

(Aus der Therapeutischen Klinik der Nordkaukasischen Staatsuniversität [Direktor: Prof. I. W. Sawadskij] und dem Histologischen und Embryologischen Institute [Leiter: Prof. A. A. Kolossow].)

## Über die morphologischen Veränderungen des Blutes und der bluterzeugenden Organe unter dem Einflusse des Benzols und dessen Abkömmlinge<sup>1</sup>.

Von

Dr. A. Woronow,  
Assistent der Klinik.

Mit 45 Abbildungen im Text und auf Tafel I—VIII.

(Eingegangen am 21. Juli 1928.)

Das Benzol und dessen Abkömmlinge sind in der Industrie ziemlich stark verbreitete Stoffe, weswegen eine recht große Anzahl Menschen beständig der Einwirkung dieses Giftes ausgesetzt sind. Andererseits wird das Benzol auch in der Medizin, und zwar als ein Heilmittel bei Bluterkrankungen (Leukämie) angewandt. Dieser Umstand veranlaßte uns, das Studium der Einwirkung des genannten Stoffes auf das Blut zu unternehmen. Zwecks einer eingehenden Untersuchung der Blutveränderungen mußten wir auch die histologischen Modifikationen, welche in den bluterzeugenden und anderen inneren Organen (Leber, Niere u. a.) vor sich gehen, verfolgen. Daher stellten wir auf Veranlassung von Prof. I. W. Sawadskij eine Reihe von Versuchen an Kaninchen an. Das Benzol wurde täglich in einer Menge von 3,0 in Olivenöllösung unter die Haut eingeführt und das Blut der Tiere täglich untersucht, die Menge der roten und weißen Blutzellen und der Hb.-Gehalt festgestellt und der Ausstrich gezählt. Gegen das Ende des Versuches wurden die Tiere getötet und deren Knochenmark, Milz, Wurmfortsatz, Lymphknoten, Thymus, Leber und Niere mikroskopisch untersucht.

Als Fixierflüssigkeit benutzten wir am öftesten Zenkers Formollösung. Die histologische Bearbeitung des Materials wurde im Histologischen Laboratorium der Nordkaukasischen Staatsuniversität unter der Leitung von Prof. A. A. Kolossow durchgeführt. Die Objekte wurden in gewöhnlicher Weise im Paraffin eingebettet und auf dem Mikrotom in Schnitte zerlegt. Die Färbung geschah mittels Eosin, Hämatoxylin, Eosin-Hämalaun, Eisen-Hämatoxylin nach Heidenhein und May-Grünwald Giemsa.

<sup>1</sup> Vorgetragen auf der Allbündlichen Tagung der Therapeuten den 15. Mai 1928 in Leningrad.

In diesen Versuchen beobachteten wir, ebenso wie *Pappenheim* und *Zelling*, in der Regel eine sich sehr rasch einstellende Leukopenie, wobei es uns gelang, schon am 9. bis 11. Tage nach Beginn des Versuches eine Leukocytenzahl in dem peripherischen Blute, welche bis auf 0 sank, zu erhalten.

#### Kurve 1.

Kaninchen „Rjabtschik“. Bekam täglich 3,0 Benzol in Öllösung aa subcutan. Es wurden jeden Tag zwei Einspritzungen zu je 1,5 Benzol gemacht. Am 7. Tage nach Beginn des Versuches erwiesen sich im peripherischen Blute 0 Leukocyten. Das Kaninchen wurde getötet.

In solch einem Zustande lebte jedoch das Versuchstier noch 1—2 Tage. Wir müssen hier bemerken, daß wir fast in allen Fällen 1— $\frac{1}{2}$  Tag vor dem Tode des Tieres eine für uns unbegreifliche Steigerung der Leukocytenzahl von 500—300 gegenüber dem vorigen Tage bis auf 10—15000 beobachteten, wobei die Leukocytenwerte am folgenden Tage wieder bis auf 100—0 sanken.

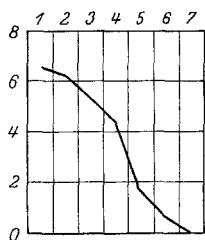


Abb. 1.

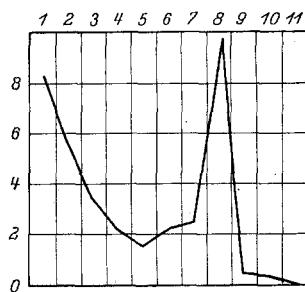


Abb. 2.

#### Kurve 2.

Kaninchen Nr. 6. Benzol täglich wie im vorhergehenden Versuche. Gegen den 7. Tag erreichte die Leukocytenzahl im peripheren Blute 2500. Am folgenden Tage Aufschwung bis auf 9850. Am 9. Tage 300 Leukocyten, dann 0. Kaninchen wurde getötet und seziert.

Während bei Gebrauch von Benzol im allgemeinen in erster Reihe die Neutrophilen vermißt werden, die Lymphocyten dagegen bis zum Tode des Tieres vorhanden bleiben, so ist es lehrreich, wahrzunehmen, daß das Blut bei der letzten Steigerung der Leukocytenzahl fast ausschließlich aus großen, deutlich segmentierten Neutrophilen besteht (90—95 %), wobei letztere zuweilen den Umfang von Riesenzellen erreichen (Taf. V, Abb. 6). Es erscheint uns schwer, jetzt eine befriedigende Erklärung dieser Tatsache zu geben, und zwar desto mehr so, da wir bei der Untersuchung des Blutes der inneren Organe (Leber, Milz, Niere, Herz) quantitativ dem peripherischen Blute völlig entsprechende Verhältnisse vorfanden. So z. B. erwiesen sich die Befunde bei der Untersuchung des Kaninchens „Machnatsch“:

Peripherisches Blut . . . . .	500 Leukocyten
Blut aus einer Leberpunktion . . . . .	500 "
" " einem Schnitt der Leber . . . . .	350 "
" " den Hautvenen . . . . .	200 "
" " der Lebervene . . . . .	650 "
" " der Pfortader . . . . .	400 "
" " der Milz . . . . .	700 ", usw.

Bei der histologischen Untersuchung der bluterzeugenden Organe stellten wir das Fehlen von Zellen im Knochenmark fest; dessen Capillargefäße waren erweitert, jedoch wurden dort keine Leukozyten vorgefunden (Taf. I, Abb. 2). In Milz und Lymphknoten wurden keine bemerkenswerten Veränderungen beobachtet. Niere und Leber waren parenchymatos degeneriert. In deren Gefäßen wurden — im Gegensatz zu *Pappenheims* Ergebnissen — keine Leukozyten festgestellt. *Pappenheims* Erklärung, daß das Benzol und das Benzin eine Leukopenie, dank ihrer fettauflösenden Eigenschaft, hervorrufen, halten wir für nicht ganz richtig. Wir lenkten unsere Aufmerksamkeit auf die Leukozyten im Blute, deren Kerne gegen das Ende der Versuche sich schlecht zu färben anfingen, an Chromatin verarmten und bisweilen ganz verschwanden, so daß die Neutrophilen das Aussehen von runden, mit Körnern angefüllten Säcken erhielten, wobei die Lymphocytenkerne sich sehr gut färbten, obwohl in ihnen Zerfall des Kernes nachgewiesen werden konnte (Taf. V, Abb. 4). Für die genauere Aufklärung der Frage über die Einwirkung des Benzols auf die Leukozyten stellten wir Reihenversuche an, und zwar in solcher Weise, daß das folgende Tier Benzol immer einen Tag länger erhielt, als das vorhergehende, damit man den Zustand des peripherischen Blutes mit dem des Knochenmarks vergleichen könne. Es ergab sich, daß das Knochenmark vom 6. bis 7. Tage vom Beginn der Einspritzungen an, an Leukozyten stark zu verarmen anfing, wobei die zurückgebliebenen weißen Körperchen typische Zerstörungsformen aufwiesen (Taf. II, Abb. 1). Es gelang uns, diese Zerstörung der Leukozyten recht genau zu verfolgen und festzustellen, daß der Zellkern zuerst in kleine Stückchen in der Zahl von 6—7 zerfällt, indem sich aus denselben ein Ring näher zur Peripherie der Zelle bildet; dann beginnen die Stückchen ihrerseits in noch kleinere Teilchen zu zerfallen, bis sie endlich die ganze Zelle anfüllen, wobei sie ihr Chromatin verlieren. Das Plasma färbt sich immer schwächer und schwächer und hört schließlich ganz auf, sich zu färben (Taf. II, Abb. 2a—h). Denselben Zerstörungsprozeß gelang es uns in den Megakaryocyten zu verfolgen (Taf. II, Abb. 2i und Abb. 3). Es ist bemerkenswert, daß das Knochenmark der Kaninchen, welche während des oben erwähnten letzten Leukocytenaufschwunges getötet und seziert wurden, keine Abweichung von den Verhältnissen, welche im Knochenmark am

Ende der Benzolversuche beobachtet wurden, aufwies, d. h., daß solch ein Knochenmark fast keine Zellen mehr besaß.

Falls es richtig wäre, daß das Benzol kraft seiner fettauflösenden Fähigkeit wirkt, mußten auch andere, eine ähnliche Eigenschaft besitzende Stoffe entsprechende Veränderungen bedingen. Als solch ein Stoff, der Fett sogar besser als Benzol auflöst, erscheint das Xylol und dessen Abkömmling, mit der Formel  $C_6H_4(CH_3)_2$ .

Wir untersuchten auch diesen Stoff, indem wir zu den Versuchen dasselbe Verfahren, wie bei Benzolgebrauch anwandten. Das Xylol stellte für uns ein desto höheres Interesse vor, da *Pappenheim* auf dessen mit der des Benzols analogische Einwirkung hinweist, ihn jedoch für giftiger und von den Tieren schwerer vertragbar hält, weshalb er ihn auch nicht anwenden wollte. Wir führten den Kaninchen täglich 2,0—3,0 Xylol unter die Haut ein. Größere Gaben bedingten einen rasch eintretenden Tod. Das erste, was uns bei Gebrauch des Xylols auffiel, war die längere Lebensdauer der Kaninchen. Während die Tiere an Benzolvergiftung am 10., 11., 12. Tage zugrunde gingen, war ihre durchschnittliche Lebensdauer bei Xylolanwendung, 3 bis 6 Wochen, zuweilen noch länger. Es wurden freilich Fälle beobachtet, wo einige Tage nach Beginn der subcutanen Einführungen von Xylol das Kaninchen zu winseln anfing, um sich schlug und inmitten heftiger Krämpfe zugrunde ging. Jedoch müssen wir darauf hinweisen, daß ein plötzlicher Tod der Versuchstiere zuweilen auch bei Gebrauch von Benzol eintrat. In diesen Fällen halten wir eine Gefäßembolie für die Ursache. Einige Kaninchen, deren Zahl jedoch sehr gering war, gingen schon am 3.—4.—5. Tage an Xylol zugrunde. Wahrscheinlich erwies sich die angewandte Menge als zu groß für sie. In der Regel sank bei Xyloleinführung während der 4—5 ersten Tage die Zahl der Leukocyten, dann begann sie bedeutend zu steigen und erreichte gegen den 9. bis 10. Tag recht hohe Werte — bis auf 20—30 Tausend. Unter Schwankungen, je nach den Tagen, verblieben diese Werte bis zum Ende des Versuches.

#### *Kurve 3.*

Kaninchen Nr. 7. Erhielt täglich 3,0 Xylol in gleicher Menge von Öl-lösung. Einspritzungen 2mal am Tage zu je 1,5 Xylol. Wie ersichtlich, sank die Leukocytenzahl in den ersten 3—4 Tagen sehr erheblich im Vergleich zu dem Ursprungswerte (11250 Leukocyten vor dem Versuche); am 3. Tage 4550, am 5. Tage 8650 Leukocyten. Vom 8. Tage an bedeutender Aufschwung der Leukocyten, welche Werte von 22000 überstiegen. Solche hohen Werte hielten sich bis zum 21. Tage, an dem das Kaninchen getötet wurde, wobei sich das Tier bis zum Tode in recht munterem Zustande befand.

Was die Morphologie des Blutes anbetrifft, so unterschied sie sich bedeutend von der bei Benzolanwendung. Gleich bei der ersten Leukocytensteigerung wurde das Erscheinen von stabkörnigen Neutrophilen,

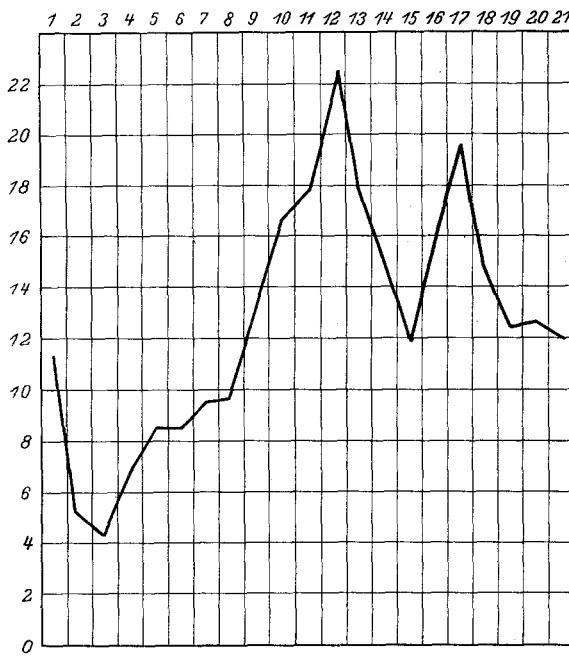


Abb. 3.

und als Hauptsache, eine bedeutende Steigerung der Monocytenwerte beobachtet, wobei der Prozentsatz bis auf 40 steigt und ihre absolute Zahl 13000 Monocyten in 1 ccm Blut erreichte. Außerdem verwandelte sich die gewöhnliche rötliche Körnelung der Kaninchenneutrophilen recht bald in eine dunklere violettfarbige basophile Körnelung. Beim Erscheinen einer größeren Monocytenmenge wurde eine bemerkenswerte Tatsache beobachtet, und zwar fingen die Monocyten, deren Protoplasma gewöhnlich eine sehr zarte rosige Punktierung aufweist, an, eine grobe basophile Körnelung zu erhalten. Die Anhäufung dieser basophilen Körnchen ging allmählich vor sich, so daß es uns gelang, Monocyten zu beobachten, welche erst nur einen, dann zwei, drei und eine noch größere Anzahl Körnchen besaßen. Die Körnchen lagerten sich gewöhnlich in dem Zelleib, nicht selten in nächster Umgebung des Kernes (Taf. IV, Abb. 2—7).

Kaninchen Nr. 31. Erhielt täglich 3,0 Xylol in Öllösung subcutan. Die Morphologie des Blutes ist auf der vorliegenden Tabelle in absoluten Zahlen dargestellt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, fällt hauptsächlich die stark ausgeprägte Steigerung der Monocytenwerte auf, und das sowohl im Prozentsatz wie auch in absoluten Werten. Vom 4. Tage an beginnen die segmentierten Zellen, die sog. Neutrophilen, eine basophile Färbung

Tabelle 1.

Tag des Versuches	Zahl d. Leuko- cyten	Bas.	Eos.	Myel.	Jug.	Stb.	Seg.	Lymph.	Mon.	Türk.	% Monoc.	Bemerkungen
Normal	12 000	60	360	—	—	420	5280	4740	1140	—	9,5	
1	9 300	—	279	—	—	744	3813	3581	791	93	8,5	
2	17 050	—	—	—	—	510	4430	9785	2046	255	12,0	
3	14 000	70	280	—	—	210	2450	9100	1750	140	12,5	
4	13 650	—	273	—	—	—	2457	7780	3003	137	22,0	
5	22 500	—	113	—	—	225	5737	11475	4950	—	22,0	Viele Segm. mit basophiler Körnelung.
6	15 850	158	395	—	—	—	3397	7925	3713	237	23,5	Fast alle Segm. mit basoph. Körnelung.
7	14 700	—	147	—	—	73	4189	6909	3381	—	23,0	
8	15 750	78	78	—	—	—	7717	3780	3878	236	24,5	Es kommen Monocyten mit basoph. Körnelung vor.
9	12 550	—	251	—	—	198	4814	5083	2196	—	17,5	
10	14 200	142	71	—	—	284	8023	3195	2414	71	17,0	
11	14 000	—	70	—	—	280	8680	1890	3010	70	21,5	
12	16 700	250	167	—	—	—	5511	4843	5762	167	34,5	
13	12 650	189	63	—	—	189	6173	2145	3639	253	28,5	
14	12 850	321	64	—	—	—	7646	1413	3405	—	26,5	
15	21 800	545	218	—	—	545	9047	5668	5668	109	26,0	
16	26 000	650	390	—	—	260	10660	7410	6500	130	25,0	
17	28 200	—	—	—	—	564	10152	4512	12972	—	46,0	
18	34 850	—	—	—	—	3311	17942	6099	7493	—	21,5	

der Körnchen anzunehmen, und vom 5. Tage an färben sich schon alle Körnchen basophil. Von diesem Tage an beginnen auch Monocyten mit basophiler Körnelung zu erscheinen.

Das Knochenmark solcher Kaninchen unterscheidet sich schon makroskopisch von dem der Benzoltiere. Das Mark dieser ist, wie bekannt, tief dunkelrot, das jener (bei Xylolversuchen) dagegen ist blaß, tonfarben, von welker Konsistenz. Mikroskopisch betrachtet stellt das Knochenmark ein Organ vor, welches bei schwacher Vergrößerung den Anschein eines kompakten parenchymatösen Organs (der Milz) hat (Taf. III, Abb. 1). Bei stärkerer Vergrößerung erweist es sich als stark hypertrophiert; Fettzellen fehlen gänzlich; das ganze Organ besteht aus einer sehr großen Menge von Leukocyten; stellenweise sind Anhäufungen von Zellen mit wurstförmigen Kernen, stellenweise Eosinophilennester vorhanden. An einigen Präparaten kann man beobachten, daß die Fettzellen unter dem Einflusse des stark hypertrophierten Knochenmarkgewebes sich verkleinern. In solcher Weise findet Vermehrung der Leukocyten in dem peripherischen Blute anscheinend ihre Erklärung in der Hypertrophie des Knochenmarkes. Mit anderen Worten: wir müßten erwarten, im Knochenmarke die Merkmale einer starken Zellwucherung vorzufinden, und da es allgemein bekannt ist, daß die neutrophilen Zellen sich bei Karyokinese

vermehren, müßten wir folglich im Knochenmark eine große Anzahl karyokinetischer Figuren vorfinden. Jedoch nehmen wir solche Figuren dieser Präparate nur etwas häufiger als in einem normalen wahr, d. h. 1—2—3 in einem Gesichtsfelde. Folglich konnten wir auch in dieser Weise die rasche Steigerung der Leukocytenwerte nicht erklären. Um Präparate einer früheren Periode, d. h. dem Augenblick des Beginnes der Steigerung der Leukocytenwerte und, folglich, der Anfangsperiode der Hypertrophie des Knochenmarkes entsprechende Bilder zu erhalten, töteten wir Versuchstiere am 7. bis 8. Tage nach Beginn der Xylo-einspritzungen, welche Zeit gerade der ersten Steigerung der Leukozytenzahl entsprach. Bei einer eingehenden Untersuchung der Präparate des Knochenmarkes gelang es uns, festzustellen, daß zugleich mit den gewöhnlichen karyokinetischen Teilungsfiguren noch eine recht große Anzahl Neutrophiler mit zwei rundförmigen Kernen von oft ungleicher Größe vorhanden waren. In solcher Weise sehen wir, daß die Neutrophilen außer der Karyokinesis hauptsächlich auch noch durch Amitose sich zu teilen beginnen. Das wird noch durch den Umstand bewiesen, daß wir zugleich mit den zweikernigen Neutrophilen noch Kerne in der Form einer 8 beobachten konnten (wobei auch das Protoplasma diese Form wiederholte), oder auch solche, die an Hanteln erinnerten; in diesem Falle lagerten sich zwei runde Kerne gegen die Peripherie der Zelle, wobei sie noch mittels einer dünnen Brücke zusammenhingen (Taf. III, Abb. 2). Andererseits spricht auch die ungleiche Größe der beiden Kerne für das Vorhandensein einer geraden Teilung. Dieselben Ergebnisse wurden auch bei Einführung von kleineren Mengen — 0,5 täglich — erhalten, jedoch entwickelten sich in solchem Falle alle Veränderungen langsamer.

Es ergibt sich somit aus dem diametral entgegengesetzten Einfluß des Xyols, daß wir die Einwirkung des Benzols nicht auf seine fett-auflösenden Eigenschaften zurückführen können. In welcher Weise könnte man den großen Unterschied in der Einwirkung von Stoffen, welche sehr ähnliche physikalische Eigenschaften besitzen und ihrem chemischen Bestande nach auch sehr nahe zueinander stehen, erklären?

Wenn wir diese Frage vom chemischen Gesichtspunkte aus zu erklären versuchen, so können wir folgende Vermutung äußern: Das Benzol, ebenso wie das Xyol, werden aus dem Blute in Gestalt von Phenol ausgeschieden. Der Unterschied in ihrer Einwirkung hängt vielleicht von dem Umstande ab, daß das Benzol sich im Organismus ansammelt, d. h. kummulativ wirkt, während das Xyol sehr rasch in Phenol übergeht und folglich schon nach kurzer Zeit den Organismus verläßt, indem es einen reizenden Einfluß auf ihn ausübt.

Um uns von der Richtigkeit dieser Vermutung zu überzeugen, führten wir Versuchstieren reines Phenol —  $C_6H_5OH$  — wieder unter die

Haut ein, und zwar in Wasser- oder Öllösung. Die Gabe, welche von 0,04 reinen Stoffes anfingen, stiegen bis auf 1— $1\frac{1}{2}$  g reinen Stoffes in Öllösung täglich. Diese Versuche dauerten sehr lange — bis 53 Tage. Bei täglichen Zählungen der Blutzellen konnten wir jedoch keine Veränderungen wahrnehmen. Histologisch wurden in den bluterzeugenden Organen auch keine Veränderungen festgestellt. Es gelingt also nicht, den erwähnten Unterschied in der Einwirkung der besprochenen Stoffe auf ihre Umwandlung in Phenol zurückzuführen, da wir eben sahen, daß das Phenol selbst keinen Einfluß auf das Blut und die bluterzeugenden Organe ausübt. Folglich muß man den erwähnten Unterschied in der Einwirkung in der verschiedenen chemischen Struktur der beiden Stoffe suchen. Und da das Xylol sich von dem Benzol durch den Ersatz von 2 Wasserstoffatomen im Benzolkern durch zwei Methylgruppen ( $\text{CH}_3$ ) (in dem Xylol) unterscheidet, so wäre es möglich, die Einwirkung dieses Stoffes auf die Eigenschaften dieser Gruppe zurückzuführen.

Wenn diese Vermutung richtig ist, so müßte auch jeder beliebige Stoff derselben Reihe, welcher die erwähnte Gruppe enthält, auf das Blut und die blutbereitenden Organe eine dem Typus des Xylols entsprechende Einwirkung ausüben. Ein dem Xylol sehr nahestehender Stoff ist das Toluol, in welchem ein Wasserstoffatom in dem Benzolkern durch eine Methylgruppe ( $\text{CH}_3$ ) ersetzt wird und dessen Formel  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$  ist. Dieser Stoff wurde auch unter die Haut und in denselben Mengen Kaninchen eingespritzt. Nach einem vorläufigen Sinken der Leukocytenwerte begann sich eine Leukocytose einzustellen, die bisweilen die bei Anwendung von Xylol erhaltenen Werte erreichte, jedoch durchschnittlich etwas weniger hohe Leukocytenzahlen aufwies. Es ist bemerkenswert, festzustellen, daß wir beim Anwenden des Toluols schon am ersten Tage nach der Einführung von 3 g, in den Blutaussstrichen schon fast keinen segmentierten Zellen mit gewöhnlichen rötlichen Körnchen begegneten, dagegen aber recht vielen mit dunkelvioletten basophilen Körnern (Taf. IV, Abb. 8). Und wenn wir sie nicht für Segmentzellen halten, bei welchen die Körner bloß ihre Eigenschaft, sich mit saueren Farbstoffen zu färben, eingebüßt haben, und sie zu den gewöhnlichen Basophilen rechnen, so erscheint das Blutbild als fast völlig jeglicher Segmente entbehrend, wobei die Basophilenzahl 50% und mehr erreicht. Andererseits sprechen die in gewöhnlicher Weise segmentierten Kerne und die stellenweise erhaltenen gefärbten Körnchen zugunsten der erworbenen Eigenschaft der Körnchen, sich mit Grundfarbstoffen färben zu lassen. Zugleich stieg auch die Monocytenzahl, jedoch in etwas geringerem Grade als bei Xylolanwendung, wobei sie einen Hundertsatz von 30 und 5000 in einem Kubikmillimeter in absoluten Werten erreichten. Es kamen auch Monoxyten mit basophilen Körnchen vor.

*Kurve 4.*

Kaninchen Nr. 35. Erhielt täglich 3,0 Toluol in gleicher Ölmenge unter die Haut. Einspritzungen zweimal täglich zu je 1,5. Wie aus der vorliegenden Kurve ersichtlich ist, begann am 6. bis 7. Tage eine Steigerung der Leukocytenwerte, wobei dieselben gegen den 18. Tag 23000 Leukocyten erreichten. Das Kaninchen in recht gutem Zustande getötet.

Das histologische Bild des Knochenmarkes erinnert uns in diesem Falle an das bei Xylolanwendung, jedoch begegnen wir hier noch kleinen, von allen Seiten von gewuchertem Gewebe umgebenen Fettzellen. Der lymphatische Apparat spielt bei der Toluol- ebenso wie bei der Xylovergiftung keine merkliche Rolle.

Wir sehen also, daß der zweite methylgruppenhaltige Stoff sowohl hinsichtlich Menge wie Art eine ähnliche Einwirkung auf das Blut und die blutbereitenden Organe ausübt, wie es das 2-methylgruppenhaltige Xylo tut. Wir konnten jetzt schon mit mehr Bestimmtheit daraus schließen, daß *es gerade die in den Benzolkern eingeführte Methylgruppe sei, welche als die Ursache dem Benzol entgegengesetzten Wirkung erscheine, und daß man diese Einwirkung für spezifisch halten müsse.*

Für die fernere Untersuchung der Einwirkung dieser Methylgruppen unternahmen wir Versuche mit Einführung folgender Stoffe aus der Benzolreihe mit Methylgruppe: mit Cumol (pseudo) — unsymmetrisches Trimethylbenzol mit der Formel  $C_6H_3(CH_3)_3$  — und mit Cymol (Paramethylisopropilbenzol), mit der Formel  $C_6H_4CH_3CH(CH_3)_2$ . Beide Stoffe stellen durchsichtige farblose Flüssigkeiten dar, wobei das Cumol einen sehr übeln und das Cymol einen scharf süßlicheren Geruch besitzen. Diese Stoffe kann man leicht für sich, ohne Öllösung, einführen, ohne daß die Kaninchen auf die Einspritzungen reagieren. Örtliche Erscheinungen (Infiltrate, Nekrosen) wurden von uns kein einziges Mal beobachtet. Die durchschnittliche Lebensdauer der Kaninchen erreichte dabei 3 Wochen. Bei täglicher Zählung der weißen und roten Blutkörperchen erwies es sich, daß die Erythrocytenzahl gegen das Ende des Versuches sinkt, wie es auch in den vorhergehenden Versuchen der Fall gewesen

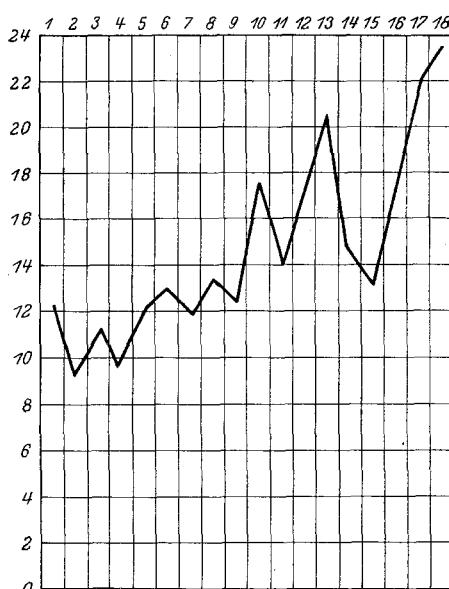


Abb. 4.

war. An den Leukocyten wurde anfänglich ein dauerndes Sinken, welches länger als bei den früheren Versuchen war, und welches dann allmählich in eine Leukocytose überging, festgestellt. In einigen Fällen wurden vor dem Beginn der Steigerung der Leukocytenwerte starke Schwankungen an den einzelnen Tagen beobachtet, welche bei graphischer Darstellung an eine amphibolische Temperaturkurve erinnern.

*Kurve 5.*

Kaninchen Nr. 68. Erhielt täglich einmal eine Einspritzung von 2,0 Cumol unter die Haut. Die schwarze Linie bedeutet die Leukocytenmenge. Die punktierte Linie bedeutet die Erythrocytenmenge. Wie ersichtlich, fällt der Beginn des Aufschwunges der Leukocytenwerte erst auf den 8. Tag. Dieselben erreichen gegen das Ende des Versuches 13000 Leukocyten. (Ausgangsmenge 5200 Leukocyten.) Die Erythrocytenwerte sinken etwas gegen das Ende des Versuches.

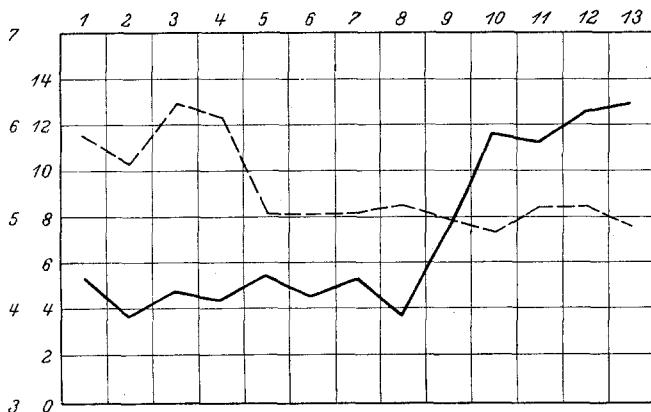


Abb. 5.

Die morphologischen Befunde verdienen besondere Beachtung.

Bald nach Beginn der Einspritzungen erscheint das gewöhnliche Bild des Kaninchenblutes, wo die Lymphocyten in der Regel 50—60% erreichen, die übrigen 40 bzw. 50% auf segmentierte Zellen fallen (die stabkernigen fehlen meistens gänzlich), scharf umgewandelt. Am dritten Tage fangen gewöhnlich die stabkernigen Zellen an, sich in einer Menge von 5—6% zu zeigen, im ferneren Verlaufe steigt ihre Zahl sehr rasch, indem sie gegen das Ende des Versuches 20—30% erreicht. Zugleich beginnen auch jugendliche Formen zu erscheinen, wie junge Myelocyten, Promyelocyten und sogar Myeloblasten. Die Anzahl dieser jüngeren Formen erreicht 15—20%. Auf diese Weise sinkt der Prozentsatz der segmentierten Zellen recht stark — bis auf 4—5%. Die Lymphocyten ergeben kein großes Sinken ihrer Werte.

Kaninchen Nr. 68 (Tabelle 2). Erhielt täglich 2,0 Cumol unter die Haut. Eine Einspritzung jeden Tag. Ungeachtet dessen, daß die Leukocytenwerte bis zum

Tabelle 2.

Tag des Versuches	Zahl d. Leukozyten	Bas.	Eos.	Prom.	Myel.	Jug.	Seg.	Sth.	Lymph.	Monoc.	Türk	Bemerkungen
Normal	5400	297	27	—	—	—	27	2214	2349	486	—	
1	3850	231	—	—	—	—	114	1582	1713	269	38	
2	4850	461	24	—	24	72	826	800	1707	890	48	Einzelne Neutrophilen mit hellblauem Protoplasma
3	4400	242	—	—	—	44	572	572	2794	154	22	
4	5500	275	28	—	83	193	916	500	3136	361	55	Viele, fast alle Neutrophilen mit hellblauem Protoplasma
5	4450	155	44	—	89	123	1068	644	1869	311	101	
6	5450	81	81	27	218	408	1171	709	2125	490	137	
7	3900	78	19	—	117	372	721	429	1638	448	78	
8	7850	314	39	—	196	550	1804	2000	2157	707	78	
9	11800	472	—	—	59	531	2537	4432	2419	1180	118	
10	11450	400	—	—	57	456	3033	5038	1601	743	114	
11	12400	248	62	—	—	434	3038	5828	1798	744	248	
12	12650	126	63	—	126	378	2530	7653	632	1012	126	

Tabelle 3.

Tag des Versuches	Zahl d. Leukozyten	Bas.	Eos.	Prom.	Myel.	Jug.	Seg.	Sth.	Lymph.	Monoc.	Türk	Bemerkungen
Normal	6800	34	68	—	—	—	—	—	3910	2244	476	68
1	4050	91	91	—	—	—	—	202	1215	2147	243	91
2	5400	216	108	—	54	139	783	702	1917	1404	27	Einzelne Neutrophilen mit hellblauem Protoplasma
3	3000	255	30	—	—	75	180	210	1620	585	45	Viele Neutrophilen mit hellblauem Protoplasma
4	7650	382	153	—	—	229	535	153	5050	1109	38	
5	15000	750	150	—	75	225	1575	2475	6525	3150	75	Fast alle Neutrophilen mit hellblauem Protoplasma.
6	9900	495	99	—	49	342	1732	2871	1935	2277	90	Umfangsvergrößert.
7	20000	1200	100	—	400	100	3400	4800	3800	6000	200	
8	5100	175	51	—	25	204	790	535	2366	841	102	
9	11250	511	—	—	286	224	2138	2812	2418	2756	112	
10	15500	310	—	—	465	852	1472	2558	4030	5657	155	
11	9900	198	50	—	247	297	1684	1189	2823	3268	144	
12	7200	216	36	36	144	252	900	1080	1872	2520	144	
13	10450	523	52	—	157	365	1359	1150	3971	2717	156	
14	14300	644	—	—	429	429	1645	1573	4362	5077	143	
15	17050	1194	86	—	767	682	2302	2642	3922	5200	255	
16	13400	469	—	—	536	469	2278	1206	3015	5226	201	
17	36150	542	181	—	1266	1085	8676	7050	7773	8496	1085	

8. Tage recht niedrig waren, veränderte sich jedoch, wie ersichtlich, der Bestand des weißen Blutes vom 3. Tage an. Es erscheinen Neutrophilen mit hellblauem Protoplasma und großen rosafarbenen Körnchen darin, deren Anzahl gering ist. Vom dritten Tage an tritt eine merkliche Verjüngung des Blutes auf, welche sich gegen das Ende des Versuches bedeutend steigert.

Kaninchen Nr. 75 (Tab. 3). Erhielt täglich 2,0 Cymol unter die Haut. Eine Einspritzung per Tag. Scharf ausgeprägte Verschiebung nach links bei Steigerung

der Monocytewerte. Am 3. Tage nach Beginn der Einspritzungen viele neutrophile Zellen mit hellblauem Protoplasma und einer geringen Anzahl von großen rötlichen Körnchen. Die Zellen haben einen vergrößerten Umfang. Einen Tag später hatten schon fast alle Neutrophilen ein hellblaues Protoplasma. Scharf ausgeprägte Vergrößerung des Umfangs, 2—3 mal, gegen die Norm.

Dieses Erscheinen von sehr jungen Zellen fällt desto mehr auf, da die Kaninchen im allgemeinen sogar auf eine sehr starke Infektion nicht mit dem Erscheinen von jungen neutrophilen Zellen, sondern mit Steigerung der Anzahl von segmentierten auf Kosten einer Verminderung der neutrophilen Zellen reagieren (wie es sich aus unseren Versuchen erwies, wo wir ihnen unter die Haut eine reine Kultur von *B. pyocyaneus* einführten).

Zugleich mit der Verjüngung der Neutrophilen (Verschiebung nach links) wird eine nicht weniger bemerkenswerte Tatsache beobachtet, nämlich die Veränderung der Färbung der Neutrophilen. Das normale oxyphile Protoplasma dieser Zellen mit dicht gestellten rötlichen Körnchen tritt vom 3. bis 4. Tage an fast gar nicht mehr hervor. Statt dessen färbt sich das Protoplasma in hell-, zuweilen sogar dunkelblauer Farbe, wobei die Körnchen rötlich bleiben, ihrer jedoch in jeder Zelle weniger vorhanden sind. Der Umfang der Zellen übertrifft die Norm um das 2—3fache.

In solcher Weise kommen Zellen zum Vorschein, welche ihr junges Protoplasma mit unreifen großen Körnchen bewahren, deren Kern jedoch unentsprechend altert, da das Plasma und die Körnchen von Promyelocyten an und bis zu Kernen mit voller Segmentierung unverändert bleiben. Entsprechende Zellen mit unentsprechenden Verhältnissen zwischen Kernen und Zelleib haben wir in *Pappenheims* Atlas gesehen, und zwar sind solche bei myeloider Leukämie bei Menschen zu finden. Ebensolche Zellen sind auf dem Tupfenpräparate der Milz bei einer myeloiden Leukämie beim Menschen (welches uns liebenswürdigerweise von Priv.-Doz. Dr. *B. N. Stradomskij* zur Verfügung gestellt wurde) vorhanden (Taf. VI, Abb. 10—12). Zugleich wurde eine Steigerung der Monocytenzahl, welche jedoch die bei Xylogebrauch beobachteten Werte nicht erreichte, festgestellt. Das Knochenmark unterschied sich bei geringer Vergrößerung sehr wenig von dem Bilde, welches wir bei Anwendung anderer Stoffe gesehen hatten, wenn diese Stoffe eine Methylgruppe enthielten (Taf. VII, Abb. 1). Bei Färbung nach *May-Grünwald-Giemsa* und bei Untersuchung mittels Immersionssystem konnte man ganz genau erkennen, daß die gekörnten Zellen auch eine hellblaue Färbung des Protoplasmas und eine geringe Anzahl großer Körnchen aufwiesen. Dieser Umstand weist darauf hin, daß eine Veränderung der Neutrophilen nicht im fließenden Blute, sondern ausschließlich in den Stätten ihrer Erzeugung — im Knochenmarke — vor sich geht. Es ist hervorzuheben, daß wir bei

Cymolanwendung in einer großen Anzahl der Fälle Blutungen in dem Wurmfortsatz zu beobachten hatten, und zwar meistens zwischen den Lymphknötchen. Die Erklärung dieser Tatsache lassen wir einstweilen beiseite.

Die anderen Organe unterschieden sich keineswegs von den Verhältnissen, welche wir bei anderen Versuchen mit Methylgruppe-haltenden Stoffen beobachtet hatten. Folglich können wir auf Grund des Obenerwähnten schließen, daß die  $\text{CH}_3$ -Gruppe spezifisch auf die Leukocyten und die bluterzeugenden Organe einwirkt, und daß die Steigerung dieser Gruppen in dem Benzolkerne das Wesen der neutrophilen Zellen selbst recht stark beeinflußt, indem sie ihre Fähigkeit, diese oder jene Färbung anzunehmen, ändert.

Die anderen Stoffe der Benzolreihe, welche wir untersuchten, waren die Nitrokohlenwasserstoffe, vertreten durch Nitrobenzol mit der Formel  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ , und die aromatischen Amine, vorgestellt durch das Anilin mit der Formel  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ . In beiden diesen Stoffen ist im Benzolkerne ein Wasserstoffatom bzw. durch eine Nitrogruppe  $\text{NO}_2$  und eine Amidogruppe  $\text{NH}_2$  ersetzt. Die angewandten Mengen dieser Stoffe waren verschieden. Als das giftigste dieser Stoffe erwies sich das Nitrobenzol, welches schon in einer Menge von 0,4—0,5 auf ein Kilo Gewicht den raschen Tod des Versuchstieres bedingte, wobei das Kaninchen ungeheuer oft und schwer atmete und den Geruch von Nitrobenzol dabei ausschied. Alle Organe rochen ebenso nach Nitrobenzol. Die durchschnittliche angewandte Gabe war von 0,1—0,2 auf 1 kg Gewicht. Das Anilin wurde in größeren Gaben, 0,5—0,8, verwendet.

Recht bald nach der Einführung dieser Stoffe konnten wir ein starkes Sinken der Erythrocytenwerte wahrnehmen, wobei diese Erscheinung bei Anilinanwendung stärker ausgeprägt war und Werte bis 800000 erreichte. Die Leukocyten dagegen erlitten weder in Menge noch Art eine Veränderung, nur bei Anilinanwendung steigerte sich etwas ihre Zahl gegen das Ende des Versuches.

#### *Kurve 6.*

Kaninchen Nr. 55. Erhielt täglich eine Einspritzung von 0,2 Nitrobenzol unter die Haut. Leukocyten schwarz, Erythrocyten punktiert. Wie aus der Kurve ersichtlich ist, erleiden die Leukocyten keine merklichen Veränderungen ihrer Zahl. Die Erythrocytenwerte dagegen (punktierte Linie) sinken von 6650000 vor dem Versuche (auf der Kurve nicht angezeigt!), bis auf 1600000. Außerdem sind Anisocytose, Poikilocytose, Erythroblasten und Jolly-Körperchen vorhanden.

#### *Kurve 7.*

Kaninchen Nr. 92. Erhielt täglich 0,5 Anilini puri unter die Haut. Das Tier lebte 8 Tage. Scharf ausgeprägtes Sinken der Erythrocytenwerte; 5930000 vor dem Versuche und 820000 gegen dessen Ende. Starke Anisocytose, Poikilocytose. Ungeheure Zerstörung der Erythrocyten: Bröckel, Schatten in großer Anzahl. Eine Menge von Kernerythrocyten mit zerstörten Kernen. Viele nackten

Kerne. Jolly-Körperchen, Megaloblasten. Alle diese Veränderungen erscheinen schon am 3. Tage und steigern sich sehr rasch.

In den Blutausstrichen wurden bei Nitrobenzolversuchen von seiten des roten Blutes keine besonderen Veränderungen wahrgenommen; es kamen zwar in geringer Anzahl gekörnte Erythrocyten, Howell Jolly-Körperchen vor, jedoch blieben die roten Körperchen, dem Umfange und der Form nach, ungefähr normal.

Bei Anilineinführung wird eine starke

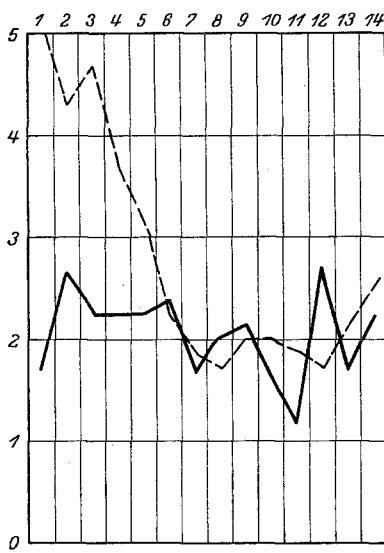


Abb. 6.

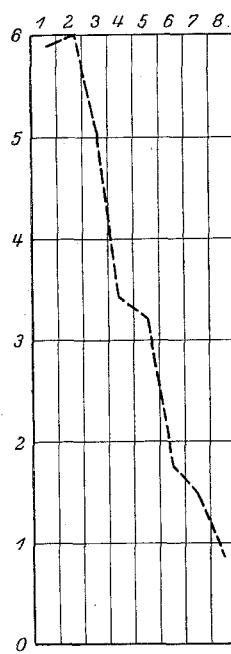


Abb. 7.

Zerstörung der Erythrocyten beobachtet: starker Zerfall der roten Blutzellen, deren Schatten und Bröckel und zugleich eine Makrocytose und eine ungeheure Zahl von Jolly-Körperchen und Erythroblasten von ungewöhnlich kleinem Umfange und Kernzerfall (Taf. V, Abb. 2 und 3). Viele Erythrocyten enthalten 4—6 kleine runde Kerne.

Das Knochenmark ist etwas hypertrophiert und enthält viele kleine erweiterte Haargefäße. In ihnen, und überhaupt im Knochenmark, sind viele zerstörte Erythrocyten vorhanden, auch Bröckel von roten Körperchen. Beim Gebrauch der letztbeschriebenen Stoffe kann man im Knochenmark eine große Anzahl von mit roten Blutzellenbrocken vollgestopfte Reticulumzellen wahrnehmen, auch ganze Erythroblasten, welche sich goldgelb färben (Taf. VIII, Abb. 2). Solche Reticulumzellen, mit denselben Einschlüssen finden wir auch in der Milz, der Leber und den Lymphknoten vor (Taf. VIII, Abb. 1).

Wir sehen somit bei der Einführung der Gruppe  $\text{NO}_3$  oder  $\text{NH}_2$  eine selektive Einwirkung ausschließlich auf die Erythrocytenreihe des Blutes. Und falls die Sache so steht, daß wir einzeln auf eines der Formbestandteile des Blutes einwirken können, so müssen wir auch bei Mischung dieser Gruppen in einem Benzolkerne ihre beiderseitige Einwirkung erreichen — einerseits auf die Leukocyten, andererseits auf die Erythrocyten. Als solch ein Stoff erscheint das Benzolderivat Toluidin, in welchem ein Wasserstoffatom des Benzols durch die Methylgruppe  $\text{CH}_3$ , der andere durch die Amidogruppe  $\text{NH}_2$  ersetzt wird, und dessen Formel  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3\text{NH}_2$  ist. Wir wandten ihn wieder in einer Menge bis zu 1,5 g auf ein Kilo Gewicht unter die Haut an. Die Einführung dieses Stoffes für sich erwies sich als sehr schmerhaft, was uns veranlaßte, ihn später in Öllösung einzuspritzen. Bald nach dem Beginn des Versuches konnten wir eine bedeutende Verminderung der Erythrocytenwerte, zugleich mit einer sich immer steigernden Leukocytenzahl, wahrnehmen. Gegen das Ende des Versuches sanken die Werte der roten Körperchen bis auf 700000—800000, während die weißen 25000—30000 erreichten.

#### Kurve 8.

Kaninchen Nr. 74. Erhielt täglich eine Einspritzung von 1,5 Tolluidin + 0,5 Ol olivarum unter die Haut. Leukocyten schwarze Linie, Erythrocyten punktierte Linie. Wie ersichtlich, steigern sich die Leukocytenwerte recht rasch, ebenso wie bei den Toluolver suchen, und zwar von 7200 Leukocyten vor dem Beginn des Versuchs bis auf 22250 Leukozyten gegen dessen Ende. Zugleich sinken die Erythrocytenwerte vom Anfang an sehr rasch, ebenso wie bei den Anilinversuchen, und zwar von 5500000 bis auf 1800000 gegen das Ende des Versuches. Vorhanden: Anisocytose und Poikilocytose. Viele Kerne, Erythroblasten usw.

In den Blutausstrichen wurden zugleich mit den Veränderungen der Erythrocyten und dem Erscheinen von Jolly-Körperchen und Erythroblasten Basophilie der Körnchen, eine Verschiebung nach links und eine große Monocytenanzahl wahrgenommen.

Das histologische Bild stellte in gleicher Weise eine Mischung von Toluol- und Anilintypen dar, d. h. einerseits das Fehlen von Fett, Hypertrophie usw., andererseits zugleich auch Vorhandensein von Erythroblasten, und zwar in großer Zahl, retikulare Zellen im Knochen-

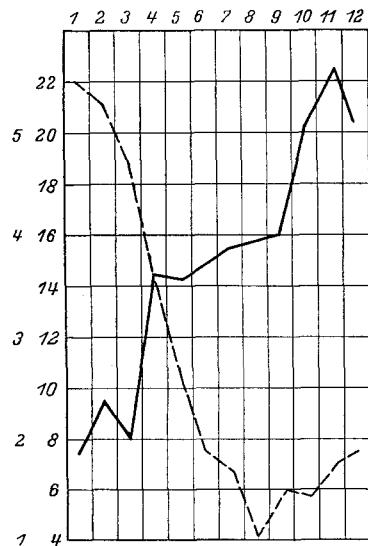


Abb. 8.

mark (Taf. VII, Abb. 2) und in der Milz, der Leber und anderen Organen mit in ihnen eingeschlossenen Erythrocytenbröckeln. Das Toluidin bestätigte noch einmal die Richtigkeit unserer Vermutung über die Rolle der chemischen Gruppen, welche in dem Benzolkerne enthalten sind.

Wir müssen hier erwähnen, daß alle von uns verwendeten Stoffe von den Firmen E. Merck oder Kahlbaum stammten. Nur für Benzolversuche benutzten wir das reine chemische russische Benzol, jedoch beim Vergleich seiner Einwirkung mit derjenigen der Merckschen Präparate (thiophenfrei pro analysi), den wir später veranstalteten, konnten wir keinen Unterschied nachweisen.

Zum Schlusse möchten wir noch folgendes erwähnen:

Die von uns erhaltenen Ergebnisse klären nicht nur das Bild der Vergiftung mit den zur Besprechung stehenden Stoffen einigermaßen auf, sondern sie stehen vielleicht auch in irgendeiner Beziehung zu der so wichtigen und schweren Bluterkrankung, wie sie die Leukämie vorstellt. Natürlich wäre das beste Mittel, die Ursache dieser Krankheit aufzuklären, ihre experimentelle Erzeugung. Jedoch ist es bis jetzt noch keinem gelungen. Wir können natürlich nicht behaupten, daß wir in unserer Arbeit der Ursache der Leukämie ganz nahegekommen sind. Jedoch ist es uns gelungen, wie es aus dem Oben erwähnten ersichtlich ist, mittels Steigerung der Methylgruppen in dem Benzolkerne das Erscheinen von Zellen hervorzurufen, welche den bei der myeloiden Leukämie vorkommenden sehr ähnlich sind. Und wir können vermuten, daß wir vielleicht mittels einer sehr dauernden Vergiftung mit sehr kleinen Mengen dieser Stoffe zu noch besseren Ergebnissen gelangen würden, welche uns die Aufklärung der Ursache der Leukämie bringen könnte. Es würde vielleicht einer anderen Veranstaltung der Versuche bedürfen usw. Jedoch ist es jedenfalls möglich, daß eine beständige Vergiftung des Organismus mit kleinen Mengen der erwähnten Gifte, zugleich mit anderen Einflüssen, eine gewisse Rolle in der Herkunft der genannten Erkrankung spiele.

#### Text zu den Tafelabbildungen.

##### *Tafel I.*

Abb. 1. Knochenmark des Hüftbeins eines normalen Kaninchens. Farbstoff: Eosin-Hämalaun; Okul. K. 10mal Zeiß. Objekt. Apochr. 8 mm.

Abb. 2. Knochenmark eines Kaninchens 11 Tage nach Beginn der Benzoleinspritzungen. Derselbe Farbstoff. Okul. K. 10mal; Objekt. Apochr. 8 mm.

##### *Tafel II.*

Abb. 1. Knochenmark eines Kaninchens 6 Tage nach Beginn der Benzoleinspritzungen.  $\alpha, \alpha$  Zerfall der neutrophilen Kerne. Farbstoff: Eosin-Hämalaun. Okul. 4; Objekt. 01; Immers. 1/12.

Abb. 2. *a, b, c, d, e, f, g, h* allmählicher Zerfall des Kernes in den Neutrophilen.  
*i* Zerfall des Kernes in den Megakaryocyten.

Abb. 3. Zerfall des Kernes in den Megakaryocyten. Farbstoff: Eosin-Hämalaun.  
 Okul. 4; Objekt. 01; Immers. 1/12.

#### *Tafel III.*

Abb. 1. Knochenmark eines Kaninchens nach dauerhafter Einführung von Xylol.  
 Farbstoff: Eosin-Hämalaun. Okul. K. 10mal; Objekt. 8 mm.

Abb. 2. Knochenmark eines Kaninchens 7 Tage nach Beginn der Xylol-  
 einspritzungen. Farbstoff: Eisen-Hämatoxylin nach *Heidenhein*. Okul. 4;  
 Objekt. 01; Immers. 1/12. *a, a<sub>1</sub>, a<sub>2</sub>, a<sub>3</sub>* nicht ganz abgeteilte Kerne.  
*b, b<sub>1</sub>, b<sub>2</sub>, b<sub>3</sub>* völlige Teilung der Kerne.

#### *Tafel IV.*

Abb. 1. Normaler Monocyt in dem Blute eines gesunden Kaninchens. Farbstoff:  
 May-Grünwald-Giemsa. Okul. 4; Objekt. 01; Immers. 1/12.

Abb. 2, 3, 4, 5, 6 Monocyten in dem Blute eines Kaninchens nach Einführung  
 von Xylol. Basophile Körnchen von 1 (Abb. 2) bis zur großen Anzahl  
 (Abb. 5, 6). Färbung und Vergrößerung dieselben.

Abb. 7. Ein Gesichtsfeld des Kaninchenblutes nach Einführung von Xylol.  
 Mehrere Monocyten. In einem von ihnen basophile Körnchen. Färbung  
 und Vergrößerung dieselben.

Abb. 8. Neutrophile im Blute eines Kaninchens einige Tage nach Beginn der  
 Einspritzungen von Toluol. Basophile Körnelung. Fix. Alkohol. Fär-  
 bung: Giemsa. Dieselbe Vergrößerung.

#### *Tafel V.*

Abb. 1. Gesichtsfeld des Kaninchenblutes nach Einführung von Xylol. Zwei  
 Monocyten, der obere mit basophiler Körnelung. Färbung: May-Grün-  
 wald-Giemsa. Okul. 4; Objekt. 01; Immers. 1/12.

Abb. 2. Blut eines Kaninchens nach Anilineinspritzungen. Sehr bedeutender  
 Zerfall der Erythrocyten. 3 Erythroblasten. Färbung und Vergrößerung  
 wie vorher.

Abb. 3. Erythroblast mit Zerfall des Kernes nach Einspritzungen von Anilin.  
 Färbung und Vergrößerung wie vorher.

Abb. 4. Zerfall des Kernes eines Lymphocytens nach Einführung von Benzol.  
 Fix. Alkohol. Färbung: Giemsa; Vergrößerung wie vorher.

Abb. 5. Normaler Neutrophiler mit segmentiertem Kerne (Pseudoeosinophil). Fär-  
 bung: May-Grünwald-Giemsa. Okul. 4; Objekt. 01; Immers. 1/12.

Abb. 6. Neutrophile in dem Blute eines Kaninchens während der letzten Steige-  
 rung vor dem Tode des Tieres nach Einführung von Benzol. Färbung  
 und Vergrößerung wie vorher.

#### *Tafel VI.*

Abb. 1—9. Neutrophile Zellen in dem Blute eines Kaninchens nach Einführung  
 von Cumol und Cymol. Kerne von Myelocytten an (Abb. 1) und bis  
 zu segmentierten Zellen (Abb. 9). Färbung: May-Grünwald-Giemsa.  
 Okul. K 7mal; Objekt. 01; Immers. 1/12.

Abb. 10—12. Neutrophile Zellen aus einer Milzpunktion bei einem Menschen,  
 der an myeloider Leukämie litt. Färbung und Vergrößerung wie  
 vorher.

*Tafel VII.*

- Abb. 1. Knochenmark eines Kaninchens nach Einführung von Cymol. Färbung Eosin-Hämalaun. Okul. K 5 mal; Objekt. 6 mm.
- Abb. 2. Knochenmark eines Kaninchens nach Einführung von Toluidin. *a* Reticulo-endotheliale Zellen mit Erythrocytenbröckeln. Färbung: Eosin-Hämalaun. Okul. 7 mal; Objekt. 7 Winkel.

*Tafel VIII.*

- Abb. 1. Leber eines Kaninchens nach Einführung von Anilin. *a* Reticulo-endotheliale Zellen mit verschluckten Erythrocytenbröckeln. Färbung: Eosin-Hämalaun. Okul. K. 5 mal; Objekt. 01; Immers. 1/12.
- Abb. 2. Knochenmark eines Kaninchens nach Einführung von Nitrobenzol. *a* Reticulumendothel. Zellen mit verschluckten Erythrocytenbröckeln. Färbung wie vorher. Okul. K. 5 mal Zeiß; Objekt. Fluoritsystem 1,8 mm Winkel.
-

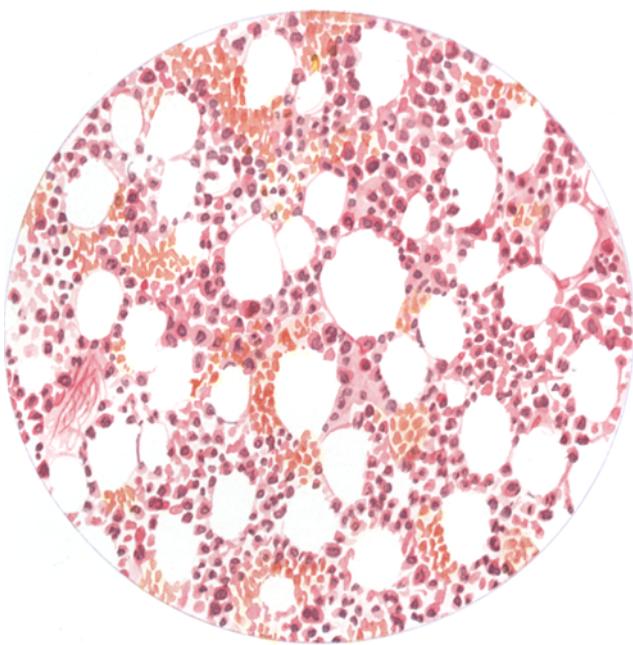


Abb. 1.

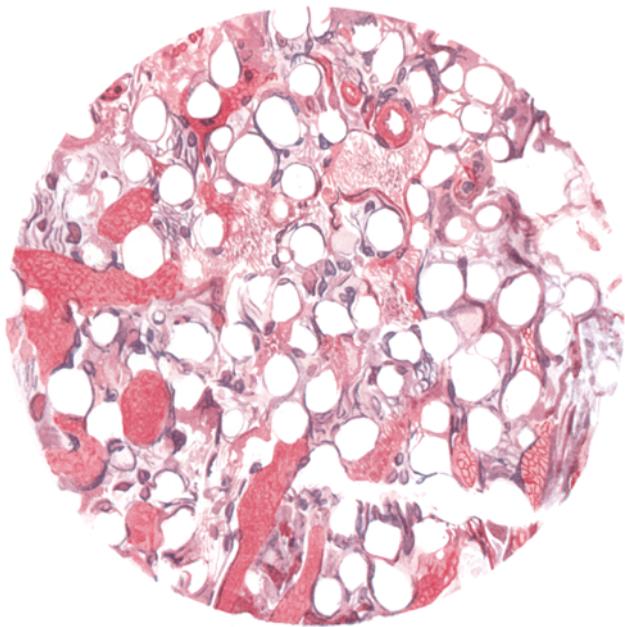


Abb. 2.