

Die Grundlagen der neueren Humoralpathologie* Die frühe Geschichte der Mikrozirkulation

Von

ROBIN FÄHRAEUS

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 13. Februar 1960)

Nach der antiken Lehre vom Bau des menschlichen Körpers bestand der Inhalt des Gefäßsystems aus vier verschiedenen Flüssigkeiten, nämlich der gelben Galle, der schwarzen Galle, dem Schleim und dem „Blut“. Diese humores waren untereinander wohl gemischt, und ihre Eigenschaften, soweit sie Wärme, Kälte, Trockenheit und Feuchtigkeit betreffen, hielten sich einander während gesunder Tage im Gleichgewicht. Jede Veränderung der Mischungs- oder Mengenverhältnisse dieser vier Flüssigkeiten führte zu Krankheit. Am meisten war die Überhandnahme und die darauf folgende Erstarrung des Schleims gefürchtet¹¹.

Es ist kein Grund vorhanden, zu glauben, daß HARVEYS Entdeckung des Kreislaufes (1628) die Vorstellung von der Zusammensetzung des Gefäßinhaltes und dessen Veränderung bei Krankheiten erschütterte. Erst ein Menschenalter später wurde die antike Humoralpathologie zu Fall gebracht, wesentlich durch die mikroskopische Entdeckung der Zusammensetzung des Blutes.

Die ersten für wissenschaftliche Zwecke verwendbaren Mikroskope wurden während der zwanziger Jahre des 17. Jahrhunderts angefertigt, und von dieser Zeit an beginnt das schnell wachsende Interesse für die dem unbewaffneten Auge verborgene Welt.

Die erste Beobachtung der roten Blutkörperchen ist eine kuriose Geschichte. Als die Pest während des Jahres 1656 in Italien wütete, entschloß sich der Jesuitenpater ATHANASIUS KIRCHER (1602—1680) — trotz des Bewußtseins, daß die Seuche ein göttliches Strafergericht für die Sünden der Menschen bedeute — die Krankheit zu untersuchen und, wenn möglich, ihre näheren Ursachen aufzudecken.

KIRCHER hatte sich schon früher für mikroskopische Studien interessiert und dabei gefunden, daß jede faulende Materie wie Fleisch, Milch, Käse usw. von Würmern wimmelt. Er hat sich folglich gefragt, ob nicht auch die Pest durch Würmer hervorgerufen werde, die irgendwo im Körper seine Flüssigkeit zum Faulen gebracht haben; damit wäre dann eine Erklärung für die furchtbare Ansteckungsfähigkeit dieser Krankheit gegeben. Als er jetzt das Blut einiger fiebernder Kranker 1—2 Std nach dem Aderlaß untersuchte, fand er in ganz erstaunlicher Weise seinen Verdacht bestätigt. Das Blut wimmelte von Würmern. Diese — so schloß er — kämen folglich nicht nur in der verwesenden Leiche vor, sondern haben sich schon im lebenden Körper entwickelt. So läßt es sich leicht verstehen, daß der Kranke durch Berührung oder mit der Atemluft die Pest auf seine Umgebung überführen kann¹⁶.

* Diese Studie ist von meinem Freunde Professor Dr. med. FREDRIK BERG, früher Professor der Ophthalmiatrie, inspiriert worden. Er hat nämlich meine Aufmerksamkeit auf die Entdeckung BOERHAAVES hinsichtlich der Mikrozirkulation gelenkt.

Mit seinem Mikroskop konnte KIRCHER den hochgelehrten Arzt JULIUS PLACENTIUS, Vorsteher eines Pestspitals in Rom, von der Richtigkeit seiner Beobachtungen überzeugen. Er beklagt, daß manche Ärzte vielleicht doch das Resultat bezweifeln würden; sie bedenken nicht, daß vieles, was früher unbekannt war, jetzt durch die segensreiche Entdeckung der Mikroskope offenbar gemacht werden könnte.

Meines Erachtens kann nicht bezweifelt werden, daß die Gebilde, die KIRCHER gesehen und als Würmer aufgefaßt hatte, Geldrollen von Erythrocyten ent-

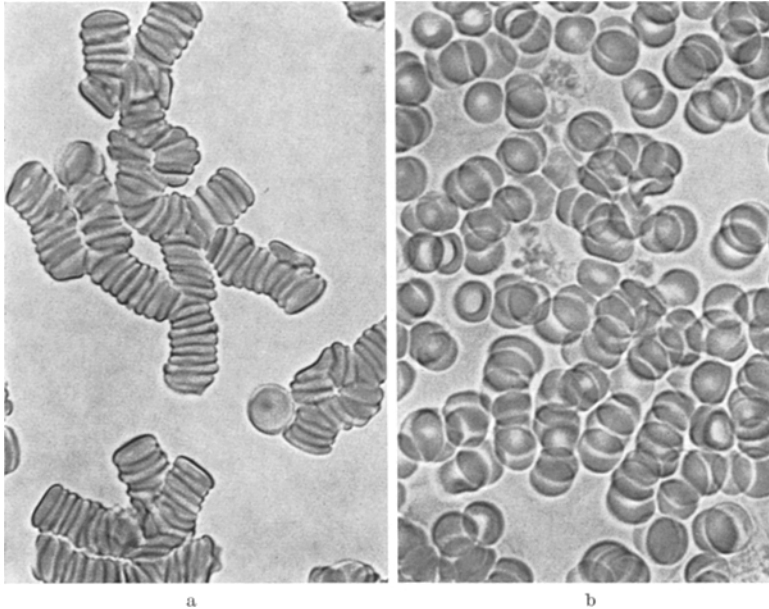


Abb. 1. a Pathologisches (Nephritis) defibriniertes Blut. b Normales defibriniertes Blut

sprochen haben (Abb. 1). Der Verfasser erwähnt nicht, ob er eine Kontrolluntersuchung von normalem Blute ausgeführt habe. Wäre dies der Fall gewesen, so hätte er in diesem keine ausgebildeten „Würmer“ gefunden. Im normalen Serum bleibt nämlich die Geldrollenbildung der Erythrocyten ganz oder beinahe ganz aus, während im Serum bei fast allen Krankheiten mit erhöhter Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen die Aggregation stark ausgebildet ist als Folge des pathologisch vermehrten Gehalts an Serumglobulin^{8, 10}. KIRCHERS *scrutinium physico-medicum* von der Pest erschien 1658, und stellt also den ersten Versuch dar, eine *Pathologia animata* zu schaffen.

In demselben Jahre wurden indessen die roten Blutkörperchen als individuelle Einheiten entdeckt und genau beschrieben. JAN SWAMMERDAM von Amsterdam (1637—1680) war der Sohn eines Apothekers, der eine schöne Naturaliensammlung zusammengebracht hatte; der Sohn begann schon früh zu sezieren und zu mikroskopieren. Dieser 21jährige junge Mann konnte mit Hilfe seines Mikroskops konstatieren, daß das Blut des Frosches aus zwei verschiedenen Teilen besteht, nämlich einer klaren Flüssigkeit, dem Serum, in dem eine Unzahl von runden Partikeln herumschwammen²². Sie sind flach, oval, ganz regelmäßig

geformt und enthalten, wie es aussieht, eine andere Flüssigkeit (den Zellkern). Die Farbe der Partikel wurde schwächer, je stärker die Vergrößerung war.

Die erste Darstellung von Zellen war nur ein Teilergebnis in einem gewaltigen Werke, das hauptsächlich der Anatomie der Insekten gewidmet war, das aber auch Versuche enthält, die moderne Experimente zur Muskel- und Nervenphysiologie vorwegzunehmen. Diese ganz hervorragende wissenschaftliche Wirksamkeit wurde leider durch religiöses Grübeln früh abgebrochen. Das Hauptwerk mit dem demutsvollen und stolzen Titel „*Biblia naturae*“ wurde erst durch BOERHAAVE publiziert. Der Verfasser war zu der Zeit schon lange tot, und die Entdeckung der Erythrocyten des Frosches 80 Jahre alt.

Im Jahre 1661 erhielt der Professor in Pisa, ALFONSO BORELLI, der große Physiker, einen langen Brief von seinem jungen Kollegen und Freund MARCELLO MALPIGHI (1628—1694), damals Professor in Bologna, in Form eines Berichtes über die Anatomie der Froschlunge mit besonderer Rücksicht auf die Gefäße.

Die Frage vom Übergang des Blutes von den äußersten Pulsadern zu den äußersten Blutadern hatte HARVEY offen gelassen. Man konnte mit zwei Möglichkeiten rechnen. Nach der einen wird das Arterienblut in den Gewebsspalten wie Wasser in den Sand ausgeleert, um danach von den offenstehenden Mündungen der kleinen Venen aufgenommen zu werden. Nach der zweiten Alternative stellte man sich vor, daß die kleinsten Arterien mit den kleinsten Venen durch unsichtbare Gefäße verbunden wären. Dieser Meinung schloß sich der junge Student in Uppsala, OLAUS RUDBECK (1630—1702), der Entdecker der Lymphgefäße, an. In seiner Dissertation „*De circulatione sanguinis*“ (1652) spricht er von den Anastomosen zwischen den Arterien und den Venen, ohne doch diese Verbindungen gesehen zu haben²¹.

Hier brachte uns das Mikroskop von MALPIGHI Klarheit. Dieser Forscher konnte in der lebenden Froschlunge direkt beobachten, was er mit einem Zitat von HOMER als eine Großtat bezeichnet, nämlich daß die Arterien und Venen durch ein Netzwerk von kleinen blutdurchströmten Gefäßen verbunden sind.

Es besteht kein Zweifel, daß MALPIGHI bei dieser Untersuchung die Erythrocyten gesehen hat, ohne auf den Gedanken zu kommen, daß sie einen besonderen Teil des Blutes ausmachen. Eine Empfindung ihrer Anwesenheit kann vielleicht daraus abgelesen werden, daß nach seiner Wahl der Worte das Blut sich wie ein Regen in der Wand der Lungenblasen ausbreitet. Die Erythrocyten haben dabei wohl die Rolle von Regentropfen gespielt¹⁸.

Als MALPIGHI später einmal wieder die roten Blutkörperchen zu sehen bekam, hat er sie völlig falsch gedeutet. Bei dem Mikroskopieren des Mesenteriums eines Stachelschweines vermerkt er: „In einem Blutgefäße zwischen zwei Teilen von Fettgewebe verlaufend habe ich einige runde Partikel von Fett gesehen. Sie waren wohl begrenzt und von roter Farbe und ähnelten ganz einem Kranz von roter Koralie.“ MALPIGHI hat offenbar Erythrocyten gesehen und zum erstenmal eine intravasculäre Aggregation derselben konstatiert¹⁹.

Während des Frühlings und Sommers 1674 wurden unsere Kenntnisse von den Erythrocyten und der Mikrozirkulation des Blutes Schlag auf Schlag gewaltig erweitert. Das war das Resultat der Untersuchungen von ANTONY VAN LEEUWENHOEK (1632—1723), Bureaudiener im Dienste der Stadt Delft. Er war ein ganz ungebildeter Mensch, konnte kein Latein und lebte in glücklicher Unwissen-

heit der großen medizinischen Fachliteratur. Seine Anstellung ließ im viel Zeit übrig zu einem Lebensinteresse ganz besonderer Art, nämlich zum Mikroskopieren: alles Erreichbare wurde mikroskopiert, und beinahe jede Beobachtung entsprach einer Entdeckung. LEEUWENHOEK stellte seine Mikroskope selbst nach einer geheimen Methode her. Das Nachlaßverzeichnis führt 247 Instrumente dieser Art auf. Eins von den heute noch erhaltenen vergrößert 275fach.

Das Ansehen LEEUWENHOEKs in seiner Heimatstadt war nicht besonders groß. Es gelang ihm aber, mit der jungen Royal Society in London in Verbindung zu treten, und während vieler Jahre wurde eine lange Serie von Briefen über seine mikroskopischen Beobachtungen in der „Philosophical Transactions“ in englischer Übersetzung publiziert.

Schon im Monat April 1674 schreibt er, daß er sein eigenes Blut untersucht und gefunden habe, daß es aus kleinen runden Körperchen, in einer klaren Flüssigkeit schwimmend, bestehe¹⁷. Der folgende Brief, datiert vom 1. Juni, ist eins der wichtigsten Dokumente in der Geschichte der Hämatologie^{17a}. Einer von den Gründern der Royal Society, ROBERT BOYLE, hatte den holländischen Mikroskopliebhaber aufgefordert, die Erklärung zu der Erscheinung zu suchen, daß das abgelassene dunkle Venenblut in Berührung mit der Luft eine hellrote Farbe annimmt. BOYLE war ja schon wegen seiner Untersuchungen über die physikalischen Eigenschaften der Gase berühmt. Er scheint nicht geglaubt zu haben, daß die allmählich von der Oberfläche des Aderlaßblutes her sich ausbreitende hellrote Komponente des Blutkuchens auf einer Trennung des „Blutes“ von den drei anderen Flüssigkeiten des Gefäßinhaltes beruhe.

Als Antwort auf die Frage BOYLES teilt LEEUWENHOEK die folgenden Beobachtungen mit: Die Blutkörperchen sinken in der klaren Flüssigkeit, in der sie aufgeschwemmt sind. Sie seien folglich schwerer als diese. Einige der Körperchen schlossen sich zusammen und senkten sich so tief, daß das Licht nur ihre Oberfläche erreicht und von hier nach oben reflektiert werde. Die obersten Körperchen würden folglich von beiden Seiten beleuchtet, was ihre hellrote Farbe erkläre. Das wesentliche dieser Darstellung ist natürlich nicht richtig, sie scheint aber doch die Beobachtung zu enthalten, daß die Erythrocyten aggregieren und daß die Aggregation das Absinken befördert.

LEEUWENHOEK ist unermüdlich in seinen Untersuchungen von Menschenblut; nicht nur seinem eigenen, sondern auch seine Frau und das Dienstmädchen mußten ihr Blut hergeben. Das aus einem Stich im Daumen ausfließende Blut läßt er in einem Glasröhrchen, so dünn wie ein Menschenhaar, aufsteigen. Je dünner das Röhrchen, um so schöner werden die mikroskopischen Bilder der roten Blutkörperchen. Er fügt aber hinzu, daß es wünschenswert sei, ein ein wenig weiteres Rohr zu verwenden, wenn es darauf ankommt, die Blutkörperchen sinken zu lassen. Sind die Körperchen einmal abgesunken, könne man den Versuch machen, durch Druck von unten die Blutsäule nach oben zu treiben, und findet dann, daß die roten Blutkörperchen sich mit der überstehenden klaren Flüssigkeit mischen. Diese Beobachtung entspricht ohne Zweifel der Tatsache, daß die Erythrocyten im Blut, wenn es durch ein Rohr strömt, sich schneller als die Blutflüssigkeit bewegen.

Mit derselben Intensität hat LEEUWENHOEK die Mikrozirkulation bei verschiedenen Versuchstieren studiert^{17b}. Er hat gefunden, daß die kleinsten Gefäße

nicht selten so eng sind, daß die Blutkörperchen nur einzeln und bisweilen offenbar mit Schwierigkeit passieren können. Er zieht aus dieser Beobachtung den Schluß, daß die roten Blutkörperchen weich sein müßten, um sich durch Formveränderung den engsten Passagen anpassen zu können. Diesem Schluß fügt er folgende interessante Selbsterkenntnis hinzu: Er habe gefunden, daß seine roten Blutkörperchen jetzt, wo er sich gesund fühle, weicher seien als während einer 3 Wochen dauernden Krankheit vor 2 Jahren^{17c} — eine Beobachtung, die vielleicht einer Nachprüfung wert ist. In einem ähnlichen Zusammenhang bemerkt LEEUWENHOEK, daß die Verkittung der Körperchen unter einander im normalen Blute größer als im pathologischen sei — ein Schlußsatz, der allerdings falsch ist.

LEEUWENHOEK machte indessen noch eine andere Beobachtung an seinem Blut im Glasrohr, nämlich daß die roten Blutkörperchen sich unter einander allmählich so fest zusammenschließen, daß die Grenzen zwischen den einzelnen Körperchen nicht mehr zu sehen sind^{17d}. Er glaubte, daß dieser Prozeß eine Folge der Abkühlung sei, und stellte sich vor, daß er auch in vivo vorkomme und z. B. die Kälteveränderung beim Erfrieren der Hände erkläre. Die Vereinigung der Blutkörperchen sei dabei ebenso vollständig, wie wenn man kleine Wachskugeln auf einem erwärmten Blech zusammenfließen lasse.

Der Prozeß, der hier geschildert wird, entspricht offenbar der Koagulation des Blutes. Nachdem das Mikroskop die Anzahl der früheren 4 Teile des Gefäßinhaltes halbiert hatte, um nur das Blutserum und die roten Blutkörperchen übrig zu lassen, war die einzige Möglichkeit, das Erstarren des Blutes als eine Funktion der letztgenannten Formelemente aufzufassen, eine Vorstellung, die *in amplissima forma* durch die mikroskopischen Bilder gestützt wurde. Sekunde auf Sekunde konnte man ja verfolgen, wie die roten Blutkörperchen sich zu scheinbar massiven Klumpen zusammenketteten. Je mehr man an die feinen Haargefäße dachte und je mehr man von der Aggregation der roten Blutkörperchen sah, um so stärker wurde die Überzeugung von den großen Schwierigkeiten, mit denen die Mikrozirkulation zu kämpfen habe.

Es dauerte lange, ehe die Funktion der roten Blutkörperchen als Sauerstoffträger erwiesen wurde. Alles, was man von diesen mikroskopischen Neuankömmlingen zu wissen glaubte, war darauf beschränkt, daß sie eine schwere Komplikation für die Mikrozirkulation bedeuteten. Als Folge davon findet man beinahe überall in der damaligen Literatur die Erythrocyten mit einem kaum beherrschten Widerwillen erwähnt, ein Gegenstück zu der Behandlung des kalten und feuchten Schleims, der nach der alten Humoralpathologie dem bösen Prinzip dadurch entsprach, daß er erstarrte und die Bewegung des Inhalts der Venen und der rechten Herzkammer zum Stillstand brachte.

Die Berechtigung zu dieser Besorgnis um die Mikrozirkulation schien durch die Macht der Umstände sicher bewiesen zu sein. Ein Experiment großen Stiles schien tatsächlich zu zeigen, mit welchen Gefahren der Umlauf des Blutes verbunden war. Im Gefolge von HARVEYs Entdeckung entwickelte sich nämlich eine Mode, Injektionspräparate vom Gefäßsystem herzustellen, eine fast selbständige Kunstart, die durch die Bezeichnung „die edelste Dienerin der Anatomie“ geädelt wurde. Es wurden spezielle Injektionsspritzen konstruiert, die geprüften Injektionsmittel waren zahllos. Ein großer Fortschritt für die Bewahrung der Gefäßpräparate als Kostbarkeiten in den anatomischen Sammlungen war die

Anwendung von geschmolzenem Wachs, das nachher erstarrte. Die Idee stammte von SWAMMERDAM und wurde ganz besonders von FREDERIK RUYSCH (1638—1731) in die Tat umgesetzt und zu einem höchsten Grade von Virtuosität getrieben.

Bei allen diesen unzähligen Versuchen, die sämtlichen Zweige der Gefäßbäume mit dem Injektionsmittel auszufüllen, mußte man — zunächst sicherlich ganz unerwartet — konstatieren, daß es fast unmöglich war, dem Blut auf allen, auch den kleinsten Wegen, zu folgen.

STEPHAN BLANKAART (1650—1702) hatte große Erfahrung von den Schwierigkeiten der Gefäßinjektion und gelernt, wie wichtig es sei, das Injektionsmittel genügend dünnflüssig zu halten¹. Er war einer von den produktivsten medizinischen Verfassern seiner Zeit, und seine Krankheitslehre wirkte sicherlich ganz überzeugend auf das des Lesens kundige Publikum. Die Gesundheit, so lehrte er, beruhe auf dem bequemen Umlauf des Blutes und der Flüssigkeiten; alle Krankheitsprozesse seien dagegen die Folge davon, daß das Blut zu dickflüssig geworden sei und die peripheren Teile des Gefäßsystems verlege. Diese Blutveränderung könne ihrerseits auf zwei — nur zwei Hauptursachen, zurückgeführt werden — nämlich Ansäuerung oder Abkühlung. Die Wirkung des letztgenannten Faktors werde veranschaulicht durch Fleischbrühe, die in der Kälte erstarre.

Hoben also die mißglückten Injektionspräparate die großen Schwierigkeiten einer vollständigen Mikrozirkulation hervor, so demonstrierten andererseits die am meisten gelungenen Präparate ihre Wichtigkeit. Sie schufen nämlich den Eindruck, daß die Weichteile des Körpers beinahe nur aus Blutgefäßen beständen. Der Organismus erschien als eine Maschine, aufgebaut nur aus blutdurchströmten Röhrchen, ein Gesichtspunkt, der uns die Äußerung des großen Klinikers FRIEDRICH HOFFMANN (1660—1742) verständlich macht, wenn er erklärt: „*Vita nihil aliud est quam motus sanguinis.*“

Die Arbeiten von SWAMMERDAM, LEEUWENHOEK und RUYSCH fallen in denselben Zeitraum wie die Großmachtstellung der holländischen Kunst. Auf dem medizinischen Gebiete dauerte indessen die holländische Hegemonie noch eine oder zwei Generationen länger, dank BOERHAAVE und seinen Schülern. Sie verstanden, die großen Entdeckungen ihrer Vorgänger in ein neues Lehrgebäude einzufügen, und schufen damit die sog. neuere Humoralpathologie.

HERMAN BOERHAAVE (1668—1738) nahm in der medizinischen Welt seiner Zeit eine Stellung ein, die weder früher noch später übertroffen worden ist. In den Tagen seiner vollen Kraft, den drei ersten Jahrzehnten des 18. Jahrhunderts, war er der Arzt der ganzen Welt und erhielt aus ihren entferntesten Ecken schriftliche Anfragen an die Adresse Dr. BOERHAAVE, Europa. In seiner Heimatstadt Leyden betrieb er eine Lehrtätigkeit für Schüler aus sämtlichen Kulturländern, die nach der Heimkehr den Ruf des „Magnus Boerhavius“ ausbreiteten. Dazu kam eine Schriftstellertätigkeit von größtem Ausmaß, die unter anderem sowohl die Physiologie wie die Medizin und die Chirurgie umfaßte.

BOERHAAVE wird im allgemeinen als Eklektiker geschildert. Er verstand alles Wertvolle der medizinischen Kulturerbschaft in ausgezeichneter Weise einzuordnen. Dabei spielten die großen Entdeckungen seines Geburtsjahrhunderts hinsichtlich des Umlaufs des Blutes und dessen Zusammensetzung die Hauptrolle in seiner Physiologie ebenso wie in seiner Pathologie. Es war auch dieses Gebiet, in dem er besonders hinsichtlich der Mikrozirkulation wichtige selbständige Beobachtungen

machte. Seine meist bekannten Lehrbücher wurden als Sammlungen von Aphorismen zusammengestellt — kurze, klar formulierte Kernsprüche, welche durch ihre Menge das ganze Feld der medizinischen Wissenschaft umfaßten. Diese Aphorismen haben gewisse Ähnlichkeiten mit dem Inhalt eines Katechismus auch in der Beziehung, daß sie lange sich des Ansehens der Unfehlbarkeit erfreuen konnten.

An dem großen und lange dauernden Einfluß dieser Schriftstellertätigkeit wirkten in höchstem Maße die vielen Schüler des Meisters mit, die in ausführlichen Kommentaren sein Werk beleuchteten. Am meisten gelesen wurden die Erläuterungen von GERHARD VAN SWIETEN (1700—1772). Er war in Leyden geboren, wurde aber von Maria Theresia nach Österreich berufen und wurde hier Leiter der sog. älteren Wiener Schule. Während nicht weniger als 30 Jahre arbeitete er an dem Verfassen der obengenannten Kommentare — ein Beweis für die unerhörte Autorität, die BOERHAAVE genoß.

BOERHAAVE hat unzählige Male Menschenblut in dünnen Glasröhrchen studiert und sich von der Richtigkeit der Angaben VAN LEEUWENHOEKS überzeugt³. In Übereinstimmung mit den Gesetzen der „Hydrodynamik, der Hydrostatik und der Mechanik“, steht es für ihn fest, daß die beiden vollständig verschiedenen Blutbestandteile mit verschiedener Geschwindigkeit und auf verschiedenen Wegen transportiert werden. Die schweren runden Partikel, d. h. die roten Blutkörperchen, werden von den Schlägen des Herzens schnell und geradeaus in Bewegung gesetzt, die leichte und dünne Blutflüssigkeit wird dagegen der Gefäßwand entlang, langsam vorwärts getrieben. Die Sachlage sei ganz dieselbe, wie wenn man eine Kugel aus Gold und eine Kugel aus Kork durch ein Rohr bläst, jene behalte lange ihre Richtung, diese weiche bald ab. Einen anderen Vergleich aus der Betrachtung eines Stromes: Die schweren Gegenstände würden in der zentralen Bahn mitgerissen, die leichteren folgen den Ufern und bleiben oft hier hängen.

Die beiden Blutbestandteile seien im Herzen miteinander wohl gemischt. Ihre Aufteilung in den engeren Pulsadern in einen Axialstrom von Blutkörperchen und einen Randstrom von Blutserum wurde von BOERHAAVE als eine Vorbereitung zu einer vollständigen Trennung angesehen. Wie das Blut aus zwei Teilen besteht, so bestünden auch die peripheren Arterien aus zwei Arten, teils den größeren Gefäßen, die von den roten Blutkörperchen (zusammen mit wenig Blutserum) passiert werden, teils aus den feineren Gefäßzweigen, die von den vorigen ausgehen und für den subtilen Teil des Blutes, für das Serum, reserviert seien, das deshalb nicht mehr Blut genannt werden könne.

Die Folge dieser Trennung sei, daß das Blut im Herzen und in den großen Pulsadern am dünnsten ist, um nach dem Abgang des Serums durch die serösen Arterien dickflüssig zu werden. Das hierdurch entstehende Risiko für das Blut, zu erstarren, würde durch eine Zumischung von Lymphe abgewendet, was auch wesentlich für die Passage des Blutes durch die Lungen sei.

Die roten Blutkörperchen hätten eine vielfach konstatierte Eigenschaft, die eine besondere Komplikation bedeute, nämlich die Eigenschaft zu aggregieren. *Diese Aggregation finde nicht nur in dem abgelassenen Blute statt, sondern auch in dem zirkulierenden, was man bei akuten Fieberkrankheiten beobachten könne.* Die Aggregate im Arterienblut könnten dann so groß werden, wie es die Passage des

Blutes durch die Lungengefäße erlaubt. Leider biete diese Tatsache keine Garantie dafür, daß sie nicht doch in den kleinen Arterien des großen Kreislaufs stecken bleiben könnten^{3a}.

Wie vollständig die Boerhaavesche Krankheitslehre von Gedanken an die pathologische Mikrozirkulation beherrscht wurde, geht am besten aus der Umwandlung des Fieberbegriffes hervor⁶. Seit HIPPOKRATES Tagen wurde mit Fieber die erhöhte Körpertemperatur gemeint, welcher die wichtige Rolle zugeschrieben wurde, den erstarrten Schleim zu lösen, wie das entsprechende Element, das gefrorene Wasser, von Wärme geschmolzen wird. BOERHAAVE dekretiert dagegen, daß das Fieber nichts anderes als die gesteigerte Pulsfrequenz sei. „Signum pathognomonicum omnis febris est pulsus aucta velocitas.“ Dadurch, daß das Herz schneller und kräftiger schlägt, werde das Blut gewaltsamer durch die Arterien getrieben. Die dadurch verstärkte Friktion des Blutes mit den Gefäßwänden steigere die Körpertemperatur, der bedauernswerte Sekundäreffekt sei das Fieber. Die gesteigerte Temperatur rufe nämlich eine Absonderung der flüssigsten Teile des Blutes in der Form von Schweiß hervor, was zur Folge habe, daß das übrigbleibende notwendigerweise dickflüssiger werde. Sämtliche Symptome bei einer Fieberkrankheit, die Starrheit, das Zittern, die Mattigkeit und die Gefühlslosigkeit zeigten alle, daß das Blut in den äußersten Gefäßen stagniere. Die gesteigerte Pulsfrequenz sei gewiß eine Anstrengung des Lebens, sich den Tod vom Leibe zu halten. Die Waffe sei aber zweischneidig.

In dem gewaltigen Werk von LEEUWENHOEK mit seinen Tausenden genauen Beobachtungen findet man an vielen Stellen die merkwürdige Angabe, daß jedes rote Blutkörperchen aus sechs kleinen Sphären aufgebaut sei. Der Grund dieser Angabe ist wahrscheinlich in zufälligen Phänomenen im Zusammenhang mit der Hämolyse zu suchen. Diese Tatsache wurde aber durch BOERHAAVE bekräftigt und erhielt dadurch theoretische Bedeutung². Den Erythrocyten wurde nämlich in der Pathophysiologie des Blutes eine Zwischenstellung zugeschrieben; sie konnten einerseits in kleinere Einheiten zerfallen, andererseits auch größere Einheiten bilden.

Einer von den Kommentatoren, JOHAN PETER EBERHARD, hat darauf hingewiesen, daß dann, wenn mehrere Blutkörperchen verschmelzen, die Masse verhältnismäßig mehr als die Oberfläche wachse. Die Folge davon müsse sein, daß den Aggregaten durch die Schläge des Herzens eine größere Geschwindigkeit als den frei schwimmenden Körperchen erteilt werde. Diese Bemerkung enthält eine Andeutung, daß der intravasculären Erythrocytenaggregation eine physiologische Funktion zugeschrieben werden kann⁵.

Für das Studium der Mikrozirkulation beim Menschen fand BOERHAAVE die bulbäre Conjunctiva am besten geeignet. Es ist wohl die Wahl des Untersuchungsobjekts die Ursache, die seinen großen Erfolg trotz der primitiven optischen Hilfsmittel erklärt. So wird es auch verständlich, daß viele wichtige Angaben über die Mikrozirkulation in seinen Vorlesungen „De morbis oculorum“ zu finden sind. Die Publikation derselben wurde durch seinen ergebenen Schüler, den großen Physiologen, ALBRECHT VON HALLER, redigiert⁴.

BOERHAAVE beschreibt hier eine Methode zum Hervorrufen einer Augenentzündung, einer Ophthalmie, mit einem Versuchsergebnis, welches nach unseren Begriffen nur einer Stase entsprechen kann: Rings um den Hals einer Versuchsperson

wird eine Binde so stramm angelegt, daß der Rückfluß des Blutes gehemmt ist. Als Folge davon erröte die Conjunctiva. Dies beruhe teilweise darauf, daß die größeren blutführenden Arterien von den anstürmenden roten Blutkörperchen ausgespannt würden. Wichtiger sei indessen, daß alle früher unsichtbaren serösen Arterien von roten Körperchen ausgefüllt werden. Diese Tatsache erkläre, warum der Prozeß nach BOERHAAVES Meinung als eine Inflammation aufzufassen sei. Nach Lösung der Binde kehre alles schnell zur Norm zurück, wobei die in den serösen Arterien eingepreßten roten Blutkörperchen zu den blutführenden Arterien wieder zurückkehrten, von denen sie kamen.

Bei der Ophthalmie aus inneren Ursachen, d. h. durch Verdickung des Blutes entstanden, sei die Sache viel ernster; denn dann seien die roten Blutkörperchen in alle kleinen Arterien der Conjunctiva zusammengefloßen. Habe man bloß das Wesen der Ophthalmie richtig erfaßt, so verstehe sich die Behandlung von selbst. Die erste Hilfe sei ein starker und zu wiederholender Aderlaß, bei dem man das Blut nicht schonen dürfe. Dieser Eingriff müsse im Anfang geschehen. Ist die Entzündung schon zur Schwärung gekommen, so nütze das Aderlassen nichts mehr, und das Sehvermögen des Auges müsse dann preisgegeben werden — „oculus quidem ad vitam nihil facit, sed ad beatam vitam nulla pars facit magis“. Das Blutentleeren wirke dadurch, daß der Blutdruck so stark vermindert werde, daß die serösen Arterien ihren roten Inhalt zu den blutführenden Arterien zurückpreßten, um für ihre wichtigere Aufgabe, das Blutserum zu befördern, frei zu werden. Die Augen werden folglich blasser, und der Schmerz lasse nach. Das andere Mittel sei starkes Purgieren bis zur Ohnmacht durch scharfe, das Geblüte zerteilende Dinge, was auch die Rötung vermindere, wovon schon HIPPOKRATES bei dieser Krankheit viel gehalten habe.

Das Aderlassen sei nicht nur ein therapeutischer Eingriff, es habe auch diagnostische Bedeutung. Der Aphorismus 384 in „Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis“ lautet: „Wenn in diesem Falle (wenn eine Entzündung besteht) das Blut durch die breit geöffnete Vene in ein Gefäß gelassen wird, bildet sich oben während der Abkühlung eine weiße, harte und dicke Haut, ähnlich Schweinsleder.“ Diese Haut (Speckhaut, buffy coat, couenne du sang) wurde selbstverständlich früher als ein Zeichen von gesteigertem Schleimgehalt des Gefäßinhalts gedeutet. Nachdem aber die Koagulation des Blutes den roten Blutkörperchen zugeschrieben worden war, wurde mit einem Male das Erscheinen der weißen Haut ganz rätselhaft. In seinem Kommentar zu dem gleichlautenden Paragraphen in den chirurgischen Aphorismen schildert VAN SWIETEN das Phänomen als eigentümlich und dunkel⁷. Er erinnert an die Angabe von SYDENHAM, daß das Wohlbefinden der Patienten sichtbar steige, wenn die weiße Haut in dem gelassenen Blute erscheint. VAN SWIETEN fragt sich, ob die Krankheit dem Blute einen neuen Stoff zugeführt habe, findet es aber dann unerklärlich, warum dieser sich immer oben im abgelassenen Blute ansammle. Als eine Alternative schlägt er vor, daß die eigentümliche Erscheinung aus Milchsäure bestehe, der durch die Krankheit verhindert worden sei, sich zu Blut zu verwandeln. Es sei aber dann schwer verständlich, daß eine ähnliche Haut auch im Blute von Schwangeren oft entstehe.

BOERHAAVE bezeichnet in anderen Aphorismen die weiße Haut als *crusta inflammatoria*; er hat eingesehen, daß eine nahe Verbindung zwischen dem

Phänomen im Aderlaßblut und der pathologischen Mikrozirkulation bei Inflammation besteht. So muß man wohl seine Vorschrift in § 1200 der medizinischen Aphorismen verstehen, daß man bei Lungenschwindsucht alle 3 Tage zur Ader lassen solle, bis die *crusta inflammatoria* nicht mehr in Erscheinung tritt, was offenbar als ein Zeichen der Normalisierung der Zusammensetzung oder der Eigenschaften des Blutes aufgefaßt wurde.

Die *crusta inflammatoria* entsteht, wie später gezeigt werden soll, hauptsächlich infolge einer verstärkten Aggregation und Sekungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Das Verschwinden des Phänomens nach starken Aderlässen beruht darauf, daß der schwere Blutverlust eine Reticulocytose hervorruft. Die Reticulocyten aggregieren aber weder miteinander noch mit den älteren Blutkörperchen und senken sich deshalb sehr langsam, weshalb das Blut ohne Speckhaut koaguliert (GRIPWALL¹³).

Da das wichtigste und lange Zeit alleinige Blutsymptom sowohl der antiken als auch der späteren Humoralpathologie, nämlich die Speckhaut*, eng mit der Blutveränderung zusammenhängt, die für aktuelle Fragen der Mikrozirkulation von großer Bedeutung ist, soll hier weiter an die Untersuchungen erinnert werden, die dieses seinerzeit rätselhafte Phänomen beinahe vollständig hätten erklären können. Es sind dies die Ergebnisse zweier Forscher, die ungefähr ein halbes Jahrhundert von einander getrennt lebten.

Der junge Engländer WILLIAM HEWSON (1739—1774), der, erst 35 Jahre alt, von einer Leichenvergiftung dahingerafft wurde, widmete einen großen Teil seiner kurzen Tätigkeit, die Ursache der Speckhaut zu finden¹⁴. Er machte die große Entdeckung, daß das Blut außer den roten Blutkörperchen und dem Blutserum einen dritten Bestandteil enthalte, auf dem die Koagulation des Blutes beruht und den er folglich als die koagulabele Lymphe bezeichnete. Die roten Blutkörperchen würden dadurch von dieser ihrer Funktion entthront, und es wurde klar, daß die harte weiße Haut aus koagulierter „Lymphe“ bestehe.

HEWSON sah auch gleich, daß die Bildung der Speckhaut auf einer der beiden möglichen Ursachen beruhen müsse: 1. der verzögerten Koagulation oder 2. der erhöhten Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Er fand, daß dem erstgenannten Faktor ein nicht unbedeutender Einfluß zukomme und dieser bei bestimmten Versuchsbedingungen, z. B. der Verwahrung des Blutes eines Hundes in einer vertikal gehaltenen Vene, eine ausschlaggebende Rolle spielen könne. Zahlreiche Beobachtungen an Aderlaßhaut hatten ihn aber gelehrt, daß der zweite Faktor im allgemeinen weitaus wichtiger sei. HEWSON suchte die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit damit zu erklären, daß das Blutserum durch die koagulabele Lymphe *verdünnt* werde, eine Auffassung, die im schroffen Gegensatz zu der allgemeinen Ansicht stand.

Im Jahre 1836 erschien in Bonn eine hämatologische Monographie von HERMANN NASSE (1807—1892) mit dem Titel „Das Blut in mehrfacher Beziehung physiologisch und pathologisch untersucht“²⁰. Die meisten von den 380 Seiten sind der in Frage stehenden Blutveränderung gewidmet, die er als „zerfallenes Blut“ bezeichnet.

* Nach den Untersuchungen von NASSE kommt dieses Symptom in 73% aller Fälle von Entzündung vor. Andere Statistiken geben höhere Zahlen an.

NASSE gibt HEWSON darin recht, daß das speckhäutige Blut längere Zeit zum Koagulieren brauche als das normale, findet aber ganz wie der Engländer, daß dies von untergeordneter Bedeutung sei. Folglich sei es entscheidend, die Ursache der erhöhten Senkungsgeschwindigkeit zu finden. Die Antwort wird mit den folgenden Worten gegeben: „Bei der mikroskopischen Untersuchung des Blutes hatte ich gefunden, daß die Körnchen je mehr sich ihrer verbinden, desto schneller zu Boden sinken und das ganz besonders in dem faserhäutigen Blute die Neigung sich zu vereinigen auffallend groß ist.“

NASSE betont, wie ich glaube, ganz richtig, daß niemand früher den ursächlichen Zusammenhang zwischen gesteigerter Aggregation und gesteigerter Senkung eingesehen habe. Die Beobachtung aber, daß die roten Blutkörperchen in dem Entzündungsblute eine erhöhte Aggregationstendenz besitzen, war einem älteren leitenden Blutforscher, wie JOHN HUNTER (1728—1793) wohlbekannt. Im Jahre 1786 beschrieb er, wie leicht man mit bloßem Auge das speckhäutige Blut schon daran erkenne, daß es in dünner Schicht, z. B. auf der Haut in der Nähe der Aderlaßwunde, kleine rote Inseln, von klarem Blutserum umflossen, bilde¹⁵.

NASSE stellte sich deshalb die Aufgabe, die Ursache zu finden, warum das pathologische Blut Blutkörperchen mit gesteigerter Aggregationstendenz enthalte. Ihm war ganz klar, daß es, wie schon HEWSON gefunden hatte, eine Korrelation zwischen hoher Senkungsgeschwindigkeit und gesteigertem Gehalt an koagulabiler Lymphe oder Faserstoff gäbe. Das war ja schon durch die dicke Beschaffenheit der Speckhaut offenbar. Außerdem zeigten die ersten quantitativen Analysen, daß der Gehalt an Faserstoff gegenüber normalem Blute gewöhnlich sehr stark erhöht war. NASSE zog indessen nicht den Schluß, daß die Speckhaut auf einem erhöhten Gehalt an Faserstoff oder sagen wir Fibrinogen beruhe. Es blieben nämlich zwei Tatsachen, die mit dieser Annahme nicht erklärt werden konnten. Erstens war die erwähnte Korrelation nicht vollständig. Es gab nämlich Fälle mit sogar niedrigem Gehalt an Fibrinogen und doch einer dicken Speckhaut, die zwar ganz locker und durchsichtig war und den Namen „Speckhaut“ kaum verdiente. Die Zweite Tatsache war, daß die roten Blutkörperchen auch in defibrinierten Blutproben sich gewöhnlich viel schneller im pathologischen als im normalen Blute senkten. NASSE stand hier vor einer *qualitas occulta* des Blutserums, nämlich, wie wir heute wissen, seinem wechselnden Gehalt an Serumglobulin. Diese Eiweißfraktion besitzt nämlich auch die Eigenschaft, die roten Blutkörperchen, allerdings nicht so stark wie das Fibrinogen, zu aggregieren. Die erhöhte Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten beruht nämlich entweder auf einem gesteigerten Gehalt des Plasmas an Fibrinogen allein oder an Serumglobulin allein oder gewöhnlich an diesen beiden Globulinfraktionen zusammen^{8,10}.

Der wichtigste Grund, daß so viel von der klinischen Erfahrung und der theoretischen Forschung auf dem hier behandelten Gebiete vergessen worden ist, liegt natürlich darin, daß der Aderlaß seit der Nähe der Mitte des vorigen Jahrhunderts immer weniger geübt wurde, und daß damit das Beobachtungsobjekt verloren ging. Dazu kam noch, daß man sich mit einer gewissen Abneigung von allem, was mit Blutentzug zu tun hatte, abwendete, nachdem einmal die Einsicht durchgedrungen war, daß der heroische Eingriff des Aderlasses einer der größten

Irrtümer der Heilkunde während Jahrtausenden gewesen war. Die *crusta inflammatoria* hat keinen Platz mehr in den medizinhistorischen Lehrbüchern gefunden, wozu diese Blutveränderung wirklich berechtigt wäre. In der schwedischen Volksmedizin führte sie als versunkenes Kulturgut noch vor 50 Jahren ein bescheidenes Dasein.

Eigentümlich ist es, daß falsche Theorien sich besser als richtige Beobachtungen gehalten haben. BOERHAAVEs bedeutende Entdeckung betreffs der intravasculären Erythrocytaggregation haben, so viel ich weiß, keinen Platz in der modernen Literatur gefunden. Seine fehlerhafte Erklärung dagegen, daß das spezifische Gewicht der verschiedenen Blutbestandteile ihren Weg im Querschnitt der Blutbahn und folglich auch ihre relative Geschwindigkeit bestimme, hat sich lange in den Lehrbüchern gehalten. Bei dieser Art von Strömung ist es aber die relative Größe der Partikel, die von ausschlaggebender Bedeutung ist^{9, 12, 23} nicht ihr spezifisches Gewicht.

Von großem Einfluß auf das Verschwinden des humoralpathologischen Erfahrungskapitals war natürlich das schnelle Heranwachsen der Cellularpathologie. Es ist beinahe symbolisch, daß RUD. VIRCHOW (1821—1902) in der Abhandlung, die den ersten Band dieser Zeitschrift einleitet (1847) den klinischen Vorschlag verhöhnt, den Patienten Salpeter innerlich zu geben, um den flüssigen Faserstoff noch flüssiger zu machen, woraus dann eine außerordentliche Dünflüssigkeit des ganzen Blutes resultieren würde.

Zusammenfassung

Die Humoralpathologie des Altertums war auf der Annahme begründet, daß der Inhalt der Gefäße aus 4 Teilen bestehe, nämlich gelber Galle, schwarzer Galle, Phlegma und Blut. Die ersten mikroskopischen Untersuchungen des Blutes durch SWAMMERDAM und LEEUWENHOEK reduzierten die Zahl der Bestandteile auf 2, nämlich Erythrocyten und Serum; die Koagulation des Blutes wurde den Erythrocyten zugeschrieben. Nach Entdeckung der Mikrozirkulation durch MALPIGHI und LEEUWENHOEK bildete sich die Meinung heraus, daß die wichtigsten pathologischen Vorgänge auf einer Verstopfung der kleinsten Gefäße durch Erythrocytenaggregate beruhten. BOERHAAVE sah dann an der Conjunctiva die Trennung des Blutes in den Axialstrom von Erythrocyten und den Randstrom von Serum und stellte die intravasale Aggregation der Erythrocyten bei fieberhaften Zuständen fest. Er versuchte auch, die therapeutische Wirkung des Aderlasses auf die „*crusta inflammatoria*“ zu erklären. Dieses Phänomen wurde dann durch HEWSON zum Teil auf ein schnelles Absinken der Erythrocyten zurückgeführt. Ein halbes Jahrhundert später entdeckte schließlich NASSE, daß dieses schnellere Absinken der Erythrocyten auf ihre erhöhte Aggregation zurückgeht.

Summary

The humoral pathology of antiquity was based on the assumption that the contents of the vascular system consisted of four fluids, namely the yellow bile, the black bile, the phlegm and the „blood“, the different physical properties of which normally balanced each other, whereas the increase or separation of one

of them gave rise to disease. Most feared was the predominance of the cold and humid phlegm, due to its property to congeal and bring the whole composition of the four to a stand still. — This doctrine was brought to ruin by the first microscopical investigations of the blood. The discovery of the erythrocytes by SWAMMERDAM and LEEUWENHOEK reduced the blood to a suspension of red particles in blood serum. The coagulation of the blood was now attributed to the erythrocytes and their aggregation. The discovery of the microcirculation by MALPIGHI and LEEUWENHOEK gave the erythrocytes a most dominant rôle in the new humoral pathology. The opinion that the most important pathological process consisted in obstruction of the microcirculation by the erythrocytes and their aggregates was strengthened by the great difficulty to obtain complete injections of the vascular system — an art, which at this time was the great mode of the anatomists. — BOERHAAVE gave the new pathology its definitive and for a long time lasting form. He made himself two significant discoveries. His microscopical study of the bulbar conjunctiva revealed the separation of the blood in an axial stream of erythrocytes and a marginal stream of „serum“. He further found the intravascular aggregation of the erythrocytes in fever, which in his opinion explained many clinical symptoms. BOERHAAVE tried to explain the therapeutic effect of venesection and paid great attention to the *crusta inflammatoria*, the leading blood symptom of the new as well as of the old humoral pathology. This phenomenon was later explained partly by HEWSON, who found that the coat consisted of coagulated lymph (fibrin = the revived phlegm) and that it was due to the increased sedimentation rate of the erythrocytes. A half century later NASSE discovered that the increased sedimentation rate was caused by the increased aggregation of the erythrocytes.

Literatur

- ¹ BLANKAART, S.: *Praxeos medicae idea nova*. In qua origo omnium morborum ex acido, humorum incrassatione, atque eorundem obstructione, verissimis & rationi congruentissimis fundamentis esse ostenditur. Amstelodami: J. ten Hoorn 1685. — ² BOERHAAVE, H.: *Institutiones medicae*, S. 12. Leyden: Th. Hoek, S. Luchtmans, J. et H. Verbeek et Rotterdami J. D. Beman 1734. — ³ BOERHAAVE, H.: *Praelectiones academiae in proprias institutiones rei medicae*, Bd. 2, S. 320. — a) S. 324. Göttingen: A. Haller 1740. — ⁴ BOERHAAVE, H.: *De morbis oculorum*, S. 31. Göttingen: Officina van den Hoeckiana 1750. — ⁵ BOERHAAVE, H.: *Physiologie*. Übers. und mit Zusätzen vermehrt von J. P. EBERHARD, S. 435. Halle: Rengerische Buchhandlung 1754. — ⁶ BOERHAAVE, H.: *Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis*, S. 124. Nürnberg: J. Felseckeri Hered. 1755. — ⁷ BOERHAAVE, H.: *Aphorismes de chirurgie*, commentés par van Swieten, S. 312. Paris: Veuve Cavelier 1753. — ⁸ FÄHRAEUS, R.: The suspension Stability of the blood. *Acta med. scand.* (1921) Suppl. 55. — ⁹ FÄHRAEUS, R.: Die Strömungsverhältnisse und die Verteilung der Blutzellen im Gefäßsystem. *Klin. Wschr.* 7, 100 (1928). — ¹⁰ FÄHRAEUS, R.: The Suspension Stability of the Blood. *Physiol. Rev.* 9, 241 (1929). — ¹¹ FÄHRAEUS, R.: Die erhöhte Sekungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und ihre Bedeutung für die antike Humoralpathologie. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 3, 67 (1947). — ¹² FÄHRAEUS, R.: The biochemical response to injury. Oxford: H. B. Stoner and C. J. Threlfall 1960. Tissue injury due to reduced filterability of the erythrocytes. S. 161. — ¹³ GRIPWALL, E.: Zur Klinik und Pathologie des hereditären hämolytischen Ikterus mit besonderer Berücksichtigung der roten Blutkörperchen. Diss. Uppsala 1938. — ¹⁴ HEWSON, W.: An Inquiry into the Properties of the Blood with Remarks on some of its morbid appearances. Works. S. 1. London: Gulliver. The Sydenham Society 1846. — ¹⁵ HUNTER, J.: Works. Palmer, Bd. 1, S. 235. London: Palmer 1835. — ¹⁶ KIRCHER, A.:

Scrutinium physico-medicum contagiosae Luis, quae pestis dicitur, S. 141. Romae: Typis Maseardi 1658. — ¹⁷ LEEUWENHOEK, A.: SWETS and ZEITLINGER: The collected letters, Bd. 1, S. 75. — a) S. 93 — b) S. 85. — c) S. 301. — d) Bd. 2, S. 307. Amsterdam. — ¹⁸ MALPIGHI, M.: Opera omnia. London: R. Scott & G. Wells 1686. De pulmonibus. Epistola Bd. 2, S. 141. — ¹⁹ MALPIGHI, M.: Opera omnia. London: R. Scott & G. Wells. Epistolae anatomicae. Exercitatio de omento, pinguedine et adiposae ductibus. S. 42. — ²⁰ NASSE, H.: Das Blut in mehrfacher Beziehung physiologisch und pathologisch untersucht. Bonn: T. Habicht 1836. — ²¹ RUDBECK, O.: Disputatio anatomica de circulatione sanguinis, S. 17. Västerås: E. Lauringer 1652. — ²² SWAMMERDAM, J.: Biblia Naturae, S. 835. Leyden: I. Severinus 1738. — ²³ VEJLENS, G.: The distribution of Leukocytes in the vascular System. Acta path. microbiol. scand. Suppl. **33** (1938).

Professor Dr. ROBIN FÄHRAEUS
Pathologisches Institut der Universität
Uppsala (Schweden)