zeit hochvirulente Pneumokokkenkulturen unter die Haut gespritzt.

Das 1. wurde nach 3 Stunden, das 2. nach 5, das 3. nach 16, das 4. nach 24 und das letzte nach 36 Stunden durch Nackenschlag getötet. Während der Dauer des Versuches wurde bei allen Tieren in bestimmten Abständen Blut aus der Ohrvene entnommen und ausgezählt.

Sofort nach dem Tode wurden die zu untersuchenden Organe — Milz, Leber, Knochenmark — herausgenommen und präpariert.

Blutbild:

	Basophile	Eosinophile	Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentierte	Lymphocyten	Monocyten	Monocytoide Lymph.	Zahl
Nr. 1. Vor Einspritzung .	3	1	—	—	4	26	47	5	14	10 200
nach 90 Minuten	5	1	—	—	8	28	45	4	9	9 000
„ 3 Stunden	6	—	—	3	9	35	37	3	7	7 600
Nr. 2. Vor Einspritzung .	3	1	—	—	6	38	39	5	8	9 400
Nach 1 Stunde	3	2	—	—	8	39	38	6	4	8 700
„ 3 Stunden	3	—	—	3	18	37	34	1	4	7 300
„ 5 „	2	—	1	4	20	38	33	—	2	6 700
Nr. 3. Vor Einspritzung .	6	3	—	—	2	36	42	2	9	7 500
„ 2 Stunden	8	2	—	—	8	27	38	6	11	9 700
Nach 6 „	7	1	—	—	19	40	27	2	4	10 800
„ 10 „	5	1	—	2	33	39	10	2	8	9 800
„ 16 „	1	1	—	6	39	31	9	—	13	6 700
Nr. 4. Vor Einspritzung .	5	1	—	—	2	22	57	4	9	5 800
Nach 2 Stunden	4	—	—	—	7	20	58	5	6	4 600
„ 6 „	4	2	—	1	10	22	52	4	5	3 600
„ 10 „	3	—	—	2	13	16	56	2	8	2 800
„ 16 „	4	1	1	4	15	14	53	4	4	3 200
„ 24 „	3	—	3	6	17	10	55	4	2	3 300
Nr. 5. Vor Einspritzung .	1	2	—	—	2	22	54	4	15	12 500
Nach 2 Stunden	1	2	—	—	10	27	50	2	8	11 000
„ 6 „	3	—	—	2	16	36	33	2	8	10 000
„ 10 „	2	1	—	5	24	31	32	3	2	7 500
„ 16 „	2	1	—	7	35	30	21	2	2	7 300
„ 24 „	1	—	1	8	16	22	39	5	8	4 900
„ 36 „	—	—	3	10	10	8	52	6	11	4 200

Knochenmarksbefunde:

	Myeloblasten	Promyelocyten	Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentierte
Nr. 1	16	20,5	16,5	15,5	20,5	11
Nr. 2	11,5	31	19,5	10,5	20	7,5
Nr. 3	18,5	26,5	16	16,5	15	7,5
Nr. 4	12,6	54	18	3,5	8	4
Nr. 5	9,5	60	16,5	11,5	2	0,5

Milz und Leber boten keine hier interessierenden Besonderheiten. Das Mark der Röhrenknochen war bei allen 5 Kaninchen ziemlich gleichmäßig rot. *Mikroskopisch schien der Zellreichtum proportional der Dauer der Versuchszeit zuzunehmen*; schätzungsweise lagen die Zellen beim Kaninchen Nr. 5 noch einmal so dicht, wie beim Kaninchen Nr. 1.

Wenn ich vorläufig, ohne jede kritische Bewertung, die Ergebnisse dieser Versuchsreihe zusammenstellen will, so muß ich feststellen, daß bei den Kaninchen nach Erzeugung einer experimentellen Infektion im Blute eine Verschiebung der Neutrophilen eintritt, und zwar derart, daß, je länger die Infektion einwirkt, desto mehr unreife Zellformen ausgeschwemmt werden. Die Verschiebung nach links, d. h. nach den Knochenmarkselementen zu, ist schon nach einer Stunde deutlich erkennbar und tritt mit fortschreitender Zeit immer deutlicher hervor. Der Charakter der Verschiebung als der einer „jugendlichen“ offenbart sich durch das Auftreten von „Jugendlichen“ (Regenerativen) und Myelocyten. Die *Leukocyten gesamtzahlen* zeigten dagegen eine Neigung zur Verminderung.

Im Knochenmarke finden wir beim Kaninchen Nr. 1 sämtliche Zellklassen, von den Myeloblasten bis zu den Segmentierten in ungefähr gleichen Prozentzahlen vertreten, bei den Kaninchen 2—5 finden wir *eine zunehmende Vermehrung der Zellen vom promyelocytären Typ und dementsprechend eine proportionale Abnahme der reiferen Zellklassen*.

Letzteres will ich besonders betonen, weil es im Gegensatze zu den *Lossenschen* Befunden steht, welcher bekanntlich bei seinen experimentellen Staphylokokkeninfektionen stets eine Zunahme der polynucleären Pseudoeosinophilen im Knochenmark gesehen haben will. Eine Erklärung dieses anscheinenden Widerspruches will ich später zu geben versuchen.

Ein 6., mit Pneumokokkenkulturen gespritztes Kaninchen ließ ich der Infektion von selbst erliegen. Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei den vorigen, nur daß ich außerdem noch in vivo unter Ätherrausch ein Stückchen Rippe resezierte, um mich über deren Zellzusammensetzung zu orientieren.

Zu der Blutbildtabelle erübrigt sich wohl eine nähere Erläuterung.

Sie zeigt ebenso wie die vorherigen Tabellen eine mit der Dauer der Infektion immer mehr zunehmende Linksverschiebung mit — dieses Mal — ausgeprägter Verminderung der Gesamtleukocytenzahl (Arneths

Blutbild (Injektion 3. VII.).

	Basophile	Eosinophile	Myelocyten	Jugendliche	Stabkörnige	Segmentierte	Lymphocyten	Monocytoide Lymph	Zahl
Vor der Injektion 3. VII. . . .	8	4	—	—	2	20	62	4	10 625
nach der Injektion 4. VII. morg.	9	5	—	—	9	20	53	4	2 650
mittags	5	—	—	11	10	14	57	3	
abends	3	3	—	2	14	10	65	3	
5. VII. morgens	7	4	—	3	16	3	65	2	4 250
mittags	4	2	1	9	22	11	45	6	
abends	2	1	2	11	11	6	61	6	
6. VII. morgens	2	1	4	11	8	—	74	—	2 300
mittags	—	—	5	12	2	—	78	3	
kurz nach Exitus ¹⁾ abends . . .	3	1	52 ²⁾	3	1	—	38	2	

Knochenmarksbefunde:

	Myeloblasten	Promyelocyten	Myelocyten	Jugendliche	Stabkörnige	Segmentierte
Rippe	4,5	74,5	20,5	0,5	—	—
Femur	6,5	68,0	25,5	—	—	—
Wirbel	0,5	97,0	2,5	—	—	—

Anisohypoleukocytose). Die hohen Myelocytenwerte im Herzblute vom 6. VII. erklären sich zwanglos durch Ausschwemmung in der Agonie (*Leukämoides Blutbild Schillings*). Im überall roten, *äußerst zellreichen* Knochenmarke steht das Überwiegen der Promyelocyten noch stärker als bei den vorhergehenden Versuchen im Vordergrunde. Auffallend ist das völlige Fehlen der reifen Zellformen. Der Charakter vom Rippen-, Femur- und Wirbelmark ist der gleiche *promyelocytäre*; die verschiedene Höhe der prozentualen Zahlen läßt sich genügend durch die Schwierigkeit einer exakten Zählung erklären.

Leber und Milz sind mit verstreuten Kokkenherden übersät. Die myeloische Metaplasie ist sehr ausgesprochen; bei den durchgesehenen Schnitten machte es den Eindruck, als ob in der Milz die Promyelocyten stärker vertreten waren als in der Leber.

Ferner habe ich einem anscheinend gesunden Kaninchen in Narkose aus Sternum, Rippe, Tibia und Femur Knochenmark entnommen, es dann getötet und noch von verschiedenen anderen Knochen das Mark zur Untersuchung herauspräpariert.

Wenn es sich auch später herausstellte, daß auch dieses Tier nicht mehr gesund, sondern mit Pneumokokken infiziert war, so tut dieser Umstand unserem

¹⁾ Aus dem Herzen entstammend.

²⁾ Darunter 10 Myeloblasten.

Versuchsziele dennoch keinen Abbruch, da es nur darauf ankam, festzustellen, ob zwischen den einzelnen Knochenmarken der verschiedenen Knochen eines Tieres bedeutende, ins Gewicht fallende Unterschiede bestehen. Dieses ist, wie es sich leicht aus den folgenden Tabellen ergibt, nicht der Fall. Ich möchte hierbei aber gleich ausdrücklich betonen, daß wir aus diesem Narkosebefunde nicht auf die wirkliche normale Zellzusammensetzung des Knochenmarkes eines lebenden Tieres Rückschlüsse ziehen dürfen, da die Narkose doch zu weitgehende Änderungen im gesamten Gefäßsysteme setzt.

Knochenmarksentnahme beim lebenden Tiere.

	Myelo- blasten	Promye- locyten	Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Seg- mentierte
Sternum	4	50	5	11,0	14,0	16
Rippe	2	60	4	10,0	21,0	3
Tibia	4	53	2	12,5	18,5	10
Femur	6	54	3	10,0	13,0	14
Nach dem Tode entnommen.						
Sternum	1	58	2	15,0	16,0	8
Rippe	4	58	4	9,0	14,0	11
Femur rechts . .	1	53	1	11,0	24,0	10
Femur links . .	3	55	2	12,0	16,0	12
Tibia rechts . .	6	56	2	11,0	13,0	12
Tibia links . .	4	59	2	19,0	18,0	8
Humerus . . .	4	62	2	11,0	12,0	9
Wirbel	3	62	1	11,0	15,0	8
Scapula	2	57	3	11,0	16,0	11

Bei einem achten Kaninchen habe ich, um eine etwaige nervöse Beeinflussung des Markes feststellen zu können, den Nervus ischiadicus des rechten Hinterbeines 4 Tage vor einer Streptokokkeninfektion durchschnitten und dann das Tier nach weiteren 3 Tagen getötet.

Blutbild (Intramuskuläre Einspritzung, Ischiadicusdurchtrennung 7. VII., Streptokokkenkultur-Inj. 10. VII. abends).

	Basophile	Eosinophile	Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentierte	Lymphocyten	Monocytoide Lymph.	Zahl
10. VII. vor der Injektion . . .	5	1	—	—	11	20	56	7	10 000
11. VII.	2	—	—	1	28	33	28	8	10 400
12. VII.	8	—	—	9	25	9	42	7	4 450
13. VII. kurz vor dem Tode . .	4	1	7	29	11	2	35	11	23 000

Knochenmark.

	Myelo- blasten	Promye- locyten	Myelocyten	Jugendliche	Seg- mentierte
Entnervter Femur . . .	5,5	71,5	22	1,0	—
Gesunder Femur	11,5	78,0	9	1,5	—

Das Mark des entnervten Femur war zweifelloso zellreicher als das andere.

Das Blutbild, welches schon vor der Einspritzung einen leicht infektiösen Charakter zeigte (11% Stabkernige.) — das Tier machte im übrigen einen ganz gesunden Eindruck — verschob sich während der Beobachtung ganz bedeutend nach links (47% Verschiebungszellen gegen 2% Segmentierte). Die Leukocytenzahl nahm wieder stark ab und stieg nur in der Agonie auf hohe Werte. Bei der Betrachtung der Knochenmarksbefunde fällt es auf, daß das Mark des entnervten Femur reifer und zellreicher ist als das der gesunden Seite. Soweit man aus diesem einen Befunde ein Urteil fällen darf, scheint also *das in seiner Innervation gestörte Knochenmark weniger schnell seine Zellen in das Blut abzuführen.*

Für das Studium des Einflusses infektiöser Erkrankungen auf das Knochenmark und der Deutung einer hochgradigen regenerativen Verschiebung auf die qualitative Zusammensetzung der Markzellen sind diese experimentellen Versuche am Kaninchen sehr geeignet. Sie ermöglichen uns, mit mehreren feststehenden Größen zu arbeiten. Wir kennen den Zustand des Versuchstieres und seinen Blutbefund vor der Infektion und kennen auch die Stärke der infektiösen Gabe. Als alleinige Unbekannte steht bei der Versuchsanordnung die verschiedene individuelle Disposition der Tiere für die Kokkenkulturen, doch schwankt letztere nur in geringen Grenzen, so daß wir höchstens Grad-, nie aber weitgehende grundsätzliche Unterschiede zu erwarten haben. *Dementsprechend sind auch die Knochenmarksbilder in allen unseren Fällen völlig eindeutig.* Zusammenfassend kann ich sagen, daß meine experimentellen Untersuchungen an Kaninchen einen Zusammenhang zwischen Infektion, resp. Blutbildveränderung einerseits und dem Knochenmark an der Leiche andererseits ergeben haben, und zwar derart, daß *mit zunehmender Infektion und damit parallelgehender, zunehmender regenerativer Verschiebung im Blutbilde das Zellmark sich im gleichen Maße promyelocytär verjüngt.* Während anfangs noch eine recht große Zahl von reifen und halbreifen Gebilden zu finden sind, verschwinden letztere allmählich vollständig aus dem Marke, weil sie anscheinend infolge der starkvermehrten Anforderung sofort nach der Bildung in das Blut geschickt werden.

Die zellbildende Fähigkeit des Markes ist bei demselben Tiere in allen Knochen mit rotem Marke die gleiche, ebenso seine Reaktion auf den infektiösen Reiz, was sich in einer gleichförmigen Zellzusammensetzung der verschiedensten Knochenmarke kundgibt. Der Versuch mit der einseitigen Ischiadicusdurchschneidung macht es wahrscheinlich, daß der Markzellencharakter durch humorale Einflüsse, die Markzellenausschwemmung dagegen nervös gestimmt wird. Aus der Verminderung der gesamten Leukocytenzahl im peripheren Blute können wir keine Schlüsse ziehen, da es bekannt ist, daß in der ersten Zeit einer Infektion große Leukocytenansammlungen in den Gefäßen der inneren Organe gefunden werden, so daß es sich schwer beurteilen läßt, ob wirklich die Leukocyten-

zahl abgenommen hat, oder ob die Abnahme nur eine vorgetäuschte ist. Nach den Befunden von Leber und Milz, deren Gefäßsystem mit weißen Blutkörperchen stellenweise prall gefüllt waren, halten wir — wie auch Werigo und Jegunow — das letztere für wahrscheinlicher.

Schon diese Versuche lassen die Arnetsche Verbrauchtheorie unwahrscheinlich erscheinen. Denn nach ihr müßte man logischerweise das Mark mit zunehmender „Anforderung des Organismus“ zellärmer finden, *in Wirklichkeit aber vermehren sich zweifellos bald nach der Infektion die Markzellen bedeutend*, was bewiesen wird durch den zunehmenden Zellreichtum bei länger bestehender Infektion.

2. Knochenmarksuntersuchungen an der Leiche.

So einfach und übersichtlich die Blut- und Knochenmarksverhältnisse bei den experimentellen Infektionen des Kaninchens sind, so unentwirrbar in ihrer Kompliziertheit scheinen die Resultate der Knochenmarkszählung des pathologisch-anatomischen Materials zu sein. Es ist unmöglich, die Befunde nach der Grundkrankheit wie Tuberkulose, Carcinom, Pneumonie, Herz und Nierenleiden zu ordnen und zu erklären. Dieses ist aber auch durchaus verständlich, wenn man sich die biologischen Bedingungen der Zellmarksveränderung vor Augen hält.

Die Klarheit der histologischen Bilder muß beeinträchtigt werden durch zwei Erscheinungen, 1. *durch die akuten infektiösen Prozesse*, resp. Exacerbationen, die auch bei den chronischen Krankheiten meistens dem Tode vorangehen, und 2. *durch die postmortale Veränderung* in der Zellzusammensetzung.

Die erstere Wirkung wird sich verraten durch eine Art akuter infektiöser Überlagerung, bzw. regenerative Reizung der chronisch mehr torpiden Zellmasse. *Das akute Bild wird hier auf eine pathologische Grundlage aufgepfropft*, wodurch eine gewisse Homogenisierung der Befunde entstehen muß. Dieses läßt sich am Sektionsmaterial noch leidlich erkennen, zumal uns die Einwirkung der finalen Infektion auf das Blutbild bekannt ist und uns deshalb Rückschlüsse auf die Knochenmarksumwandlung ermöglicht sind.

Auf den zweiten Faktor wurden wir zuerst aufmerksam durch den auffallenden Unterschied des unmittelbar nach dem Tode durch Punktion entnommenen Knochenmarks und des bei der späteren Sektion gewonnenen Materials.

Diese beiden Punkte sind selbstverständlich für die Schlußbeurteilung meiner Befunde von ausschlaggebender Wichtigkeit. *Ich will mich aber zunächst an die tatsächlich vorliegenden Sektionsbefunde halten* und will die Einwirkung, besonders des zweiten Umstandes, der postmortalen Veränderung, erst durch Vergleiche mit einer ausgewählten Zahl von Punktionen am Lebenden würdigen. Bei der Gruppierung meiner

Knochenmarksbefunde ging ich von folgenden Erwägungen aus: Wir kennen in der Hauptsache zwei Typen von Blutbildveränderungen, einmal das regenerativ jugendliche Blutbild und dann die stabkernige, mehr oder weniger degenerative Kernverschiebung. Wenn — woran nicht zu zweifeln ist — das Blutbild mit dem Knochenmarke in Zusammenhang steht, so müssen jedem dieser Typen bestimmte Knochenmarksbilder entsprechen. Eine regenerativ-jugendliche Verschiebung finden wir nun stets bei akuten Infektionen, die wir in unserer Gruppe 1 zusammengestellt haben. Die ausschließliche Berücksichtigung septischer Erkrankungen hierbei lag nicht in unserer Absicht, sondern ist durch die Ungunst der Materialbeschaffung veranlaßt worden. Einen stabkernigen, mehr oder weniger degenerativen Charakter hat die Verschiebung gelegentlich bei Typhus und Grippe, insbesondere aber bei ausgesucht chronischverlaufenden infektiösen Krankheiten. Bedingt wird diese Form wahrscheinlich durch toxische Hemmungen (Carcinom, Tuberkulose) und durch die wiederholten kleinen Infekte und Blutungen, welche z. B. zerfallende Geschwüre hervorrufen. Sektionsbefunde, welche diesen Typus rein widerspiegeln, können wir nicht erwarten, da, wie oben erwähnt, *sub finem vitae* doch wohl fast stets finale Frischinfektionen (Bronchopneumonie usw.) die Szene schließen und hierdurch das Bild verwischt wird. Diese chronischen Krankheiten aber, welche also in ihrer Endwirkung eine Verbindung zwischen der Schwere der chronisch-toxischen Knochenmarkschädigung und der Stärke der finalen Infektion darstellen, sind dennoch anders zu beurteilen als die eindeutigeren Einwirkungen der akuten Infektion auf das Knochenmark, und wenn sie auch nicht imstande sind, die Veränderungen einer degenerativ-stabkernigen Kernverschiebung im Marke widerzuspiegeln, so müssen wir ihnen dennoch eine eigene Gruppe in unserer Betrachtung einräumen (Gruppe 2).

Die Gruppe 3 habe ich deshalb abgetrennt, weil das *Mark der Kinder* schwer mit dem der Erwachsenen zu vergleichen ist da es schon in seiner normalen Zusammensetzung ganz anders aufgebaut ist, und infektiöse Reize viel leichter eine grundlegende Änderung schaffen als bei dem morphologisch stabileren Knochenmarke des ausgewachsenen Individuums.

Gruppe 4 endlich enthält nur der Vollständigkeit und des Vergleiches halber einige Knochenmarksbefunde bei Erkrankungen des hämatopoetischen Systems, ohne daß wir aus den wenigen von uns untersuchten Fällen irgendwelche Schlüsse auf die Art und Wirkungsweise der Krankheitsursachen zu ziehen beabsichtigen.

Bevor ich nun die tabellarischen Übersichten folgen lasse, möchte ich kurz *einige ausgewählte* Krankengeschichten wiedergeben. Die Mitteilung aller Krankenblätter bietet zu wenig Interesse und zu wenig

neue Gesichtspunkte, als daß sich eine ausführliche Wiedergabe rechtfertigen könnte.

Gruppe I. Akute Infektionen.

Fall 3. Käthe S., 23 Jahre alt. 3 Tage nach normalem Geburtsverlauf Temperaturanstieg, Atembeschwerden, Cyanose, rechter Oberlappen der Lunge gibt gedämpften Schall, deutliches Bronchialatmen über gedämpfter Partie. Im Blutbild hochgradige regenerative Kernverschiebung. Leukocytenzahl vermehrt. Tod nach 6 Tagen. Sektion ergab genuine lobäre Pneumonie im rechten Ober- und Mittellappen. Beginnende fibrinöse Pleuritis im rechten Oberlappen. Septische Milz, septischer puerperaler Uterus.

Das Fettmark des Oberschenkels war stellenweise durch rotes Mark ersetzt; mikroskopisch fällt das jugendliche, unreife Aussehen sämtlicher Zellen auf. Die Hauptmasse der Zellen, welche in sehr lockerem Verbands miteinander liegen, machen die Myelocyten aus. Eosinophile sind spärlich, ganz vereinzelt sind Plasmazellen zu finden.

Fall 39. Martha S., 35 Jahre alt. Erkrankung 3 Wochen vor der Aufnahme mit allgemeiner Schwäche und Gliederschmerzen. Am Tage vor der Aufnahme plötzlich Bewußtlosigkeit. Status: Leichte Benommenheit, Hautfarbe blaß, leicht ikterisch. Am Herzen systolisches Geräusch. Milz 2 Querfinger breit den Rippenbogen überragend. Ödem an den Knöcheln, an den Unterschenkeln kleine Hautblutungen. Urin: Alb. positiv; Leukocyten reichlich vorhanden. Blut: Erythrocyten 1,84 Millionen, Leukocyten 19 000, Hämoglobin 20. Differentialzählung: Bas. —, Eos. 7, Myelocyten —, Jugendliche 5, Stabkernige 15, Segmentierte 61, Lymphocyten 6, große Mononucleäre 6. 5 Tage nach der Aufnahme Puls klein, Benommenheit, Tod. Sektion ergab Endokarditis der Mitralklappen, Infarkte der Milz, Stauungshyperämie und Verfettung der Leber, hämorrhagische Herdnephritis und hochgradige Anämie. Das Knochenmark ähnelt dem vorhergehenden, nur daß die Umwandlung des Fettmarkes in rotes Mark weiter vorgeschritten ist. Mikroskopisch fällt dieselbe Unreife im Zellcharakter und das Überwiegen der Myelocyten auf. Eosinophile Zellen sind spärlich. Zwischen dem Marke aus dem Femur und dem Rippenmarke besteht mikroskopisch kein qualitativer und quantitativer Unterschied.

Fall 59. Gustav G., 52 Jahre alt. Vor 6 Wochen Ohrenschmerzen, seitdem Ohrenlaufen. Status bei der Aufnahme: Guter Ernährungszustand, innere Organe ohne Befund. Im äußeren Gehörgang, links vorne oben, kleine Granulationen. Operation: Antrotomie. Verlauf: Schüttelfrost, Kopfschmerzen. Wundrevision: Am Sinus ein 3 cm langer Thrombus, Entfernung. Nach anfänglicher Besserung Temperaturanstieg, Kollaps, Benommenheit, Tod. Sektion ergab jauchig-eitrige Thrombose des linken Sinus sigmoideus, Leptomeningitis purulenta und septische Prozesse in Lunge, Milz und Niere. Knochenmark sehr zellreich, das ganze Mark macht den Eindruck einer überstürzten Proliferation. Auffallend ist die große Zahl „Jugendlicher“. Eosinophile Zellen wenig vorhanden. *Differentialzählungen von Sternum-, Femur- und Rippenmark zeigen eine auffallende celläre Übereinstimmung.*

Gruppe IIa. Chronische Erkrankung mit agonaler Infektion.

Fall 15. Alwine Bl., 49 Jahre alt. Seit 5 Wochen große Mattigkeit, Kopfschmerzen, Abmagerung. Status: Mäßiger Ernährungszustand, Cyanose der Hände und Füße. Urin: Albumen negativ, Zucker positiv (9,7%), Aceton stark positiv. 8 Tage nach Aufnahme Tod im Koma. Sektionsbefund: Verfettung und braune Pigmentierung der Leber, Verfettung der Niere, konfluierende Broncho-

pneumonie, fibrös-eitrige Pleuritis links. Knochenmark zellreich. Die Neutrophilen sind gut durchmischt, verhältnismäßig viel Promyelocyten. Der Charakter der Zellen ist im allgemeinen reif, doch findet man mitunter Stellen, in denen die Zellen den Eindruck einer überstürzten Reifung machen. Blutbefund: Hb. 92, Erythrocyten 4,26 Millionen, Leukocyten 6200. Eosinophile 2, Jugendliche 1, Stabkernige 21, Segmentierte 57, Lymphocyten 14, große Mononucleäre 5.

Gruppe IIb. Chronische Infektionen.

Fall 36. Bruno M., 47 Jahre alt. Seit einigen Jahre neuralgische Schmerzen in der rechten Gesichtseite, die mit Alkoholeinspritzungen behandelt wurden. Seit 8 Monaten Dickerwerden des Halses, Anschwellen des Gesichtes, Atemnot, Husten Heiserkeit. Status: Kräftiger Mann, Gesicht gedunsen, blaurot, Hals unförmig geschwollen, Dyspnöe und Cyanose. Lungen: Rechts vorn oben bis zum 2. Inter-costalraum starke Dämpfung, Atemgeräusch über der Dämpfung aufgehoben. Blutstatus: Hb. 78%, Erythrocyten 4,38 Millionen, Leukocyten 12 000, 10% Verschiebungszellen (Stabkernige). Behandlung Röntgenstrahlen. Verlauf: Pleura-exsudat, allmähliche Verschlechterung. Tod 4 Monate nach der Aufnahme. Sektion ergibt Lungencarcinom, schwere eitrige Tracheobronchitis, Perikarditis und Pleuritis. Das Fettmark der Röhrenknochen ist relativ wenig in rotes Mark umgewandelt. Mikroskopisch sieht das Mark sehr reif aus; unter den neutrophilen Elementen überwiegen die Myelocyten. Auffallend ist die verstärkte Erythropoese.

Fall 46. Luise H., 13 Jahre alt. Seit einigen Monaten Fieber, Erbrechen, Appetitslosigkeit, Gewichtsabnahme. Lunge röntgenologisch im ganzen negativ. Leib gespannt. Blut: Erythrocyten 3,2 Millionen, Leukocyten 4400. Differential-zählung: Lymphocytose und ziemlich hochgradige Kernverschiebung mit Überwiegen von reifen, teilweise etwas degenerativen Stabkernigen. Laparotomie: In der Bauchhöhle seröse, leicht getrübe Flüssigkeit, im Darne massenhaft tuberkulöse Geschwüre. 3 Tage nach der Operation Tod. Sektionsbefund: Sehr zahlreiche tuberkulöse Geschwüre im unteren Ileum, vereinzelt auch im Dickdarm. Perforation eines Geschwürs im unteren Ileum. Peritonitis. Im Knochenmark verstärkte Erythropoese und Leukopoese. Sehr viel reife Myelocyten. Fast gar keine Eosinophilen.

Fall 40. Emilie S., 61 Jahre alt. Seit 8 Wochen Ödeme der Fußknöchel, Aufgetriebensein des Leibes, Appetitlosigkeit. Befund bei der Aufnahme: Mittlerer Ernährungszustand, Herz nach links verbreitert, links Ton an der Spitze unrein. Abdomen stark aufgetrieben, Fluktuation. Beide Beine stark ödematös. Urin: Albumen positiv. WaR. stark positiv. Verlauf: Zeitweilig Erbrechen, wiederholt Ascitespunktion wegen zunehmender Atembeschwerden. Leichter Ikterus, zunehmende Herzschwäche, Tod 2 Monate nach Aufnahme. Sektionsbefund: Atrophische Lebercirrhose. Knochenmark: Ziemlich gleichmäßige Umwandlung des Fettmarkes in myeloisches Mark. Gleich starke Erythropoese wie Leukopoese. Unter den myeloischen Elementen dominieren die Promyelocyten gewaltig. Sie drücken dem ganzen Bilde das Gepräge auf. Jugendliche und noch reifere Zellen sind wenig zu finden. Die einzelnen Zellarten sind durchweg gut ausgereift.

Fall 1. Eduard Sch., 52 Jahre alt. Über linker Lungenspitze bis zur 4. Rippe starke Dämpfung, darüber aufgehobenes Atemgeräusch. Röntgenologisch Lungentumor bis hinab in die Höhe des 8. Inter-costalraumes. 3 Wochen nach der Aufnahme Exitus in plötzlich auftretendem Kollapse. Sektionsbefund: Sehr weicher, stark zerfallener Krebs des linken Lungenoberlappens vom Bronchus ausgehend, Einwachsen des Krebses ins Perikard, Perikarditis, Krebsmetastasen in Milz,

Leber, Lymphknoten. Knochenmark: Ausgedehntere myeloische Umwandlung des Markes, teilweise ziemlich reiche Hämatopoese. Riesenzellen spärlich. An einigen Stellen Anhäufung von Myeloblasten in lockeren Gruppen von 3—5 Zellen. Zellcharakter ausgesprochen reif. Typ des Markes: Promyelocytär-myelocytär.

Fall 17. Gustav H., 66 Jahre alt. Bereits vor 10 Jahren Anschwellung des Leibes und Punction. In letzter Zeit wieder Anschwellung des Leibes und Appetitlosigkeit. Aufnahmebefund: Schlechter Ernährungszustand, Herz etwas nach links verbreitert, leichtes systolisches Geräusch an der Spitze, Lungenspitzen beiderseits gedämpft. Urin: Albumen positiv, Erythrocyten, Leukocyten und vereinzelte Zylinder. Leberdämpfung verkleinert. Ascites. Verlauf: Karellkur, zunehmender Verfall, Tod 1 Monat nach der Aufnahme. Sektionsbefund: Chron. progrediente Tuberkulose beider Lungenspitzen, atrophische Lebercirrhose. Knochenmark sehr zellreich, reichlich Normoblasten und Plasmazellen. Einige große Zellen mit Pigmentmakrophagocytose, wenig Riesenzellen, mäßig viel Eosinophile. Die Neutrophilen liegen in lockeren Zellverbänden zwischen starken erythropoetischen Herden. Stellenweise einzelne Anhäufungen von Myeloblasten. Der Zelltypus ist promyelocytär-myelocytär, der Charakter der einzelnen Zellen ist reifer.

Gruppe III. Kinder.

Fall 10. Hanny Beer, 2 Jahre alt. 10 Tage vor Aufnahme ins Krankenhaus Masern. Seit 2 Tagen Appetitlosigkeit, Atemnot. Befund: Lungen beiderseits feuchtes Rasseln, angestrenzte Atmung. Am Körper mehrere kreisrunde, wie ausgestanzte Geschwüre (Ektyma). Unter Verschlechterung des Pulses und starker Dyspnoe Tod 8 Tage nach der Aufnahme. Sektion ergibt schwere eitrige Bronchopneumonie nach Masern der ganzen rechten Lunge, beginnende im linken Unterlappen, Stauungsmilz, Verfettung der Leber und Nieren, eitrige Otitis media beiderseits. Das Knochenmark ist zellreich. Herdweise sehr lebhaft Erythropoese. Riesenzellen spärlich. Die Hauptmasse der myeloischen Zellen machen die Myeloblasten aus. Lymphocytenherde mäßig zahlreich. (S. Tafel II, Bild 5.)

Fall 32. Horst Hoffmann, 11 Monate alt. Vor 2 Monaten Krätze, die völlig ausheilte, seit 1 Monat Hautabscesse, Furunculose, seit 8 Tagen Fieber, Durchfall, Mattigkeit. Befund bei der Aufnahme: Leichte Cyanose, starke Dyspnoe. Bronchialatmen, Rasselgeräusche, Knistern, zum Teil auch grobe bronchitische Geräusche. Links erhebliche Schallverkürzung. Über Brust und Rücken viele Pusteln. Verlauf: Chirurgische Behandlung der Hautabscesse. Pleurapunktat ergibt eitriges Exsudat. Thoraxparacentese, Dauerdrainage. Herztätigkeit schlecht. Tod 8 Tage nach Aufnahme. Sektionsbefund: Käsig Pneumonie, miliare Tbc., fibrös-eitrige Pleuritis, eitrige Perinephritis, starke Stauungsmilz.

Das Knochenmark ist sehr verflüssigt, die Zusammensetzung ist vorwiegend eine lymphocytäre. (Follikelbildung, negative Oxydasenreaktion.) Die wenigen myelocytären Elemente sind vorwiegend Promyelocyten. (S. Tafel II b, Bild 7.)

Fall 16. Hans Galski, 9 Monate alt. Vor 8 Wochen Lungenentzündung. Seit dieser Zeit dauernd krank: Husten, Fieber, schlechter Schlaf, Hautausschläge. Befund: Pyodermie, Drüenschwellung, bronchitische Geräusche über der Lunge, Kraniotabes, Rosenkranz. Blutbild: Hb. 60, Erythrocyten 4,03 Millionen, Leukocyten 14 000, Jugendliche 4, Stabkernige 5, Segmentierte 15, Lymphocyten 69, Monocyten 3, Eosinophile 4. Verlauf: Bronchialatmen links, auf der Haut zahlreiche subepitheliale Eiterungen, allmähliche Verschlechterung, Tod. Sektion ergab miliare Tuberkulose, käsig Pneumonie, zahlreiche Hautabscesse, Knochenmark zellreich, verstärkte Erythropoese; unter den myeloischen Elementen hauptsächlich Promyelocyten und Myelocyten, Eosinophile reichlich vorhanden.

Fall 38. Giesela Papist, 4 Wochen alt. Frühgeburt im 8. Monat. Seit 4 Tagen keine Nahrungsaufnahme, eingeführte Nahrung wird erbrochen. Befund: Palpable Milz, sonstige Organe ohne Befund. Verlauf: Viel Erbrechen, dünne Stühle, Sondenfütterung. Rapider Verfall Tod 5 Tage nach der Aufnahme. Sektion ergibt hochgradig abgemagertes Kind. Ausgedehnte Bronchopneumonie, keine sicheren Zeichen für Lues.

Knochenmark: Starke Erythropoese. Wenig Riesenzellen, vermehrte Lymphfollikelbildung, viele unreife, stark gereizt aussehende Myelocyten.

Gruppe IV. Blutkrankheiten.

Fall 20. Bl., 29 Jahre alt. Vor 5 Monaten Grippe, seit dieser Zeit Schwächegefühl, Ohnmachtsanfälle. Befund: Gesichtsfarbe weiß-gelblich, Herz systolisches Geräusch an der Spitze, 2. Pulmonalton akzentuiert. Blut: Hb. 10, Erythrocyten 890 000, Leukocyten 1200, Anisocytose, Poikilocytose, Normoblasten, Megaloblasten. Verlauf: Arsenkur, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, nach 14 Tagen Tod. Bei der Sektion zeigten die Organe die für die perniziöse Anämie typischen Veränderungen. Im Knochenmark herrschen die erythrocytären Elemente, Normoblasten und Megaloblasten vor.

Fall 49. Lene, 31 Jahre alt. Seit $\frac{3}{4}$ Jahren Luftbeklemmung. Befund bei der Aufnahme: Schwellung der Hals- und Nackendrüsen, Lunge rechts vom 5. Intercostalraum abwärts Dämpfung, fast aufgehobener Stimmfremitus. Blut: Hb. 63, Erythrocyten 3,1 Millionen, Leukocyten 135 000, Myeloblasten 83%, Myelocyten 1, Jugendliche 1, Stabkernige 3, Segmentierte 10, Lymphocyten 2. 5 Tage nach Aufnahme Tod. Sektion ergibt Myeloblastenleukämie, mit massenhaft myeloischen Infiltrationen in den Organen, Oxydase überall reichlich vorhanden. Knochenmark zeigt fast ausschließliche Myeloblasten. (S. Tafel II, Bild 8.)

Gruppe I. Akute Injektionen.

Ver- suchs- nummer	Myelo- blasten	Promye- locyten	Myelo- cyten	Jugend- liche	Stab- kernige	Segmen- tierte	Krankheitsangabe
29	11,5	20,0	59,5	6,0	2,0	1,0	Sepsis, 19 Jahre.
3	5,0	10,5	76,0	3,0	3,5	2,0	Puerperalsepsis 23 Jahre
30	2,0	27,5	58,5	9,5	2,0	0,5	Sepsis, Meningitis 22 Jahre.
39	1,5	8,5	79,5	3,5	6,5	0,5	Sepsis, 35 Jahre.
59	2,0	3,5	62,0	21,0	8,0	3,5	Sepsis (Mastoiditis, Operation) 52 Jahre.
47	8,0	2,5	57,0	26,0	4,5	2,0	Sepsis (Ohroperation), 13 Jahre

Überblicken wir die Übersichtstabellen dieser ersten Gruppe, so sehen wir, daß der Markttypus in allen Fällen ein ausgesprochen myelocytärer ist. Ein Moment aber, der bei der mikroskopischen Betrachtung allen Bildern sein Gepräge aufdrückt, kommt in dieser Angabe der prozentualen Mischungsverhältnisse gar nicht zum Ausdruck; *das ist der ausgesprochen gereizte, unreife Charakter aller Zellelemente.* Die Zellmasse ist verhältnismäßig gering, nur die beiden letzten Fälle fallen durch ihren Zellreichtum und gleichzeitig durch ihre große Zahl gereifter Zellformen (Jugendliche) gegenüber den anderen Bildern auf.

Im ganzen gewinnt man den Eindruck, daß das Mark bei akuten Infektionen sich in einer überstürzten Zellwucherung und Zellreifung

befindet, wobei die älteren Elemente schnell das Knochenmark verlassen, so daß es zu einer Zellvermehrung im Mark im allgemeinen zuerst nicht kommen kann. Ob der Zellreichtum und die hohe Zahl „Jugendlicher“ in den Marken N 59 und 47 durch die foudroyant zum Tode führende Infektion bewirkt ist, oder ob dabei andere Ursachen

Gruppe IIa. Chronische Erkrankungen ayonaler Injektion.

Versuchsnummer	Myeloblasten	Promyelocyten	Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentierte	Krankheitsangabe
28	9,0	46,0	34,0	7,5	3,5	—	Lungentbc., Darmtbc., Perforationsperitonitis, 34 Jahre alt.
51	7,0	44,0	36,0	6,5	5,5	1,0	Tbc., Wirbelcaries, Abscesse, 21 Jahre.
53	3,0	43,5	31,5	13,5	8,5	—	Pyelitis, paranephritische Abscesse, Exitus, 43 Jahre alt.
58	3,5	42,0	50,0	2,0	2,5	—	Dickdarmca., Operation, Bauchdeckenphlegmone, 50 Jahre alt.
15	7,0	37,0	51,5	2,0	1,5	1,0	Diabetes, eitrige Pleuritis, Bronchionpneumonie, 49 Jahre.
19	4,5	28,0	49,5	16,0	2,0	—	Schrumpfniere, Urämie, Tod im Koma, 98 Jahre.
27	3,0	26,0	58,5	9,5	2,0	1,0	Hirntumor, Operation, Bronchopneumonie, 34 Jahre.
2	12,0	9,0	73,0	3,0	3,0	—	Ca., Halsphlegmone, 29 Jahre.
5	8,5	14,5	62,5	8,5	5,0	1,0	Epiglottisca., Operation, Bronchopneumonie, 56 Jahre.
34	6,5	12,5	74,0	3,5	2,0	1,5	Prostataca., Operation, 70 Jahre.
11	4,0	15,0	50,0	24,0	5,0	2,0	Tbc., Pyopneumothorax, 41 Jahre.
44	6,5	7,5	59,5	19,5	7,0	—	Tbc., Perforationsperitonitis, 44 Jahre.
36	3,5	7,5	85,0	2,5	1,5	—	Ca. pulm., Pleuritisexsud., 47 Jahre.
9	0,5	7,5	63,0	19,5	6,5	3,0	Magenca., Diabetes, Koma, 67 Jahre.
35	5,0	0,5	92,0	1,0	1,5	—	Ca. pulm., Pleuritis, 48 Jahre.
46	2,0	0,5	80,0	15,5	2,0	—	Darmtbc., Operation, 13 Jahre.
41	2,5	—	79,5	15,0	2,5	0,5	Schrumpfniere, Arteriosklerose, Gehirnblutung, 59 Jahre.

Gruppe IIb. Chronische Erkrankungen.

40	11,5	58,5	26,0	3,0	1,0	—	Lebercirrhose, 61 Jahre.
1	12,5	59,0	22,5	4,5	1,5	—	Carcinomatose, 99 Jahre.
24	5,5	57,0	32,5	2,0	2,0	1,0	Leberatrophie, 99 Jahre
54	9,5	49,5	29,0	11,0	1,0	—	Tuberkulose, 40 Jahre.
52	5,5	51,5	36,0	5,0	2,0	—	Schrumpfniere, 70 Jahre.
48	11,0	39,5	42,5	6,5	0,5	—	Encephalitis epidemica, 49 Jahre.
42	2,0	41,0	30,5	19,5	6,5	0,5	allgemeine Tuberkulose, 19 Jahre.
17	10,0	26,5	58,5	2,5	2,5	—	Tuberkulose, Lebercirrhose, 66 Jahre.
25	5,5	27,5	58,5	6,5	1,5	0,5	Carcinose, 69 Jahre.
4	6,5	27,5	58,0	6,5	1,0	0,5	Schrumpfniere, 69 Jahre.
33	3,5	30,0	64,5	1,0	0,5	0,5	Carcinose, 52 Jahre.

Abbildungen: Fall 51 (Tafel I, Bild 4). Fall 19 (Tafel I, Bild 3). Fall 42 (Tafel I, Bild 1).

mitsprechen, läßt sich durch diese Untersuchungen nicht feststellen. Die weiter unten besprochenen Befunde bei Sternumpunktionen sofort nach dem Tode und am Lebenden lassen es immerhin möglich erscheinen, daß hier der Zeitpunkt der Entnahme in irgendeiner Weise mitgesprochen hat.

Die tabellarische Übersicht über diese Gruppe bietet ein buntes Bild. Während bei den unter 2b angeführten Fällen der Markcharakter noch durchgehend als *promyelocytär* bis *promyelocytär-myelocytär* angesprochen werden kann, sehen wir in Gruppe 2a Bilder vom *promyelocytären* Typ bis herab zu solchen von ausgesprochenem *myelocytären* Typus. Bei der mikroskopischen Betrachtung allerdings fällt uns *als einendes Merkmal*, besonders wenn man sich dagegen die gereizten, unreifen Zellen der Gruppe 1 vor Augen hält, *das durchweg reifere Aussehen der einzelnen Zellen auf*, eine Tatsache, welche am deutlichsten bei den unter b angeführten Tabellen in Erscheinung tritt. Und zwar sehen nicht nur die Jugendlichen bis Segmentierten gut ausgereift aus, sondern *auch die Myelocyten erscheinen älter*, weniger gereizt als in Gruppe 1. Die Zellmasse ist fast immer stärker vermehrt als bei den akuten Infektionen, und *das ganze Mark macht den Eindruck einer starken aber nicht überstürzten Tätigkeit*.

Die große Verschiedenheit in der *Knochenmarkszellzusammensetzung* innerhalb der Gruppen selbst war nach unseren theoretischen Überlegungen vorauszusehen, da die *Kernverschiebungsbilder im Blutbild* bei derartigen Kranken auch in weiten Grenzen schwanken. *Anscheinend wird der celluläre Markcharakter bestimmt durch die Dauer des Grundleidens und die Schwere der Komplikation, und zwar derart, daß bei ausgesprochen chronischem, letalem Verlaufe der Charakter des Markes promyelocytär bis promyelocytär-myelocytär ist, während er sich bei aufgepfropfter Infektion dem myelocytären Typ der Gruppe 1 nähert.*

Die Befunde am kindlichen Mark lassen sich, wie schon ein Blick auf vorstehende Tabelle zeigt, gar nicht mit denen bei Erwachsenen vergleichen. Nicht nur die Totgeburt im 7. Monat zeigt einen Typ, den ich als „embryonal“ bezeichnen möchte, sondern auch mehrere andere Fälle, wie besonders das an Geburtstrauma gestorbene Kind, die Masern-Pneumonie Nr. 10 und das Erysipel Nr. 57 weisen eine quantitative Zellzusammensetzung des Knochenmarks auf, die der fötalen Blutbildung durchaus ähnlich ist.

Noch *ausgeprägter* wird der Unterschied bei der mikroskopischen Betrachtung dieser Bilder. *Hier finden wir teilweise ganz junge Myeloblasten*, wie wir sie beim Erwachsenen normalerweise und bei gewöhnlichen pathologischen Zuständen nie zu sehen bekommen, und auch die älteren Zellen, die Myelocyten, haben *ein derartig eigenartiges „jugendliches“ Aussehen*, daß es mitunter schwer fällt, ja sogar ganz unmöglich ist,

Gruppe III. Kinder.

Versuchsnummer	Myeloblasten	Promyelocyten	Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentierte	Krankheitsangabe
8	73,0	19,0	7,0	1,0	—	—	Geburtstrauma, 5 $\frac{1}{2}$ Stunden alt.
10	68,5	23,0	5,5	3,0	—	—	Masern, Pneumonie, 18 Tage krank, 2 $\frac{1}{4}$ Jahre alt.
57	11,5	86,5	1,5	0,5	—	—	Erysipel, 7 Wochen.
32	15,5	72,0	11,5	1,0	—	—	Pneumonie, Empyem, 11 Monate.
18	12,5	75,0	10,5	2,0	—	—	Bronchopneumonie, Pyopneumothorax, 4 $\frac{1}{2}$ Monate.
37	10,0	73,0	17,0	—	—	—	Oesophagusallergie, 21 Tage.
55	10,5	64,5	20,0	2,0	3,0	—	Pneumonie, 9 Monate.
16	9,5	58,0	23,5	6,5	2,5	0,5	Pyodermie, Pneumonie, Miliartbc., 9 Mon.
22	38,5	29,0	26,0	4,0	2,5	—	Totgeburt, mens. VII, Blutungen in den Meningen.
26	9,0	34,0	50,0	6,0	1,0	—	Bronchopneumonie, 2 $\frac{1}{2}$ Jahre.
31	14,5	16,5	59,0	7,0	2,5	0,5	Mikrocephalus, Operationstod, 11 Monat.
38	7,5	22,0	68,0	1,5	0,5	0,5	Frühgeburt, Ernährungsstörung, 6 Woch.
43	10,5	10,5	54,0	16,5	7,5	1,0	Miliartuberkulose, 3 Jahre.
7	3,5	15,5	71,5	8,5	1,0	—	Enterokolitis, Encephalitis, 3 $\frac{1}{4}$ Jahre.

Abbildungen: Fall 10 (Tafel II, Bild 5). Fall 32 (Tafel II, Bild 7). Fall 18 (Tafel II Bild 6).

die Zugehörigkeit einer Zelle zu einer Zellklasse richtig zu bestimmen. Auffallend ist ferner die viel lebhaftere Erythropoese und das häufige Auftreten von lymphatischen Herden, die sich nicht nur durch ihre follikuläre Anordnung, sondern auch durch ihre negative Oxydase-reaktion als lymphatische Zellen erweisen.

Zusammenfassend kann ich sagen, daß das Mark bei an verschiedenen Krankheiten verstorbenen Kindern stets in *äußerst überstürzter, oft sogar entdifferenzierter Neubildung* gefunden wird. Hierbei wuchert nicht nur das myeloische System, sondern auch die vereinzelt Lymphknötchen, die bei Erwachsenen, mit Ausnahme bei der speziellen Erkrankung des hämatopoetischen Organs, stets gegenüber den übrigen Markelementen völlig zurücktreten, können in ungeheuerliche Wucherung geraten und sogar derart überwiegen, daß sie das Bild beherrschen (Fall 32).

Irgendeine gültige Regel für die Knochenmarksveränderungen aufzustellen, ist noch nicht möglich, da anscheinend die Ansprechfähigkeit dieser kindlichen Marke noch derart verschieden ist, daß die sie treffenden Reize, auch wenn sie gleich stark und gleichgeartet sind, nicht eine gleichartige Umbildung hervorrufen. *Gemeinsam ist nur allen Bildern die Unreife und überstürzte Neubildung der Zellelemente.*

Gruppe IV. Blutkrankheiten.

Versuchsnummer	Myeloblasten	Promyelocyten	Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentierte	Krankheitsangabe
20	7,0	31,5	58,5	1,5	1,5	—	Perniziöse Anämie.
49	81,5	3,5	10,0	4,0	1,0	—	Myeloblasten-Leukämie.

Abbildung: Fall 49 (Tafel II, Bild 8).

Bei den guten Kenntnissen, welche die letzten Jahrzehnte der hämatologischen Forschung uns über die Knochenmarksbeschaffenheit der eigentlichen Blutkrankheiten gebracht haben, haben wir es nicht für notwendig erachtet, in dieser mehr auf die andern weniger beachteten Krankheitsbilder gerichteten Studie auf erstere näher einzugehen.

Der Vollständigkeit halber habe ich zwei dieser Typen, eine perniziöse Anämie und eine Leukämie, angeführt, um dadurch kurz die vollkommen abweichenden Bilder des Knochenmarks bei echten Blutkrankheiten zu zeigen und zu erläutern.

Bei der perniziösen Anämie besagt das tabellarisch verzeichnete Knochenmarksbild außerordentlich wenig, weil das Beherrschende, der ungewöhnliche Reichtum an erythroblastischen Gebilden, fortgelassen ist. Das, was übrig bleibt, ist ein ziemlich gereiftes myelocytäres Knochenmark, das nur in manchen Zellelementen schon von Promyelocyten an eine Neigung zu starker Entwicklung der Granulation und zu größerer Polymorphie der Kerne verrät. Wir kommen hierauf noch gelegentlich einer Knochenmarkpunktion des Sternums bei einer lebenden perniziösen Anämie zurück.

Bei der Myeloblasten-Leukämie erscheinen sämtliche Zellen noch weiter links stehend als selbst bei dem jüngsten kindlichen Knochenmarke, so daß bei oberflächlicher Betrachtung vielleicht sogar eine Ähnlichkeit mit der lymphocytär entarteten akuten Knochenmarksinfektion entsteht, aber bei genauer Betrachtung sind diese Zellen Myeloblasten nach Kernstruktur, Anordnung der Kernkörperchen und der positiven Oxydase-reaktion vieler Zellen. Die Atypie der Leukämie verrät sich, abgesehen von der einheitlich myeloblastischen Umwandlung, in der sehr ungleichmäßigen Ausbildung der einzelnen Zellen, ihrer Kern- und Protoplasmaunregelmäßigkeit (Abschnürung, Pseudopodien usw.) und in der schweren Störung der gewöhnlichen Kernplasmarelation.

Wenn auch dieser Typus den Gipfel der Umwandlung darstellt, so genügt dieser Hinweis wohl, um sich die dazwischenliegenden weniger entarteten Leukämien nach dem Knochenmarksbilde vorzustellen, *zumal sie in der Regel ihrem peripheren Blutbilde außerordentlich ähnlich sehen*. Immer aber ist der ungewöhnliche Reichtum an Myeloblasten ein Unterschied gegenüber den infektiösen Blutbildern.

Zusammenfassung.

Fasse ich zunächst meine bisherigen Beobachtungen zusammen, so erscheint es mir nach den schriftlich niedergelegten Befunden etwas schwierig, hier zu einer Deutung zu gelangen. Die Tabellen geben doch nur in sehr ungenauer Weise den eigentlichen Eindruck der Untersuchungen wieder. So ist z. B. das *durchgehend gereifere* Aussehen der Knochenmarksbilder in der ersten Gruppe zahlenmäßig gar nicht darzustellen.

In der 2. Gruppe aber gehen die Befunde auch klinisch und nach der Sektion so auseinander, daß von einer einheitlichen Auffassung der Fälle keine Rede sein kann. Bilder, die ihrem Aussehen nach ganz denen einer akuten Infektion zu entsprechen scheinen, müssen der Krankheitsgeschichte nach unter die chronischen Krankheiten eingereiht werden, und selbst die Sektion läßt oft Zweifel, ob nicht der für das Blutbild verantwortliche Befund einer präagonalen Allgemeininfektion übersehen worden ist, weil die für das Blut belanglose Veränderung einer chronischen Lebercirrhose oder Schrumpfniere im pathologischen Interesse oder für die Diagnose mit Recht überwog.

Vielleicht müßte es Aufgabe fernerer Untersuchungen sein, wenige, aber vollständig einwandfrei klargelegte Fälle möglichst mit vorhergehender Lebendbeobachtung des Knochenmarks, wie der folgende Abschnitt zeigen wird, zu studieren.

Ich muß für mein absichtlich wahllos aus der Fülle der täglichen Befunde geschaffenes Material die experimentellen Befunde des ersten Teiles heranziehen, um zu einer Verständigung gelangen zu können. Bei der experimentellen Kanincheninfektion haben wir gesehen, daß nach der *kurzen Einwirkung* des infektiösen Agens ein *Promyelocytenmark* entsteht, das anfangs zellarm ist und erst mit zunehmender Dauer des Versuches zellreicher wird, während *Lossen* nach *länger unterhaltenen, chronischen Eiterungen* stets ein ausgesprochen *myelocytäres* Mark gefunden hat.

Zwischen dem *zellarmen promyelocytären* und dem *zellreicheren myelocytären Typ* bei akuterer Infektionen scheint nun nach unserer Auffassung *kein grundsätzlicher*, sondern *nur ein zeitlicher Unterschied* zu bestehen. Mit diesen Befunden können wir auch, wenn wir uns mehr an die gesehenen Bilder als an die nackten Zahlen halten, mein Material gut in Einklang bringen. Das Knochenmark in Gruppe 1 ist in der Tat ein mäßig zellreiches, myelocytäres, mit einer auffallenden Reizung der wenig zahlreichen Myeloblasten und Promyelocyten und einem hervorstechend jugendlichen Aussehen der Myelocyten und reiferen Jugendlichen, während bei dem *cellulären* Mark unserer experimentellen Kanincheninfektionen die Promyelocyten bedeutend überwiegen.

Man kann sich also gut vorstellen, und diese Vorstellung drängt sich einem bei der mikroskopischen Betrachtung der Bilder direkt auf, daß bei Beginn der akuten Infektionen sich in dem überstürzt-wuchernden und ausschwemmenden Knochenmarke die reiferen Zellen unterhalb der Myelocyten nicht mehr vorfinden können, indem sie besonders durch die agonale Steigerung der Anisohyperleukocytose *Arneths* ausgeschöpft worden sind, während andererseits die jugendlichen Stammformen des Zellmarkes wegen der Kürze der Infektionszeit noch nicht Zeit zur Ausbreitung gehabt haben. (Unsere eigenen experimentellen Kaninchenbefunde.) Bei längerer Dauer der akuten Infektion herrscht dann die Wucherung über die Ausschwemmung vor und es ergeben sich dadurch Knochenmarksbilder, wie *Lossen* sie bei seinen Kaninchen beschrieben hat, und wie wir sie in unserer Gruppe 1 festlegen konnten. Anders liegen die Verhältnisse bei den chronisch infektiösen resp. toxischen Knochenmarksveränderungen. Wenn auch einige der Bilder der Gruppe 1 in Wahrheit nicht zu trennen sind von den Befunden der Gruppe 2a, abgesehen allerdings von den durchgehend größeren Zellreichtum, so finden wir doch insgesamt einen promyelocytären Charakter vor, der sich aber nicht mit dem promyelocytären Typ unserer Kaninchenbefunde vergleichen läßt. Davor schützt schon das reifere, „normalere“ Aussehen der großen Masse der Zellen vom Promyelocyten bis zu den Segmentierten. Man traut von selbst der hier gesehenen Form der Zellbildung nicht den überstürzten Fluß der Neubildung und Abstoßung wie Gruppe 1 zu, sondern man erwartet im ganzen eine ruhigere Reifung und ein langsames Abfließen der weniger pathologischen Zellmassen. Wenn der Eindruck in Gruppe 2a und b vielfach durchbrochen wird durch stellenweise oder auch im ganzen vorhandene sichtliche Verjüngung, so bietet die erwähnte präagonale Infektion eine durchaus einleuchtende Erklärung für die Befunde, und wir haben deshalb versucht, eben durch die Unterabteilungen a und b (gemischte und mehr rein chronische Fälle) diesem Umstande, so weit möglich, Rechnung zu tragen.

Fassen wir nun unseren Gesamteindruck zusammen, so dürfen wir sagen: *Dem Knochenmark der Gruppe 1 entspricht das schwer gereizte hochregenerative Blutbild der Arnethschen starkinfektiösen Aniso-Hyper- und Hypoleukocytose, identisch mit dem Schillingschen Begriffe des regenerativen oder jugendlichen neutrophilen Kernverschiebungsbildes*, und gerade in der letzteren Einteilung kommt der andersartige histologische Charakter auch im peripheren Blut durch die Typen (Jugendliche) weit klarer zum Ausdruck, während in der *Arnethschen* alten Einteilung die Unterscheidung weit schlechter durch die W. und T.-Typen (wenig und tiefgebuchtete Kerne) charakterisiert wird.

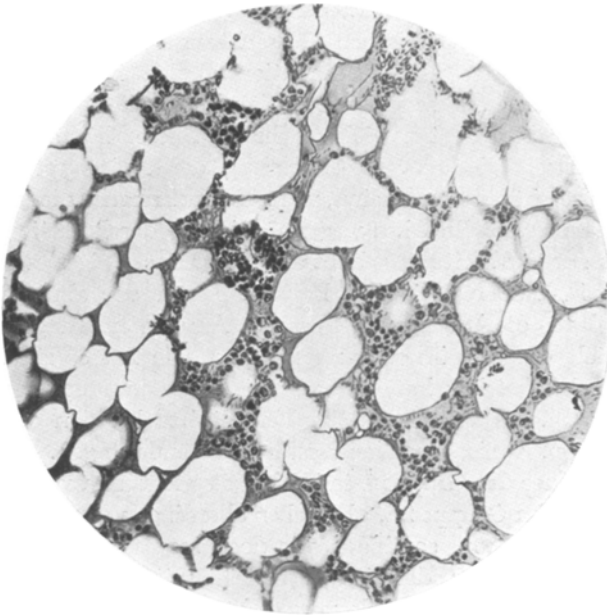


Abb. 3. Typus 1.

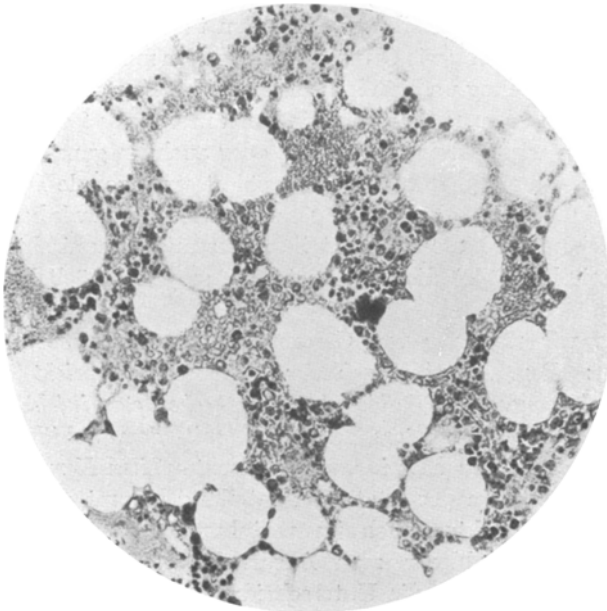


Abb. 4. Typus 2.

Abb. 3 und 4: Zellvermehrung im pathologischen Mark.

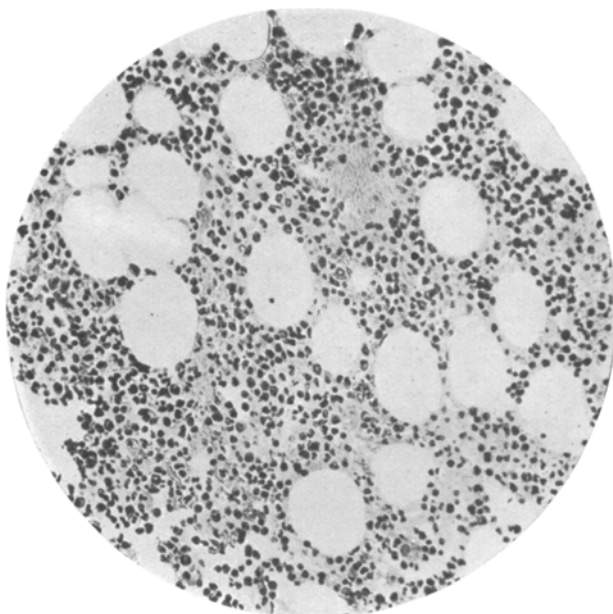


Abb. 5. Typus 3.

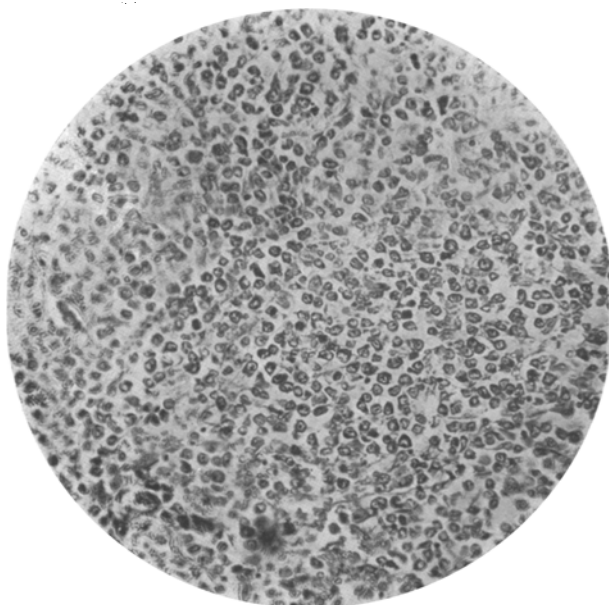


Abb. 6.

Abb. 5 und 6: Zellvermehrung im pathologischen Mark.

Der „chronischen“ Gruppe entspricht dagegen besonders ohne Komplikation eher die Aniso-Normo- und Hyperleukocytose Arneths bis zur Iso-Hyper- und Normoleukocytose, Blutbilder, die bei Schilling als chronische stabkernige Verschiebung histologisch deutlich charakterisiert und aus dem allgemeineren Begriff der Arnethschen Kernverschiebung heraus gehoben sind.

Entweder kommt es hier nur zur mäßigen und infolge der Dauer der Prozessé schon stockenden Lieferung vermehrter Zellen mit geringer Kernverschiebung oder vielleicht teilweise sogar schon zur chronischen einfachen Hyperleukocytose fast ohne Kernverschiebung. Auf dieser Grundlage wird dann in akuten Exacerbationen vor und in der Agonie vielfach die neue Reizung aufgepfropft, so daß ein *gemischt regenerativ-stabkerniges Bild im Schillingschen Sinne* entsteht.

Wir sehen also, daß wir im ganzen zu einer ähnlichen Schlußfolgerung kommen, wie sie Bantz in seinen wenigen, aber wirklich mit den Blutbildern verglichenen Fällen, unseres Erachtens richtig, festgestellt hat.

Auf das kindliche Knochenmark wollen wir nur mit wenigen Worten eingehen, da der einheitliche Eindruck ein so unzweifelhaft weit jugendlicherer war, daß die Unvergleichbarkeit mit dem Knochenmarke des Erwachsenen ohne weiteres verständlich wird. Wenn auch das kindliche Blutbild noch nicht so gut erforscht ist, wie das des Erwachsenen, so wissen wir doch durch Arbeiten der letzten Zeit (Schüssler, Frankenstein u. a., zitiert nach Schillings Blutbild, IV. Aufl.), daß das kindliche Blutbild bezüglich der Kernverschiebung schneller einen regenerativen Charakter annimmt und vor allen Dingen sehr viel leichter starke Änderungen zeigt als das des Erwachsenen. Wir glauben also auch hierin eine gute Übereinstimmung zwischen dem histologischen Charakter des Knochenmarkes und dem Blutbilde feststellen zu können.

Bemerken möchten wir noch, daß wir diese genauen Befunde *nur mit Hilfe der Tupfpräparate* gewinnen konnten. Die Schnittbetrachtung des Knochenmarkes entscheidet im wesentlichen nur über die Menge der Zellbildung überhaupt (Textbild 3—6, Type 1—4). Zur feineren Charakteristik der Zellen, vor allem aber auch zur Erkennung ihrer pathologischen Abweichungen, ist das Tupfpräparat unentbehrlich.

Abb. 3—6 (S. 92/93): Typen der Zellvermehrung im pathologischen Knochenmark.

Typus 1:	kaum	vermehrtes	Mark,
„ 2:	deutlich	„	„
„ 3:	stark	„	„
„ 4:	maximal	„	„

Unsere Beobachtungen lassen es als sehr erwünscht erscheinen, daß auch von pathologisch-anatomischer Seite dem Knochenmarke durch Vergleich von Schnitt- und Tupfpräparat größere Aufmerksamkeit an einem recht großen Material geschenkt wird. Wir bezweifeln nicht, daß dem geschärften Blicke des Pathologen hier noch viele wertvolle Befunde zu verdanken sein werden, wofür wir die Vielseitigkeit der Knochenmarksbilder als Beweis heranziehen.

Ich wende mich nun als Übergang zu meinen Punktionen am Lebenden der vergleichenden Betrachtung von 2 unmittelbar nach dem Tode vorgenommenen Sternumpunktionen und den entsprechenden Befunden am Sektionsmaterial zu.

	Myelo- blasten	Promyelo- cyten	Myelo- cyten	Jugend- liche	Stab- kernige	Seg- mentierte	Zellmenge
Fall 42. Sternumpunktion .	0,5	10,0	28,5	47,5	8,5	5,0	sehr zellreich
Oberschenkelmark	2,0	41,0	30,5	19,5	6,5	0,5	mäßig zellreich
Fall 45. Sternumpunktion .	1,0	10,5	48,0	35,0	9,5	1,0	sehr zellreich
Oberschenkelmark	3,5	12,5	74,5	5,5	4,0	—	mäßig zellreich.

Der Unterschied zwischen dem einige Minuten nach dem letzten Atemzuge entnommenen Sternummark und dem bei der späteren Sektion gewonnenen Materiale ist außerordentlich und überschreitet die technisch bedingten Fehlergrenzen bedeutend, zumal die nachfolgende Tabelle zeigt, daß auch beim Menschen — wie im vorherigen Abschnitte bei den Tierversuchen — eine gute Übereinstimmung zwischen der Markzusammensetzung der einzelnen Knochen besteht.

Ver- suchs- nummer	Myelo- blasten	Promyelo- cyten	Myelo- cyten	Jugend- liche	Stab- kernige	Seg- men- tierte	Knochen
47	8,0	2,5	57,0	26,0	4,5	2,0	Oberschenkel
	3,5	1,0	61,0	26,5	7,0	1,0	Rippe
49	81,5	3,5	10,0	4,0	1,0	—	Rippe
	94,0	0,5	4,5	1,0	—	—	Oberarm
51	7,0	44,0	34,0	8,5	5,5	1,0	Rippe
	9,0	34,5	38,5	7,5	5,5	5,0	Sternum
52	0,5	56,5	38,0	5,0	—	—	Sternum
	3,5	63,0	29,5	4,0	—	—	Rippe
53	3,0	43,5	31,5	13,5	8,0	0,5	Sternum
	3,5	52,0	35,5	6,5	2,5	—	Femur
54	9,5	49,5	29,0	12,0	—	—	Femur
	9,5	54,5	29,0	7,0	—	—	Sternum
58	6,0	44,0	39,0	7,5	3,0	0,5	Rippe
	3,5	42,0	49,0	2,0	0,5	3,0	Sternum

Es erhebt sich hierdurch die Frage, ob das durch die Sektion gewonnene Knochenmarkmaterial überhaupt, wie bisher allgemein angenommen wurde, dem tatsächlichen im Leben entspricht, oder ob *irgendwelche postmortalen Veränderungen den eigentlichen Charakter des Markes verwischen*. Aufschluß über diese Frage müssen Markpunktionen am Lebenden geben.

Die Knochenmarkuntersuchungen am lebenden Kaninchen (Nr. 7) glauben wir nicht heranziehen zu dürfen, da die Entnahme in tiefer Narkose geschah, und da letztere so weitgehende Änderungen im Gefäßsystem setzt, daß Rückschlüsse auf normale Umstände nicht gestattet sind.

III. Knochenmarksbefunde am Lebenden.

Fall 1. (Taf. III, 9.) Dr. S. Gesunder Mann ohne jeden krankhaften Befund. Blutbild: Leichte Lymphocytose, sonst völlig normal. Das Knochenmark ist sehr fettreich, nur stellenweise sieht man Anhäufungen von locker gefügten Knochen-

markszellen (Typus 1); sonst fast nur Erythrocyten in den dünnen Netzen zwischen den Fettvakuolen. Die stärkere Vergrößerung zeigt überwiegend erythrocytäre Zellherde mit etwa der normalen Anzahl von Riesenzellen und mäßig reichliche Neutrophile bis zu den segmentierten Formen. Die Differentialzählung der Elemente der neutrophilen Reihe ergibt überwiegend gut ausgereifte Myelocyten und Jugendliche, aber auch die noch älteren Stabkernigen und Segmentierten sind mit einer verhältnismäßig hohen Prozentzahl vertreten. Vergleicht man Blut- und Knochenmarksbild, so gewinnt man den Eindruck einer guten Übereinstimmung zwischen Zellzusammensetzung und Zellcharakter. Knochenmarksbenennung: *Normales zellarmes neutrophiles Mark.*

Fall 2. (Taf. III, 11.) Böh. Klinische Diagnose: *Tumor im Abdomen*, wahrscheinlich *maligner Nierentumor*. Beginn der Erkrankung liegt mehrere Jahre zurück. Zeitweise subfebrile Temperaturen.

Blutbild: Typ einer ganz geringen, normal-stabkernigen Verschiebung. Keine degenerativen Stabkernigen. Zellreiches, sehr gleichmäßig zusammengesetztes Knochenmark, das aber überall noch die Lücken gut erkennen läßt (Typus 2). Blutherde nur ganz spärlich, auffallend viel Riesenzellen, einzeln und in kleinen Nestern. Bei stärkerer Vergrößerung Leuko- und Erythropoese in ziemlich engem Durcheinander; meist ausgesprochen reife Zellelemente. Plasmazellen in kleinen Haufen. Abtupfpräparat: Im ganzen gereiztes, stark wucherndes Mark. Die Myelocyten haben vielfach einen jüngeren Charakter, ebenso sehen die Stabkernigen und Segmentierten verhältnismäßig unreif aus. Bei der Differentialzählung fällt das starke Hervortreten der stabkernigen Elemente auf, ebenso wie auch im Blute diese Zellen dem Bilde den besonderen Charakter gegenüber ganz normal aufdrücken. Knochenmarksbenennung: *Zellreiches neutrophiles regeneratives Mark.*

Fall 3. Ba. Klinische Diagnose: *Lymphogranulomatose*. Zeitweise Fieber und multiple Drüsenpakete. Schwäche; Schweiß. Blutbild: Ausgesprochenes Reizungsbild. Das Knochenmark ist zellreich, viel Fibroblasten, die in Zügen zwischen den übrigen Zellen liegen. Zahlreiche Riesenzellen, zum Teil in Verfall, reichlich Plasmazellen, Eosinophile vermehrt. Reife Neutrophile bis zu vollkommen segmentierten Zellen zwischen den übrigen, sehr bunt aussehenden Zellmassen. Erythropoese stellenweise vermehrt. Das Knochenmark ist im ganzen zellreich, so daß die Fettlücken nur stellenweise in der üblichen Art erhalten sind (Typus 3). Schon bei schwacher Vergrößerung fällt die in Zügen verlaufende Anordnung von Fibroblastenherden fleckweise auf. Ziemlich große, fast nur Erythrocyten im lockeren Gewebe enthaltende Zwischenräume zwischen den aufgelockert erscheinenden, ebenfalls blutreichen eigentlichen Knochenherden. Die Differentialzählung der Neutrophilen ergibt eine Linksverschiebung in den promyelocytär-myelocytären Typ hinein, doch sind noch reichlich jugendliche und noch ältere Elemente zu finden. Eine Übereinstimmung zwischen Blut- und Knochenmarksbild besteht auch hier, und zwar derart, daß beide durch eine gleichartige Verjüngung charakterisiert sind. Knochenmarksbenennung: *Zellreiches sehr jugendliches neutrophiles Mark.*

Fall 4. (Taf. III, 10.) In. Klinische Diagnose: *Toxische Seitenstrangerkrankung*. Vollkommen fieberloser Verlauf. Neurologisch Verdacht auf *An. perniciosus*. Blutbild: Infektiös-toxisches Reizungsbild von durchaus *chronisch-stabkernigem* Charakter. Knochenmark zellarm, nur stellenweise Herde von Knochenmarkselementen (Typus 1). In diesen Herden ziemlich dicht gedrängt Zellen erythrocytärer und leukocytärer Natur. Neutrophile Elemente im ganzen reif mit Übergängen bis zu den Segmentierten. Herde von Reizformen und große einkernige Zellen mit blauem Protoplasma, ziemlich reichliche Plasmazellen. Im Tupfpräparat ziemlich reichlich reife Myelocyten, Jugendliche und Übergänge zu

Segmentierten; Eosinophile spärlich. Die Differentialzählung ergibt *stark vermehrte reife Myelocyten, Jugendliche und Stabkernige*, entsprechend der auch im Blutbilde erkenntlichen chronischen Reizung des Markes. Knochenmarksbenennung: *Zellreiches reifes neutrophiles Mark*.

Fall 5. (Taf. III, 12). Pa. Klinische Diagnose: *Septische Endokarditis*. Blutbild: Ausgesprochene regenerative Kernverschiebung. Das Knochenmark ist ziemlich blutreich, Zellen in gleichmäßiger Verteilung, ziemlich dicht; Fettlücken nur noch wenig erhalten, Riesenzellen stellenweise angereichert. Reife Leukocyten in allen Abstufungen sehr zahlreich, ebenso vermehrte Erythropoese. Größere Zellelemente und Plasmazellen finden sich herdförmig eingesprengt. Eosinophile mäßig zahlreich. Bei starker Vergrößerung erscheint das Knochenmark an den meisten Stellen gut gemischt aus reifen leukocyitären und erythrocytären Elementen. Die Differentialzählung ergibt ein reifes Mark mit großer Breite nach links und rechts. Auffallend ist die große Zahl der Jugendlichen, wie sie in derartiger Menge bei dem Sektionsmaterial nie gefunden sind. In Übereinstimmung mit dem regenerativen Blutbilde haben wir also auch hier ein in starker Wucherung begriffenes, sehr jugendliches Mark. Knochenmarksbenennung: *Zellreiches neutrophiles sehr jugendliches Mark*.

Fall 6. (Taf. III, 14). Ka. Klinische Diagnose: Perniziöse Anämie. Zur Zeit der Knochenmarkspunktion verschiedene Furunkel und Drüsenabscesse. Blutbild: Megalocytäres Bild. Bei den Leukocyten relative Lymphocytose und Leukopenie. Die Neutrophilen zeigen — entsprechend der leichten aufgepfropften Infektion — geringe regenerative Verschiebung.

Sehr gleichmäßig umgewandeltes zellreiches Knochenmark. Riesenzellen stellenweise vermehrt. Hauptmasse der Zellen sind einkernige Elemente mit sehr deutlichen Chromatinnucleolen und schmalem blauen Protoplasma, wahrscheinlich Erythrogonien. Sehr zahlreiche Megaloblasten und Normoblasten mit **allen** Übergängen zu den hämoglobinreichen Megalocyten. Viel Mitosen. *Die spärlichen neutrophilen Elemente erscheinen oft stark segmentiert*. Im Tupfpräparat häufig *doppeltkernige* und *fischschwanzähnliche* Neutrophile. Alle Übergänge zu bizarr gelappten und hochsegmentierten Neutrophilen.

Viele Zwillingsformen. Die Kerne erreichen oft eine auffallende Länge und winden sich schlangenförmig, schon ehe sie segmentiert werden. Die Struktur erscheint trotz der vorgeschrittenen Reife der Zellen immer noch feldrig und durchsichtig. Bei der Differentialzählung ergibt sich, daß die Hauptmasse der — an und für sich wenig zahlreichen Zellen — Myelocyten und Jugendliche sind. Also auch hier finden wir entsprechend dem gereizten Blutbilde ein *gereiztes myelocytäres Mark* und können sowohl quantitativ als auch qualitativ in bezug auf die anscheinende Hemmung der inneren Zellgestaltung eine gute Übereinstimmung konstatieren. Die jungen Neutrophilen erscheinen oft größer als sonst. Knochenmarksbenennung: *Megaloblastisches Mark*.

Fall 7. (Taf. III, 13.) Sh. Seit einigen Wochen erkrankt mit Fieber, allgemeiner Schwäche, Zahnfleischblutungen, Petechien über den ganzen Körper. Drüsen in Achselhöhlen und Leistenbeugen geschwollen. Leber und Milz nicht vergrößert. Hochgradige Anämie, Hb. 21,8, Erythrocyten 1,01 Millionen, Leukocyten 3900.

Blutbild: In der Hauptsache eigentümliche monocytoide Elemente; die Oxydasen sind negativ. Diagnose: Monocytenleukämie? Lymphat. Leukämie? Sepsis mit Schwund des neutrophilen Systems? Das Knochenmark ist blutreich und enthält eigenartige Züge und dichte fleckige Herde von großen, einkernigen Zellen, die stellenweise Umrahmungen von sehr blutreichen Erythrocytenherden bilden. Mit stärkerer Vergrößerung erscheinen die Zellen als höchst eigentümliche proto-

Vergleichstabelle der Blut- und Knochenmarkbefunde der Lebewendpunktionen.

Fall	Art des Materials	Zahl d. Blutkörperchen	Basophile	Eosin. Myelocyt.	Eosinophile	Myeloblasten	Promyelocyten	Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphocyten	Monocyten	Bemerkungen
1.	<i>Salomon</i> (normal) Blutausstrich Knochenmark	7000	1 4,5	4 1	— —	— 2	— 7,0	— 44,5	— 22,5	3 9	53 8,5	35 —	4 —	Leichte Eosinophilie Leichte Eosinophilie; sonst zellarmes norm. Mark
2.	<i>Bochendorf</i> (Tumor im Leib) Blutausstrich Knochenmark	hochnormal	— —	— 1	1 2	— 8	— 20	— 19	— 38,5	9 1,5	55 10	22 —	13 —	Geringe Kernverschiebung; Hypoeosinophilie Zellreiches reiferes neutrophiles Mark
3.	<i>Bustelt</i> (Lymphogranulom) Blutausstrich Knochenmark	etwas vermehrt	— —	— 5	7,5 9,5	— 6	— 21,5	— 17	— 26,5	12 3,5	57,5 11	16,5 —	6,5 —	Erhebliche Eosinophilie; leichte Kernverschiebung Zellr. reif. neutrophiles Mark; starke Eosinophilie
4.	<i>Jumpa</i> (chronische Seitenstrangerkrankung) Blutausstrich Knochenmark	hochnormal	— —	— 3,5	4,5 —	— 2,5	— 6	— 45,5	0,5 31	17 8	45,5 3,5	23,3 —	9 —	Zellr. reifes neutroph. Mark; leichte Eosinophilie Eosinophilie; ausgespr. stabkern. Kernverschieb.
5.	<i>Palz</i> (septische Endocarditis) Blutausstrich Knochenmark	6814	1 —	— 4	— 1	— 3	— 31	— 14	4 41	20 0,5	49,5 5,5	16 —	9,5 —	Aneosinophilie; Neutrophilie mit deutlich regenerativer Kernverschiebung Eosinophilie (!!) zellr. jugendlich-neutroph. Mark
6.	<i>Kalusza</i> (Anämia perniciosa) Blutausstrich Knochenmark	3775	1 —	— —	— —	— 1	— 3,5	— 61	— 23	10 9,5	47 2	40 —	2 —	Stabk. Kernverschieb.; daneb. Rechtsverschieb. Leukopenische Lymphocytose Aneosinophilie Aneosinophilie; Myeloblastenmark mit verhältnismäßig wenigen sehr reifen Neutrophilen
7.	<i>Skeppstedt</i> (Leukämie?) Knochenmark	2600	— —	— —	0,5 —	— 1	— 0,5	— 0,25	— 0,25	0,5 —	1,5 —	88,5/4,5 98 % Lymphoide (Oxydase negativ)	54,5 —	Hypoeosinophilie. Schwerste Neutropenie; Lympho-Monocytose Flüssiges, zellarmes Mark fast ohne Neutrophile lymphatischer Ersatz

plasmaarme Elemente mit großen, weitgebuchteten Kernen von mittelstarkem Chromatingehalt. Eigentliche Knochenmarkselemente sind nur in verschwindender Anzahl neben ihnen zu finden. Normoblasten ab und an in kleineren Herden. Verzweigte reticulo-endotheliale Elemente enthalten starke Pigmentmassen; kleine Herde von Plasmazellen liegen eingestreut. Die Differentialzählung ergibt fast ausschließlich die oben beschriebenen monocytoiden Gebilde, die keine Oxydasen aufweisen. Wenn in diesem Falle auch eine Klärung des Krankheitsbildes durch die Knochenmarkspunktion ebensowenig wie durch das Blutbild möglich war, so konnten wir aber auch hier die auffallende Übereinstimmung zwischen den Elementen des Blutes und denen des Markes feststellen. (Nach dem Tode konnte Sepsis nicht nachgewiesen werden; wahrscheinlich handelt es sich um akute lymphatische Leukämie mit vorübergehender Monocytose oder um Schwund des neutrophilen Systems.

Die Übersicht über unsere allerdings nur kleine Zahl von Sternpunktionen am Lebenden, die wir aber sorgfältig ausgewählt haben, ergibt in Bestätigung der beiden Punktionen oben an Verstorbenen, daß die im vorstehenden Abschnitt geschilderten Knochenmarksbilder wesentlich von den Lebendentnahmen abweichen. *Der charakteristische Unterschied ist der größere Reichtum an reiferen neutrophilen Zellen bei den Lebendpunktionen, ihr ganz augenscheinliches Verschwinden bis zu den jüngeren Myelocyten hinein auf der anderen Seite.* Über das Faktum besteht unserer Ansicht nach kein Zweifel, doch ist die Erklärung recht schwierig, da uns fortlaufende Untersuchungen aus begreiflichen Gründen nicht möglich waren. Man kann annehmen, entweder daß die vorhandenen reiferen Leukocyten durch die Änderung der Druckverhältnisse im Blut- und Lymphgefäßsystem postmortal ausgeschwemmt werden, oder daß eine gewisse Weiterreifung oder gar ein autolytischer Untergang als eine Fortsetzung der Lebensprozesse stattfindet, wobei es ganz einleuchtend wäre, daß nur weiter fortgeschrittene Zellen die Fortentwicklung noch durchmachen. Auch eine Kombination beider Vorgänge ist natürlich denkbar. Bekanntlich entwickeln sich Mitosen auch nach dem Tode weiter, wie das Fehlen mitotischer Stadien im Leichenmaterial beweist. Auch von Malaria tropica ist die Fortentwicklung bis zu Teilungsstadien postmortal ganz bekannt; es entstehen hierdurch die eigentümlichen Befunde einer ungeheuren Menge von Teilungsstadien im gleichen Zustande dicht vor dem Zerfall bei allen an Malaria tropica verstorbenen Fällen.

Wir können uns also vorstellen, daß die Promyelocyten der jüngeren Generation in ihrem Zustande verharren, da sie eine weitere Entwicklung erst nach weiterer Teilung durchmachen würden, während die reiferen Promyelocyten auf dem Wege bis zum Segmentkernigen keine Teilung mehr durchzumachen haben, sondern sich nur noch innerlich entwickeln. Diese Entwicklung könnte dann also bis zu den neutrophilen Segmentierten ungehemmt fortschreiten. Auch in diesem Falle blieben natürlich noch das Verschwinden der gereiften Zellmassen zu erklären. Daß dieses

aber stattfindet, dafür haben wir exakte Beweise im Vergleiche des Sektionsmaterials mit den Frischpunktaten gleich nach dem Tode und im Leben. Für eine Autolyse haben wir keine Anhaltspunkte gewonnen, so daß uns diese Annahme unwahrscheinlich erscheint. Dagegen wäre die Fortsetzung der Ausschwemmungsprozesse der Leukocyten nicht so verwunderlich, da wahrscheinlich Gefäßerweiterung auch im Leben bei der leukocytären Ausschwemmung eine große Rolle spielt und manche Infektionsfälle auch agonal im Blutbilde ohne weiteres die gesteigerte, manchmal wahllose (leukämoide) Aussendung von Knochenmarkselementen zeigen. Die Erschlaffung des venösen Systems und die Kontraktion des gesamten Arteriensystems bei Beginn der Leichenstarre wird sicherlich diesen Prozeß beschleunigen.

Schließlich wäre auch eine aktive Auswanderung der Leukocyten, die zweifellos noch längere Zeit überleben, möglich, und die Zersetzungen im toten Körper würden den Leukocyten funktionelle Reize dazu bieten.

In bezug auf das Blutbild lassen unsere Sternumpunktionen den histologischen Zusammenhang vom Strukturbilde peripher und zentral meist einleuchtender erkennen, als das schwierige pathologisch-anatomische Material. Hier ist unbedingt die kurze Bemerkung *Axel von Bonsdorffs* zutreffend, daß ihm das Aussehen des Knochenmarks dem des peripheren Blutes sehr ähnlich erschienen habe. Ohne weiteres kann man den hyperleukocytischen, regenerativen Charakter der infektiösen Fälle in der Kernverschiebung und in dem zellreichen jugendlich gereizten Knochenmarke wiedererkennen (Fall 5). Ebenso entspricht der normale zellarme Typ des Knochenmarkes dem normalen Blute peripher (Fall 1), die ausgesprochene stabkernige Kernverschiebung einem zellreicheren, aber nur langsam wucherndem Marke (Fall 4). Es ist sehr wahrscheinlich, daß das Vorhandensein der gereiften Zellen, die hier in augenscheinlicher Weise das Bild beherrschen, auch die Knochenmarksbefunde der im vorherigen Abschnitte behandelten Fälle meist verständlich machen würde, während sie durch agonale Vorgänge verschwunden sind. Die Fälle 2 und 3 scheinen nach den geringeren K.-V.-Bildern zunächst nicht in die Reihe zu passen, aber in beiden Fällen bestanden zeitweise fieberhafte exacerbierende Erscheinungen akuterer Art, während Fall 4 ganz ausgesprochen fieberlos chronisch ablief. Auch hier fallen die beiden Fälle von wirklicher Blutkrankheit die perniziöse Anämie (Fall 6) und die Leukämie (Fall 7) vollkommen aus dem Rahmen der sonstigen Knochenmarksbilder heraus, was wir an dieser Stelle der Vollständigkeit halber feststellen wollen.

Unsere Ergebnisse mit den Sternumpunktionen an der Leiche und am Lebenden haben uns in der Erklärung der vielfach unverständlichen Sektionsbilder so sehr gefördert, daß wir für weitere Studien dieser schwierigen Frage sehr zu derartigen Untersuchungen raten möchten.

Vor allem bedauern wir es, daß uns die Ungunst der Verhältnisse und die verständliche Rücksicht auf den Kranken wirklich akute Fälle zu Knochenmarkspunktionen nicht zuführte. Gerade bei diesen wäre im Stadium der Anisohypoleukocytose der Beweis für unsere abgeleiteten Anschauungen von der Entstehung der akuterer myeloisch zellärmeren Knochenmarksbilder durch überstürzte Regeneration und Ausschwemmung noch zu liefern.

Auch der Beweis des primär degenerativen stabkernigen Bildes steht noch aus, wenn wir auch der Erklärung der chronisch stabkernigen Kernverschiebung näher gekommen zu sein glauben (s. Taf. I, 1).

4. Die verschiedenen Marktypen*).

Zum Schlusse unserer Arbeit möchten wir in einer Zusammenstellung der auffälligsten Marktypen, die wir während unserer Untersuchungen vor Augen bekamen, das nachholen, was wir bei der zahlenmäßigen Darstellung wiederholt nur mit Worten nebenher andeuten konnten. Eine überraschende Vielseitigkeit des Knochenmarkbildes geht meist deutlich daraus hervor.

Wir haben uns dabei eines neueren Verfahrens der Farbenphotographie in der Art des Uvachromverfahrens bedient, das sich im Laboratorium der I. Medizinischen Klinik der Charité in Ausarbeitung befindet (Lab.-Gehilfe *Braun*). Wenn auch die einzelnen Zellen vielleicht nicht die Klarheit einer Zeichnung von bewährter Hand geben, so ist unzweifelhaft der Gesamtcharakter dieser Bilder ein weit unverfälschterer, als die stets subjektive zeichnerische Darstellung. Vor allem lag uns daran, die von uns gewählten Benennungen durch typische Bilder festzulegen. Die Bilder sind aus meinen Präparaten von Prof. Dr. *V. Schilling* selbst ausgewählt und mit Herrn *Braun* farbig mikrophotographiert. Sie sind ohne jede Retusche wiedergegeben; ich führe diese Tatsachen zum Beweis der objektiven Wiedergabe meiner Befunde an.

Das normale Mark bietet infolge seiner Zellarmut ein wenig eindruckvolles Bild. Wir haben daher nur in Taf. III, Bild 9 eine Übersicht des Aussehens der normalen Knochenmarkszellen nicht ohne Mühe gefunden; die Zellen waren im Tupfpräparat sehr spärlich. Dagegen zeigt Taf. I, Bild 1 ein zunächst wie eine normale Bildung der Neutrophilen erscheinende Übersicht, wie man sie sich vielleicht gedanklich vorstellt. Große Massen reifender Neutrophilen aller Stadien von Myelocyten bis zum Segmentierten beherrschen das Bild. Die Erfahrung unserer Arbeit lehrte uns aber, daß wir hier ein ganz ungewöhnliches Knochenmark vor uns hatten, das als Vertreter chronischer stabkerniger Hyperleukocytosen, wie sie bei unkomplizierter Tuberkulose die Regel sind, gelten muß. Es ist ein *besonders durchgereiftes neutrophiles Zell-*

*) Nomenklatur von *V. Schilling* festgelegt in Erweiterung der Arbeit mit *Bantz*¹⁴⁾.

mark, das für den Erfahrenen allein schon durch *die höchst eigenartige Form der zahlreichen, reifen Stabkernigen*, die in den übrigen Knochenmarksbildern fehlen, auffällt.

Abb. 2 zeigt das *jugendliche neutrophile Mark*, das wir als die typische Grundlage des einfachen regenerativen Kernverschiebungstypus betrachten. Abb. 3 ergibt das pathologisch agonal abgeänderte Knochenmark einer chronisch-toxischen Erkrankung, ohne stärkere infektiöse Reizung, ein *Promyelocytenmark vom reifen Typ*.

Abb. 4, zahlenmäßig ein nicht allzusehr abweichender Typ gegenüber 3, läßt histologisch die schwere Reizung der promyelocytären Gruppe ohne weiteres erkennen. Wir betrachten es als ein Beispiel eines akuten Reizes (Caries, Absceß), aufgepfropft auf ein chronisch-torpides Mark, im ganzen ein *Promyelocyten-Mark vom unreiferen Typ*.

Sehr ähnlich wirkt auf Taf. II oben das Bild 5, ein *unreifes myeloblastisch-promyelocytäres Mark* eines Kindes, das den noch mehr links stehenden Charakter kindlicher Infektionsfälle leicht erkennen läßt. Dabei tritt, wie Abb. 6 zeigt, die Azurgranulation oft auffallend stark in Erscheinung, doch ist dies hauptsächlich wohl von der Technik abhängig (am deutlichsten mit Pappenheim-Giemsa-Färbung). Taf. II unten zeigt pathologische Entartungen, die über die einfach infektiöse Abwehr hinausgehen.

Abb. 7 zeigt die schwere Zerstörung, der das überreizte und direkt infektiös geschädigte Knochenmark des Kindes anheimfallen kann. Das Bild des zellarmen, verflüssigten Markes wird beherrscht durch Zellen, die man nur für kleine Lymphocyten zu halten vermag, während das eigentliche Granulocytensystem augenscheinlich fast völlig vernichtet ist. (*Lymphatisch entartetes Mark*.)

Wir setzen daneben in Abb. 8 das vollkommen entdifferenzierte aber zellreiche Mark einer kleinzelligen Myeloblastenleukämie, um damit die fortlaufende Reihe der am Leichnam gewonnenen Knochenmarksbilder zu schließen (*Myeloblasten-Mark*).

Unsere letzte Taf. III gibt einen Überblick über unsere Sternumpunktate am Lebenden und wiederholt in gewisser Weise die vorstehende Stufenleiter, *nur erweitert durch das Vorhandensein der reiferen Zellarten*, wie wir in unserer Arbeit genauer ausgeführt haben. Dem normalen Knochenmarke (Abb. 9) ziemlich nahe stehend, doch unzweifelhaft zellreicher ist das reife neutrophile Mark von Abb. 10, das wir ebenso wie Taf. I, Abb. 1 als Grundlage der chronisch-stabkernigen Verschiebung ansehen.

Abb. 11 und 12, *regenerative neutrophile Marktypen*, entsprechen wie Taf. I, Abb. 2 — der regenerativen Leukocytose des Blutbildes, wobei Abb. 12 bereits einen sehr jugendlichen, besonders akuten Typ vorstellt.

Abb. 13 und 14 schließen hier unsere Übersicht zur Vervollständigung als *vollkommen entartete Marktypen*. Das Blutbild von Abb. 13 zeichnete

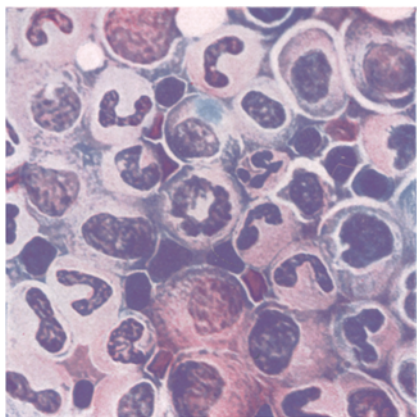


Abb. 1. Vermehrtes reifes neutrophiles Mark.

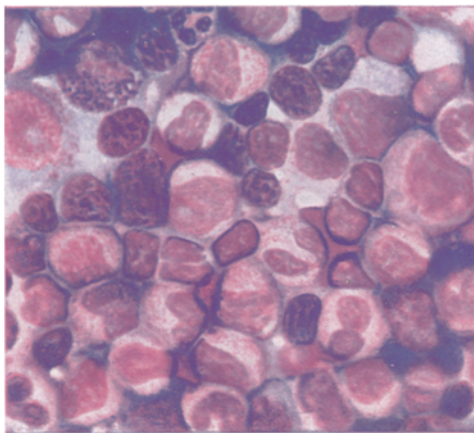


Abb. 2. Jugendliches neutrophiles Mark.

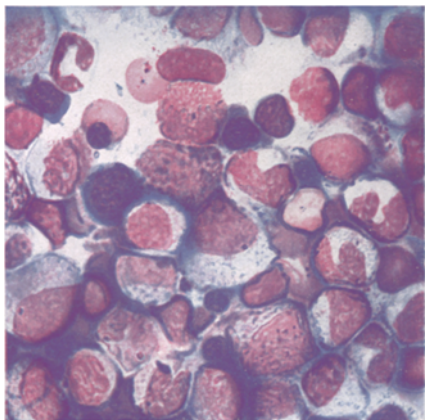


Abb. 3. Promyelocytenmark, reif, mit Erythropoese.

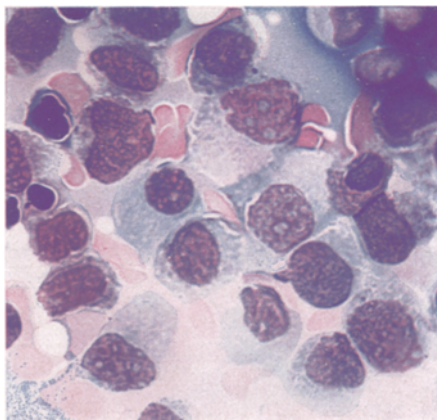


Abb. 4. Unreifes Promyelocytenmark.

sich durch einen fast völligen Mangel an granulocytären Zellformen aus. Es war beinahe vollständig monocytoid-lymphatisch (s. S. 97). *Hier fällt besonders das Fehlen typischer monocytärer Elemente in dem Knochenmarksbilde auf*, das der trialistischen Auffassung der Monocyten (Schilling, Aschoff-Kiyono) entspricht, während Granulocytenchwund und Überwiegen lymphatisch-plasmacellulärer Zellen gut mit dem Blutbilde übereinstimmen. Bei Abb. 14 möchten wir auf den ganz besonders eigenartigen Kerntyp im neutrophilen System hinweisen, die langgezogenen, gelappten Kerne unter den Promyelocyten, das häufige Vorkommen von „Zwillingen“ und die Neigung zu hoher Segmentierung. Auch dieser Befund weist auf eine hochgradige Umgestaltung der Zellbildung im Granulocytensystem hin, die in der Arnetschen Kernverschiebung nach rechts ihren peripheren Ausdruck findet. Sie ist in diesem Falle aber durch einen septischen Reiz nach der regenerativen Seite kompliziert.

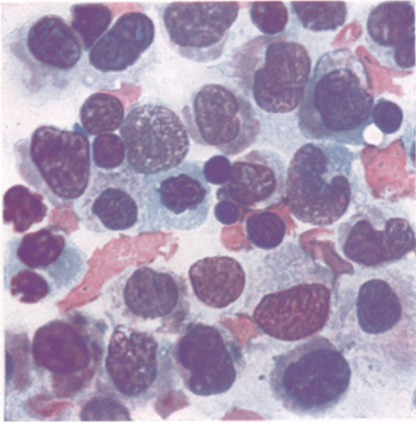
Schluß.

Fassen wir zum Schlusse das Gesamtergebnis der Arbeit zusammen, die wir als einen Anfang auf diesem schwierigen Gebiete betrachten, so dürfen wir folgern: *„Das Wesentliche für die Gestaltung des peripheren Blutbildes ist der histologische Typus des Knochenmarks; die regenerativ proliferierende Zellbildung liefert das jugendliche, die chronisch und angepaßte pathologische Zellbildung das stabkernige Blutbild. Wir können der Arnetschen Verbrauchstheorie nur einen mehr sekundären Anteil an der Gestaltung des Blutbildes zuweisen und nähern uns im ganzen der von V. Schilling vertretenen Anschauung einer pathologischen Umstellung des Markparenchyms unter der veränderten Funktion, wenn auch manche Einzelheiten, z. B. die Entstehung des rein degenerativen Blutbildes und der Kernverschiebung nach rechts, noch weiterer Aufklärung bedürfen.*

Erläuterungen zu den Tafeln.

Tafel I. (Marktypen Erwachsener).

- Bild 1. Fall 42. Fr. Mielke, 19 Jahre, chronische Tuberkulose. Sehr reifer Marktypus, ungewöhnlich zahlreiche stabkernige Zellen: *Vermehrt-zellreiches, reifes neutrophiles Mark.*
- Bild 2. Fall 45. Wybeneit, 31 Jahre. Endocarditis lenta. „Jugendliches“ regeneratives neutrophiles Mark mit auffallend viel Myelocyten und typischen Jugendlichen: *Jugendliches neutrophiles Mark.*
- Bild 3. Fall 19. Bock, 28 Jahre. Hirnödem, Tod im Koma. Halbreifes gereiztes Knochenmark. Reife Promyelocyten und ihre Übergänge zu Myelocyten und Jugendlichen. Vermehrte Erythropoese: *Promyelocytenmark von reifem Typus.*
- Bild 4. Fall 51. Tannenbergl, 21 Jahre. Tuberkulose, Wirbelsäulencaries, Abscesse: *Unreifes Promyelocytenmark.*



bb. 5. Kindliches myeloblastisch-promyelocytäres Mark.

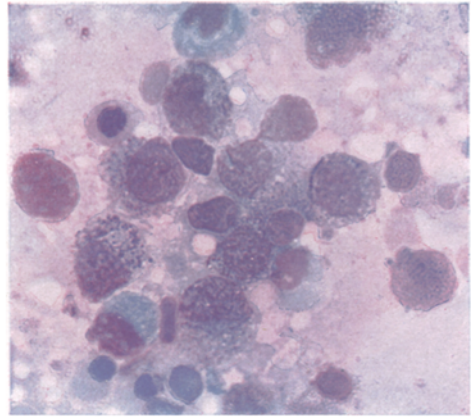


Abb. 6. Kindliches Promyelocytenmark mit Azurgranulis.

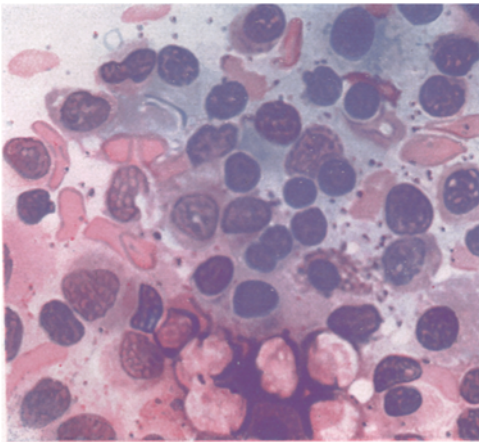


Abb. 7. Lymphatisches entartetes Mark.

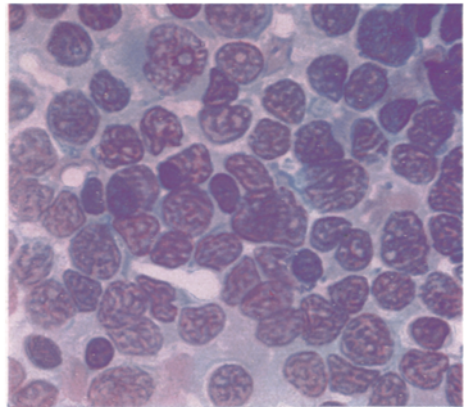


Abb. 8. Entdifferenziertes Myeloblastenmark.

Tafel II, oben (Kindliches Mark).

- Bild 5. Fall 10. Kind Beer, 2 $\frac{1}{4}$ Jahre. Postmorbille Pneumonie. *Unreifes myeloblastisches bis promyelocytäres Mark.*
 Bild 6. Fall 18. Kind Schönbg., 4 Monate. Pneumonie, Pyopneumothorax. *Promyelocytenmark mit auffallend starker Azurgranulation.*

Tafel II, unten (Entartetes Mark).

- Bild 7. Fall 32. Kind Hoffmann, 11 Monate. Empyem, Pyodermie, Pneumonie. Verflüssigtes stark zerstörtes Mark, lymphocytäre Umwandlung, stark geschädigte Myelocyten, sehr unreife Promyelocyten, Plasmazellen. *Lymphatisches entartetes Mark.*
 Bild 8. Fall 49. Lene, 31 Jahre. Myeloblastenleukämie. Beispiel eines vollkommen entarteten Markes: *Entdifferenziertes Myeloblastenmark.*

Tafel III. (Mark aus Lebendpunktionen).

- Bild 9. Dr. S., 26 Jahre. Gesund. *Zellarmes normales Mark.*
 Bild 10. Fall 64. Jumpa. Toxische Grenzstrangerkrankung mit toxisch-stabkernigem Blutbilde. *Zellreiches, reifes, neutrophiles Mark.*
 Bild 11. Fall 63. Böhlendorf, 60 Jahre. Tumor im Abdomen. Regenerative Kernverschiebung im Blutbilde: *Zellreiches, regeneratives, neutrophiles Mark.*
 Bild 12. Fall 66. Pa., 21 Jahre. Endokarditis mit regenerativem, septischem Blutbilde. *Zellreiches, sehr jugendliches, neutrophiles Mark.*
 Bild 13. Fall 60. Sheppstedt. *Eigenartige Erkrankung des hämatopoetischen Systems Lymphatisch und plasmacellulär umgewandeltes entartetes Mark.*
 Bild 14. Kalusca. Anämia perniciosa. *Megaloblastisches Mark mit ganz atypischer Bildung der Neutrophilen und mit Doppelkernen.*

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Arnold, Über die feinere Struktur der hämoglobinlosen und hämoglobinbaltigen Knochenmarkszellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **141**. 1896. — ²⁾ Arnold, Zur Morphologie und Biologie der Zellen des Knochenmarks. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **140**. 1895. — ³⁾ Arnold, Zur Morphologie und Biologie der roten Blutzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**. — ⁴⁾ Arneth, Die neutrophilen Blutkörperchen bei den Infektionskrankheiten. Jena 1904. — ⁵⁾ Arneth, Die neutrophilen Blutkörperchen und ihr Blutbild. Brauers Beiträge z. Kl. d. Inf., Ergebnisse **1**, Heft 1. — ⁶⁾ Arneth, Die qualitative Leukocytose. Leipzig 1920. — ⁷⁾ Aschenheim, Über Beziehungen der Rachitis zu den hämatopoetischen Organen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**. 1912. — ⁸⁾ Aschenheim und Benjamin, Über Beziehungen der Rachitis zu den hämatopoetischen Organen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**. — ⁹⁾ Askanazy, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**. — ¹⁰⁾ Bajardi, Über die Neubildung von Knochen-substanz in der Markhöhle usw. Moleschotts Untersuchungen Bd. 12. — ¹¹⁾ Blechmann, Ein Beitrag zur Pathologie des Knochenmarks. Arch. f. Heilkunde **19**. — ¹²⁾ Bizzozzerro und Torre, Über die Entstehung der roten Blutkörperchen bei den verschiedenen Wirbeltierklassen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **95**. — ¹³⁾ Bonsdorf, A. v., Untersuchung über die Arnethsche Methode der Bestimmung des neutrophilen Blutbildes usw. Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **5**. Suppl. 1913. — ¹⁴⁾ Bantz, Vergleichende Untersuchungen über Blutbild und Knochenmark im Leben und nach dem Tode. Inaug.-Diss. Berlin 1922. — ¹⁵⁾ Butterfield, Über die

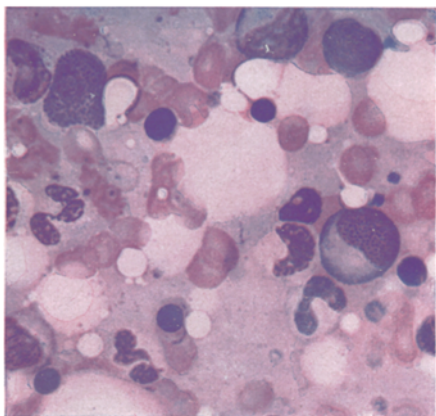


Abb. 9. Zellarmes normales Mark.

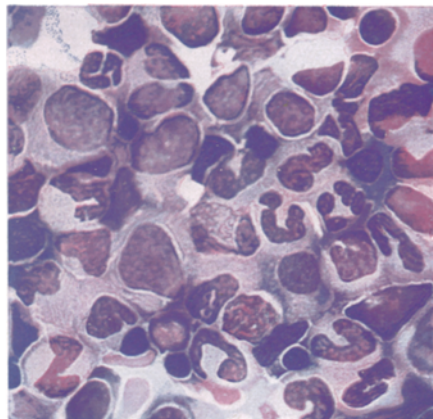


Abb. 10. Zellreiches, reifes neutrophiles Mark.

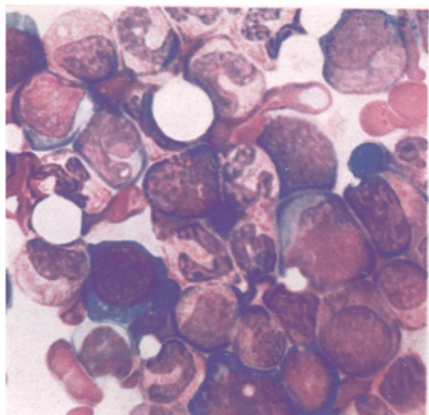


Abb. 11. Zellreiches, regeneratives neutrophiles Mark.

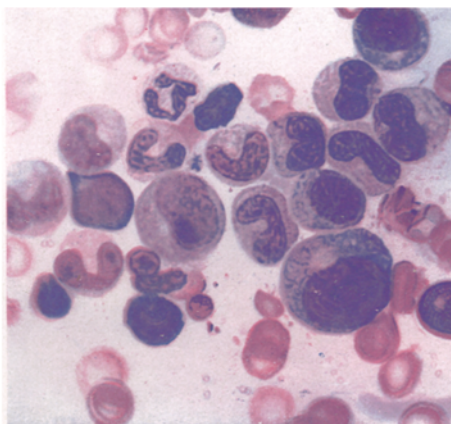


Abb. 12. Zellreiches, sehr jugendlich-neutrophiles Mark.

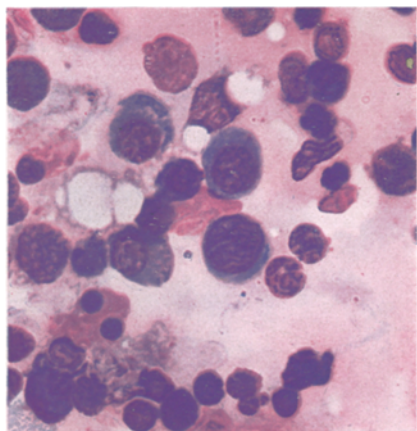


Abb. 13. Lymphatisch und plasmacellulär entartetes Mark.

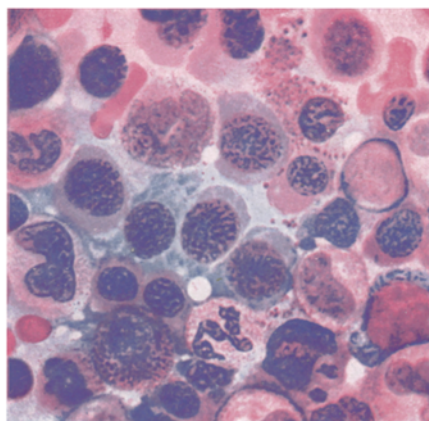


Abb. 14. Megaloblastisches Mark mit atypischen Neutrophilen.

ungranulierten Vorstufen der Myelocyten und ihre Bildung in Milz, Leber und Lymphdrüsen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — ¹⁶⁾ *Blumenthal* und *Morawitz*, Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **92**. — ¹⁷⁾ *Brass*, Physiologische Pigmentablagerung in den Endothelien des Knochenmarks. Arch. f. mikroskop. Anat. **82**. 1913. — ¹⁸⁾ *Chiari*, Osteomyelitis variolosa. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **13**. — ¹⁹⁾ *Cohnheim*, Erkrankungen des Knochenmarks bei perniziöser Anämie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **68**. — ²⁰⁾ *Dantschakoff*, Untersuchungen über die Entwicklung von Blut und Bindegewebe bei Vögeln. Anat. Hefte **37**. — ²¹⁾ *Dantschakoff*, Über Entwicklung des Knochenmarks bei Vögeln usw. Arch. f. mikroskop. Anat. **74**. 1909. — ²²⁾ *Domarus*, Über Blutbildung in Milz und Leber bei experimenteller Anämie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**. — ²³⁾ *Ehrlich-Lazarus*, Die Anämien. Nothnagels Handbuch 1909. — ²⁴⁾ *Eppinger*, Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920. — ²⁵⁾ *Fränkel, E.*, Über Erkrankung des roten Knochenmarks usw. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **12**. — ²⁶⁾ *Fischer, H.*, Myeloische Metaplasie und fötale Blutbildung. Berlin 1910. — ²⁷⁾ *Fischer, O. v.*, Über Lymphknötchen im menschlichen Humerus-, Wirbel- und Rückenmark. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **20**. — ²⁷⁾ *Frank*, Aleucia splenica. Berl. klin. Wochenschr. 1916. — ²⁸⁾ *Grawitz*, Lehrbuch. IV. Aufl. 1911. — ²⁹⁾ *Grohé*, Über das Verhalten des Knochenmarks in verschiedenen Krankheiten. I. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 44. 1881. — ³⁰⁾ *Grohé*, Über das Verhalten usw. II. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 15. 1884. — ³¹⁾ *Geelmuyden*, Das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten und die physiologische Funktion desselben. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **105**. — ³²⁾ *Ghedini*, Neue Beiträge zur Diagnostik der Krankheiten der hämatopoetischen Organe mittels Probepunktion des Knochenmarks. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 51. — ³³⁾ *Gruber*, Über Beziehungen von Milz und Knochenmark zueinander. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **58**. — ³⁴⁾ *Hedinger*, Zeitschr. f. Pathophysiologie. 1901. — ³⁵⁾ *Heinecke*, Die Technik der Knochenmarkspunktion. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 8. — ³⁶⁾ *Heinz*, Einwirkungen auf das Blutbildungsgewebe. Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922. — ³⁷⁾ *Hirschfeld*, Zur Kenntnis der Histogenese der granulierten Knochenmarkszellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **153**. — ³⁸⁾ *Hirschfeld*, Zur Kenntnis der primären multiplen Geschwulstbildungen des Knochenmarks. Folia haematol. **27**. — ³⁹⁾ *Hirschfeld*, Allgemeine Pathologie des Blutes und der Blutbildungsorgane. Lüdge und Schlayers Lehrbuch, Leipzig 1922. ⁴⁰⁾ *Holler*, Wien. Arch. f. inn. Med. 1923. — ⁴¹⁾ *Horwitz*, Über die Histologie des embryonalen Knochenmarks. Wien. med. Wochenschr. 1904. — ⁴²⁾ *Heubner*, Knochenmark und aplastische Anämie im frühen Kindesalter. Folia haematol. **19**. — ⁴³⁾ *Kubo*, Über Veränderungen des Knochenmarks bei Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1912. — ⁴⁴⁾ *Kiyono* und *Nakanoin*, Weitere Untersuchungen über die histocytären Zellen. Acta Scholae Med. in Kioto 1919. — ⁴⁵⁾ *Longcope*, Eine Studie über das Knochenmark bei Typhus usw. Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, **37** Ref. — ⁴⁶⁾ *Löwy* und *Dimmel*, Über infektiöse Reizung des Knochenmarks. Wien. Arch. f. inn. Med. **2**. — ⁴⁷⁾ *Lossen*, Über das Verhalten des Knochenmarks bei verschiedenen Erkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1907. — ⁴⁸⁾ *Lossen*, Über das Verhalten des Knochenmarks bei verschiedenen Erkrankungen des Kindesalters. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **200**. 1910. — ⁴⁹⁾ *Litten* und *Orth*, Über Veränderungen des Markes in Röhrenknochen unter verschiedenen pathologischen Veränderungen. Berl. klin. Wochenschr. 1877. — ⁵⁰⁾ *Lateiner-Mayerhofer*, Histologische und cytologische Untersuchungen am Knochenmark des Säuglings. Zeitschr. f. Kinderheilk. **10**. — ⁵¹⁾ *Landé*, Beitrag zur Hämatologie usw. der Frühgeburtsanämien. Zeitschr. f.

- Kinderheilk. **22**. — ⁵²⁾ *Lobenhoffer*, Über extravasculäre Erythropoese usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **43**. — ⁵³⁾ *Loewit*, Die Entstehung der polynucleären Leukocyten. Folia haematol. 1907. — ⁵⁴⁾ *Ludwig*, zitiert nach *Hirschfeld*⁵⁹⁾. — ⁵⁵⁾ *Mass*, Über Wachstum und Regeneration der Röhrenknochen usw. Arch. f. klin. Chir. **90**. — ⁵⁶⁾ *Mijauchi*, Die autoplastische Knochenmarkstransplantation im Experiment. Arch. f. klin. Chir. **106**. — ⁵⁷⁾ *Maximow*, Untersuchungen über Blut und Bindegewebe I. Arch. f. mikroskop. Anat. **73**. — ⁵⁸⁾ *Maximow*, Untersuchungen II. Arch. f. mikroskop. Anat. **74**. — ⁵⁹⁾ *Maximow*, Untersuchungen III. Arch. f. mikroskop. Anat. **76**. — ⁶⁰⁾ *Maximow*, Untersuchungen VII. Arch. f. mikroskop. Anat. 1922. — ⁶¹⁾ *Maximow*, Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. Folia haematol. **4**. — ⁶²⁾ *Marwedel*, Die morphologische Veränderung der Knochenmarkszellen bei der eitrigen Entzündung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **22**. — ⁶³⁾ *Matsuno*, Die Beziehungen zwischen Thymus, Milz und Knochenmark. Biochem. Zeitschr. **123**. — ⁶⁴⁾ *Müller, E. F.*, Über die Bedeutung des blutbildenden Markes der Röhrenknochen für den Ablauf der akuten Infektionen usw. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**. 1921. — ⁶⁵⁾ *Müller, E. F.*, Über die Bedeutung usw. Med. Klinik **17**. — ⁶⁶⁾ *Müller, E. F.*, Leukocytensturz infolge unspezifischer Intracutaninjektion. M. u. W. 1922. — ⁶⁷⁾ *Neumann*, Über die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Zeitschr. f. d. med. Wissensch. 1868, Nr. 44. — ⁶⁸⁾ *Neumann*, Arch. f. mikroskop. Anat. **12**. 1876. — ⁶⁹⁾ *Neumann*, Über die Entwicklung der roten Blutkörperchen im neugebildeten Marke. Virchows Arch. f. mikroskop. Anat. u. Physiol. **119**. 1890. — ⁷⁰⁾ *Naegeli*, Lehrbuch. IV. Aufl. 1923. — ⁷¹⁾ *Naegeli*, Über rotes Knochenmark und Myeloblasten. Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 18. — ⁷²⁾ *Naegeli*, Die Leukocytose bei Typhus abdominalis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**. — ⁷³⁾ *Oehme*, Lymphfollikel im kindlichen Knochenmark. Münch. med. Wochenschr. 1909. — ⁷⁴⁾ *Ponfik*, Über sympathische Erkrankungen des Knochenmarkes bei inneren Krankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **56**. 1872. — ⁷⁵⁾ *Pappenheim*, Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des roten Knochenmarks einiger Säugetiere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **157**. 1899. — ⁷⁶⁾ *Pappenheim*, Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **159**. 1900. — ⁷⁷⁾ *Pappenheim*, Unsere derzeitigen Kenntnisse der Leukocyten. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **8**. — ⁷⁸⁾ *Pappenheim*, Grundriß der hämatologischen Diagnostik und praktische Blutuntersuchung. Leipzig 1911. — ⁷⁹⁾ *Pappenheim*, Abstammung und Entwicklung der roten Blutzellen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **151**. — ⁸⁰⁾ *Photakis*, Studien über Markzellengenese bei der Bildung des roten Markes der Röhrenknochen in anämischen Zuständen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**. — ⁸¹⁾ *Quinke*, Über Spondylitis infectiosa. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **11**. — ⁸²⁾ *Rehn*, Zur Regeneration der Mark- und Fettzellen bei Knochenmarksverpflanzung in Tierversuchen. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **117**. — ⁸³⁾ *Rubinstein*, Über die Veränderungen des Knochenmarks bei Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Med. **42**. — ⁸⁴⁾ *Schur und Löwy*, Über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und seine Beziehungen zur Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Med. **40**. — ⁸⁵⁾ *Siess und Stoerk*, Das Blutbild bei lymphatischer Konstitution. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1913. — ⁸⁶⁾ *Schridde*, Über die Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1908. — ⁸⁷⁾ *Schridde*, Myeloblasten, Lymphoblasten und lymphoblastische Plasmazellen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. — ⁸⁸⁾ *Schridde*, Die Entstehung der ersten embryonalen Blutzellen des Menschen. Folia haematol. **4**. — ⁸⁹⁾ *Schlennner*, Über Technik der Oxydasenreaktion und ihr Verhalten an Mono-

cyten. Inaug.-Diss. Berlin 1920. — ⁹⁰⁾ *Seyfert*, Eine einfache Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **26**. — ⁹¹⁾ *Schulze, W. H.*, Oxydasenreaktion. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1909; Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 4; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1917. — ⁹²⁾ *Schilling, V.*, Leukocyten, Leukocytose und Infektionskrankheiten. In Brugsch' Ergebnissen **3**. 1921. — ⁹³⁾ *Schilling, V.*, Das Blutbild und seine klinische Verwertung. II. Aufl. Jena 1922 und 3. bis 4. Aufl. 1923 (im Druck eingesehen). — ⁹⁴⁾ *Schilling, V.*, Über die Notwendigkeit grundsätzlicher Beachtung der neutrophilen Kernverschiebung usw. Zeitschr. f. klin. Med. **89**. — ⁹⁵⁾ *Schilling, V.*, Über die Stabkernigen bei der regenerativen und degenerativen Verschiebung des neutrophilen Blutbildes. Folia haematol. 1912. — ⁹⁶⁾ *Schilling, V.*, Angewandte Blutlehre für Tropenkrankheiten. Menses Handbuch. Leipzig 1914. — ⁹⁷⁾ *Türk*, Septische Erkrankungen bei Verkümmern des Granulocytensystems. Wien. klin. Wochenschr. 1907. — ⁹⁸⁾ *Virchow*, Cellularpathologie. 4. Aufl. Berlin: Hirschwald 1871. — ⁹⁹⁾ *Wolownick*, Über das Verhalten der Knochenmarkszellen bei verschiedenen Krankheiten. Zeitschr. W. klin. Med. **56**. ¹⁰⁰⁾ *Weidenreich*, Die Leukocyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911. ¹⁰¹⁾ *Weidenreich*, Verhandl. d. anat. Ges., 19. Vers., Jena 1905, S. 71. — ¹⁰²⁾ *Wollenberg*, Klinische Verwertung des Leukocytenbildes mit Kernverschiebung. Zeitschr. f. klin. Med. **91**. — ¹⁰³⁾ *Wollenberg*, Wirkt die pharmakologische Beeinflussung des vegetativen Nervensystems auf das weiße Blutbild. Zeitschr. f. klin. Med. **92**. — ¹⁰⁴⁾ *Wollenberg*, Beiträge zur Monocytenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. **95**. ¹⁰⁵⁾ *Walterhöfer und Schramm*, Die Regeneration des Knochenmarks bei perniziöser Anämie nach Entmarkung. — ¹⁰⁶⁾ *Zadeck*, Blut- und Knochenmarksbefunde am Lebenden bei kryptogener perniziöser Anämie insbesondere im Stadium der Remission. Zeitschr. f. klin. Med. **95**.
