

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Leipzig. — Direktor: Professor Dr. Morawitz.)

## Untersuchungen über das Verhalten der vitalgranulierten roten Blutzellen (Retikulocyten) bei Embryonen und Neugeborenen.

Von

Prof. Dr. Carly Seyfarth und Rudolf Jürgens.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Juni 1927.)

Über die vitalfarbbaren Erythrocyten, über ihr vermehrtes Auftreten im kreisenden Blut bei manchen Krankheiten (Anämien, Infektionen, Intoxikationen u. a.) und über den Wert ihrer klinischen Beobachtung zu diagnostischen und prognostischen Zwecken, sowie zur Beurteilung therapeutischer Maßnahmen ist in der letzten Zeit viel gearbeitet worden (*Naegeli, Morawitz, Harrop, Denecke, Volk, Cohn, Dameshek, Maurer und Mileff, Istmanowa u. v. a.*). Es kann jetzt als allgemein angenommen gelten, daß es sich bei den vitalgranulierten roten Blutkörperchen um *jugendliche Zellen* handelt. Diejenigen jungen Erythrocyten, die nach der Entkernung der völligen Reife am allernächsten stehen, enthalten die Substantia granulo-filamentosa. Sie werden unter normalen Verhältnissen im Knochenmark bis zur völligen Ausreifung zurückgehalten. Nur spärlich werden fortwährend die ältesten, ausgereiftesten Formen ins kreisende Blut entsandt. Bei dem geringsten Anreiz jedoch findet ein vermehrter Übertritt dieser vitalgefärbten jugendlichen Blutkörperchen ins periphere Blut statt. Die Vitalgranulation ist das allererste und das allerfeinste Anzeichen für irgendeinen physiologischen oder pathologischen Reiz, der das kreisende Blut, das Knochenmark oder überhaupt die blutbildenden Organe trifft.

In einer früheren Arbeit hat der eine von uns (*Seyfarth, Fol. haem. Bd. 34, 1927*) experimentelle und klinische Untersuchungen über die morphologischen Formen, die biologischen Eigenschaften und die Zahl der Retikulocyten beim Menschen, bei Säugetieren und bei Tieren mit dauererkernigen Erythrocyten veröffentlicht. Trotz aller Vielgestaltigkeit läßt sich ein *gesetzmäßiges* Verhalten im Aufbau der Substantia

granulo-filamentosa feststellen, ebenso ist die Zahl und das Auftreten der Retikulocyten bestimmten Gesetzen unterworfen. In dieser Arbeit konnte nur kurz auf die Zahl und das Verhalten der vitalgranulierten Erythrocyten bei *Embryonen* und *Neugeborenen* hingewiesen werden. Im folgenden soll diese Frage eingehender behandelt werden.

In der Literatur ist wenig darüber zu finden. Einzelne Forscher (*Maximow, Hertz u. a.*), die sich mit den Retikulocyten beschäftigen, weisen zwar darauf hin, daß deren Zahl bei neugeborenen Tieren eine sehr hohe (etwa 40—50%) ist, und *Sabin* machte die Beobachtung, daß die Substantia granulo-filamentosa im embryonalen Blut des Hühnchens bis zum 3. Bebrütungstage alle primitiven Erythrocyten erfüllt. Systematische Untersuchungen über die Formen, das Auftreten und die Zahl der vitalfärbbaren Erythrocyten in embryonalen und sehr jugendlichen Stadien beim Menschen und bei Tieren liegen jedoch bisher nicht vor.

### 1. Technik der Untersuchungen.

Um zunächst das Verhalten der Retikulocyten bei Tierembryonen zu verfolgen, benutzten wir weiße Mäuse, und zwar stellten wir unsere Untersuchungen an etwa 300 Embryonen aus 96 trächtigen Muttertieren an.

Die Technik zur Erlangung embryonalen Blutes war folgende:

Die trächtige Maus wurde mit Chloroform getötet, mit Nadeln sofort auf ein Korkbrett gespannt und geöffnet. Der Uterus wurde freigelegt und vorsichtig der Länge nach aufgeschnitten. Die Früchte mit ihren Hüllen wurden mittels feiner Schlingen an ihren Ansatzstellen vom Uterus abgebunden und unterhalb der Schlinge mit der Schere vom Uterus abgetrennt. Nun konnten die Früchte mit ihren Hüllen, ohne durch Druck beschädigt zu werden, aus dem Uterus, an den freien Enden der Schlingen hängend, entfernt werden. Sie wurden vorsichtig in körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung abgespült, um die Hüllen von dem anhaftenden mütterlichen Blute zu befreien. Dann wurden die Eihäute vorsichtig aufgeschnitten — bei den jüngsten Stadien der Embryonen mit Hilfe der Lupe — und der Embryo freigelegt. Jetzt wurde, soweit es möglich war, die Nabelschnur abgebunden, durchtrennt und der Embryo, an den Fäden der Schlinge hängend, nochmals in körperwarme, physiologische Kochsalzlösung getaucht, um ihn auch von Spuren mütterlichen Blutes zu befreien. Bei den jüngsten Stadien gelingt dies nur mit großen Schwierigkeiten und mit großer Mühe. Das Blut für die Untersuchungen wurde bei den älteren Embryonen mit einer feinen Kanüle aus den Herzkammern angesaugt. Bei den jüngsten Stadien wurde es durch Abschneiden des Kopfes gewonnen. Vorsichtig wurde das Blut auf die vorbereiteten und mit Brillantkresylblau beschickten Objektträger gebracht, schnell ausgestrichen und in die feuchte Kammer getan.

Zur Vitalfärbung benutzten wir die Methode der „frischen Präparate“ und das „Ausstrichverfahren“, wie sie von *Seyfarth* (Fol. haem. Bd. 34, S. 7 und 8. 1927) beschrieben wurden. Zumeist wurden Ausstrichpräparate angefertigt:

Die ganze Fläche eines sehr gut gereinigten, nach Abglühen in der Bunsenflamme völlig abgekühlten Objektträgers wird mit Hilfe eines Glasstabes oder der geschliffenen Kante eines zweiten Objektträgers mit einer 1 proz. Lösung von Brillantkresylblau in absolutem Alkohol beschickt. Falls die schwach grauviolette Farbschicht nicht völlig gleichmäßig dünn ausgebreitet ist, kann sie angedehnt und mit einem feinen Tuche zu einer dünnen Schicht verrieben werden. Die bestrichene Seite wird mit einem Fettstiftzeichen gekennzeichnet, um später nicht die falsche Seite mit Blut zu beschicken. In dieser Weise vorbehandelte Objektträger können bei trockener Aufbewahrung längere Zeit vorrätig gehalten werden. Auf einem solchen Objektträger wird nun ein genau abgemessener, nicht zu großer und nicht zu kleiner Tropfen Blut mittels schräg gehaltenen Deckgläschens durch Heranziehen desselben an den Tropfen und schnellfolgendem Ausstreichen in schonendster Weise ausgebreitet, wie es auch sonst bei Blutausstrichen üblich ist. Der Objektträger mit dem noch nassen Ausstrich wird darauf so schnell als möglich in eine nur wenig geöffnete, genau ausprobierte feuchte Kammer — eine mit feuchtem Fließpapier ausgelegte, gut schließende große Petrischale — gebracht, nach etwa 5 Minuten herausgenommen und auf einer kalten Glasplatte liegend an der Luft getrocknet. Die getrockneten Ausstriche können sofort mikroskopisch untersucht werden. Trotz der Einfachheit der Methode erfordert das Anfertigen gleichmäßig guter Vitalfärbungen Geschick und sehr große Übung.

Gut an der Luft 12—24 Stunden lang getrocknete, „luftgehärtete“ Ausstriche können dann 3—5 Minuten mit reinem Methylalkohol fixiert und mit Giemsalösung (1 Tropfen auf 1 ccm Wasser) 20—30 Minuten nachgefärbt werden.

## 2. Untersuchungen über das Verhalten der Retikulocyten bei Embryonen.

Eine auf diese Weise untersuchte Reihe von Mäuseembryonen aller Größen bis zur Geburt (von 3—24 mm Länge) ergibt folgendes:

### 1. Mäuseembryonen von 3 mm Länge.

Die nur spärlich in den Präparaten vorhandenen Blutzellen sind ausschließlich große Megaloblasten und vereinzelte Promegaloblasten. Die *Megaloblasten* sind von annähernd gleicher Größe (12—14  $\mu$ ) und zeigen alle den gleichen Bau. Sie haben einen runden, den größten Teil der Zelle einnehmenden, sich ziemlich blaß färbenden Kern, dessen Basichromatin in feinen, netzhähnlichen, lockeren Fäden angeordnet ist. Manche Zellen zeigen dicht nebeneinanderliegende Doppelkerne. Bei Vitalfärbungen wird der tief basophile breite Protoplasmaleib aller Megaloblasten vollständig von einer sehr dichten Granulation ausgefüllt. Besonders gedrängt umgibt diese zum Teil sehr grobkörnige Substantia granulo-filamentosa den Kern. Nicht wenige Megaloblasten haben am Rande der Blutzellen einen nur bei Gegenfärbungen erkennbaren, sehr schmalen, von Granula völlig freien Protoplasmasaum, der sich hellblau bis blauviolett färbt.

Die *Promegaloblasten* zeigen gleich gebaute Kerne, doch sind in ihren Kernen stets zwei oder auch drei Nucleolen vorhanden. Ihr Protoplasma ist stets tief basophil, enthält aber auch bereits grobe, gedrungene, den Kern dicht umlagernde, vitalfärbbare Massen.

*Weisse Blutzellen* sind nicht vorhanden.

### 2. Mäuseembryonen von 4 mm Länge.

Die reichlicher vorhandenen Blutzellen (*Promegaloblasten* und *Megaloblasten*) sind von derselben Beschaffenheit wie eben beschrieben. Die basophile Protoplasmazone außerhalb der sehr dichten Substantia granulo-filamentosa ist bei vielen Zellen etwas breiter und färbt sich deutlich violett. *Weisse Blutzellen* sind nicht vorhanden.

### 3. Mäuseembryonen von 5 mm Länge.

Die etwas zahlreicher vorhandenen Blutzellen (*Promegaloblasten* und *Megaloblasten*) zeigen im wesentlichen dieselben Verhältnisse wie bei 3 und 4 mm messenden Embryonen. Nur ist die Kerngröße der Megaloblasten nicht mehr einheitlich. Manche haben einen deutlich kleineren Kern und eine etwas breitere von der Substantia granulo-filamentosa freie Protoplasmazone als andere. Einige wenige Megaloblastenkerne scheinen Mitosen zu zeigen. *Weißer Blutzellen* sind nicht vorhanden.

### 4. Mäuseembryonen von 7 mm Länge.

Ausschließlich *Promegaloblasten* und *Megaloblasten* sind vorhanden. Bei nicht wenigen Megaloblasten sind deutlich kleinere und etwas kompakter erscheinende Kerne zu erkennen. Die Vitalgranulation, die den Kern kranzförmig umlagert, ist sehr dicht. Der außerhalb derselben gelegene freie Protoplasmaraud ist breiter und deutlich rotviolett (polychrom) gefärbt. Ganz vereinzelte Zellen lassen in einer ziemlich dichten Substantia granulo-filamentosa nur noch einen umfangreichen Kernrest erkennen. *Weißer Blutzellen* sind wie in den vorhergehenden Stadien nicht vorhanden.

### 5. Mäuseembryonen von 8 mm Länge.

Massenhaft finden sich große *Megaloblasten*, nur ganz spärlich sind noch *Promegaloblasten* nachzuweisen. Doppelkernige Megaloblasten sind nicht selten. Alle zeigen die oben beschriebene Form der Vitalgranulation. Bei den Zellen mit 2 zusammenliegenden Kernen wird jeder einzelne von einem in der Mitte sich verschmelzenden Kranze von Substantia granulo-filamentosa umgeben. Nach außen davon bleibt eine sich polychromatisch färbende Zone frei.

Neben den Megaloblasten finden sich (auf je 100 zwei) kleinere, 8—10  $\mu$  große kernhaltige rote Blutzellen, deren Kern vom Megaloblastenkern deutlich verschieden ist (*Normoblasten*). Der Normoblastenkern zeigt grobe Balken und Stränge des Chromatins in plumper Anordnung und lässt den feinen gleichmäßigen netzförmigen Bau der Megaloblastenkerne völlig vermissen. Das Protoplasma der Normoblasten färbt sich stark basophil. Es enthält reichlich feine und gröbere körnchenähnliche, dunkelgefärbte, sehr dicht gedrängte Vitalgranula, die dem Kern auffallend nahe liegen. Im gegengefärbten Präparat sind in den Lücken des Protoplasmas und an dessen Randteilen die ersten, oft buckelförmig vorgewölbten, sich polychromatisch darstellenden Hämoglobinbildungen zu erkennen.

*Weißer Blutzellen* finden sich auch in diesem Embryonalstadium nicht.

### 6. Mäuseembryonen von 9 mm Länge.

*Megaloblasten* sind in großer Mehrzahl vorhanden. Nicht wenige, die als ältere Formen anzusprechen sind, haben einen kleineren Kern als andere. Der Kern hat sich durch Pyknose und Karyolyse verkleinert und verdichtet. Er färbt sich dunkler und lässt die zierliche Netzstruktur nicht mehr erkennen. Das Protoplasma dieser älteren Megaloblasten zeigt einen breiteren Hämoglobinsaum, während die bei allen Megaloblasten vorhandene Substantia granulo-filamentosa den Kern als geschlossenen Kranz umgibt. Einige Zellen zeigen in der sehr reichen Vitalgranulation nur einen Kernrest, eine dunkelgefärbte kompakt erscheinende Kernkugel.

Außer den Megaloblasten finden sich *Normoblasten* mit dunkel gefärbten, plump gebauten Kernen. Diese werden von einem dichten Wall der Substantia granulo-filamentosa kranzförmig umgeben. Manche Normoblasten lassen nach außen schon einen zarten, sich rotviolett färbenden, hämoglobinhaltigen Protoplasmasaum erkennen. *Weißer Blutzellen* finden sich nicht.

### 7. Mäuseembryonen von 10 mm Länge.

*Megaloblasten* sind noch immer in der überwiegenden Mehrzahl vorhanden. Karyorhektische Bilder, Abschnürungen von Kernstücken in den Megaloblasten sind nicht selten. Andere Zellen zeigen dichtere kleine Kernkugeln, mitunter auch punktförmige oder etwas größere Gebilde, die allein oder auch zu zweien in der Blutzelle liegen. Das Protoplasma dieser Zellen zeigt eine noch ziemlich dichte netz- und fadenförmige Anordnung der Substantia granulo-filamentosa. Diese ist nach außen oft ziemlich scharf abgegrenzt und läßt dadurch einen bald schmäleren, bald breiteren Protoplasmasaum frei, der völlig frei von vital färbbaren Substanzen ist. Einige wenige *Megalocytes* lassen in der sehr reichlichen, knäuel- und netzförmig angeordneten Substantia granulo-filamentosa keinen Kernrest mehr erkennen.

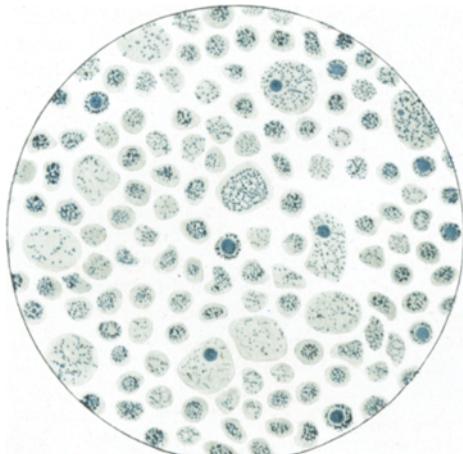


Abb. 1. Blutbild bei Mäuseembryonen von 12 mm Länge. Vitalfärbung.

Die Auszählung ergibt im Durchschnitt:

Megaloblasten . . . . .	75 %
Megalocytes mit Kernresten . . . . .	8 %
,, Vitalgranulation . . . . .	2 %
Normoblasten mit Vitalgranulation . . . . .	7 %
Erythrocyten mit Kernresten . . . . .	5 %
Erythrocyten mit knäuelförmiger, dichter Vitalgranulierung . . . . .	3 %

Alle Zellen sind vitalgranuliert. In diesem Embryonalstadium sind *weiße Blutzellen* im Blutbild vorhanden.

### 8. Mäuseembryonen von 12 mm Länge.

Die Zahl der *Erythrocyten* ist viel beträchtlicher geworden und übertrifft bedeutend die Anzahl der *Megaloblasten* und *Megalocytes*. Abb. 1 ist nach einem Blautausstrich eines solchen 12 mm langen Föt gezeichnet. Einen Zeitpunkt, zu dem Normoblasten das Bild beherrschen, haben wir nicht finden können. Die Normoblasten sind verhältnismäßig spärlich. Alle roten Blutzellen sind vitalgranuliert. Viele Erythrocyten zeigen die oben beschriebenen dichten, fädigen, knäuelförmigen Netzwerke. In den meisten Erythrocyten sind aber die Vitalsubstanzen mehr aufgelockerter, lichter, punkt- und fadenförmig angeordnet, oft zarte, feine Netze bildend, die zumeist gleichmäßig die ganze Zelle ausfüllen.

Auch die *Normoblasten* zeigen große Unterschiede in der Kerngröße. Es finden sich bereits Zellen, die größere oder kleinere Kernreste (Howell-Jollykörperchen) enthalten. Diese werden von dichten fädigen Netzwerken mit einem auffallend geschlossenen Umriß umgeben. Sie füllen den ganzen Protoplasmaleib nicht aus, sondern lassen regelmäßig eine mehr oder weniger breite Zone im Randgebiet der *Erythrocyten* frei. Manche Erythrocyten lassen gar keine Kernreste mehr erkennen, sondern zeigen nur diese dichteren, festgefügten Gebilde, die infolge ihrer völlig geschlossenen Kontur fast kernähnlich anmuten.

Auszählungen ergeben:

Megaloblasten . . . . .	4 %
Megalocyten mit Kernresten . . . . .	10 %
" . . . . .	5 %
Normoblasten . . . . .	5 %
Erythrocyten mit dichter, knäuelförmiger Vitalgranulierung . . . . .	28 %
Erythrocyten mit lockerer, netzförmiger Vitalgranulierung . . . . .	40 %
" mit aufgelöster, punkt- u. fadenförmiger Vitalgranul. . . . .	8 %

Alle roten Blutzellen sind vitalgranuliert.

#### 9. Mäuseembryonen von 13 mm Länge.

*Megaloblasten* sind seltener geworden. Die vorhandenen zeigen kleine, völlig homogene Kerne, die nicht mehr sicher von Normoblastenkernen zu unterscheiden sind. Kernkugeln und Kernreste in den Megalocyten haben überhaupt keine Andeutung von Struktur mehr. Vitalfärbbare Massen sind in allen Zellen vorhanden. Manche Megalocyten zeigen dichtere, knäuelähnliche, fädige Netzwerke, bei vielen sind aber nur schwächste Grade der Vitalgranulation zu erkennen.

Massenhaft sind neben *Normoblasten* und *Erythrocyten* mit dichter festgefügter Substantia granulo-filamentosa rote Blutzörpchen vorhanden, welche die eben beschriebene, netzförmige, den ganzen Erythrocyten ausfüllende Vitalgranulation zeigen. Die Auszählungen ergeben:

Megaloblasten . . . . .	3 %
Megalocyten mit Kernresten . . . . .	8 %
" . . . . .	12 %
Normoblasten . . . . .	8 %
Erythrocyten mit dichter, knäuelförmiger Vitalgranulation . . . . .	24 %
Erythrocyten mit lockerer, netzförmiger Vitalgranulation . . . . .	40 %
Erythrocyten mit aufgelöster, punkt- u. fadenförm. Vitalgranulation . . . . .	5 %

#### 10. Mäuseembryonen von 14 mm Länge.

Im wesentlichen zeigen die Blutpräparate dasselbe Bild wie es eben geschildert worden ist. Es sind überraschend schöne Bilder, die diese Vitalausstriche bei Giemsa-Gegenfärbungen, wie es Abb. 2 zeigt, darbieten. Die zierlichen Netzwerke der Substantia granulo-filamentosa sind so zart und fein, wie man sie kaum zu zeichnen vermag. Am eindrucksvollsten und überraschendsten sind die *Erythrocyten*, welche jene dichteren fädigen Netzwerke mit ihrem auffallend geschlossenen Umriß, die zentral in den Erythrocyten liegen, enthalten.

Die Auszählungen ergeben:

Megaloblasten . . . . .	1 %
Megalocyten mit Kernresten . . . . .	4 %
" . . . . .	8 %
Normoblasten . . . . .	6 %

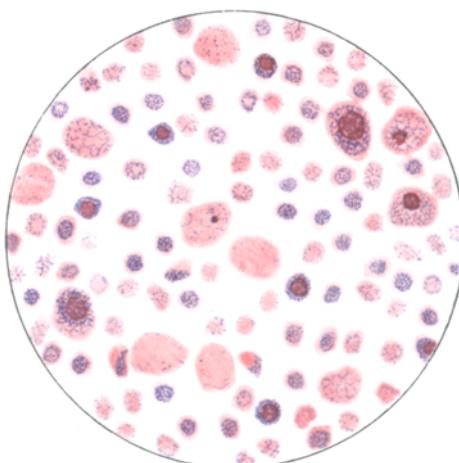


Abb. 2. Blutbild bei Mäuseembryonen von 14 mm Länge. Vitalfärbung mit Brillantkresyblau und Gegenfärbung mit Giemsalösung.

Erythrocyten mit dichter, knäuelförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	40%
· Erythrocyten mit lockerer, netzförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	30%
Erythrocyten mit aufgelöster, punkt- und fadenförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	11%

#### 11. Mäuseembryonen von 15 mm Länge.

*Megaloblasten* sind nicht zu finden. Die *Megalocyten* haben z. T. kleine Kernreste, alle zeigen stärkere oder geringere netzförmige oder nur punkt- und fadenförmige Reste der Substantia granulo-filamentosa. Auszählungen ergeben:

Megaloblasten . . . . .	—
Megalocyten mit Kernresten . . . . .	4%
"	6%
Normoblasten . . . . .	10%
Erythrocyten mit dichter, knäuelförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	33%
Erythrocyten mit lockerer, netzförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	34%
Erythrocyten mit aufgelöster, punkt- oder fadenförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	13%.

#### 12. Mäuseembryonen von 17 mm Länge.

*Megaloblasten* finden sich nicht. *Megalocyten* mit Kernresten 3%. *Megalocyten* 4%. Die *Megalocyten* zeigen zwar sämtlich, zum größten Teil aber sehr spärliche, oft nur am Rande der Zellen liegende Vitalgranulation. Die sehr reichlich vorhandenen *Normoblasten* und *Erythrocyten* sind sämtlich vitalgranuliert. Die Auszählungen ergeben:

Normoblasten . . . . .	24%
Erythrocyten mit dichter, knäuelförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	24%
Erythrocyten mit lockerer, netzförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	30%
Erythrocyten mit aufgelöster, punkt- oder fadenförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	15%.

#### 13. Mäuseembryonen von 18 mm Länge.

*Megaloblasten* sind nicht vorhanden.

Megalocyten mit Kernresten . . . . .	1%
"	1%
Normoblasten . . . . .	24%
Erythrocyten mit dichter, knäuelförmiger Substantia granulo-filamentosa . . . . .	28%
Erythrocyten mit lockerer, netzförmiger S. g. f. . . . .	18%
,, aufgelöster, punkt- oder fadenförmiger S. g. f. 28%.	.

#### 14. Mäuseembryonen von 19 mm Länge.

Die Zellen der Megaloblastengeneration sind bis auf vereinzelte *Megalocyten* (1%), die aber sämtlich noch schwächste Vitalgranulierung zeigen, verschwunden.

Normoblasten . . . . .	14%
Erythrocyten mit dichter, knäuelförmiger S. g. f. . . . .	17%
,, lockerer, netzförmiger S. g. f. . . . .	30%
,, aufgelockerter, punkt- oder fadenförmiger S. g. f. 38%.	.

*15. Mäuseembryonen von 21 mm Länge.*

Zellen der Megaloblastenreihe sind nicht mehr nachzuweisen.

Normoblasten . . . . .	3%
Erythrocyten mit dichter, knäuförmiger S. g. f. . . . .	8%
,,     „    lockerer, netzförmiger S. g. f. . . . .	32%
,,     „    aufgelöster, punkt- oder fadenförm. S. g. f. . . . .	57%

*16. Mäuseembryonen von 23 mm Länge.*

Zellen der Megaloblastenreihe sind nicht vorhanden.

Normoblasten . . . . .	1%
Erythrocyten mit dichter, knäuförmiger S. g. f. . . . .	7%
,,     „    lockerer, netzförmiger S. g. f. . . . .	45%
,,     „    aufgelöster, punkt- oder fadenförm. S. g. f. . . . .	47%

Alle Erythrocyten sind vitalgranuliert, doch zeigen sehr viele nur noch schwächste Grade, vereinzelte punkt- oder fadenförmige, zumeist an der Peripherie der Zelle liegende Vitalgranulierung.

*17. Mäuseembryonen von 23,5 mm Länge (kurz vor der Geburt).*

Zellen der Megaloblastenreihe sind nicht vorhanden.

Normoblasten . . . . .	2%
Erythrocyten mit dichter, knäuförmiger S. g. f. . . . .	6%
,,     „    lockerer, netzförmiger S. g. f. . . . .	26%
,,     „    aufgelöster, punkt- oder fadenförm. S. g. f. . . . .	48%
Normale ausgereifte Erythrocyten . . . . .	18%.

82% aller roten Blutzellen zeigen also Vitalgranulation, während 18% völlig ausgereifte Erythrocyten frei von vital färbbaren Massen sind.

*18. Mäuseembryonen von 24 mm Länge (unmittelbar vor der Geburt).*

Zellen der Megaloblastenreihe sind nicht vorhanden. Normoblasten waren in den von uns durchgesehenen Präparaten nicht nachzuweisen. Die Auszählung der Blutbilder ergab:

Erythrocyten mit dichter, knäuförmiger S. g. f. . . . .	7%
,,     „    lockerer, netzförmiger S. g. f. . . . .	32%
,,     „    aufgelöster, punkt- oder fadenförmig. S. g. f. . . . .	36%
Normale ausgereifte Erythrocyten . . . . .	25%.

75% aller roten Blutzellen zeigen Vitalgranulation, während 25% der Erythrocyten völlig frei von vital färbbaren Substanzen sind.

Übersichtlich zusammengestellt, ergaben diese Untersuchungen folgendes: (Siehe folgende Tabelle.)

Wir können also auch bei Mäuseembryonen, entsprechend wie es *Naegelei* für Kaninchenembryonen nachgewiesen hat, zwei voneinander scharf getrennte Generationen bei der Entstehung der roten Blutzellen unterscheiden: als erste die *megaloblastische* und als zweite die *normoblastische*. Übergänge zwischen den beiden Generationen, Zwischenformen zwischen den Megaloblasten und den Normoblasten, vor allem hinsichtlich des Kernbaues, haben wir nicht beobachtet.

In den allerfrühesten Embryonalstadien besteht das Blutbild *ausgeschließlich* aus großen jüngeren *Megaloblasten*, deren Kern einen sehr bedeutenden Teil der Zelle einnimmt. Die Megaloblasten sind also die einzigen und ersten embryonalen Blutzellen. In den folgenden Stadien finden sich neben solchen jüngeren Megaloblasten Formen, deren Kern durch Pyknose, Karyolyse oder Karyorhexis kleiner

*Mäuseembryonen.*

Durchschnittswerte, erlangt durch Untersuchung von etwa 300 Embryonen aus 96 trächtigen Muttertieren:

Länge des Embryo mm	Megaloblasten-Reihe			Normoblasten-Reihe				Auf je 100 rote Blutzell. überhaupt kommen Vitalgr. %	
	Megalobla- sten	Megalocyten		Normo- blasten	Erythrozyten				
		Mit Kern- resten	Mit Vi- talgra- nulation		Mit dichter Vitalgr.	Mit lockerer Vitalgr.	Ohne Vi- talgra- nulation		
3	100	—	—	—	—	—	—	100	
4	100	—	—	—	—	—	—	100	
5	100	—	—	—	—	—	—	100	
7	99	1	—	—	—	—	—	100	
8	94	4	—	—	2	—	—	100	
9	88	8	—	—	4	—	—	100	
10	75	8	2	—	7	5	3	100	
12	4	10	5	—	5	—	28	48	
13	3	8	12	—	8	—	24	45	
14	1	4	8	—	6	—	40	41	
15	—	4	6	—	10	—	33	47	
17	—	3	4	—	24	—	24	45	
18	—	1	1	—	24	—	28	46	
19	—	—	1	—	14	—	17	68	
21	—	—	—	—	3	—	8	89	
23	—	—	—	—	1	—	7	92	
23,5	—	—	—	—	2	—	6	74	
24	—	—	—	—	—	—	7	18	
(Unmittelb. vor der Geburt	—	—	—	—	—	—	68	25	
								75	

und kleiner geworden ist. Später treten Zellen auf, die nur noch Kernreste enthalten. In größeren Embryonen sind Megaloblasten nur noch spärlich nachzuweisen, während Megalocyten zahlreicher vorhanden sind. Aber auch diese verschwinden allmählich. Bei noch älteren Embryonen sind sie nur in geringer Anzahl, bei den ältesten überhaupt nicht mehr zu finden.

Ehe die Megaloblasten verschwinden, treten im Blutbild, deutlich von ihnen durch Größe und Kernbau unterschiedene, kleinere, kernhaltige rote Blutzellen auf, die *Normoblasten*. Diese sind zunächst allein neben den Megaloblasten und Megalocyten vorhanden. Die Normoblasten nehmen an Zahl beträchtlich zu. Sie verlieren ihren Kern, und zwar in derselben Weise wie die Megaloblasten, also durch Schrumpfung und Auflösung. Bald überwiegen die Normoblasten, die aus ihnen hervorgegangenen Erythrocyten mit Kernresten (Howell-Jollykörperchen) und die völlig kernfreien Erythrocyten an Zahl gewaltig. Nachdem die Megaloblasten verschwunden und Megalocyten nur noch vereinzelt im Blutbild vorhanden sind, besteht das Blut zum größten Teil aus Erythrocyten ohne erkennbare Kernreste. Bei

den ältesten Embryonen sind ausschließlich Erythrocyten und vereinzelte Normoblasten im Blutbild zu finden.

Diese Embryologie der roten Blutzellen ist durch die Untersuchungen *Naegelis* und anderer bekannt geworden. Unsere Untersuchungen bestätigen in dieser Beziehung nur das von diesen Forschern Beobachtete. Das Verhalten der embryonalen Blutzellen bei Vitalfärbungen ist jedoch bisher nicht bekannt:

Vitalgefärbte Knochenmarkpräparate von Embryonen und Neugeborenen zeigen, daß die allerfrühesten Stadien der primitiven Blutzelle, die völlig hämoglobinfreien kernhaltigen Zellen (*Hämatogonien*, *Hämocytoblasten*), keinerlei Substantia granulo-filamentosa erkennen lassen. Die in den frühesten Embryonalstadien ausschließlich im kreisenden Blut zu findenden *Megaloblasten* haben sämtlich in dem stark basophilen Protoplasma neben den ersten Spuren von Hämoglobin deutliche Vitalgranulation, die in unmittelbarer Nähe des Kernes liegt. In nur wenig älteren Megaloblasten, deren Kern kleiner geworden ist und sich durch Pyknose verdichtet hat, zeigt das Protoplasma einen dichten Wall von Substantia granulo-filamentosa, der ringförmig den ganzen Kern umgibt. Fast immer ist nach außen von diesem aus vitalfärbbaren Substanzen bestehenden Kranze eine schmale zarte Hämoglobinzone zu erkennen. In späteren Embryonalstadien ist der Kern durch Schrumpfung und Auflösung immer kleiner geworden, das Protoplasma zeigt eine deutliche Hämoglobinzone, während die Substantia granulo-filamentosa den Kern als geschlossenen Kranz umgibt. In noch reiferen Megaloblasten ist der Kern noch kleiner, die ihn umgebende Substantia granulo-filamentosa aufgelockerter und lichter geworden, so daß feinkörnige und fädige Strukturen in ihr zu erkennen sind. Die Hämoglobinzone des Protoplasmas wird dabei immer breiter, stufenweise nimmt die Basophilie des Protoplasmas und die Substantia granulo-filamentosa ab, während das Hämoglobin sich vermehrt.

*Megalocyten*, die nur noch Kernkugeln oder Kernreste enthalten, zeigen um diese herum ziemlich festgefügte netzförmige vitalgefärbte Gebilde, die mit zumeist völlig geschlossener Kontur einen großen Teil der Blutzelle einnehmen. Auch die jüngeren Megalocyten, die keine Kernreste mehr enthalten, zeigen solche fädigen Netzwerke mit einem auffallend geschlossenen Umriß. Diese Netze füllen nicht den ganzen Protoplasmaleib aus, sondern lassen regelmäßig eine mehr oder weniger breite Zone im Randgebiete der Megalocyten frei. In etwas älteren Megalocyten ist die Vitalgranulation immer noch sehr reichlich punkt- und fadenförmig angeordnet, oft zarte feine Netze bildend, die mitunter gleichmäßig den ganzen Megalocyten ausfüllen. Die ältesten Embryonen, bei denen noch Megalocyten nachzuweisen sind, zeigen nur schwächste Grade der Vitalgranulation, zarte punktförmige Gebilde und strich- und

fadenförmige Verbindungen zwischen einzelnen Vitalgranula. Megalocyten, die völlig frei auch von den letzten Resten der Substantia granulo-filamentosa sind, haben wir bei den Mäuseembryonen nicht gesehen.

Die Normoblasten, die Erythrocyten mit Kernresten sowie die kernlosen Erythrocyten zeigen im embryonalen Blut dieselben Formen der Vitalgranulation, wie sie bereits in einer früheren Arbeit beschrieben und wie sie zum Vergleich in ihren Leitformen in Abb. 2 wiedergegeben worden sind. Genau wie bei den Normoblasten und Erythrocyten lässt sich bei den Megaloblasten und Megalocyten ein gesetzmäßiges Verhalten im Aufbau der Substantia granulo-filamentosa

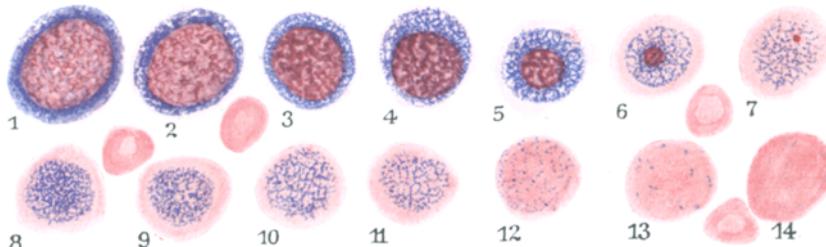


Abb. 3. Megalblastengeneration (vitalgefärbt mit Brillantkresylblau, dann mit Giemsa-Lösung nachgefärbt). 1–5 = Vitalgranulierte Megaloblasten. 6, 7 = Megalocyten mit Kernresten und Vitalgranulierung; 8–10 = jüngere Megalocyten mit dichter knäuelförmiger Substantia granulo-filamentosa (stärkere Grade der Vitalgranulation); 11, 12 = Megalocyten mit lockerer, netzförmiger S. gf. (schwächerer Grade der Vitalgranulation); 13, 14 = Megalocyten mit punkt- und fadenförmigen Resten der Substantia granulo-filamentosa.

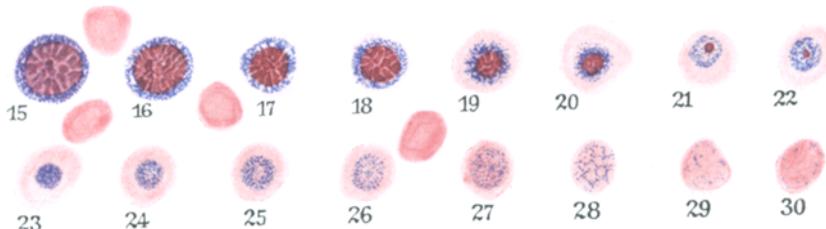


Abb. 4. Normoblastengeneration (Färbung wie Abb. 3). 15–20 = vitalgranulierte Normoblasten; 21, 22 = Erythrocyten mit Jolly-Körperchen und Vitalgranulierung; 23–26 = jüngere Erythrocyten mit dichter knäuelförmiger S. gf.; 27, 28 = Erythrocyten mit looser netzförmiger S. gf.; 29, 30 = Erythrocyten mit punkt- und fadenförmigen Resten der Vitalgranulation.

feststellen. Die Formen der Vitalgranulation verhalten sich bei beiden Generationen der roten Blutkörperchen gleich. Bei der Erythropoiese treten in beiden Reihen gesetzmäßig ganz ähnliche, einander entsprechende Formen auf, die in der Abb. 1 und 2 übersichtlich zusammengestellt worden sind. Alle Blutzellen haben im frühembryonalen Zustande Vitalgranulation. Erst in den älteren Embryonalstadien sind ausgereifte Erythrocyten nachzuweisen, die völlig frei von den letzten Resten der Substantia granulo-filamentosa sind. Kurz vor der Geburt sind noch etwa 60–70 % aller Erythrocyten des kreisenden Blutes vitalgranuliert.

*3. Untersuchungen über das Verhalten der Retikulocyten bei neugeborenen und heranwachsenden Mäusen.*

Um das Verhalten und die Zahl der vitalfarbbaren Erythrocyten im postfetalen Leben festzustellen, wurden die jungen Tiere je eines Wurfes von 4 Muttertieren abwechselnd untersucht. Die folgenden Tabellen zeigen in übersichtlicher Weise unsere Ergebnisse:

Maus 1 warf 4 Junge A, B, C und D. Diese hatten auf je 1000 Erythrocyten:

Zeit nach der Geburt	Bezeichnung des jungen Tieres	Normale ausgereifte Erythrocyten	Vitalgranulierte Erythrocyten				Auf je 100 Erythrocyt. überhaupt komm. also Vitalgranulierte (in %)
			Mit Kernen und Kernresten (Jolly-Körperfchen)	Mit dichterer knäuel- oder kranzförmiger S. gf.	Mit lockerer netz- oder fadenförmiger S. gf.	Ins-gesamt	
2 Std.	Tier A	400	52	548	600	60	
3 "	" B	444	50	8	498	556	56
3 "	" C	442	40	54	464	558	56
6 "	" D	560	30	—	410	440	44
1 Tg.	" A	610	30	20	340	390	39
1 "	" B	660	40	10	290	340	34
8 "	" C	740	20	20	220	260	26
10 "	" D	790	10	—	200	210	21

Am 11. Tage wurden alle Neugeborenen tot im Käfig aufgefunden.

Maus 2 warf 4 Junge A, B, C und D. Diese hatten auf je 1000 Erythrocyten:

Zeit nach der Geburt	Bezeichnung des jungen Tieres	Normale ausgereifte Erythrocyten	Vitalgranulierte Erythrocyten				Auf je 100 Erythrocyt. überhaupt kamen also Vitalgranulierte (in %)
			Mit Kernen oder Kernresten (Jolly-Körperfchen)	Mit dichterer knäuel- oder kranzförmiger S. gf.	Mit lockerer netz- oder fadenförmiger S. gf.	Ins-gesamt	
1 Std.	Tier A	367	35	56	542	633	63
2 "	" B	368	38	56	538	632	63
3 "	" C	410	42	57	491	590	59
4 "	" D	429	43	46	482	571	57
6 "	" A	464	47	27	462	536	54
12 "	" B	502	44	25	429	498	50
24 "	" D	534	47	19	400	466	47
2 Tage	" B	601	53	21	325	399	40
3 "	" C	552	34	32	382	448	45
4 "	" B	662	15	17	306	338	34
8 "	" D	756	5	9	230	244	24
12 "	" C	805	—	8	187	195	20
16 "	" B	823	3	—	174	177	18
20 "	" D	899	—	2	99	101	10
26 "	" C	937	—	—	63	63	6
30 "	" D	944	—	—	56	56	6

Tier A wurde am 4. Tage, Tier B am 24. Tage tot im Käfig gefunden.

Maus 3 warf 4 Junge A, B, C und D. Diese hatten auf je 1000 Erythrocyten:

Zeit nach der Geburt	Bezeichnung des jungen Tieres	Normale ausgereifte Erythrocyten	Vitalgranulierte Erythrocyten				Auf je 100 Erythrocyt. überhaupt kamen also Vitalgranulierte (in %)
			Mit Kernen oder Kernresten (Jolly-Körnchen)	Mit dichterer knäuel- od. kranzförmiger S. gf.	Mit lockerer netz- oder fadenförmiger S. gf.	Ins-gesamt	
6 Std.	Tier A	608	46	21	325	392	40
8 "	" B	624	26	20	330	376	38
2 Tage	" C	640	—	30	330	360	37
4 "	" D	810	—	20	170	190	19
6 "	" A	831	—	13	156	169	17
8 "	" B	833	—	11	156	167	17
10 "	" D	821	—	2	177	179	18
14 "	" A	820	—	—	180	180	18
16 "	" D	790	—	—	210	210	21
20 "	" D	891	—	—	109	109	11
30 "	" D	953	—	—	47	47	5
6 Wo.	" D	951	—	1	48	49	5

Maus 4 warf 3 Junge A, B und C. Diese hatten auf je 1000 Erythrocyten:

Zeit nach der Geburt	Bezeichnung des jungen Tieres	Normale ausgereifte Erythrocyten	Vitalgranulierte Erythrocyten				Auf je 100 Erythrocyt. überhaupt kamen also Vitalgranulierte (in %)
			Mit Kernen oder Kernresten (Jolly-Körnchen)	Mit dichterer knäuel- od. kranzförmiger S. gf.	Mit lockerer netz- oder fadenförmiger S. gf.	Ins-gesamt	
3 Std.	Tier A	394	50	48	508	606	61
6 "	" B	630	30	15	325	370	37
24 "	" C	610	30	20	340	390	39
8 Tage	" B	749	20	11	220	251	25
10 "	" C	790	10	—	200	210	21
13 "	" A	790	—	—	210	210	21
16 "	" C	818	—	2	180	182	18
17 "	" B	830	—	—	170	170	17
20 "	" C	891	—	—	109	109	11
30 "	" B	936	—	—	64	64	6
6 Wo.	" C	951	—	—	49	49	5

Tier A starb am 17. Tage.

Nach unseren Beobachtungen an 15 neugeborenen Mäusen sowie nach unseren Erfahrungen bei Einzeluntersuchungen können wir feststellen, daß durchschnittlich 70% der roten Blutzellen eben geborener junger Mäuse Vitalgranulation zeigen. Unmittelbar nach der Geburt geht die Zahl der Retikulocyten schnell zurück. Am stärksten nimmt sie in den ersten Lebensstunden ab. Die Abnahme hält in den ersten Lebenstagen an. Allmählich stellen sich die Retikulocyten in den ersten Lebenswochen auf eine bestimmte niedrige, unter normalen Verhältnissen annähernd gleichbleibende Zahl ein. Übersichtlich zeigt die folgende Kurve den Abfall der Retikulocyten in den ersten Lebenstagen der Maus.

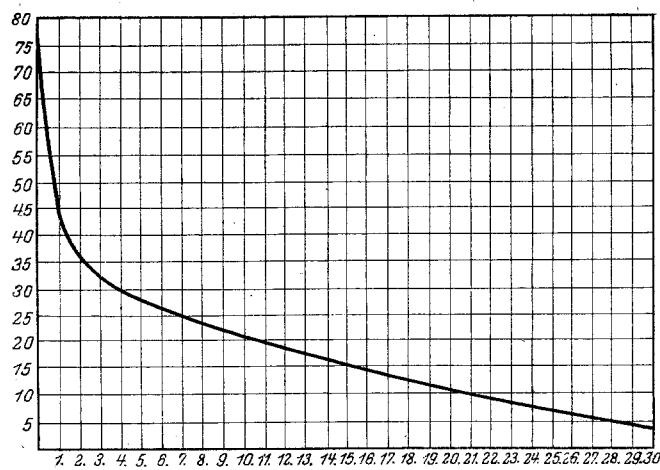


Abb. 5. Abfall der Zahl der Retikulocyten in den ersten Lebenstagen bei der Maus.

Beiläufig sei erwähnt, daß bei neugeborenen Mäusen unmittelbar nach der Geburt noch 3—5% kernhaltige Erythrocyten (Normoblasten) im kreisenden Blut vorhanden sind. Sie verschwinden in den ersten Lebenstagen aus dem Blut. Durchschnittlich 10 Tage nach der Geburt sind kern- oder kernresthaltige Erythrocyten im kreisenden Blut bei jungen Mäusen nicht mehr aufzufinden.

Hier schließen die Untersuchungen von *Maurer* und *Mileff* an, die sich nicht wie wir mit dem Vorkommen vitalfarbbarer Zellen im kreisenden Blut bei *Embryonen* und *Neugeborenen* befaßten, sondern die eine Bestätigung der von *Cesaris-Demel*, *Negri* u. a. mitgeteilten Beobachtungen brachten, daß sich in den jüngsten Altersstufen erheblich größere Mengen dieser Zellformen finden als später, und daß die Abnahme mit fortschreitendem Alter rasch vor sich geht. Sie sahen im Blutbilde weißer Ratten in den früheren Lebensmonaten eine verhältnismäßig große Zahl vitalfarbbarer Erythrocyten, welche bis zur erlangten Geschlechtsreife in etwa gleichmäßigem Abfalle auf 5% im Mittelwert sank:

Prozentanteil der Retikulocyten nach *Maurer* und *Mileff* bei weißen Ratten:

Lebensalter	Zahl der untersuchten Tiere	Zahl der Untersuchungen	Prozentzahl der Retikulocyten
6—7 Wochen . . . . .	23	23	6,0
8 „ . . . . .	21	32	4,0
9 „ . . . . .	16	27	2,0
10 „ . . . . .	13	15	1,0
10—13 „ . . . . .	6	6	0,5

*4. Untersuchungen über die Zahl der Retikulocyten bei neugeborenen Kindern.*

Über die Zahl der vitalgranulierten Erythrocyten bei Neugeborenen und über deren Verminderung in den ersten Lebensjahren ist ebenfalls nur wenig bekannt. *Hertz* gibt an, bei Neugeborenen 11% Retikulocyten gefunden zu haben. *Luzzato* dagegen beobachtete nur 1%. *Seyfarth* hatte bereits früher (Fol. haematol. Bd. 34, 1927) 20 ausgetragene normale Neugeborene untersucht und festgestellt, daß sie im kreisenden Blut neben vereinzelten vitalgranulierten Normoblasten unmittelbar oder kurze Zeit nach der Geburt 5—10% vitalfärbbare Erythrocyten hatten. Bei unseren jetzigen Untersuchungen konnten wir diese Angabe bestätigen und erweitern. Wir verfolgten eingehender, wie der Abfall der Retikulocyten in den ersten Lebenstagen der Neugeborenen vor sich geht. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse von 172 Blutuntersuchungen, die wir an Neugeborenen in der Leipziger Frauenklinik und der Medizinischen Klinik anstellen konnten. Fortlaufende Untersuchungen an denselben Kindern waren aus äußeren Gründen bei vielen nicht möglich, doch gaben die Blutuntersuchungen von 50 verschiedenen Neugeborenen genauere Durchschnittswerte.

*Wir fanden:*

1—1½ Stunden nach der Geburt bei 29 Kindern durchschnittlich 6,2% Er.vit.						
2	"	"	"	"	13	"
3	"	"	"	"	4	"
4	"	"	"	"	4	"
6	"	"	"	"	17	"
8	"	"	"	"	9	"
10	"	"	"	"	15	"
12	"	"	"	"	11	"
14	"	"	"	"	7	"
16	"	"	"	"	4	"
20	"	"	"	"	3	"
24	"	"	"	"	10	"
36	"	"	"	"	6	"
48	"	"	"	"	6	"
60	"	"	"	"	6	"
72	"	"	"	"	9	"
4	Tage	"	"	"	2	"
5	"	"	"	"	2	"
8	"	"	"	"	1	"
9	"	"	"	"	1	"
10	"	"	"	"	1	"
14	"	"	"	"	2	"
3	Wochen	"	"	"	3	"
4	"	"	"	"	1	"
6	"	"	"	"	6	"

Wir beobachteten, daß bei normalen ausgetragenen Neugeborenen die Zahl der Retikulocyten, die bei der Geburt etwa 7% beträgt, innerhalb der ersten 10 Lebenstage auf durchschnittlich 2% absinkt. Gleichzeitig geht die physiologische Abnahme der Erythrocyten um etwa 1 Million im cmm vor sich. Die kernhaltigen Erythrocyten sind beim normalen Säugling nach etwa 6 Tagen restlos aus dem kreisenden Blute verschwunden. Unsere Untersuchungen zeigen also, daß auch beim Menschen mit dem Einsetzen des extrauterinen Lebens die Zahl der vitalgranulierten Erythrocyten schnell zurückgeht, um sich ganz allmählich auf eine bestimmte niedrige, unter normalen Verhältnissen beim Erwachsenen annähernd gleichbleibende Zahl in peripheren Blute ( $1\%$ ) einzustellen.

4 Frühgeburten zeigten unmittelbar nach der Geburt weit mehr (10—30%) Retikulocyten als ausgetragene Neugeborene. Ihre Abnahme geht langsamer vor sich.

#### Zusammenfassung.

Es wurde das Blutbild von 300 Mäuseembryonen, von 3—24 mm Länge, untersucht. Auch bei Mäuseembryonen können zwei voneinander scharf getrennte Generationen bei der Entstehung der roten Blutzellen unterschieden werden, als erste die *megaloblastische Reihe*, die erst nach geraumer Zeit von der zweiten, der *normoblastischen*, abgelöst wird. *Übergänge zwischen den beiden Generationen, Zwischenformen, haben wir nicht beobachtet*. Alle Megaloblasten und Megalocyten zeigen bei Mäuseembryonen Vitalgranulation, und zwar läßt sich ein gesetzmäßiges Verhalten im Aufbau der Substantia granulo-filamentosa feststellen. Regelmäßig treten dieselben Gebilde auf, die in der Arbeit beschrieben und in Abbildungen dargestellt sind. Die morphologischen Formen der Vitalgranulation entsprechen in der megaloblastischen Generation im wesentlichen den bereits in einer früheren Arbeit geschilderten Leitformen der normoblastischen Generation.

Zunächst zeigen alle Zellen des gesamten erythroblastischen Apparates Vitalgranulation. In den älteren Embryonalstadien nimmt die Zahl der Retikulocyten fortschreitend bis zur Geburt ab.

Fortlaufende Untersuchungen an 15 neugeborenen Mäusen ließen feststellen, daß diese bei der Geburt 60—70% Retikulocyten haben. In den ersten Lebensstunden sinkt die Zahl gewaltig ab (auf etwa 30—40%). Diese Abnahme hält in den ersten Lebenstagen an (bis auf 5—6%). Allmählich gehen die Retikulocyten in den ersten Lebenswochen auf eine niedrige (0,5—2%), annähernd gleichbleibende Zahl im kreisenden Blute zurück.

172 Blutuntersuchungen an 50 normalen *neugeborenen Kindern*, 1 Stunde bis 6 Wochen nach der Geburt, ließen feststellen, daß die Zahl

der Retikulocyten, die bei der Geburt etwa 7% beträgt, innerhalb der ersten 10 Lebenstage auf durchschnittlich 2% und innerhalb der ersten 6 Lebenswochen auf etwa 0,7% absinkt. Frühgeburten zeigen unmittelbar nach der Geburt weit mehr (10—30%) vitalgranulierte rote Blutzellen als ausgetragene Neugeborene. Ihre Abnahme geht langsamer vor sich. Es kann angenommen werden, daß auch hinsichtlich der Vitalgranulation die Erythropoese embryonal und postnatal beim Menschen grundsätzlich gleich verläuft wie bei den Säugetieren.

Unsere Beobachtungen an den vitalgefärbten roten Blutzellen der embryonalen megaloblastischen wie der normöblastischen Generation ergaben die vorläufig bereits in den Fol. haematol. Bd. 34, 1927 mitgeteilte Auffassung, daß die Substantia granulo-filamentosa einen konstanten Durchgangszustand, eine morphologische Entwicklungsform im normalen Reifungsvorgang aller hämoglobinhaltigen Blutzellen bei Mensch und Tier darstellt.

*Es handelt sich bei der Substantia granulo-filamentosa um einen Rest des ursprünglichen Blutzellprotoplasmas. Dieser Rest schrumpft ganz allmählich bei der Reifung sowohl der Megaloblasten als auch der Normoblasten entsprechend der Pyknose und Karyolyse des Kernes, löst sich auf und geht bei weiterer Reifung der Erythrocyten allmählich verloren.*

#### Literaturverzeichnis.

- Buckman, T. E., und McNaughton, E., Journ. of med. research **44**, 61—72. 1923. — Cohn, A., Klin. Wochenschr. **5**, Nr. 24, S. 1079—1083. 1926. — Cunningham, J. D., Arch. of internal med. **26**, 405—409. 1920. — Dameshek, W., Boston med. a. surg. journ. **194**, Nr. 17, S. 759—768. 1926. — Dantschakoff, W., Folia haematol. **4**, Suppl.-H. 2, S. 159—166. 1907. — Engel, H., Folia haematol. **33**, 21 bis 37. 1926. — Harrop, G. A., Arch. of internal med. **23**, 745—752. 1919. — Hertz, R., Folia haematol. **9**, 293—296 und **10**, 419—450. 1910. — Kontorowitsch, N., Med. Inaug.-Diss. Zürich 1908. — Lenaz, L., Folia haematol. Orig. **26**, H. 3, S. 151—164. 1921. — Luzzato, A. M., und F. Ravenna, Folia haematol. Archiv **13**, 102—151. 1912. — Maurer, E., und D. Mileff, Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 12, S. 552 u. 553. — Mollier, S., Arch. f. mikroskop. Anat. **74**, 474—524. 1908. — Morawitz, P., Mohr-Staehelein, Handbuch der inneren Medizin. 2. Aufl. Bd. 4, Teil 1, S. 1—306. — Naegeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1923. 4. Aufl. — Naegeli, O., Folia haematol. **5**, 525—529. 1908. — Istomanova, T. S., Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **52**, 140. 1926. — Istomanova, T., A. Mjassikow und Swjatskaja, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **52**, 160. 1926. — Istomanova, T., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **153**, H. 1 u. 2. 1926. — Sabin, Fl. R., Bull. of the Johns Hopkins hosp. **32**, Nr. 368, S. 314—321. 1921. — Schilling, V., Folia haematol. Archiv **11**, 327—372. 1911; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, 548—601. 1921. — Seyfarth, C., Folia haematol. **34**, 7—38. 1927; Klin. Wochenschr. **11**, 487—489. 1927. — Swjatskaja, M., Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **52**, 150. 1926. — Volk, G., Dtsch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 46, S. 1907 bis 1909. — Weigeldt, W., Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 44, S. 1390—1393.