

Aus dem Pathologischen und Bakteriologischen Institut der Hauptstadt Hannover
(Leitender Arzt: Prof. Dr. med. M. NORDMANN)

Über den Status der Erythropoese in der normalen Neugeborenenleber*

Von

WOLFGANG THOENES

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. November 1955)

Unter den Phasen der fetalen Blutbildung nimmt die hepatische bzw. hepatoliene Phase den breitesten Raum ein. Sie setzt im 2.—3. Fetalmonat ein (NAEGELI, ROTTER und BÜNGELER, KÜNZER) und hält bis zum Ende des intrauterinen Lebens an. Ihr Ausmaß ist nicht zu allen Zeiten gleich. Im allgemeinen soll die Leberblutbildung ihren Höhepunkt im 8. Fetalmonat erfahren und dann zurückgebildet werden, die Milzblutbildung überhaupt nur im 5.—7. Fetalmonat eine wesentliche Rolle spielen (HARTMANN, NAEGELI, SCHRIDDE, ROTTER und BÜNGELER). Während im späteren Leben das Auftreten von extramedullärer Blutbildung in Leber und Milz — vom lymphatischen System sei hier abgesehen — als absolut pathologisch anzusehen ist, gilt das nicht für das intrauterine Leben. Diese Tatsache wäre für den pathologischen Anatomen ohne Bedeutung, gäbe es nicht auch in der Fetalperiode krankhafte Zustände, bei denen auf die Beurteilung der extramedullären Blutbildung größter Wert gelegt wird. Wir haben in der fetalen Erythroblastose ein solches Krankheitsbild vor uns, das uns bei der Diagnostik stets vor die Aufgabe stellt zu entscheiden, ob die im histologischen Präparat vorgefundene Blutbildung als physiologisch oder als pathologisch anzusehen ist. Diese Entscheidung kann nur dann mit Erfolg getroffen werden, wenn ein möglichst genaues Bild über die normalen Verhältnisse der extramedullären Blutbildung zur Verfügung steht.

Sucht man sich aus der Literatur ein solches Bild zu verschaffen, so stößt man dabei auf widersprechende oder doch mindestens unterschiedliche Angaben. Für die Leber, die uns hier besonders interessiert, schreibt PFUHL, die Blutbildung sei bei der Geburt zwar „sehr in den Hintergrund gedrängt“, sie dauere aber noch Wochen an. LOBENHOFFER gibt an, daß man fast in jedem Gesichtsfeld eines histologischen Schnittes durch eine Neugeborenenleber „wenigstens ein paar Blutbildungsherde“ finde. G. B. GRUBER mußte in Leberschnittpräparaten

* Herrn Prof. M. NORDMANN zum 60. Geburtstag in Verehrung und Dankbarkeit gewidmet.

von Kindern von 50—54 cm Länge nach Blutbildungsherden „geduldig suchen“, während NAEGELI der Überzeugung ist, daß die extramedulläre Blutbildung in der Leber — normale Verhältnisse vorausgesetzt — erloschen sei. MAXIMOW fand beim Neugeborenen „in der Regel nur spärliche, zwischen den Leberzellen zerstreute Überreste von Blutbildungsherden, die bald vollständig verschwinden“.

Im Hinblick auf die schwankenden Angaben und vor allem subjektiven Angaben war es daher unser Bestreben, an einem größeren Sektionsgut normaler Neugeborener und Feten ein möglichst objektives Maß für Art und Umfang der extramedullären Blutbildung zu bekommen. Dabei haben wir uns auf die Leber konzentriert, da sie im Gegensatz zur Milz die übersichtlichsten Verhältnisse bietet. Das auf diese Weise gewonnene Bild ist gedacht als Basis für die Beurteilung pathologischer Zustände im Bereich der extramedullären Blutbildung, insbesondere der Erythropoese während oder am Ausgang des intrauterinen Lebens.

Untersuchungsmaterial

Insgesamt standen uns 72 Neugeborene zur Verfügung, und zwar 37 reife (48—64 cm Länge) und 35 unreife (14—47 cm Länge). Alle Kinder hatten nicht länger als 5 Stunden extrauterin gelebt. Für die Differentialdiagnose z. B. gegenüber der fetalen Erythroblastose kommen zwar hauptsächlich reife Neugeborene oder solche der letzten Fetalmonate in Betracht. Wir haben unsere Beobachtungsreihe des Überblicks halber aber bis in den 4. Fetalmonat hinein ausgedehnt.

Die Gruppierung der unreifen Früchte erfolgte nach dem entsprechenden Fetalmonat. Der Bestimmung desselben liegen bekannterweise einige Schwierigkeiten im Wege, auf die auch RÖSSLE und ROULET hinweisen. Wir haben uns zur Bestimmung des Fetalmonats in Übereinstimmung mit deren Angaben — wegen der geringeren individuellen Schwankungen — der *Körperlänge*, nicht des *Körpergewichts* bedient. Zur Berechnung selbst steht die allgemein gebrauchte Faustregel zur Verfügung, nach der sich die zugehörige *Körperlänge* bis mens V durch Bildung des Quadrats der Monatsziffer, ab mens VI durch Multiplikation derselben mit der Zahl 5 ergibt. Aus der bei RÖSSLE und ROULET abgebildeten Kurvenschar, die die Meßergebnisse zahlreicher Autoren wiedergibt, ist zu ersehen, daß die Faustregel nur in der ersten Hälfte der Gravidität bis mens V brauchbare Werte ergibt. Diese stimmen auch mit den gemessenen Werten der Kurvenschar gut überein. In der zweiten Hälfte der Gravidität würde aber nach der Faustregel das Wachstum einer linearen Funktion folgen, was an sich unwahrscheinlich ist und auch durch die genannte Kurvenschar widerlegt wird. Am zuverlässigsten für die 2. Hälfte der Gravidität erschien uns die aus einem großen Material, nämlich 2354 Fällen gewonnene Kurve von A. W.

MEYER, die für das Ende des 7. Monats 41 cm, des 8. Monats 45 cm, des 9. Monats 47,5 cm und das reife Neugeborene 50 cm verzeichnet. Den 6. Monat erfaßt A. W. MEYERS Kurve nicht, so daß wir diesen Wert auf rein graphischem Wege durch sinngemäße Verbindung der beiden Teilkurven ermittelten. Die sich hieraus für den 6. Monat ergebende Wachstumsgeschwindigkeit von 8,5 cm fügt sich gut in die übrigen Werte ein, was uns die Berechtigung zu unserem Vorgehen unterstrich. Auf die beschriebene Art ist die Kurve in Abb. 1 entstanden, von der wir glauben, daß sie den biologischen Verhältnissen eher gerecht wird als die nur grob orientierende Faustregel.

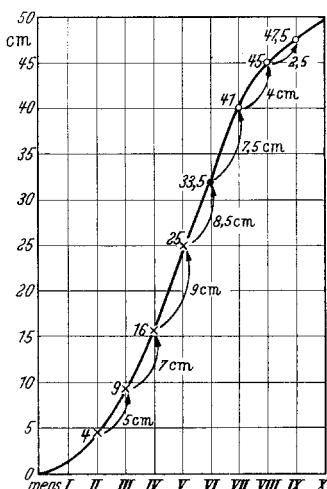
Wir haben als Reifgeborene in der üblichen Manier alle Kinder ab 48 cm aufwärts bezeichnet und bei diesen auch zumeist alle Reifezeichen oder mindestens die überwiegende Zahl derselben gefunden. Die übrigen unreifen Kinder wurden in Gruppen nach Schwangerschaftsmonaten, entsprechend der angegebenen Kurve eingeteilt. Es entfielen auf diese Weise auf mens IV 1 Feten, auf mens V 2 Feten, auf mens VI 4 Feten, auf mens VII 15, auf mens VIII 8, und auf mens IX 5 Feten.

Unter den Todesursachen finden sich Geburtstraumata 24mal, Störungen von seiten der Placenta (Pl. praevia, vorzeitige Lösung, Infarzierung, Insertio velamentosa) 7mal, Nabelschnurumschlingung 3mal, Störungen von seiten des Uterus (Ruptur, Ut. myomatosus, Krampfwehen) 3mal, Fruchtwasseraspiration 3mal, Asphyxie bei abnormen Geburtslagen, Sectio und connataler Struma 5mal, Mißbildungen 2mal, fetale Endokarditis mit Klappenfehler 1mal, Kindstötung 1mal, schwere Erkrankungen der Mutter 2mal, Lebensschwäche der Frühgeburten 7mal, Encephalitis neonatorum unbekannter Ätiologie 3mal, hämorrhagische Diathese 2mal, ungeklärter intrauteriner Fruchttod 1mal.

Abb. 1. ○ Meßwerte nach A. W. MEYER, ● graphisch ermittelter Wert, × Faustregelwerte

Unter den Todesursachen finden sich Geburtstraumata 24mal, Störungen von seiten der Placenta (Pl. praevia, vorzeitige Lösung, Infarzierung, Insertio velamentosa) 7mal, Nabelschnurumschlingung 3mal, Störungen von seiten des Uterus (Ruptur, Ut. myomatosus, Krampfwehen) 3mal, Fruchtwasseraspiration 3mal, Asphyxie bei abnormen Geburtslagen, Sectio und connataler Struma 5mal, Mißbildungen 2mal, fetale Endokarditis mit Klappenfehler 1mal, Kindstötung 1mal, schwere Erkrankungen der Mutter 2mal, Lebensschwäche der Frühgeburten 7mal, Encephalitis neonatorum unbekannter Ätiologie 3mal, hämorrhagische Diathese 2mal, ungeklärter intrauteriner Fruchttod 1mal.

Die Sektion ergab bei keinem der Kinder einen Anhalt für eine Erkrankung im Bereich des blutbildenden Systems. Hinweise darauf hätten u. a. Gewichtsabweichungen bei Leber, Milz oder Thymus geben können. Die Normalgewichte dieser Organe entnahmen wir für die Reifgeborenen den Tabellen von RÖSSLER und ROULET, die für die unreifen einer Tabelle von POTTER, worin die Organgewichte zum Körperton gewichtet sind, allerdings ohne Berechnung des Fehlerwertes.



Das Durchschnittsgewicht der von uns untersuchten reifen Neugeborenen stimmt mit 3582 g im großen ganzen mit dem überein, das RÖSSELE und ROULET berechnet haben. — Die Lebergewichte schwankten um den Normalwert im allgemeinen um höchstens 35 g. Bei den Reifgeborenen lag nur in 2 Fällen das Gewicht darunter, und zwar 40 bzw. 50 g unter dem Normalwert. Bei den Unreifgeborenen ergaben sich ebenfalls bei dem Gros nur Schwankungen um höchstens 29 g, nur in einem Fall übertraf das Lebergewicht die Norm um 68 g. Die Milzgewichte schwankten bei den Reifgeborenen in 70% der Fälle um höchstens \pm 3 g, in 30% der Fälle fanden sich größere Abweichungen, allerdings nur in 19% nach oben, und zwar 2mal um 4 g, je 1mal um 5, 6, 7, 8 und 12 g. Bei den Unreifgeborenen wichen die Milzgewichte ebenfalls um höchstens 3 g vom Normalgewicht ab. Da eine Milzvergrößerung, wie sie bei einigen Reifgeborenen zu konstatieren war, auf eine Störung im hämopoetischen System verdächtig ist, wurden diese Fälle besonders daraufhin untersucht. Weiterhin wurde auf Hypoplasie bzw. Atrophie des Thymus geachtet. Bei den Reifgeborenen fand sich 2mal eine Verkleinerung des Organes um 5 bzw. 3,5 g gegenüber dem Normalgewicht, bei den Unreifgeborenen des mens VIII 5mal eine solche um höchstens 4 g, bei einem Kind des mens VII eine solche um 2,5 g.

Von den kindlichen Organen haben wir regelmäßig Leber, Milz, Thymus, Nieren, Lungen, Skeletmuskel, oft auch Pankreas, Nebennieren, Schilddrüse entnommen, in 96%igem Alkohol und ZENKERScher Flüssigkeit fixiert und regelmäßig H.-E.- und van Gieson-gefärbt. Von Leber und Milz, bei Bedarf auch von anderen Organen, wurden Maximow-Färbungen angefertigt (Technik von LENNERT). An zahlreichen Lebern wurde die Gitterfaserdarstellung nach BIELSCHOWSKY vorgenommen.

Untersuchungsmethodik

In dem Bestreben, die Beurteilung der Blutbildungsverhältnisse nach Möglichkeit der Subjektivität zu entheben und stattdessen zahlenmäßig zu erfassen, wandten wir unsere besondere Aufmerksamkeit der Leber zu. Für die reifgeborenen Kinder sind wir so vorgegangen, an einem genügend großen, d. h. etwa 12×12 mm großen und 6μ dicken histologischen Schnitt mit dem Kreuztisch des Mikroskops $1/4$ cm² herauszugreifen und die in diesem Raum liegenden Blutbildungselemente genauer zahlenmäßig zu erfassen und zu analysieren. Dabei erkennen wir mit RÖSSELE und ROULET die Problematik, die sich ergibt, wenn man mit „Maß und Zahl“ an die Biologie herangeht. Wenn man sich jedoch der Grenzen dieses Vorgehens bewußt bleibt, so vermittelt es doch oft Ergebnisse, die auf anderem Wege nicht zu erlangen sind. Da sich bei den Reifgeborenen die Blutbildung in der Leber auf abgrenzbare Herde zurückgezogen hat, besteht die Möglichkeit, durch systematisches Ab-

suchen des erwähnten, mit dem Kreuztisch eingestellten Quadrats ($1/4 \text{ cm}^2$) die Zahl der in diesem Raum liegenden Blutbildungsherde zu gewinnen. Geht man von der Voraussetzung aus, daß die Blutbildungsherde in dem gesamten Organ ungefähr gleichmäßig verteilt sind, was sich durch mehrere Kontrolluntersuchungen als richtig erwies, so darf die bei der Auszählung des Teilausschnittes gefundene Zahl als Maß für den Umfang der in der Leber überhaupt vorhandenen Blutbildung angesehen werden.

Dient dieses Vorgehen lediglich der Bestimmung des Quantitativen, so gelingt es darüber hinaus durch Differenzierung der einzelnen Herde

untereinander auch einen Einblick in die qualitativen Verhältnisse zu bekommen. Zwar sind an der Blutbildung in der Leber auch weiße Elemente beteiligt, doch treten sie, wie auch MAXIMOW betont, stark hinter den roten zurück. Sie erheischen für unseren Zweck keine besondere Beachtung. Überblickt man eine größere Zahl von Leberblutbildungsherden, so kann man 3 Herdtypen recht gut von einander abgrenzen, und zwar sog.

jungzellige, gemischtzellige und reifzellige Herde. Die Zellen, die diese Herde bilden, sind fast durchweg Erythroblasten. Es liegt in der Natur der Sache, daß man bei einigen wenigen Herden mit der Klassifizierung zunächst Schwierigkeiten hat. Mit einiger Übung ist die Zuteilung dieser Herde zu einer der 3 Gruppen aber ohne Zwang möglich.

Aus den für die Herdtypen gewählten Bezeichnungen geht ihr Charakter im wesentlichen hervor:

Die *jungzelligen Herde* (Abb. 2) werden aus Zellen gebildet, deren Kern sich durch ein fast blasiges Aussehen, blaßblaue Farbe und scheinbare Chromatinarmut auszeichnet. Man erkennt neben einer ausgebildeten Kernmembran mehrere Nucleoli, die unregelmäßig im Kerninnern verteilt sind. Der deutliche Plasmasaum hat bei H.-E.-Färbung eine bläulich-rosa Farbe. Eine genauere Beurteilung der Plasmafärbung ergibt sich aber nur aus dem nach MAXIMOW gefärbten Präparat. Hier ist das Plasma meist eindeutig mittelblau oder es zeigt zusätzlich einen ganz leichten Stich ins Rötliche. Im letzteren Fall findet sich im Kern dann meist eine etwas dichtere Lagerung des Chromatin. Nach den genannten Kennzeichen sprechen wir die Zellen als Proerythroblasten und basophile Erythroblasten an, wobei das Plasma der letzteren gelegentlich schon zur Annahme acidophiler Farbstoffe neigt, wie sie in stärkerem Maße den polychromatischen Erythroblasten eigen ist. Das

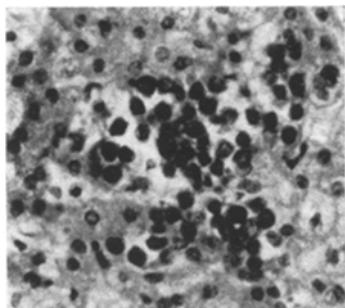


Abb. 2. Jungzelliger Herd

Verbindende der Zellen untereinander ist die Gestalt der Kerne, die innerhalb dieser „jungzelligen“ Herde bis auf kleinste Größenschwankungen im skizzierten Sinne eine auffallende Übereinstimmung zeigen. Überhaupt halten wir die Beschaffenheit des Kernes für die Beurteilung des Reifegrades der Erythroblasten für wichtiger als die Färbung des Plasmas, die von Zufälligkeiten der Färbung abhängig ist. Wir befinden uns damit in Übereinstimmung mit LEIBETSEDER und WEICKER, die auf Grund ihrer Meßergebnisse die Kerngröße als das zuverlässigere Merkmal der Erythroblastenreife betrachten und daraus weitgehende Schlüsse gezogen haben. — Die Zahl der zu einem Herd vereinigten „Jungzellen“ ist deutlich kleiner als in den anderen Herdtypen. Immerhin haben wir als untere Grenze eine Zahl von etwa 7 Zellen angenommen, von der ab wir von einem „Herd“ sprechen. Die angegebene Zellzahl ist keine exakt abgeleitete, sondern eine geschätzte, gewonnen aus der vergleichenden Durchsicht einer großen Zahl von Leberschnittpräparaten mit Blutbildungsherden. Unseres Erachtens würde man der Materie wohl auch zu viel Gewalt antun, wollte man eine Mindestzahl von Zellen für eine Herdart exakt bestimmen. Die Durchschnittszahlen innerhalb einer Herdart schwanken schon von Fall zu Fall, so daß eine generelle, streng verbindliche Zahl nicht angegeben werden kann. Die genannte Zahl ist also nur als Anhaltspunkt gedacht für Zweifelsfälle, ob eine Zellansammlung als „Herd“ angesprochen werden soll oder nicht. Außerdem ist für die Beurteilung sehr wichtig, daß der herdförmige Charakter jeweils erkennbar ist, der sich durch Lagerung der Zellen innerhalb erweiterter Sinusoide auszeichnet. Im Gitterfaserbild sind die Herde oft rings von Gitterfasern umschlossen. Gerade bei den jungzelligen Herden wird der dadurch gebildete Raum meist vollständig von den Zellen ausgefüllt, so als würde die Ausweitung des Sinusoid durch den Druck der sich vermehrenden Zellen bewirkt. Hier ist sogar bei manchen Herden die Abgrenzung gegenüber den Leberzellen nicht immer ganz eindeutig. Das Gitterfaserpräparat bestätigt die Vermutung, daß es sich dabei oft, öfter als bei den reifzelligen Herden, um extracapilläre Lagerung der Erythroblasten handelt, was mit der Auffassung MAXIMOWS übereinstimmt, daß die Leberblutbildungszellen aus dem extracapillären Mesenchym entstehen und sekundär in die Capillare einwandern.

Die *reifzelligen Herde* (Abb. 3) haben mit den jungzelligen eine Eigenschaft gemeinsam, weshalb sie gleich im Anschluß daran besprochen

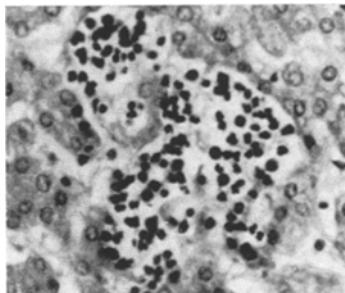


Abb. 3. Reifzelliger Herd

werden sollen: die in ihnen vereinigten Zellen sind, besonders hinsichtlich ihrer Kernstruktur, ebenfalls praktisch einförmig. Der Kern ist klein und wegen des dicht gepackten Chromatin dunkel gefärbt. In einigen Kernen kann man eine angedeutete granuläre Lagerung des Chromatins erkennen, in anderen findet sich eine homogene Dunkelblauschwarzfärbung im H.-E.-Präparat. Die äußere Form des Kerns ist rund oder, sehr häufig, bizarr zerklüftet und gegliedert. Oft bestehen ganze Herde nur aus solchen „polymorphkernigen“ Zellen. Das Plasma ist am alkoholfixierten und H.-E.-gefärbenen Präparat sehr schmal, oft kaum zu erkennen und ganz blaß rosa, am Zenker-fixierten, Maximow-gefärbenen Präparat meist breiter und eindeutig mittelrot gefärbt. Es handelt sich also um acidophile Erythroblasten, mit anderem Namen Normoblasten, wobei die polymorphen Kernstrukturen als Karyorhexiserscheinungen, zum Teil sicher postmortaler Natur (ROHR und HAFTER) aufgefaßt werden. Die Anzahl der Zellen innerhalb eines solchen „reifzelligen“ Herdes ist im Durchschnitt wesentlich größer als bei den jungzelligen, sie kann 60 und mehr betragen. Nach vergleichenden Zählungen haben wir als untere Grenze für die Ansprechbarkeit als „Herd“ etwa 15 Zellen angenommen, wofür dieselbe einschränkende Bemerkung gilt, wie sie bei den jungzelligen Herden gegeben wurde. Innerhalb des Leberzellgewebes zeichnet sich der größte Teil dieser Herde durch ziemlich scharfe Begrenzung und geschlossene Lagerung der Zellen aus. Hier ist deren, im Gitterfaserpräparat kontrollierte, extracapilläre Lagerung relativ selten, vielmehr sind die reifzelligen Herde von einer Gitterfaserhaut und damit von der Capillarwand ziemlich eindeutig umgeben. Die eben geschilderte Form der reifzelligen Herde stellt wohl die ideale dar. Auf der anderen Seite ist natürlich zu bedenken, daß mit dem reifzelligen Herd der Endpunkt der Erythroblastenentwicklung erreicht ist und daß wir deshalb auch zahlreiche solcher Herde im Zustande der Auflösung antreffen. Wir finden dann die Normoblasten lockerer gelagert, und zwar meist innerhalb noch deutlich erweiterter Sinusoide, so als sei aus ihrer Mitte unter Hinterlassung einer Lücke eine Reihe von Zellen abgewandert. Man kann also auch eine lockere Ansammlung von Normoblasten treffen, die trotz ihrer lockeren Lagerung als Herd angesprochen werden kann, allerdings auch nur dann, wenn noch mit genügender Sicherheit gesagt werden kann, daß an dieser Stelle einmal ein vollständiger Herd gelegen hat.

Die *gemischtzelligen Herde* (Abb. 4) nehmen in jeder Beziehung eine Mittelstellung zwischen den jung- und reifzelligen Herden ein. Entsprachen die jungzelligen Herde den Pro- oder basophilen Erythroblasten und waren die reifzelligen Herde den Normoblasten zugeordnet, so müßten die gemischtzelligen, die auch in ihrer Reife zwischen den beiden anderen Herdtypen stehen, den polychromatischen Erythroblasten zu-

gehören. Das ist im Grunde auch der Fall, nur finden wir praktisch nie Herde, in denen sämtliche Zellen diese gleiche Reifestufe aufweisen. Der genannte Herdtyp ist im Gegenteil durch seine ausgesprochene gemischte Zellzusammensetzung charakterisiert. Wir können in ihm unter Umständen Zellen aller Reifegrade finden, von der Jung- bis zur Reifzelle, jedoch stehen wohl die mittelreifen oder „Übergangszellen“ etwas im Vordergrund. Ihr Kern ist kleiner, eindeutig rund, schon erheblich chromatindichter und daher dunkler gefärbt als der der Jungzellen. Das Chromatin ist deutlich granulär gelagert. Nucleoli sind nur noch ganz selten zu erkennen. Das Plasma zeigt im Maximow-Präparat eine blaurötliche, oft blaßviolette Farbe.

Es handelt sich also bei den „Übergangszellen“ um polychromatische Erythroblasten, die immer in größerer Zahl in den gemischzelligen Herden zu finden sind. Daneben aber liegen praktisch immer in wechselndem Zahlenverhältnis Zellen aller Reifestufen vor, jüngere und reifere. Je nach dem Überwiegen der einen oder anderen Zellart könnte man eine jüngere und eine reifere Form der gemischzelligen Herde unterscheiden, doch haben wir bewußt darauf verzichtet, um die Differenzierung nicht zu weit zu treiben. Auch für die Zellzahl der einzelnen Herde gilt, daß die gemischzelligen Herde eine Mittelstellung zwischen jung- und reifzelligen Herden einnehmen.

Es braucht kaum noch besonders hervorgehoben zu werden, daß wir die verschiedene Gestalt der Blutbildungsherde als Ausdruck des Reifungsvorgangs derselben ansehen, der von dem jungzelligen über den gemischzelligen zum reifzelligen Herd führt und schließlich mit Auflösung des letzteren endet. Analog dem uns vertrauten Vorgehen bei der Differenzierung der kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes und des Knochenmarkes muß erwartet werden, daß durch die im gleichen Sinne durchgeführte Differenzierung der Blutbildungsherde in der Neugeborenenleber ein Einblick in die Aktivität der dort stattfindenden Blutbildung gewonnen werden kann.

Bisher war nur die Rede von *reifen* Neugeborenen. Pathologische Zustände im Bereich der Blutbildung finden sich aber auch bereits bei Frühgeborenen. Entsprechend unserem Ziel, normales Vergleichsmaterial zu gewinnen, haben wir uns deshalb bemüht, eine ähnlich durch Zahlen unterbaute Vorstellung von der Blutbildung auch während des intrauterinen Lebens herauszubilden. Zu diesem Zweck sei es uns aus Gründen der Darstellung gestattet, den Weg des intrauterinen Lebens zunächst

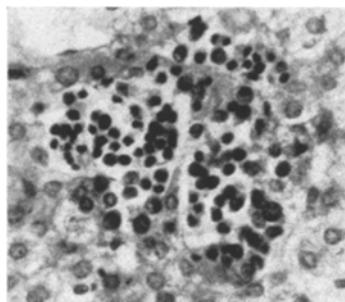


Abb. 4. Gemischzelliger Herd

rückwärts zu gehen, also vom höheren zum niederen Fetalmonat fortzuschreiten.

Die Erfassung der quantitativen Verhältnisse stieß alsbald auf Schwierigkeiten. Je mehr man in die jüngeren Fetalmonate vordringt, um so umfangreicher und vor allen Dingen diffuser ist die Blutbildung in der Leber angeordnet. In den letzten, d. h. geburtnahen Fetalmonaten sind es nur wenige Individuen, in deren Leber sich einzelne Herde der Blutbildung abgrenzen lassen, in den jüngeren Fetalmonaten ist dies überhaupt nicht mehr möglich. Umgekehrt — entwicklungsgerecht — gesprochen, würde es heißen: Die Blutbildung in der fetalen Leber ist — von den allerersten Anfängen abgesehen, die wir hier nicht betrachten — in den jungen Fetalmonaten diffus ausgebreitet und zieht sich in den letzten Fetalmonaten auf Einzelherde zurück, wobei dann das dazwischen liegende Lebergewebe mehr und mehr frei von kernhaltigen Blutzellen ist. Nur solche Fälle eignen sich zur Auszählung von Blutbildungsherden, nicht jedoch solche, bei denen zwischen den erkennbaren Herden die Capillaren noch stark mit Erythroblasten angefüllt sind, so daß die Herde kontinuierlich in diese übergehen. Will man nicht dazu schreiten, bei diesen Fällen mit diffuser Blutbildung die in $1/4 \text{ cm}^2$ eines Leberschnittes liegenden einzelnen Erythroblasten zu zählen, so muß man auf die exakte quantitative Erfassung der Leberblutbildung verzichten. Wir haben darauf verzichtet, weil wir uns von den Ergebnissen dieser Erhebungen keine wesentlich neuen Gesichtspunkte versprachen.

Dagegen gelingt die Differenzierung, also die *qualitative* Auswertung. Allerdings haben wir dazu die Methode insofern modifiziert, als wir nicht die Zellen einer bestimmten Raumeinheit berücksichtigen, sondern jeweils 1000 Zellen eines Schnittpräparates der Differenzierung unterziehen. Wir benutzen dazu eine 600fache Trockenvergrößerung mit Ocularblende. Tausend, durch Verschieben des Kreuztisches in das Gesichtsfeld geratende Erythroblasten werden differenziert. Wir haben auch für diesen Zweck 3 Arten von Erythroblasten unterschieden und die Einteilung dadurch größer gestaltet, als es sonst in der Hämatologie üblich ist. Für den histologischen Schnitt und vor allem für unsere Zwecke genügt diese Einteilung vollauf. Analog der Einteilung der Herde unterscheiden wir *Jungzellen*, *Übergangszellen* und *Reitzellen*, deren Beschreibung schon bei der Erörterung der Herdformen genauer erfolgt ist. Wir brauchen sie deshalb hier nicht zu wiederholen. Mit der hämatologischen Sprache würden die Jungzellen etwa den Pro- und basophilen Erythroblasten, die Übergangszellen den polychromatischen und die Reitzellen den acidophilen Erythroblasten entsprechen.

Auf den ersten Blick mag es so scheinen, daß die Differenzierung von *Blutbildungsherden* mit der Differenzierung von *Einzelzellen* nicht vergleichbar sei. Wir haben zur Klärung der Frage Zählungen angestellt,

indem wir bei mehreren reifen Neugeborenen mit gut abgrenzbaren und auszählbaren Herden sowohl eine Herddifferenzierung als auch am gleichen Schnitt eine Zelldifferenzierung vorgenommen haben. Zur letzteren wurden dabei nur Zellen verwandt, die innerhalb von Herden liegen. Wir sind dabei auf eine recht gute Übereinstimmung der Prozentsätze bei der Herd- und Zelldifferenzierung gestoßen, wie Tabelle 1

Tabelle 1

Lfd. Nr.	Herde je $\text{cm}^2/4$	Jungzellige Herde %	Gemisch-zellige Herde %	Reifzellige Herde %	Jungzellen %	Übergangs-zellen %	Reifzellen %
1	56	—	18	88	5	19	76
2	266	12	30	58	10	29	61
3	321	5	20	75	9	20	71
4	452	7	19	74	9	19	72
5	469	5	18	77	6	23	71

belegt. Man darf daraus wohl den Schluß ziehen, daß durch beiderlei Vorgehen, Herd- und Zelldifferenzierung, ein dem Wesen nach gleicher Einblick in das Blutbildungsgeschehen gewonnen werden kann.

Ergebnisse

Bei den *Reifgeborenen* war in allen Fällen in der Leber noch Blutbildung nachzuweisen, jedoch war diese nicht mehr diffus, sondern stets auf gut abgrenzbare Herde beschränkt. Die Zahlen der Herde je $\text{cm}^2/4$ lagen zwischen 8 und 621. Die Mengenverteilung innerhalb der untersuchten 37 Kinder ergibt sich aus der Abb. 5. Wie entsprechend der Rückbildungstendenz der Blutbildung zu erwarten war, überwiegen unter den Reifgeborenen diejenigen mit geringer Herdzahl, während Kinder mit hoher Herdzahl geringer vertreten sind. 57 % der Kinder wiesen bis 120 Leberblutbildungsherde je $\text{cm}^2/4$, 27 % 120—240 und 16 % über 240 Leberblutbildungsherde auf.

Achtet man darauf, wie sich die Herdzahlen auf die einzelnen Körperlängen verteilen, so ergibt sich das Bild in Tabelle 2. Man ersieht daraus, daß die weiträumige Schwankung der Herdzahlen unabhängig von der

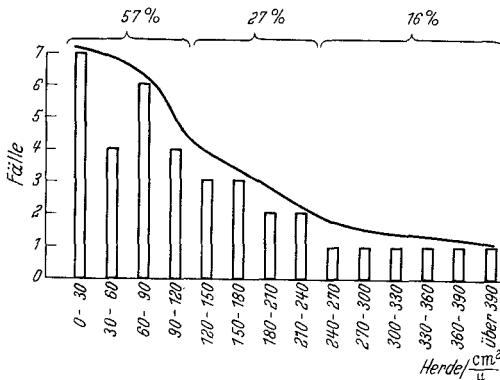


Abb. 5. Mengenverteilung von 37 Reifgeborenen entsprechend der Zahl der Leberblutbildungsherde

Körperlänge besteht, d. h. es ist nicht so, daß mit steigender Körperlänge auch die Herdzahl systematisch abnimmt. Diese Erwartung hätte man dann hegen dürfen, wenn man die verschiedenen Körperlängen ausgetragener Kinder als Ausdruck verschiedener Reifegrade derselben betrachten würde. Daß diese Prämisse nicht richtig ist, liegt auf der Hand. Die Kinder sind sicher von vornherein individuell verschieden groß

angelegt, so daß sie den Zustand der Reife dann auch bei verschiedenen Körperlängen erreichen. Man brauchte sich danach also nicht darüber zu wundern, wenn beispielsweise ein 48 cm langes Kind weniger restierende Blutbildung als ein 52 cm langes aufwiese. Bedenklich muß aber stimmen, wenn dieses 48 cm lange Kind nach den Reifezeichen und dem Gesamthabitus ganz offen-

Tabelle 2

Länge cm	Blutbildungsherde je cm ² /4				
	1 bis 100	100 bis 200	200 bis 300	300 bis 400	über 400
48	++	+		+	
49				+	
50	+++		+		
51	+	+			
52	++++	+++	+	+	+
53	++++	++			
54	++	+	+		
55	+	+			
56	+			++	
57		+			
64			+		

sichtlich an der unteren Grenze der Reife steht und es sich bei dem 52 cm langen, das das 48 cm lange im Ausmaß der Blutbildung bei weitem übertrifft, um ein ausgesprochen vollreifes Kind handelt. Man gewinnt daraus den Eindruck, daß — ungeachtet der generellen Rückbildungstendenz der Leberblutbildung im Zeichen des Reifungsvorgangs — die Leberblutbildung im Einzelfall doch ein recht selbständiges Verhalten zeigt und daß sie gewissermaßen von der Geburt des Kindes überrascht wird, auch dann, wenn sie selbst noch nicht „geburtsreif“ geworden ist. Diese Anschauung wird weiter gestützt durch die Ausführungen auf S. 231, aus denen hervorgehen wird, daß selbst ausgesprochen unreife Kinder von 42 und 44 cm Länge eine Blutbildung aufweisen können, die eines völlig reifen Kindes würdig wäre.

Das Ergebnis der *Herddifferenzierung* geht aus Tabelle 3 hervor. Der prozentuale Anteil der einzelnen Herdarten untereinander an der Gesamtzahl der Herde war in den 37 Fällen ziemlich gleich. Es fanden sich im Durchschnitt 6% jungzellige, 17% gemischzellige und 77% reifzellige Herde mit den in der Tabelle angegebenen mittleren Abweichungen und Fehlerwerten. Berücksichtigt man die mittlere Abweichung zur Beurteilung der Schwankungsbreite, so würde man für die einzelnen Herdarten etwa folgende Werte ansetzen können (rechte Spalte in Tabelle 3): Jungzellige Herde 1—10%, gemischzellige Herde 10—24%, reifzellige Herde 67—87%. Genau wie bei der Blutbildungsdifferenzierung haben die angegebenen Zahlen die Bedeutung eines

Richtwertes. Die Werte haben sich aber bei unseren Auszählungen mit einer hochgradigen Regelmäßigkeit eingestellt. Wir erblicken in dem zahlenmäßigen Verhältnis der Herdarten zueinander das — so möchten

Tabelle 3

Herdart	Mittlere Herdzahl %	Mittlere Ab- weichung %	Mittlerer Fehler %	Mittlere Schwan- kung %
Jungzellige Herde	6	± 4,7	± 0,8	1—10
Gemischzellige Herde . . .	17	± 6,8	± 1,1	10—24
Reifzellige Herde	77	± 9,8	± 1,6	67—87

wir sagen — „physiologische Gefälle“ der Erythropoese in der Leber der Reifgeborenen.

Wie oben bereits erwähnt, war bei den *Unreifgeborenen* nur in wenigen Fällen eine Abgrenzung von Herden möglich, d. h. hatte sich die Blutbildung schon auf Einzelherde zurückgezogen. Die Herdabgrenzung gelang von den 5 Kindern des IX.—X. Fetalmonats nur mehr in 3 Fällen (60%), im VIII. Monat von 8 Kindern ebenfalls nur in 3 Fällen (37,5%) und im VII. Monat von 15 Kindern in 1 Fall (9%), in den jüngeren Fetalmonaten überhaupt nicht mehr.

Betrachtet man die Leberblutbildung unter diesem Gesichtspunkt der Herdabgrenzung, so gelangt man bei einem großen Überblick — jetzt wieder entwicklungsgerecht gesehen — zu folgendem Bild: Im IV. Fetalmonat, den wir in unseren Untersuchungen noch erfaßten, sind die Lebercapillaren gleichmäßig vollgestopft mit kernhaltigen Blutzellen, so daß eine besondere Ordnung nicht erkennbar ist. Im weiteren Verlauf der Entwicklung, und zwar ab mens VI, zeichnet sich zunächst undeutlich, dann aber immer deutlicher die Tendenz zur Gruppierung von Herden ab, obgleich damit nicht immer eine Verminderung des Umfangs der Blutbildung verknüpft zu sein pflegt. In den letzten Schwangerschaftsmonaten, etwa ab mens VIII, zieht sich die Blutbildung allmählich auf Einzelherde zurück, die nicht mehr miteinander in Verbindung stehen und dann von blutzellfreiem Lebergewebe umgeben sind.

Die 7 oben aufgeführten Fälle, bei denen trotz der Unreife eine klare Herdbildung vorlag, sind mit ihren einzelnen Daten in der nachstehenden Tabelle 4 wiedergegeben. Zunächst einige Bemerkungen zu dem Quantitativen: Die in $1/4 \text{ cm}^2$ enthaltenen Herde schwanken auch hier in weiten Grenzen. Bei der Mehrzahl der Fälle (4 Fälle = 57% derselben) ist das Ausmaß der Blutbildung stärker als bei den Reifgeborenen. Doch erscheint es besonders bemerkenswert (Fall F3 und F9 mit 56 bzw. 3 Herden je $\text{cm}^2/4$), daß auch bei sonst unreifen Kindern die Blutbildung bereits zu einem Maß zurückgebildet sein kann, wie es gewöhnlich erst dem Reifgeborenen zukommt. Es ergibt sich also die Tatsache, daß ein Unreifgeborenes unter Umständen ein erheblich schwächeres

Ausmaß der Blutbildung aufweist als ein Reifgeborenes. Die gleiche Beobachtung machte M. B. SCHMIDT.

Was das Qualitative, also die *Herddifferenzierung* anbetrifft, so zeigen sich bei den Fällen des IX. Fetalmonats die gleichen Verhältnisse wie bei den Reifgeborenen.

Tabelle 4

Mens	Fall Nr.	Länge em	Herde je cm ² /4	Jung- zellige Herde %	Ge- misch- zellige Herde %	Reif- zellige Herde %
IX	F 2	46	452	7	19	74
	F 3	46	56	—	18	82
	F 3a	46	469	5	18	77
VIII	F 8	44	266	12	30	58
	F 9	44	3 ¹	13	25	62
VII	F 11a	42	374	9	25	66
	F 13	41	646	10	31	59

¹ Zur Differenzierung wurden 8 Herde verwandt, die sich in dem angegebenen Zahlenverhältnis 13:25:62 darboten. Trotzdem ist eine Bewertung des Differentialbildes wegen der zu geringen Herdzahlen nicht möglich.

Im VIII. und VII. Fetalmonat ergibt sich eine leichte Abweichung insofern, als die reifzelligen Herde in geringerem Grade zugunsten der gemisch- und jungzelligen zurücktreten. Das Verhältnis erscheint also, wenn man so will, leicht „linksverschoben“. Wir kommen darauf gleich wieder zurück.

In allen übrigen Fällen der Unreifgeborenen, bei denen eine

Herdabgrenzung nicht möglich war, waren wir allein auf die *Zelldifferenzierung* angewiesen. Wir fanden, wie aus Tabelle 5 hervorgeht, bei den 28 Frühgeborenen und Feten bei Auszählung von 1000 Zellen im Durchschnitt 9% Jungzellen, 23% Übergangszellen und 68% Reifzellen. Vergleicht man diese Zahlen mit denen, die bei der *Herddifferenzierung* gewonnen wurden (Tabelle 3, S. 231), so stellt man fest, daß der Prozentsatz der Reifzellen mit 68% an der unteren Grenze der Schwankungsbreite liegt, die für die reifzelligen Herde berechnet wurde. Hingegen liegen die Werte der Übergangs- und Jungzellen mit 23 bzw. 9% an der oberen Grenze der Schwankungsbreite, die für die gemischzelligen bzw. jungzelligen Herde berechnet wurde. Es ist dies die gleiche Erscheinung und geringgradige „Links“-Verschiebung, wie wir sie bei den Frühgeborenen des VIII. und VII. Fetalmonats feststellten, bei denen noch eine Herddifferenzierung möglich war. Die Verschiebung ist zu gering, als daß aus ihr wesentliche Schlüsse gezogen werden könnten. Es ist auf jeden Fall sicherlich nicht richtig, wie oben geschehen, von einer „Linksverschiebung“ in den jüngeren Fetalmonaten zu sprechen. Sofern wir die Verschiebung überhaupt bewerten wollen, ist es wohl richtiger, wenn wir in den Zahlen, die die *Unreifgeborenen* uns liefern, das eigentliche „physiologische Gefälle“ der Erythropoese erblicken. Gestützt wird diese Anschauung durch die Ergebnisse der *Zelldifferenzierung*, wenn man diese getrennt für die einzelnen Fetalmonate durchführt. Diese Aufschlüsselung ist im unteren Teil der Tabelle 5 erfolgt und ist in

Tabelle 6 noch einmal übersichtlicher mit den abgerundeten Mittelwerten dargestellt. Es geht daraus hervor, daß die Relation der Zellen und damit das „Gefälle“ der Blutbildung in allen von uns untersuchten Fetalmonaten, also ab mens IV gleich bleibt. Abgesehen davon, daß diese Tatsache an und für sich schon von Interesse ist und ein Licht auf die fetale Blutbildung wirft, haben wir allen Grund, das „Gefälle“, das die Unreifgeborenen uns darbieten, als das physiologische zu betrachten. Die Zunahme der reifen Elemente bei den Reifgeborenen gehört also in den Rahmen der Rückbildung der Erythropoese und würde dann sinngemäß als „Rechts-Verschiebung“ bezeichnet werden müssen.

Um das Bild vollständig zu machen, muß noch ein Wort zu den *periportalen Feldern* gesagt werden. Sie zeichnen sich im fetalen Leben durch einen erheblichen Gehalt an kernhaltigen, freien Zellen aus. Wenn auch innerhalb des Leberlappchens die roten Blutzellen untermischt

sind mit einer gewissen Anzahl von weißen Elementen und Megakaryozyten, so treten diese doch insgesamt zurück, so daß die intralobuläre Blutbildung ein ziemlich geschlossenes und in diesem Sinne einförmiges Bild bietet. Anders in den periportalen Bindegewebefeldern: Hier möchte man als Charakteristikum die Buntheit der Zellzusammensetzung hervorheben. Die Zellen liegen in den Maschen des Bindegewebes und lassen

Tabelle 5

Mens	Fallzahl		Jungzellen %	Übergangs- zellen %	Reif- zellen %
Gesamt (IV bis IX)	28	<i>M.W.</i>	9	23	68
		M.A.	± 2,65	± 3,96	± 4,95
		M.F.	± 0,48	± 0,75	± 0,94
IX	2	<i>M.W.</i>	9	23	68
		M.A.	± 1,5	± 3,39	± 0,5
		M.F.	± 1,06	± 2,4	± 0,35
VIII	9	<i>M.W.</i>	9,7	21,6	68,7
		M.A.	± 3,12	± 3,32	± 5,05
		M.F.	± 1,04	± 1,1	± 1,68
VII	10	<i>M.W.</i>	9,1	24,2	66,7
		M.A.	± 2,26	± 5,09	± 6,33
		M.F.	± 0,71	± 1,6	± 2,0
VI	4	<i>M.W.</i>	10,3	22,7	67
		M.A.	± 1,12	± 2,59	± 1,73
		M.F.	± 0,65	± 1,29	± 0,86
V	2	<i>M.W.</i>	8,5	26,5	65
		M.A.	± 0,5	± 0,5	± 1,0
		M.F.	± 0,35	± 0,35	± 0,71
IV	1	<i>M.W.</i>	3	28	69
		M.A.	—	—	—
		M.F.	—	—	—

M.W. Mittelwert. *M.A.* Mittlere Abweichung.
M.F. Mittlerer Fehler.

Tabelle 6

Mens	Fallzahl		Jungzellen %	Übergangs- zellen %	Reif- zellen %
IX	2	<i>M.W.</i>	9	23	68
VIII	9	<i>M.W.</i>	10	21	69
VII	10	<i>M.W.</i>	9	24	67
VI	4	<i>M.W.</i>	10	23	67
V	2	<i>M.W.</i>	9	26	65
IV	1	<i>M.W.</i>	3	28	69

M.W. Mittelwert.

selten eine bestimmte Zuordnung zueinander erkennen, so daß man zunächst geneigt ist, das Wort „Blutbildung“ nur mit Vorbehalt anzuwenden. Am ehesten findet sich noch eine Gruppierung innerhalb der roten Elemente, die hier mit einem Viertel bis zur Hälfte an dem Zellbestand beteiligt sind. Sie finden sich meist am Rande, in den läppchennahen Bezirken und haben des öfteren sichtbare Beziehungen zu den intralobulären Blutbildungsherden. Ein großer Teil der Zellen entstammt wohl der weißen Reihe, und zwar der granulären. Es finden sich alle Reifestufen der Granulocyten vom Myelocyten über den Stabkernigen bis zum Segmentkernigen. Sie werden gestellt von der neutrophilen und der eosinophilen Reihe. Gerade die Zellen der letzteren sind in einem sehr wechselnden, aber doch auffallend reichlichen Maße zu finden. Sie dürfen nicht verwechselt werden mit ähnlichen, aber meist größeren Zellen, deren Granula den Zelleib ebenfalls völlig ausfüllen und oft auch den Kern verdecken. Die Granula haben in der Maximow-Färbung einen rötlich-violetten Farbton. Der Leib ist öfter länglich ausgezogen, wie eingepaßt in eine Bindegewebsspalte, und trägt den runden, meist pyknotischen Kern exzentrisch an einem Ende. Häufig liegen diese Zellen, die wir als Gewebsmastzellen ansprechen, zu mehreren Exemplaren beieinander. Ein Teil der Zellen wird auch gebildet von solchen mit Lymphocytencharakter. Zwar ist die Unterscheidung von Normoblasten nicht immer ganz leicht, doch haben wir in vielen Fällen keinen Zweifel an der Lymphocytennatur dieser Elemente.

Von der Zellinfiltration sind die periportalen Felder aller Größenordnungen ergriffen, nur in unterschiedlichem Maße, und zwar insofern, als die kleinen Felder am dichtesten, die großen am wenigsten dicht durchsetzt sind. In den kleinen findet sich meist eine diffuse Durchsetzung, während mit zunehmender Größe randständige Lagerung der Zellen zu beobachten ist, so daß diese schließlich nur noch wie ein dichter Wall an der Parenchym-Bindegewebsgrenze angehäuft sind, während die zentraleren Abschnitte frei sind.

Das ist etwa der Status, wie er in den frühen Schwangerschaftsmonaten zu beobachten ist. Im Laufe der Entwicklung gehen Parenchym- und Bindegewebsblutbildung in großen Zügen parallel, d. h. mit Rückbildung der intralobulären Blutbildung schwinden auch mehr und mehr die Zellinfiltrationen in den periportalen Feldern, und zwar in den Feldern aller Größenordnung in gleichem Maße. Das hat zur Folge, daß in den großen Feldern, die schon von Anfang an den geringsten Gehalt an Blutzellen aufwiesen, auch am ehesten die Zellinfiltration verschwindet und daß sie in den kleinen Feldern am längsten erhalten bleibt.

Bei den Reifgeborenen ist die periportale Zellinfiltration stark zurückgebildet, doch haben wir — bis auf einen — noch in jedem unserer Fälle eine solche nachweisen können. Bezüglich der Rückbildungstendenz liegen die Verhältnisse also wie bei der Parenchymblutbildung. In

großen Zügen läßt sich auch eine Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der restierenden Parenchymblutbildung und der periportalen Zellinfiltration zur Zeit der Geburt beim Reifgeborenen feststellen. Je umfangreicher die Blutbildung innerhalb der Läppchen, um so reichlicher ist auch noch die Zellinfiltration der periportalen Felder, wenngleich dieser Satz sich auch nicht in jedem Einzelfall bewahrheitet. Es überwiegen unter den Reifgeborenen dementsprechend die Fälle, bei denen die periportale Zellinfiltration nur ein geringfügiges Ausmaß aufweist und meist auf wenige kleine Felder beschränkt ist. In unserem Beobachtungsgut sind das etwa 83% der Fälle. 11% hatten eine mittlere und 6%, das sind 2 Fälle, eine erhebliche Stärke der periportalen Zellinfiltration. Für die Frühgeborenenfälle aus mens VII—IX, bei denen die intralobuläre Blutbildung bereits eine Herdabgrenzung erkennen ließ (s. Tabelle 4), gilt sinngemäß das gleiche.

Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse

Soweit die Zahl der uns zur Verfügung stehenden Fälle die Ableitung von Gesetzmäßigkeiten gestattet, läßt sich an Ergebnissen herausstellen:

Während des intrauterinen Lebens ist die Leberblutbildung vom 4.—7. Fetalmonat diffus angeordnet. In den folgenden Monaten zeichnet sich mehr und mehr eine Gruppierung in Herde ab. Diese trotzen dem im Rahmen des Reifungsgeschehens vor sich gehenden Rückgang der Blutbildung am längsten, so daß beim reifen Neugeborenen die Blutbildung nur noch in einzelnen, abgrenzbaren Herden angeordnet ist.

Die Blutbildung in der Leber ist zur Zeit der Geburt auch bei Reifgeborenen noch nicht erloschen.

Das Ausmaß der Leberblutbildung, das beim reifen Neugeborenen vorgefunden wird, schwankt in weiten Grenzen, nach unserer Bestimmungsmethode und in unseren Fällen zwischen 8 und 621 Blutbildungsherden je $\text{cm}^2/4$ eines Leberschnittpräparates von $6\text{ }\mu$ Dicke. Es stimmt nur in einem Teil der Fälle überein mit der Körperlänge und der allgemeinen Reife des Neugeborenen. Die Leberblutbildung zeigt offensichtlich im Rahmen des Reifungsgeschehens ein relativ selbständiges Verhalten, so daß sich das verschiedene Ausmaß der Leberblutbildung bei reifen Neugeborenen erklärt.

An dieser Stelle sei ein abschweifender Gedanke gestattet: Es ist eine bekannte Tatsache, daß der sog. physiologische Neugeborenenikterus oder, besser, der Icterus neonatorum simplex bei den einzelnen Kindern eine verschiedene Ausprägung erfährt. Es besteht heute wohl kaum ein Zweifel daran, daß dem Neugeborenenikterus ein vermehrter Blutzerfall zugrunde liegt, verbunden mit einer Unreife der Leberfunktion, die sich in einer Ausscheidungsschwäche für das anfallende Bilirubin auswirkt (SCHÄFER). Außerdem geht die Erfahrung dahin, daß sich desto sicherer

und im allgemeinen auch stärker ein Neugeborenenikterus einstellt, je unreifer ein Kind zur Welt kommt (PEIPER). Das beweist die oft mit erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einhergehende Stärke des Frühgeborenenikterus. Der Grad des klinisch sichtbaren Ikterus gerade der Neugeborenenperiode hängt von verschiedenen Faktoren ab. Er gibt im Einzelfall nicht immer ein getreues Bild vom Grad der Bilirubinämie. Will man sich also ein zuverlässiges Bild

vom Neugeborenenikterus verschaffen, so bedient man sich wie bei jedem anderen Ikterus besser der Serumbilirubinwerte. Wie der klinische Ikterus, so schwankt auch die Stärke der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie in weiten Grenzen (DAVIDSON, MERRIT und WEECH). Dabei ist man berechtigt, aus dem höchsten Wert, den der Bilirubinspiegel im Verlaufe der Neugeborenenperiode erreicht, auf die Stärke des hämolytischen Geschehens zu schließen, das in dem Einzelfall abläuft. In dem unten-

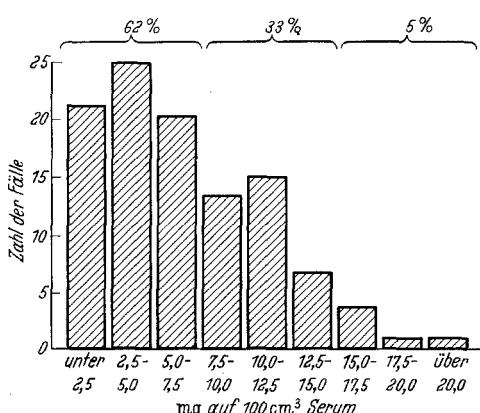


Abb. 6. Nach DAVIDSON, MERRIT und WEECH. Höchster (während der Neugeborenenperiode erreichter) Bilirubinspiegel im Serum von 106 aufs Geratewohl ausgewählten Kindern

stehenden Diagramm (Abb. 6), das der Arbeit von DAVIDSON, MERRIT und WEECH entnommen ist, sind die an einer Gruppe von 106 Kindern während der Neugeborenenperiode gewonnenen Bilirubin-Höchstwerte wiedergegeben. Wir haben der Abbildung lediglich die Klammern mit den errechneten Prozentsätzen zugefügt, die sich ergeben, wenn man die Kinder in 3 Gruppen unterteilt. Wir waren in Abb. 5 (S. 229) bei der Aufstellung der Neugeborenen nach der bei ihnen gefundenen Herdzahl ebenso vorgegangen. Vergleicht man die Prozentsätze der Abb. 5 und die der obenstehenden Abb. 6 miteinander, so ist eine Parallele unzweifelhaft. Die Übereinstimmung würde sicherlich noch größer, wenn die Aufschlüsselung in beiden Diagrammen in gleicher Weise erfolgt wäre. So haben DAVIDSON, MERRIT und WEECH insgesamt 9 Serum-bilirubinstufen, wir 14 Herdzahlstufen gebildet. Wenn wir unsere Fälle ebenfalls in 9 Herdzahlstufen teilen, dann errechnet sich ein prozentuales Verhältnis von 65:24:11%, was dem in Abb. 6 aufgezeichneten schon sehr nahe kommt.

Wir möchten nun auf keinen Fall mißverstanden werden dahingehend, daß wir vielleicht die Absicht hätten, die Stärke des Neugeborenen-ikterus hänge von dem Ausmaß der bei der Geburt vorhandenen Leberblutbildung ab. Immerhin erschien uns der Hinweis auf diese Parallele

gerechtfertigt. Will man sie interpretieren, so allenfalls in der Richtung, daß man in dem Ausmaß der zur Zeit der Geburt bestehenden extramedullären Blutbildung ein Kriterium für die „Reifesituation“ der Blutbildung und des Blutes überhaupt in der Hand hat und daß diese „Reifesituation“ in irgendeiner Form in den Komplex des Neugeborenenikterus mit eingeht. In diesem Sinne ist auch die Übereinstimmung interessant, die sich für die Frühgeborenen ergibt. Je unreifer das Kind zur Welt kommt, desto stärker pflegt der Neugeborenenikterus zu sein, desto umfangreicher und unreifer ist aber auch noch die extramedulläre Blutbildung und damit die Reifesituation des Blutes. Aber auch unter den Frühgeborenen gibt es einige wenige Individuen, die einen Neugeborenenikterus vermissen lassen. PEIPER vermißte einen solchen z. B. bei zwei Frühgeburten unter 2000 g. Damit würde unsere Beobachtung übereinstimmen, daß bei völlig unreifen Frühgeborenen in wenigen Fällen eine erstaunliche Reife der Leberblutbildung zu finden war. Wir meinen damit die auf S. 231 erwähnten Kinder F3 und F9, die 2600 bzw. 2250 g wogen und nur 56 bzw. 4 Herde je $\text{cm}^2/4$, also eine hohe Stufe der Blutbildungsreife aufwiesen. Vielleicht handelt es sich dabei um zwei der wenigen Frühgeborenen, die später wider Erwarten, d. h. trotz ihrer erheblichen Unreife keinen oder einen nur schwachen Neugeborenenikterus bekommen.

Fahren wir in der zusammenfassenden Betrachtung der Ergebnisse fort:

Wir waren gezwungen, bei der Differenzierung der roten Blutbildungselemente verschiedene Wege zu gehen je nachdem, ob es sich um Unreif- oder um Reifgeborene handelte. Bei den Unreifgeborenen mit diffuser Blutbildung wurden lediglich *Zellen*, bei den Reifgeborenen mit herdförmiger Blutbildung die *Herde* in 3 Gruppen differenziert (Jung-, Übergangs- und Reifzellen bzw. jung-, gemischt- und reifzellige Herde). Führt man diese Differenzierung durch, so stellt man fest, daß die jeweiligen 3 Herd- bzw. Zellarten in relativ konstantem Verhältnis zueinander stehen, sich also mit gleichbleibenden Prozentsätzen an der Gesamtzahl beteiligen. Das findet sich im Laufe des gesamten intrauterinen Lebens ab mens IV. Wir haben diese Erscheinung wegen seiner Konstanz als das „physiologische Gefälle“ der Lebererythropoese bezeichnet.

Regelmäßig beteiligen sich im intrauterinen Leben die bindegewebigen, periportalen Felder an der Blutbildung, wenn auch in unterschiedlichem Maße: je größer das Feld ist, um so geringer ist sein Zellgehalt. Intralobuläre und periportale Blutbildung entsprechen sich in ihrer Intensität nicht immer genau, aber doch in großen Zügen. Beide bilden sich daher auch etwa gleichmäßig zurück, so daß bei der Geburt meist nur noch geringe Infiltrationen der periportalen Felder vorhanden sind, und zwar dann nur noch innerhalb der kleinen und kleinsten Felder.

Zusammenfassung

Ausgehend von dem Bedürfnis, zur besseren Beurteilung pathologischer Zustände im Bereich der fetalen Leberblutbildung ein möglichst genaues Bild von den physiologischen Verhältnissen zu gewinnen, wurden 72 reife und unreife Neugeborene untersucht. Durch im einzelnen angeführte Methoden wurde die Leberblutbildung, und zwar die rote, in jedem Fall zahlenmäßig quantitativ und qualitativ erfaßt. Auf diese Weise wurde ein Überblick über die Leberblutbildung und deren histologischen Charakter während und am Ende des intrauterinen Lebens gewonnen. Während der gesamten Fetalperiode ab mens IV entspricht die Zellzusammensetzung der roten kernhaltigen Blutzellen bzw. die Herdzusammensetzung einem ziemlich konstanten „physiologischen Gefälle“, das bis zur Geburt ohne wesentliche Änderungen beibehalten wird. Es ergab sich außerdem, daß bei der Geburt praktisch stets noch Leberblutbildung vorhanden ist. Das Ausmaß der Blutbildung bei Reifgeborenen schwankt in weiten Grenzen und entspricht nicht immer der sonstigen, allgemeinen Reife des Kindes. Es wird auf eine zahlenmäßige Parallele hingewiesen, die sich ergibt, wenn man die Intensitätsverteilung der restierenden Blutbildung und diejenige der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie (*Icterus neonatorum simplex*) gegenüberstellt. Die Möglichkeit des Zusammenhangs wird diskutiert. Die periportalen Felder beteiligen sich regelmäßig an der Blutbildung. Diese hat jedoch hier ihren eigenen Charakter, auf dessen Merkmale hingewiesen wird.

Literatur

- DAVIDSON, L. T., K. K. MERRIT and A. A. WEECH: Amer. J. Dis. Childr. **61**, 958 (1941). — GRUBER, G. B.: Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie (HENKE-LUBARSCH), Bd. V/1, S. 631. 1930. — HARTMANN, A.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (v. MÖLLENDORF), Bd. VI/1. 1930. — KÜNZER, W.: Mschr. Kinderheilk., **102**, 89 (1954). — LEBETSEDER, F.: Wien. Z. inn. Med. **29**, 397 (1948). — LENNERT, K.: Frankf. Z. Path. **63**, 267 (1952). — LOBENHOFFER, H.: Beitr. path. Anat. **43**, 124 (1908). — MAXIMOW, A.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (v. MÖLLENDORF), Bd. II/1. 1927. — MEYER, A. W.: Zit. in RÖSSLE u. ROULET (s. d.). — NAEGELI, A.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4. Aufl. Berlin: Springer 1923. — PEIPER, A.: Unreife und Lebensschwäche. Leipzig: Georg Thieme 1937. — PFUHL, W.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (v. MÖLLENDORF), Bd. V/2. 1932. — POTTER, E. L.: Rh. its relation to congenital hemolytic disease and to intragroup transfusions reactions. Chicago: Year Book Publishers 1947. — RÖSSLE, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin: Springer 1932. — ROHR, K., u. E. HAFTER: Fol. haematol. (Basel) **58**, 38 (1937). — ROTTER, H. W., u. W. BÜNGELER: In Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie von E. KAUFMANN, 9. Aufl. 1955. — SCHÄFER, K. H., P. DAHR u. K. STADTMÜLER: Die Zusammenarbeit des Geburtshelfers, des Kinderarztes und des Serologen bei der Prophylaxe und Therapie der Neugeborenen-Erythroblastose. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — SCHMIDT, M. B.: Beitr. path. Anat. **11**, 199 (1892). — SCHRIDDE, H.: Zbl. Path. **19**, 865 (1908). — WEICKER, H.: Klin. Wschr. **1953**, 637. — WEICKER, H.: Schweizer med. Wschr. **1954**, 245.