

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

## **Erythrokonten und Erythropoese bei der Biermerschen Anämie und bei den Embryonen.**

Von

**Dr. A. F. Zanaty (Kairo).**

Mit 6 Abbildungen im Text und 1 Schema.

(Eingegangen am 9. Juli 1934.)

Im Jahre 1928 fand *Schilling* in Erythrocyten, besonders aber in den polychromatischen Megalocyten, bei perniziöser Anämie kleine stäbchenförmige Gebilde, die er Erythrokonten nannte. Da diese Stäbchen vermehrt in Stadien der Krankheit mit ausgesprochen megalocytärem Blutbild (Relapse) auftreten und sich in der Remission vermindern, zuweilen ganz zum Verschwinden kommen, glaubte er zuerst annehmen zu dürfen, daß es sich möglicherweise um den Erreger handeln könnte, der der Bartonellengruppe nahestehen möchte. Diese Ansicht wurde noch gestützt durch die kurz zuvor erfolgte Entdeckung von *Martin Meyer*, daß eine Bartonellenart die *Laudasche* Rattenanämie verursacht, die nach Milzexstirpation auftritt, wobei die Bartonellen zahlreich in den Erythrocyten erscheinen. Die nach der Entfernung der Milz — dem Hauptsitze des Reticuloendothelialsystems bei Tieren — sich schnell verschlimmernde und oft zum Tode führende Erkrankung rollte vor allem erneut die Frage der Funktion des Reticuloendothelialapparates bei Anämien und Infektionen auf.

Das Auftreten einer Milzvergrößerung, von Knochenmarks- und Lebererkrankungen und von Hämolyse bei der perniziösen Anämie ließ daran denken, daß ihr eine Erkrankung des Reticuloendothelialapparates zugrunde liegen könnte, und zwar eine Schädigung desselben durch die fragliche Bartonellenart, die Erythrokonten. Auch die bei Oroyafieber von *Barton* (1909) gefundenen feinen Stäbchen in Erythrocyten, später *Bartonella bacilliformis* genannt (deren parasitäre Natur von *Carrien, Meyer, Kikuth* durch Übertragung, von *Noguschi* durch Züchtung erwiesen wurde), können ein megalocytäres Blutbild ähnlich dem in einer schweren Krise bei perniziöser Anämie hervorrufen.

Später aber wies *Schilling* selbst darauf hin, daß die Erythrokonten zwar bei der perniziösen Anämie regelmäßig zu finden sind, daß ihr Auftreten die Diagnose perniziöse Anämie zu stützen vermag, daß sie aber auch bei anderen Schädigungen des Blutbildungsapparates (Leukämien, Milztumoren, Aleukien, hämolytischem Ikterus, nichtleukämischen Myelosen, konstitutionellen Anämien) zu finden sind. Darüber hinaus gelang es ihm, gestaltliche und färberische Unterschiede zwischen

den Erythrokonten und verschiedenen Bartonellenarten festzustellen. *Schilling* läßt heute die Erregernatur dieser Gebilde offen, erörtert aber auch die Möglichkeit, daß die Konten erythrocytäre Bestandteile sein können (z. B. *Cabotische* Innenreifen oder Abkömmlinge des Archoplasmas der roten Zellen). *Martin Meyer* dagegen hält die Konten bis jetzt noch für Parasiten, wenn auch nicht für die Erreger der perniziösen Anämie.

Das häufige Auftreten von Konten in polychromatischen Zellen bei der *Biermerschen* Anämie und die Ähnlichkeit ihrer färberischen Reaktionen mit dem Chromatin der Reticulocyten, sowie die verschiedenen Formen und Figuren, die die Polychromasie bei Vitalfärbung und im dicken Tropfen zeigt, veranlaßte viele Untersucher anzunehmen, daß die „Konten“ nur eine besondere Form der Polychromasie darstellen, die aus unbekannten Gründen auftritt.

Das große Interesse, das die Hämatologen in den letzten Jahren der Frage der intracellulären Gebilde gewidmet haben, um Klarheit über die Genese der Blutelemente zu schaffen, fordert auch eingehendere Untersuchungen der „Konten“, nicht nur um ihre Natur sicherzustellen, sondern auch um ihre Beziehung zur *Biermerschen* Anämie zu klären.

*Schröder* hat die färberischen Eigenschaften der Erythrokonten ausführlich beschrieben und dabei ihr verschiedenes Verhalten gegenüber dem der polychromatischen Substanz bei der Hitzepräparation hervorgehoben. Er wies weiter darauf hin, daß ein Teil der Erythrokonten vielleicht durch Kultur als Parasiten erwiesen werden könnten und ihr Auftreten als Symptom einer gestörten Erythrocytenregeneration anzusehen sei. Er schreibt der Milz eine wichtige Rolle für das Erscheinen der „Konten“ zu.

Um der Natur und Funktion dieser Gebilde näherzukommen und dabei von vornherein irgendwelche Beziehung zwischen Konten und Polychromasie regenerativer oder degenerativer Natur auszuschließen, fanden wir es für angebracht, die Frage von einer anderen Seite her anzugreifen. Wir versuchten erstens die Konten nach dem Tode im Knochenmark (Hauptsitz der Erythrocytenregeneration) und in der Milz (Hauptverarbeitungsorgan der Blutzellen) von Menschen nachzuweisen, bei denen keine Bluterkrankung im Vordergrund ihres Leidens stand. Zweitens untersuchten wir, ob Konten in einem physiologisch megalo-cytären bzw. makrocytären Blutbilde, das nur menschliche Embryonen haben, vorkommen.

*Wir konnten weder in der Milz noch im Knochenmark einer großen Anzahl untersuchter Fälle Erythrokonten nachweisen.*

Zur zweiten Fragestellung wurde das Blut frischer Embryonen (Abortmaterial) untersucht, deren Alter zwischen 3 und 9 Monaten schwankte<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Herrn Prof. *Rob. Meyer* bin ich für Überlassung des Materials dankbar.

Die Blutentnahmen erfolgten aus der rechten Herzkammer oder aus der Aorta. Die angefertigten „dicken Tropfen“ wurden nach 12 Stunden nach der von *Schilling* für Erythrokonten mit „Doppelgiemsa“ angegebenen Methode gefärbt. Die Ausstriche wurden mit May-Grünwald-Giemsa gefärbt und die Oxydasereaktion in der üblichen Weise angestellt.

Bei keinem der von uns untersuchten Fälle konnten wir Erythrokonten nachweisen. Bevor wir die Folgerungen aus diesem negativen Befund besprechen, möchten wir einige Beobachtungen bezüglich der Erythro- und Leukopoese einflechten, die wir bei der Durchsicht der Blutpräparate und zum Teil an Organschnitten machten.

1. Es besteht ein Parallelismus zwischen dem Alter des Embryos und dem makrocytären Blutbild; je jünger die Frucht, desto reicher an großen roten Zellen ist das Blutbild. Auch fanden wir regelmäßig die von vielen Autoren beschriebene Leukocytose mit Linksverschiebung, und zwar diese um so ausgeprägter, je jünger die Frucht war.

2. Die Lymphocytenzahl nimmt mit dem Alter des Embryos zu. Bei Embryonen unter 6 Monaten waren die Lymphocyten spärlich oder überhaupt nur schwer zu finden.

3. Die zunehmende Lymphocytenzahl bei reiferen Embryonen dürfte zahlenmäßig etwas geringer sein, als es in der Literatur angegeben wird, da sich einige der „großen Lymphocyten“ bei Oxydasefärbung als Myeloblasten erweisen. Wir möchten darauf besonders hinweisen und neben dem genauen Studium der Kernfiguren stets eine Nachkontrolle durch die Oxydasereaktion empfehlen, zur sicheren Unterscheidung der sich weitgehend ähnelnden Zellen.

4. Die Polychromasie beim Embryo zeigte sich im Giemسادick-tropfenpräparat ganz abweichend von der des Erwachsenen. Sie ist nicht fein reticuliert, sondern grobhomogen; sie färbt sich immer recht blaß, im Gegensatz zu der des Erwachsenen. Für diese Unfähigkeit, eine intensive Färbung anzunehmen, konnte bis jetzt keine befriedigende Deutung gefunden werden. Uns erscheint nicht glaubhaft, daß es eine postmortale Erscheinung oder die Folge einer *kalten* Aufbewahrung ist. Auf jeden Fall zeigen die Erythrocyten und die übrigen Organzellen im Schnitt- und Ausstrichpräparat keine Abweichung von der gewöhnlichen Färbbarkeit.

5. Basophile Granula, die beim Erwachsenen häufig bei regenerativen und degenerativen Prozessen im Blute auftreten, waren in keinem Fall nachweisbar. Wir haben sie sorgfältigst, doch erfolglos gesucht. Jedenfalls nehmen wir an, daß Zahlen bis zu 32% Zellen mit basophiler Granulation, wie sie *Knoll* fand (zitiert nach *Naegeli*), unbedingt zu hoch sind. Unsere Befunde stimmen mit *Pinys* Angaben, daß basophile Punktierung nie im embryonalen Blut nachzuweisen ist, überein. Er nimmt an, daß diese Punktierung ein Zeichen der Regeneration,

jedoch keine normale Erscheinung der Reifung ist; sie ist nur ein Zeichen, daß das Mark tätig ist. Wie kann man dann aber ihr Fehlen im Embryonalblut erklären? Unserer Meinung nach ist sie der Ausdruck einer durch degenerative Einflüsse geschädigten Regeneration, oder aber die Polychromasie bzw. Substantia reticulosa filamentosa des Fetus ist (wie auch sein Hämoglobin [Pearson und Nickmann]) eine andere als im postfetalen Leben. Ob auch ähnliche Bedingungen für die oben erwähnten Unterschiede der Polychromasie verantwortlich sind, lassen wir offen.

6. Die Erythro- und Leukopoese spielt sich, außer in Milz, Nieren, Nebennieren, Thymus, wie schon bekannt, vorwiegend in der Leber ab.

a) Im Frühstadium (Embryonen von 3—4 oder 5 Monaten) enthält die Leber mehr Blutzellen als Leberzellen und ist oft fast nicht als Leber zu erkennen.

b) Während man in der Leber alle Zellen des Blutes antrifft, fällt auf, daß sie überhaupt keine Megakaryocyten enthält oder nur spärliche Zellen, die vielleicht solche sein könnten. Diese Zelle scheint knochenmarksspezifisch zu sein (vielleicht erklärt ihr Fehlen die Tatsache, daß Embryonenleichen meist nur flüssiges Blut und keine Gerinnsel aufweisen).

c) In den Glissonschen Kapseln findet vorwiegend die *Leukopoese*, besonders die *Granulopoese* statt, in den intraazinösen Capillaren vorwiegend die Erythropoese.

d) Die leukopoetischen Inseln finden sich vorwiegend um die großen Gefäße und man erkennt, daß die Zellen offenbar in der Adventitia gebildet werden.

Diese von der Adventitia ausgehende Leukopoese habe ich deutlich nur in der Leber gefunden; sie hebt die Lebergefäße, als allein zu dieser Leistung befähigt, vor allen anderen hervor.

Wegen der Frage der Erythrocytenregeneration (Erythropoese) bei der Biermerschen Anämie möchten wir kurz die Erythropoese beim Embryo besprechen, um zu der Annahme des Rückschlages der Erythrocytenbildung in den embryonalen Bildungstyp Stellung nehmen zu können. Kölliker, Gilbert u. a. stellten fest, daß die Erythrocyten beim Embryo zuerst *ausschließlich als Megaloblasten* auftreten, gebildet aus primitiven Zellen im Dottersack und Chorion, dann aber diffus in allen Geweben, insbesondere in den Gefäßanlagen als die bekannte „erste Generation“. Diese Zellen sind enorm groß (390—2400  $\mu^3$ ).

Naegeli fand, daß die Leukocyten, und zwar ausschließlich als Myeloblasten, erst mit der zweiten, normoblastischen, Generation auftreten, die nach Knoll nach 3 Monaten auftritt und die, anerkannt von fast allen Untersuchern, aus indifferenten Mesenchymzellen her stammt im Gegensatz zur ersten Generation, die aus Gefäßendothelien entsteht

(*Maximow, Doan, Knoll*). Darin liegt der genetische prinzipielle Unterschied zwischen den beiden Generationen.

Die Tätigkeit der Leber setzt als Erythrocytenbildungsorgan mit der zweiten Generation ein (also bildet sie keine Megaloblasten oder Megalocyten), und zwar zu einer Zeit, wo noch keine Milz, keine Lymphdrüsen und kein Knochenmark angelegt sind. Vom dritten Monat an beginnt schließlich die Erythropoese des Knochenmarkes, nimmt allmählich an Intensität zu und bleibt im postembryonalen Leben als einzige bestehen, während sie bei der Leber in der Fetalzeit entsprechend abnimmt, um zur Zeit der Geburt vollkommen aufzuhören. (Hier muß ich erwähnen, daß man oft bei ganz reifen Embryonen und auch noch einige Wochen später die erythropoetische Tätigkeit der Leber nachweisen kann, ohne syphilitische oder andere Krankheiten finden zu müssen.)

Die Zellen der zweiten Generation entstehen nach *Naegeli* zuerst aus großen gekernteten Zellen, die von ihm als *Makroblasten* oder *Proerythroblasten* bezeichnet werden, d. h. große Normoblasten, die allmählich kleiner und kleiner werden und sich nach Kernabstoßung zu Normocyten entwickeln im Gegensatz zu den Megaloblasten der ersten Generation, die nach den ersten 3 Monaten ganz verschwinden und später in der Reifeentwicklung nur als Megalocyten erscheinen. Diese Zellen sind nach *Naegeli* von ovaler Gestalt, haben ein breites Protoplasma und in den jüngsten Formen einen recht großen und fein netzförmig gebauten Kern, dessen Struktur vom Normoblastenkern abweicht. Er gibt zu, daß mit steigendem Zellalter das Kriterium der feinmaschigen Kernstruktur verwischt wird und eine Unterscheidung schwer fällt. Er hält aber daran fest, daß diese Zellen — die *Ehrlichschen* Megaloblasten —, nur im frühembryonalen Leben und bei perniziöser Anämie gefunden werden und niemals bei irgendwelcher anderen normalen oder pathologischen Erythropoese zu finden sind. *Piny* meint aber, daß diese früh auftretenden Megaloblasten noch später in der Leber an der Erythropoese teilnehmen können, aber zurückgehen, um später völlig zu verschwinden. Bleiben sie, wenn auch nur zum Teil erhalten, so können sie später ihre Tätigkeit wieder aufnehmen und darin bestehe die konstitutionelle Disposition zur *Biermerschen* Anämie. Hierin begründet sich die konstitutionelle Theorie der perniziösen Anämie.

Für die Megaloblasten und Makroblasten oder Makro-Normoblasten, wie *Piny* sie nannte, um ihre enge Beziehung zu den Normoblasten und Normocyten zu betonen, wies er darauf hin, daß die Entkernung der Megaloblasten einen normalen Prozeß darstellt, um hämoglobinreiche Megalocyten zu erzeugen, während die Entkernung von Makro-Normoblasten nur unter pathologischen Umständen vorkommen darf, da sie erst unter Verkleinerung normalerweise zu Normocyten werden sollen. Diese Makro-Normocyten sind oft genau so groß wie die Megalocyten, jedoch sind sie immer hämoglobinärmer und deutlich polychromatisch.

Betrachten wir mit den Unitaristen, vertreten durch *Maximow*, die Stellung dieser frühembryonalen Zellen, so wird diese Art als „Hämo-cytoblast“ aufgefaßt, d. h. als Mutterzelle aller Formen, die später im Blut auftreten. Aber hier bestehen noch Meinungsverschiedenheiten. *Maximow* vertritt die Ansicht, daß das Hämoglobin sich nur in einem Teil dieser Zellen entwickelt, die nur zeitweilig als Hämoglobinträger funktionieren, die übrigen aber halten ihre hämopoetische Tätigkeit zurück. Andere Unitaristen behaupten, daß fast alle diese primitiven Zellen Hämoglobinträger sein können. Nach anderer Meinung sind diese Zellen an ihrer besonderen Größe als „Megaloblasten“ zu erkennen, diese setzen aber ihre Tätigkeit im spätembryonalen Leben *in der Leber* fort, um erst mit der Geburt von den Blutbildungsstätten zu verschwinden. Diese Ansicht weicht von *Naegeli's* Behauptung ab, daß der Megaloblast als Mutterzelle der Erythrocyten im frühembryonalen, wie auch im spätembryonalen Leben seine erythropoetische Funktion behält.

Wir möchten nun diese Tatsachen der fetalen Erythropoese zusammen mit unserem negativen Kontenbefund im fetalen Blut besprechen und glauben zu einigen Schlüssen berechtigt zu sein. Das beständige Vorhandensein von Konten bei jeder *Biermerschen* Anämie auf der einen und ihre Abwesenheit im embryonalen Blut auf der anderen Seite zeigt deutlich, daß die Erythrokonten überhaupt nichts Gemeinsames mit der Substantia reticulofilamentosa haben, wenn sie auch aus den polychromatischen großen Mutterzellen der Erythrocyten (Megalocyten und Megaloblasten) herkommen, mit denen das embryonale Blut überschwemmt ist. Auch die Tatsache, daß bei der *Biermerschen* Anämie im Relapse eine Kontenvermehrung und in der Remission eine Kontenverminderung vorhanden ist, beweist nicht, daß die Konten mit der megalocytären Polychromasie in Verbindung stehen, da das Blut in der Remission, wo Konten gerade verschwinden, nur eine normocytäre Polychromasie aufweist. Vielleicht wendet man ein, daß die Konten das Resultat einer toxischen Degeneration der Polychromasie des megalocytären Blutbildes sind. Die Tatsache, daß die Konten bei nichtpolychromatischen Zellen auftreten können, sowie ihr Fehlen im Blute abgestorbener Embryonen macht eine solche Annahme unwahrscheinlich, da das Blutbild beim Embryo megalocytärer oder makrocytärer Natur ist. Daß es sich bei der *Biermerschen* Anämie vielleicht um ein spezifisches Toxin handeln kann, ist jedoch durchaus denkbar. Die Annahme, daß die Erythropoese bei der *Biermerschen* Anämie einen Rückschlag ins Embryonale erfährt, ist unseres Erachtens nicht mehr aufrecht zu erhalten. Eine solche einfache Hypothese sollte nicht weiter bestehen, da sie uns die Erforschung des Wesens der perniziösen Anämie nicht erleichtert. Diese Auffassung stützt sich vorwiegend auf die Tatsache, daß der Megaloblast (*Naegeli*) nur im frühembryonalen Blut (bis 3 Monate) und bei der *Biermerschen* Anämie zu finden ist, d. h. er ist eine spezifische

Zelle dieser beiden Fälle. Die Blutzellen des frühembryonalen Lebens sind jedoch sicherlich besondere Zellen, die morphologische und genetische Besonderheiten aufweisen. Wie alle Untersucher angeben, sind sie zu groß, immer größer als die Zellen, die bei perniziöser Anämie im Knochenmark auftreten (nach *Adler, Knoll* u. a. sind sie enorm groß, 390—2400  $\mu^3$ ), sie zeigen nie Übergangsformen zu der Normoblastenreihe, sie sind polychromatisch (mit ganz blauem Protoplasma) und nur einige zeigen etwas Hämoglobin um den Kern und sie stoßen selten den Kern aus, wie es bei der normalen Erythropoese und der pathologischen Erythropoese der perniziösen Anämie der Fall ist. Sie zeigen sich überall im Gewebe und sind die *normalen physiologischen* Zellen des Blutes dieses Lebensabschnittes. Sie stammen von Gefäßanlagen aller Gewebe. Da — wie es *Naegeli* u. a. beschrieben — keine Leukocyten in diesem frühembryonalen Leben (bis 3 Monate) auftreten, müssen diese großen Zellen nicht nur die Funktion der Erythrocyten, sondern auch die der Granulocyten, vielleicht auch die der übrigen Blutzellen erfüllen. Nach den beschriebenen physiologischen und morphologischen Eigenschaften wie auch nach der besonderen Verbreitung und Entwicklung der Zellen glauben wir annehmen zu dürfen, daß sie von allen anderen, auch den besonderen bei perniziöser Anämie auftretenden Zellformen zu trennen sind. Diese Zellen verdienen mit Recht einen besonderen Namen, z. B. „Hämohistioblasten“ (*Maximow*). Erst im spätembryonalen Leben treten im Blute die endgültigen Zellformen auf, wie alle Organe und Gewebe allmählich reifend ihre Endprägung erhalten und dabei neue Formen und Funktionen annehmen. Diese Weiterentwicklung besteht nicht nur in einer Umwandlung in eine neue Generation (normoblastisch), sondern geht auch mit dem Erscheinen von Granulocyten einher zu einem Zeitpunkt, wenn neue Blutbildungsstätten in Erscheinung treten.

Der skizzierten Erythropoese beim Embryo wollen wir in kurzen Zügen die bekannten Tatsachen der Erythrocytenregeneration bei der perniziösen Anämie gegenüberstellen. Die Erythropoese beschränkt sich im Relapse und in der Remission auf das Knochenmark, geschieht nicht in Gefäßanlagen oder in Organen, die im embryonalen Leben diese Tätigkeit ausüben. *Piny* beschrieb kleine Inseln in der Leber bei perniziöser Anämie, in denen eine Erythropoese vor sich gehen soll, aber diese sind zu klein, zu selten; sie sind auch nicht überzeugend und können keineswegs mit den leukopoetischen Zentren bei Leukosen verglichen werden. Im normalen Mark (*Sabin*), im hypertrophischen Mark (*Peabody*), bei perniziöser Anämie, sowohl im Relaps wie auch während der megaloblastischen Phase (Leichenknochenmark, *Zadek*, und Knochenpunktionsmaterial, *Peabody*), immer ist das Endothel die Mutterzelle der roten Blutkörperchen. *Sabin* und *Peabody* fügten noch hinzu, daß die ersten auftretenden Zellen bei Hyperplasie des Knochenmarks Megaloblasten sind, diese teilen sich nur zeitweilig und

liefern bald Erythroblasten und Normoblasten, welche die Fortsetzung der Erythropoese übernehmen. Danach ist es ganz unwahrscheinlich, daß bei perniziöser Anämie die beiden Zellarten (Megalocyten des Relapses und Normocyten der Remission) von verschiedenen Mutterzellen abstammen sollen. Vielmehr ist anzunehmen, daß sie aus derselben Zelle (Endothel) entstehen und somit genetisch dasselbe sind. Für die perniziöse Anämie ist es durchaus vorstellbar, daß die Endothelien im Relapse pathologische Zellen und in der Remission wieder normale Zellen liefern. Beim Embryo dagegen entstehen die frühembryonalen Zellen aus Endothelien, die Normoblasten aus Mesenchymzellen; somit bestehen deutliche genetische Unterschiede der beiden Zelltypen im Embryonalleben.

Auch *Piny*, der *Naegelis* scharfe Trennung zwischen Makro- und Megaloblasten auch macht, gibt zu, daß die Mehrheit der Megaloblasten des Knochenmarks im Relapse der perniziösen Anämie mehr die Besonderheiten der Makroblasten aufweist.

Diese Zellen vermehren sich im Relapse im Knochenmark stark und können fast tumorartig hervortreten. Sie füllen die Capillaren, kleben aneinander; aber trotzdem findet man keine oder nur äußerst selten Megaloblasten im Blute.

Die megalocytäre Erythropoese bei der perniziösen Anämie ist weder von einer latenten noch von einer hervortretenden Leukopoese begleitet. Im Gegenteil ist sie vermindert. Ihre Hemmung ist wohl die Folge desselben Faktors, der das megalocytäre Bild verursacht, da sie zusammen mit dem Wiedererscheinen des normocytären Bildes in der Remission aufhört.

Die Gegenüberstellung der bekanntesten Tatsachen der Erythropoese beim Embryo und bei perniziöser Anämie dürfte wohl gezeigt haben, daß die Erythrocytenneubildung bei perniziöser Anämie eine durchaus krankhafte ist und nichts mit der des frühembryonalen Lebens gemein hat.

Im folgenden möchten wir nun versuchen, unsere Ansicht der besonderen Abweichung der Erythrocytenneubildung bei der perniziösen Anämie darzutun. Ihr *Wesen liegt darin, daß unter dem Einfluß irgendeines, uns noch unbekannten Faktors die Reifung der roten Zellen gehemmt ist, nicht aber ein anderer, frühembryonaler Blutbildungstyp einsetzt*. An Stelle der Normoblasten wird bei der perniziösen Anämie der Megaloblast *Naegelis* (wie der Myeloblast bei Leukosen) die tätige Mutterzelle; er wird wie sonst der Normoblast hämoglobinhaltig, verliert den Kern und gelangt als Makrocyt (oder Megalocyt) in die Blutbahn. Dieser Hämoglobingehalt genügt nicht, einen wesentlichen Unterschied zwischen Megalocyten und Makrocyten zu machen, da sie genetisch genau dieselben Zellen sind. Wir nehmen an, daß der Unterschied zwischen Megaloblast und Makroblast nur darin liegt, daß der Makroblast eine normale Stufe der Erythropoese ist; immer geneigt, sich zum Normo-



cyten umzuformen. Der Makroblast hat in diesem Fall sozusagen Zeit zur Reifung, während der Megaloblast zu früh schon Hämoglobin erhält, seinen Kern verliert, um sofort eine hämoglobinreiche Zelle zu bilden. *Nur hier* liegt die Pathogenese der *Biermerschen* Anämie. Das ist ein schwer pathologischer Prozeß und bei der perniziösen Anämie die Folge einer spezifischen Toxinwirkung oder durch das Fehlen eines Faktors ausgelöst, der sicher im Zusammenhang mit der Leber oder dem Magen steht.

Um die Einreihung der abweichenden Erythrocytenregeneration bei perniziöser Anämie klar zu machen und sie besonders auch mit analogen Prozessen des granulopoetischen Apparates (Leukosen) vergleichen zu können, möchten wir uns kurz noch einmal mit den verschiedenen krankhaften Zellformen bei der perniziösen Anämie und den physiologischen des frühembryonalen Lebens auseinandersetzen.

Seit *Neumann* kennen wir die normalerweise ausschließliche Entstehung der Erythrocyten im roten Knochenmark. Die Mutterzellen — Normoblasten genannt — haben meist einen runden Kern mit homogenem Chromatin, manchmal auch grobkernige Chromatinstruktur (Radspeichenform). Sie zeigen zumeist eine durchschnittliche Größe von 7—9  $\mu$ , gar nicht selten auch bis 10  $\mu$ . Diese letzteren großen Vorstufen mit lichter gebauten, aber doch nicht feinmaschigem Kern sollen nach *Naegeli* *Makroblasten* genannt werden. Nach ihm treten sie oft in embryonalen Organen und bei starker Regeneration auf, sind nicht prinzipiell verschieden von Normoblasten, reifen zu Normocyten und nie zu orthochromatischen Megalocyten aus. Diese Zellen weisen große Kerne auf, die oft deutlich durch zentrale Flecke (Nucleolen) sowie radiäre Balken gekennzeichnet sind (*Pappenheimscher* Radkern); sie haben fast immer ein schmales polychromatisches Protoplasma.

Die Megaloblasten können dieselbe Größe wie Makroblasten aufweisen, sind aber oft ovale und viel größere Zelltypen, besitzen in jüngsten Vorstufen einen feinnetzförmig gebauten Kern und im Vergleich zum Kern ein wesentlich breiteres Protoplasma als die Makroblasten. Das Protoplasma zeigt oft schon perinucleär einen leicht oxyphilen Farbton. Demnach, wie auch *Ehrlich* betont hatte, liegen zwei prinzipiell verschiedene Erythroblasten vor: 1. normoblastischer Typus, gewöhnliche Erythropoese und 2. megaloblastischer Typus, der frühembryonal nur bis zum 4. Monat auftritt. Hier entstehen die Megaloblasten aus Gefäßendothel (*Knoll, Schridde, Doan*), während die später auftretenden Normoblasten aus Mesenchymzellen stammen.

*Naegeli* führt weiter aus, daß die Embryologie absolut keine Übergänge zwischen den zwei Generationen kennt. Er betont auch die Wichtigkeit dieser scharfen Trennung und weist darauf hin, daß dieser megaloblastische Typus im postfetalen Leben nur bei perniziöser Anämie auftritt. Bei Knochenmarkscarcinomen mit massenhaft kernhaltigen Erythrocyten im Blute, bei schweren Kinderanämien, bei osteosklerotischen Anämien,

auch im Knochenmark des Erwachsenen und des Kindes liegen nur Normoblasten und deren jugendliche Vorstufen (die Makroblasten) mit tieffblauem Protoplasma vor.

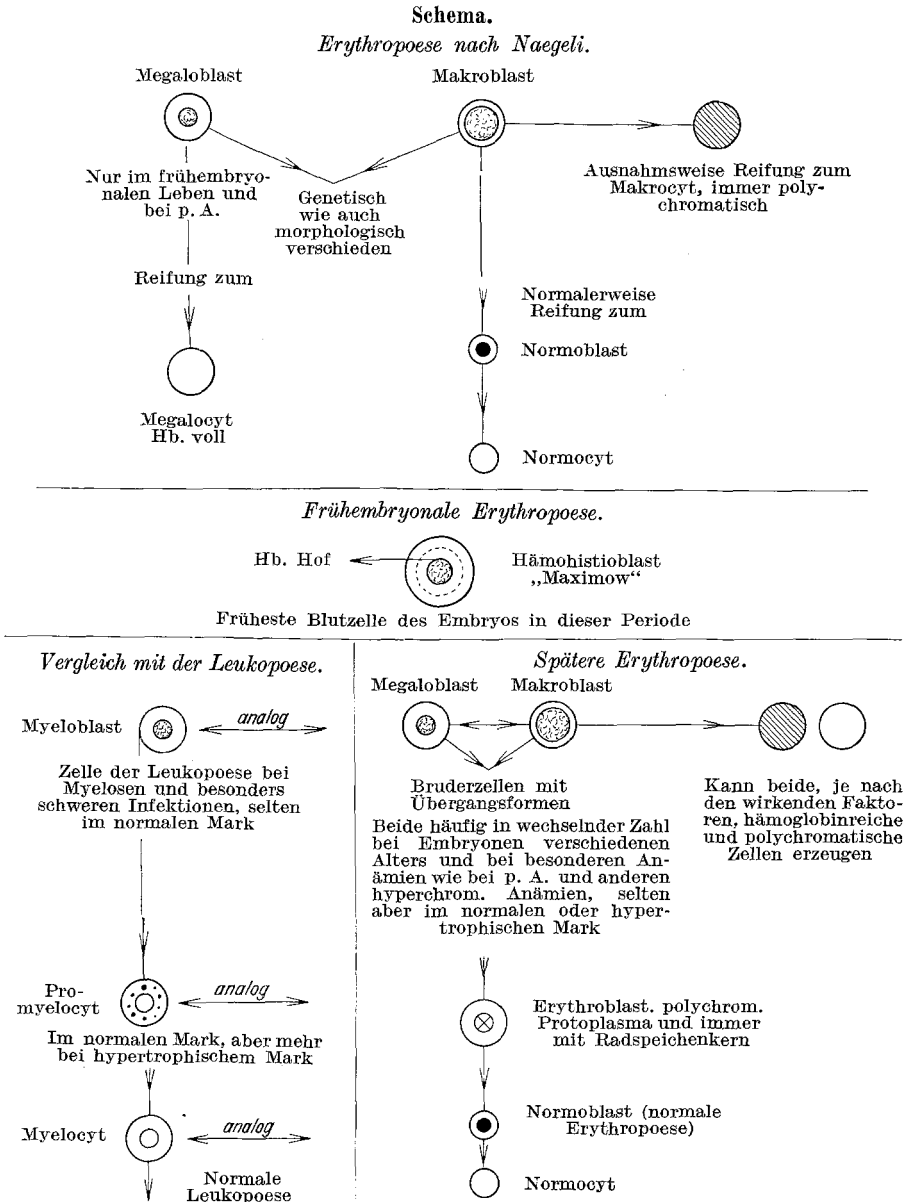
Es wird noch eine Art Zelle als Proerythroblast beschrieben, die eine der Normoblastenvorstufen darstellt. Sie zeigt einen sehr stark basophilen Zelleib — ungleich, fleckig, tief basophiles Protoplasma — und deutliche Nucleolen im Kern oder, wie *Naegeli* beschreibt, einen von Megaloblasten verschiedenen Chromatinaufbau. Die analoge Zelle der Megaloblastenreihe kann man mit *Ferrata* als *Promyeloblasten* bezeichnen. Sie kommt besonders bei schweren Kinderanämien, Knochenmarkstumoren und Leukosen vor und stellt einen *Pronormoblasten* dar. Wenn diese Zellart (*Proerythroblast*) bei diesen Erkrankungen, wie auch in den Blutbildungsorganen im spätembryonalen Leben sowie in der Leber leicht zu finden ist, so werden die analogen Zellen der Megaloblastenreihe (die *Promegaloblasten*) *nur beim Embryo und nie bei perniziöser Anämie gefunden*. Dieses ist ein weiterer grundsätzlicher Unterschied zwischen der Erythropoese des frühembryonalen Lebens und der perniziösen Anämie. Daß die frühembryonalen Blutzellen eine besondere Zellart darstellen, muß anerkannt werden. Wir haben auf die morphologischen, vor allem auch auf die genetischen und physiologischen Unterschiede verwiesen, die genügen müssen, um diese Zellen nicht nur von den später im embryonalen Leben auftretenden differenzierten Zellen, sondern auch von den im postfetalen Leben auftretenden Zellen scharf zu trennen. Diese undifferenzierten Zellen erfüllen besondere Funktionen und beschränken ihre Tätigkeit auf eine bestimmte Phase des frühembryonalen Lebens, treten, wie viele andere Zellen, mit weiterer Entwicklung des Fetus zurück und erscheinen nie wieder in der späteren Laufbahn des Organismus. Sie verdienen mit Recht den Namen „die Hämo-histio-blasten“ (*Maximow*). Die nächsten Mutterzellen der Erythrocyten stehen den Megaloblasten von *Naegeli*, die auch bei perniziöser Anämie auftreten, nahe. Aber die Behauptung *Naegelis*, daß diese Zellen nur im frühembryonalen Leben und bei perniziöser Anämie auftreten, erscheint uns nicht gesichert. Diese Megaloblasten sind bei früh- wie auch bei spätembryonaler Erythropoese zu finden, treten mit zunehmendem Alter des Embryos zurück, aber sie verschwinden nicht ganz aus den Blutbildungsstätten. Sie sind oft in Leber, Knochenmark, Milz, manchmal auch im Blut des Embryos zu finden. Im postfetalen Leben sind sie auch vorhanden, aber in geringerer Zahl, und sie spielen keine Rolle bei der normalen Erythropoese wie auch nicht bei der Hyperplasie des Knochenmarkes. In besonderen pathologischen Prozessen nehmen sie die Erythropoese wieder auf, wie bei genuiner perniziöser Anämie oder perniziöser Anämie infolge Lues, Schwangerschaft oder Dibo-thrio-cephalus latus. Sie werden entkernt, werden hämoglobinhaltig und gelangen in das Blut als Megalocyten. Daß sie sich genetisch von Makro-

blasten trennen, ist unvorstellbar. Beide sind Mutterzellen der Erythrocyten, beide entwickeln sich bei perniziöser Anämie und anderen Anämien aus dem Endothel der Knochenmarkscapillaren. Wir haben oben erwähnt, wie die Mehrheit der Zellen bei perniziöser Anämie als Makroblasten zu erkennen ist und wie die Promegaloblasten nur beim Embryo und nicht bei perniziöser Anämie aufzufinden sind.

Ähnliche Zellen, die man weder am Chromatinnetz noch an Größe und Beschaffenheit des Protoplasmas von *Naegelis* und *Ehrlichs* Megaloblasten unterscheiden kann, habe ich oft im pathologischen, hypertrophischen wie auch im normalen Knochenmark gesehen. In Blutbildungsstätten von Embryonen verschiedenen Alters kann man sie finden, selten im Blut selbst. Mit Reifung des Embryos treten sie allmählich zurück. Noch im postfetalen Material des Knochenmarks, pathologisch oder normal, kann man oft — aber nicht immer — ganz ähnliche Zellen nachweisen; also sind wir nicht zu der Annahme berechtigt, daß scharfe morphologische oder genetische Unterschiede zwischen Megaloblasten — besonders bei perniziöser Anämie — und Makroblasten bestehen.

Diese Befunde und Bemerkungen über Erythropoese bei Embryonen und im normalen und pathologischen Knochenmark lassen daran denken, daß eine Analogie zwischen der Erythrocyten- und Granulocytenreihe vorstellbar ist; sie mag durch folgendes dargetan werden: Vermehrung der Granulocyten geschieht normalerweise aus Myelocyten (*Naegeli*, *Piny*). Die Myeloblasten selbst sind schwer im normalen Knochenmark zu finden, während ihre nächsten Abkömmlinge, die Promyelocyten, sich häufig zeigen. Bei vermehrtem Bedarf, z. B. Sepsis (Leukocytose mit Linksverschiebung) können sie gefunden werden. Bei pathologischem Bedarf, wie bei Leukosen, und bei diesen je nach dem Verlauf, können sie unter Umständen die häufigsten Zellen im Knochenmark werden. Auch beim Embryo, abgesehen von den ganz frühembryonalen, undifferenzierten Zellen, die als eine besondere Art aufzufassen sind, übernehmen Makroblasten und Megaloblasten die Erythropoese. Diese Zellen treten dann allmählich zurück und ihre erythropoetische Funktion geht auf den Erythroblasten — der zweiten Nachstufe — über. Dieser Erythroblast ist größer als der Normoblast, hat polychromatisches Protoplasma und häufig einen Radspeichenkern (analog dem Promyelocyt). Man findet ihn häufiger als den Makroblasten, besonders im hypertrophischen Mark. Die nächste Zelle der Reihe ist der Normoblast. Dieser ist die gewöhnliche Erythrocytenmutterzelle des normalen und des hypertrophischen Knochenmarkes (bei Anämien). Sie zeigt häufig Mitose und kann bei Anämien und oft beim Fetus in die Blutbahn gelangen (analog dem Myelocyten). Sie ist in jedem normalen Knochenmark vorhanden. Sie vermehrt sich gewöhnlich bei Hyperplasie, bei Anämien, besonders auch nach Blutverlusten sowie bei Polycyctämie, Herzkrankheiten usw.

Wenn der Bedarf steigt, wie es bei besonderen Anämien der Fall ist, können Erythroblasten einen Anteil der Erythropoese im Knochenmark übernehmen und reife große, hämoglobinreiche Formen geben. Die berühmte Poikilocytose und Anisocytose, wo viele Zellen viel größer als Normocyten sind, ist ein Beweis dafür.



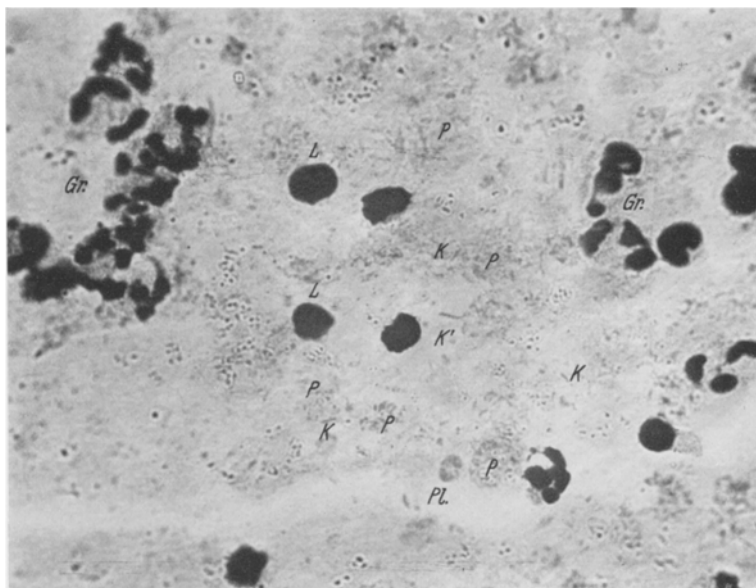


Abb. 1. Erythrokonten, wie sie im dicken Tropfen bei perniziöser Anämie (Relapse) auftreten. Eins ist sehr deutlich in der Mitte. K Konten, meistens in polychromatischer Zelle. K' ein Konten in nicht polychromatischer Zelle. Gr. Gruppe von Segmentkernigen. L kleine Lymphocyten. P Polychromasie, spärlich und wie bei Erwachsenen netzförmig. PL Megathrombocyten.

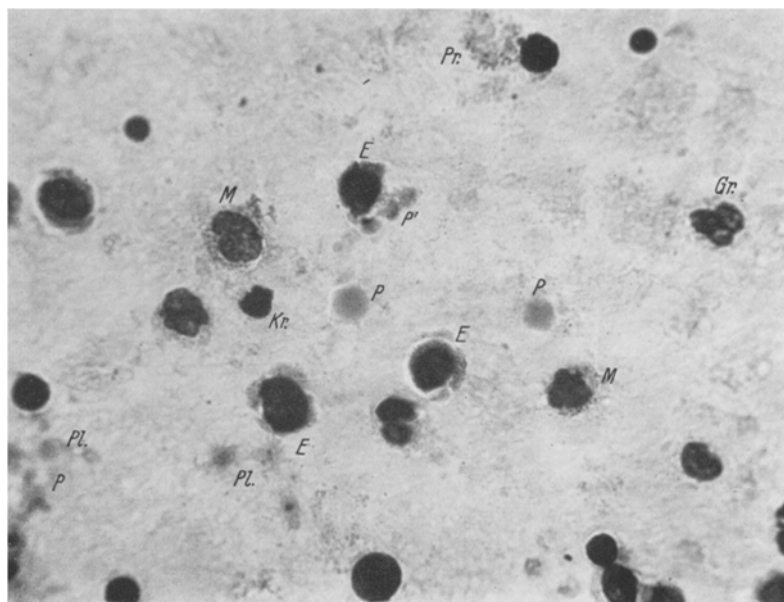


Abb. 2. Dicker Tropfenpräparat; Polychromasie bei einem 6 Monate alten Embryo. Wie oben beschrieben „homogen und kaum netzförmig“. P Polychromasie; P' Polychromasie bei einem Erythroblasten; E Erythroblasten; M Megalocyten; Gr. Granulocyten (jugendliche); PL Blutplättchen; Pr. Protoplasma eines Granulocyten.

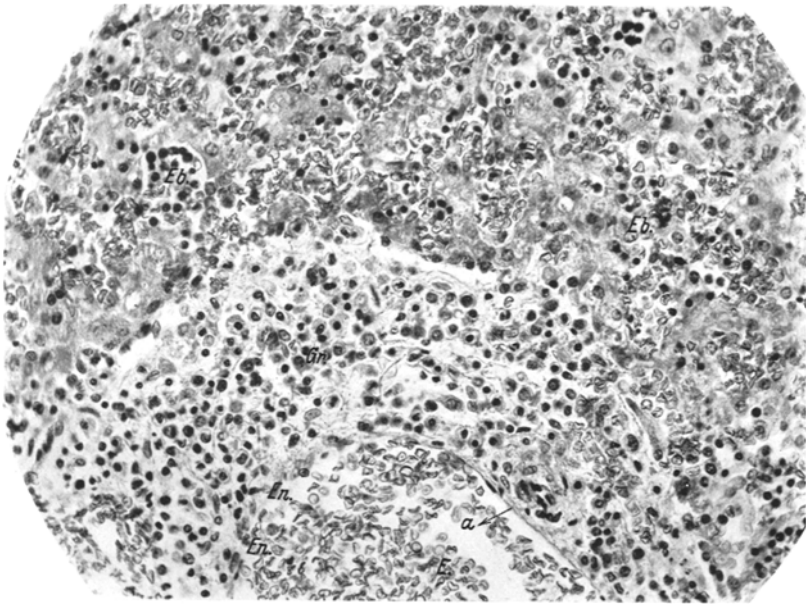


Abb. 3. Schnittpräparat einer Leber von einem 6 Monaten alten Embryo; um die Gefäße herum eine fast reine Leukopoese, zwischen den Leberbalken überwiegend Erythropoese. a Gefäßendothel; En. Endothelzellen der Gefäßwand; Eb Erythropoese; Gr verschiedene Arten der Granulocyten um die Wand der Gefäße. Einzelheiten sind besser in der Zeichnung zu sehen (vgl. Abb. 4); E Erythrocyten im Gefäß.

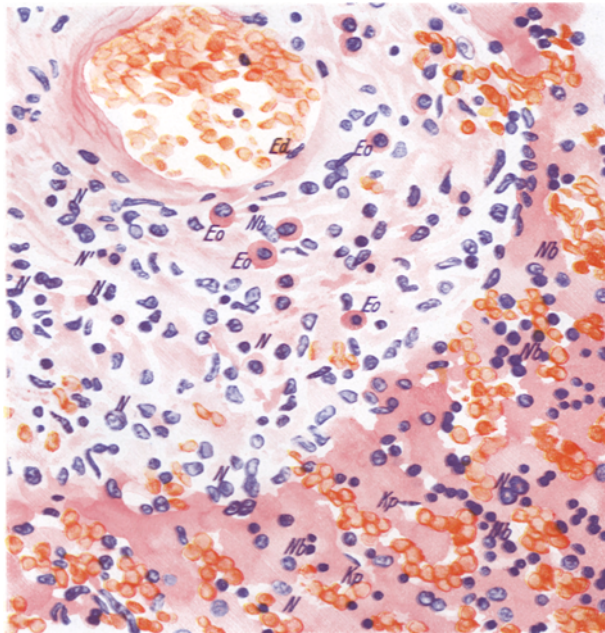


Abb. 4. Zeichnung von demselben Leberpräparat. Eo Eosinophile Zellen (Myelocyten); N Neutrophile Zellen, meistens Myelocyten; N' Neutrophiler Myelocyt mit Mitose; Ed Gefäßwandendothel; Nb Normoblasten, einzeln und in Insein; Kp Kupffersche Zellen der Leber.

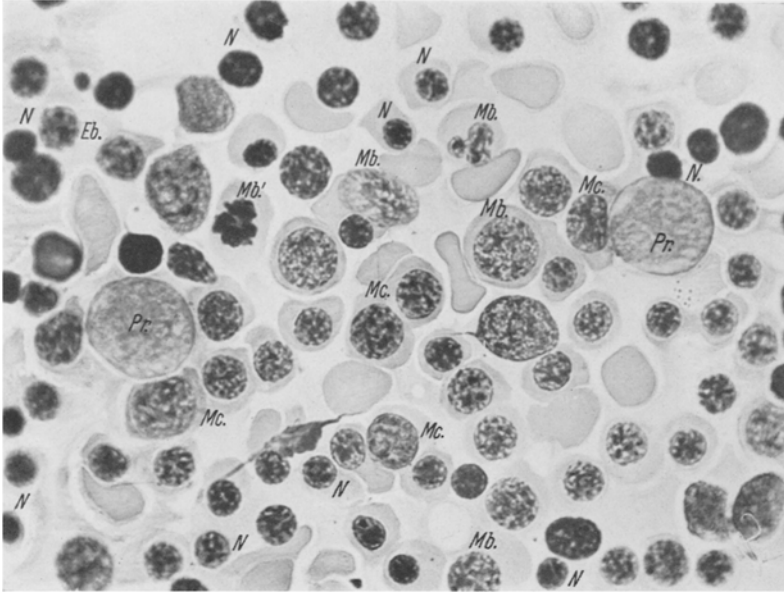


Abb. 5. Tupfpräparat aus der Leber eines 9 cm langen Embryo. Megaloblasten, Makroblasten und alle Übergänge bis zu den Normocyten. Der Vergleich zu Abb. 6 erweist deutlich den Vorteil des Tupfpräparates für das Studium der feinen Zellhistologie bei der embryonalen Hämopoese. Mb. Zellen von *Ehrlich* und *Naegeli* Megaloblasten nicht differenzierbar (nach *Naegeli* sollen hier keine Megaloblasten gefunden werden). Mb', Megaloblasten mit Mitosis; Mc. *Naegeli*s Makroblasten; Pr. von einigen Autoren als Promegaloblast oder Promakroblast bezeichnet; N Normoblasten, einige ohne Protoplasma; Eb. Erythroblasten (polychromatisches Protoplasma und Radspeichenkern).

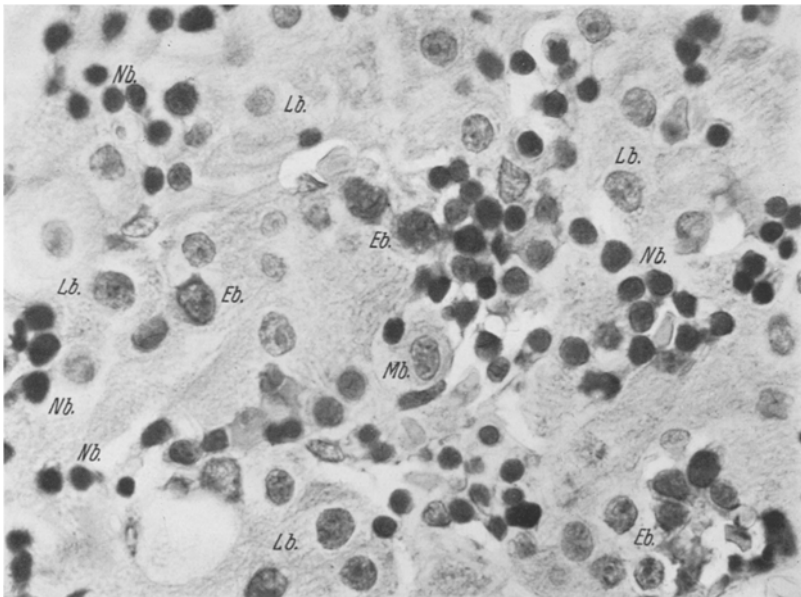


Abb. 6. Schnitt derselben Leber wie Abb. 5. Dieselben Zellen der starken Erythropoese in den Lebercapillaren. Lb. Leberzellen; Kernbau und granuliertes Protoplasma lassen diese gleich erkennen; Mb. Megaloblast; Eb. Erythroblasten und Makroblasten, deren Struktur durch Fixierung usw. gestört ist. (Abb. 3); Winkel-Zeiss 4,5 cm Obj. Auszug 60 cm. Die übrigen Abbildungen Olimmerston. Winkel-Zeiss Photookular 4,5, Auszug 76 cm.

### Zusammenfassung.

1. Die Erythrokonten haben keine Beziehung zur Polychromasie; weder zu der des normocyitären noch zu der des megalocyitären Blutbildes.

2. Das Fehlen einer basophilen Punktierung fetaler roter Blutelemente kann auf einer Verschiedenheit zwischen fetaler und postfetaler Polychromasie beruhen; wie sie auch morphologische Unterschiede aufweisen.

3. Die Annahme, daß das Wesen der perniziösen Anämie einen Rückschlag des postfetalen in den fetalen Blutbildungsmechanismus darstellt, wird besprochen und abgelehnt. Es werden genetische und morphologische Unterschiede zwischen Megaloblasten bei perniziöser Anämie und den frühembryonalen Zellen aufgezeigt.

4. Wesentliche Unterschiede zwischen den Makro- und Megaloblasten *Naegeli* bestehen nicht. Sie dürfen als ein und dieselbe Zelle aufgefaßt werden.

---

### Schrifttum.

*Maximow*: Text Book of Histology. 1931. — *Meyer, M.*: Klin. Wschr. **1931**, Nr 22, 1053. — *Minot and Murphy*: J. amer. med. Assoc. **37**, 470 (1922). — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 4. Aufl. — *Peabody, F. W.*: Amer. J. Path. **2**, Nr 6 (1926); **3**, Nr 3 (1927). — *Piny*: Diseases of Blood. 2. Aufl. — *Sabin*: Origin of cells of Blood. Physiologic. Rev. **2**, 38 (1922). — *Sabin, Doan, C. A. and Cunningham*: Bull. Hopkins Hosp. **33**, 222 (1922). — *Schilling, v.*: Klin. Wschr. **1928**, Nr 17; **1929**, Nr 52. — *Schröder, E.*: Fol. haemat. (Lpz.) **48**, H. 1 (1932). — *Zadeck*: Schweiz. med. Wschr. **1921** I, 1087. — Z. klin. Med. **95**, 66 (1922). — *Zanaty, A. F.*: Virchows Arch. **293**, H. 2.