III. Ueber embryonale und pathologische rothe Blutkörperchen.¹⁾

Von Dr. C. S. Engel, Berlin.

Bekanntlich sind die Sauerstoffträger des Blutes beim Menschen und den übrigen Säugethieren hämoglobinhaltige Gebilde, die als kernlose Abkömmlinge ursprünglich kernhaltiger, vollwerthiger Zellen aufzufassen sind. Neben diesen enthält das Blut die weissen Blutkörperchen als hämoglobinfreie, mit Kern und Protoplasma ausgestattete Zellen. Dieser bei gesunden Säugethieren streng durchgeführte Unterschied zwischen, kernlosen rothen und kernhaltigen weissen Blutkörperchen, ist bei den übrigen Wirbelthieren, den Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen nicht mehr vorhanden, da in deren Blut sowohl die hämoglobinfreien als auch die hämoglobinhaltigen Zellen Kerne haben. Es entsprechen also bereits bei den Vögeln die im Gefässsystem circulirenden, rothen Blutkörperchen denjenigen kernhaltigen rothen der Blutbildungsorgane, aus denen bei den Säugethieren die kernlosen Rothen durch Kernverlust entstanden sind. Gehen wir in der Thierreihe weiter herunter, dann wird nicht nur das Gefässsystem einfacher, auch der Inhalt desselben ändert sich. Während die, unseren Leukocyten entsprechenden, amöboiden Zellen bis zu den Würmern herab bestehen bleiben, hört das Vorhandensein von hämoglobinhaltigen Zellen, sei es mit oder ohne Kern, auf; dafür enthält dann meistens das Blutplasma Haemoglobin oder diesem ähnliche Substanzen in gelöstem Zustande, die ebenfalls Sauerstoff binden. Ich erinnere an das rothe, Hämoglobin enthaltende Blut des Regenwurms oder an das blaue, Häemocyanin führende Blut der Tintenfische und Krebse. Ich führe diese Thatfachen an, um Ihnen zu zeigen, dass durch das ganze Thierreich hindurch dem Blutfarbstoff zwar eine ausserordentlich wichtige Rolle zukommt, dass jedoch weder bei den Wirbellosen noch bei den Wirbelthieren der Fall sicher beobachtet wurde, dass ein Leukocyt durch Aufnahme von Hämoglobin ein rothes Blutkörperchen geworden ist. Und doch ist dies seit Kölliker's Arbeit über embryonales Säugethierblut aus dem Jahre 1846 die allgemein verbreitete Ansicht über die Blutentwicklung.

Selbst die ausserordentlich wichtige Entdeckung von Neumann und Bizzozero aus dem Jahre 1868, dass das Knochenmark als wichtigstes Blutbildungsorgan anzusehen ist und dass dort fast zu jeder Zeit Kerntheilungen an kernhaltigen, rothen Blutkörperchen anzutreffen sind, konnte Kölliker's Lehre nicht erschüttern. Auch Löwit, Müller und Wertheim gehen bei ihren Blütenwickelungstheorien auf hämoglobinfreie Zellen zurück. Vor wenigen Jahren hat van der Stricht in Gent mit aller Entschiedenheit die Behauptung aufgestellt, dass die ersten zu beobachtenden Blutkörperchen hämoglobinhaltig sind, dass in der ersten embryonalen Zeit im Blute überhaupt keine Zellen vorhanden sind, welche als Leukocyten anzusprechen seien und dass diese letzteren erst später ins Blut gelangen. Van der Stricht kam durch Schnittpräparate zu diesem Ergebniss; seit einigen Jahren bediene ich mich der Ehrlich'schen Trockenmethode zur Klarstellung dieser Frage und bin auf diesem Wege zu demselben Resultat gelangt. Meiner Ansicht nach ist die Deckglastrocknemethode zum Studium des Protoplasmas nicht nur der weissen, sondern auch der rothen Blutkörperchen allen anderen Methoden erheblich überlegen; nur mit ihr ist man im Stande, Veränderungen des Protoplasmas, wie die Polychromatophilie, deutlich und in allen ihren Nuancirungen zu erkennen. Für die Färbung der Präparate bin ich zu der Ueberzeugung gelangt, dass ein Farbgemisch wie das Ehrlich'sche Triacid, welches zwei saure und einen basischen Farbstoff enthält, solchen

mit nur einem basischen und einem sauren Farbstoff auch für die Färbung der rothen Blutkörperchen vorzuziehen ist.

Bekanntlich findet man, namentlich im anämischen Blute, zuweilen rothe Blutkörperchen, die sich bei Färbung mit Eosin und einem bläulichen Kernfarbstoff nicht roth, sondern violett färben. Ehrlich, der diese Zellen zuerst beschrieben hat, hält sie für eine Erscheinung der Degeneration, während Grabritschewsky, Askanazy und andere eine derartige Polychromatophilie auch bei jungen, kernhaltigen, rothen Blutkörperchen gefunden haben. Beim Studium des embryonalen Blutes habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass dieser Polychromasie eine grosse Bedeutung zukommt, auch gelang es, diese Verschiedenheit des hämoglobinhaltigen Protoplasmas mit Triacid ausserordentlich deutlich zu machen. Fixirt man die Präparate längere Zeit dicht unter der Xylol-Siedetemperatur, d. h. bei 130—135° C und färbt sie dann mit Triacid, so nehmen die gewöhnlichen rothen Blutkörperchen des gesunden Menschen das Orange an, während einzelne kernlose und das Protoplasma vieler kernhaltiger Rothen sich mit Fuchsin gefärbt haben. Diejenigen Zellen, die das Orange angenommen haben, also die orangeophilen, sind identisch mit denen, die bei Eosin-Hämatoxylin oder -Methylenblau sich rein roth färben, also orthochromatisch, während die fuchsinophilen mit den polychromatischen übereinstimmen. Die gesunden rothen Blutkörperchen des erwachsenen Menschen sind stets orangeophil, daneben giebt es im embryonalen Blute immer, bei Kindern und in Anämien zuweilen polychromatische, kernhaltige und kernlose rothe Blutkörperchen.

Es ist nun die Frage, ob die orangeophilen, gewöhnlichen Blutkörperchen aus polychromatischen, kernhaltigen Rothen entstehen können oder ob, was wohl näher liegt, aus polychromatischen, kernhaltigen Zellen polychromatische, kernlose werden. Ferner ist von Wichtigkeit, ob die gewöhnlichen orthochromatischen Rothen des gesunden Blutes durch Degeneration in polychromatische sich umwandeln können. Soweit meine Erfahrung reicht, gehen die gewöhnlichen rothen Blutkörperchen in der Weise zu Grunde, dass sie durch Hämoglobinschwund zu Blut-schatten werden. Auf dieselbe Weise können aber auch die polychromatischen Rothen zu Grunde gehen. Eine Umwandlung von kernlosen, orthochromatischen in kernlose polychromatische Rothe habe ich bisher bei keiner Färbung feststellen können. Anders ist es mit den kernhaltigen Rothen. Wie wir sehen werden, giebt es kernhaltige Rothe mit orangeophilem und solche mit fuchsinophilem Protoplasma. Zwischen diesen beiden giebt es jeden Grad von Uebergang. Wollen wir die Entstehung unserer normalen rothen Blutkörperchen studiren, so müssen wir nach solchen kernhaltigen Rothen suchen, die ebenso wie unsere kernlosen orangeophil, also orthochromatisch sind.

Es handelt sich also um die Beantwortung der Frage: „Wo finden wir orthochromatische, kernhaltige, rothe Blutkörperchen mit orangeophilem Protoplasma?“ Um diese zu beantworten, habe ich neuerdings das embryonale Blut des Menschen und des Schweines systematisch zu verschiedenen Zeiten der Entwicklung untersucht und habe auch noch ungefärbte Deckglastrocknenpräparate, die ich aus der Zeit besass, wo ich die Blutentwicklung der Maus und des Hühnchens studirte, auf diese Farbenreaction hin geprüft. Da ich auf dem städtischen Schlachthof Gelegenheit hatte, alle möglichen Entwicklungsstadien von Schweineembryonen in jeder beliebigen Anzahl zu einer Zeit zu untersuchen, wo das Herz des Embryo noch schlug, so will ich an der Hand der von Schweineembryonen gewonnenen Präparate die Blutkörperchen schildern, wie ich sie zu verschiedenen Zeiten des embryonalen Lebens gefunden habe. Es soll gleich bemerkt werden, dass die Befunde beim Schwein in überraschender Weise die bei der Maus und dem Menschen früher gemachten Beobachtungen bestätigten und dass mutatis mutandis die Blutentwicklung beim Hühnchen und bei der Froschlarve mit derjenigen bei den Säugethieren in Einklang zu bringen ist. Das trächtige Mutterschwein hat eine Tragezeit von vier Monaten. Die jüngsten Embryonen, aus deren Herzen ich Blut erlangen konnte, waren 1 cm lang und entsprachen einem Alter von ca. zwei Wochen. Wie ich aus den Mittheilungen einiger städtischer Thierärzte, die mich in liebenswürdigster Weise unterstützten, entnahm, schwankt die Grösse der Jungen desselben Alters etwas, da die Körperlänge von der Zahl derselben, sowie der Rasse und Stärke des Mutterschweines abhängig ist. Die wichtigsten Etappen in der Blutentwicklung der von mir bisher untersuchten Warmblüter sind das Ende des

¹⁾ Nach einem Vortrage mit Demonstration in der Sitzung des Vereins für innere Medicin in Berlin am 21. November 1898.

ersten Drittels und etwa die Mitte der embryonalen Entwicklung. Das Blut eines 1 cm langen Schweineembryo besteht, wie Sie aus dem ersten Präparat ersehen können, aus grossen, ca. 12 μ im Durchschnitte betragenden kugeligen, oder ellipsoiden Zellen mit reichlich hämoglobinartigem Protoplasma und einem verhältnissmässig grossen Kern. (Von Leukocyten ist in diesem Alter nichts zu sehen.) Das Protoplasma dieser Zellen färbt sich nicht rein orangeophil, mehr mit Fuchsin. Ich habe diese Zellen, die sich nur in der jüngsten embryonalen Zeit finden und sowohl von den Megaloblasten als auch von den grossen Amphibienblutkörperchen verschieden sind, als „Mutterzellen“, Metrocyten I. Generation bezeichnet. Beim Schwein findet man hin und wieder eine Karyokinese in ihnen; beim Menschen habe ich diese jüngsten Zellen noch nicht gesehen, weil ich so junge, noch lebenswarme menschliche Embryonen noch nicht habe erlangen können.

Ein hoch interessantes Bild zeigen diese Zellen bei der Maus. Wie Sie aus dem aufgestellten Präparat ersehen, findet man die prächtigsten karyokinetischen Figuren jedes Stadiums in ihnen. Um den Grössenunterschied zwischen den jüngsten Metrocyten und den Blutkörperchen der Muttermaus zu demonstrieren, habe ich auf einem Deckglase Blutkörperchen von Mutter und Embryo zusammengebracht, wo Sie beide Zellformen, die grossen, kernhaltigen des Embryo und die kleinen, kernlosen der Mutter nebeneinander sehen. Genau dieselben Metrocyten findet man, wenn man von einem Hühnerei, das befruchtet drei Tage lang im Brutschrank bei 39° C gehalten worden ist, die harte Kalkschale an einer Seite vorsichtig entfernt und mit einem spitzen Scalpell durch die Schalenhaut hindurch ein Blutgefäss des Hühnchens ansticht, ohne dem Eiweiss zu nahe zu kommen. Es sickert dann ein hellrother Tropfen Blut, durch die Herzbewegung getrieben, aus dem Gefäss heraus, den man dadurch auf das Deckgläschen bringt, dass man zwei sauber geputzte und vorher ausgeglühte Deckgläschen, durch eine Pincette zusammengehalten, an den Blutstropfen hält. Das Blut verbreitet sich dann in dem so gewonnenen Capillarraum, und man kann nach vorsichtigem Entfernen beider Gläschen von einander elegante Präparate gewinnen. Auch die ersten Blutkörperchen der Froschlarve sind, wie Sie aus dem untergelegten Schnitt erkennen, ausserordentlich verschieden von den definitiven Froschblutkörperchen. Es sind einkernige, kugelige Zellen (vielfach mit Karyomitose), die wie alle anderen Zellen dieses Larvenzustandes mit Dotterkügelchen dicht angefüllt sind. Dieses der Zelle ein höchst sonderbares Aussehen gebende Verhalten hängt, wie ich kurz erwähnen will, damit zusammen, dass das Froschei zu den, wie man embryologisch sagt, holoblastischen Eiern mit inäqualer Furchung gehört. Es sickert in seiner Entwicklung in der Mitte zwischen dem Säugethierei, dessen Zellen bei der Vermehrung sich gleichmässig theilen — man nennt es deshalb holoblastisch mit äqualer Furchung —, und dem Vogelei, dessen Keimscheibe auf dem sich nicht theilenden Nahrungsdotter liegt. Man nennt das Vogelei deshalb meroblastisch.

Kehren wir nach dieser kurzen, für das Verstehen des Froschlarvenpräparates notwendigen Abschweifung zu unseren Schweineembryonen zurück, so zeigt ein Embryo von 2 cm noch dasselbe Bild, wie der 1 cm lange; bei 2½ cm und auch noch bei 3 cm Länge ist neben den Metrocyten I. Generation mit grossem Kern eine zweite Form, die schon vorher in einzelnen Exemplaren vorhanden war, bedeutend zahlreicher geworden, so dass jetzt diese zweite Form die erstere an Zahl bedeutend übertrifft. Diese zweite, kugelige Zellform hat ein orangeophiles Protoplasma und regelmässig einen kleinen Kern. Ich habe zur Zeit diese Zelle, die für das Verständnis der Blutentwicklung von besonderer Wichtigkeit ist, als Metrocyten II. Generation bezeichnet. Auch jetzt finden wir nur selten ein kernloses, rothes Blutkörperchen und noch keine derjenigen Leukocytenformen, die später stets vorhanden sind. Bei einer Embryogrösse von 3½ cm ändert sich bereits das Blutbild. Metrocyten I. Generation sind selten, orangeophile, kleinkernige Metrocyten finden sich noch in grosser Anzahl, daneben eine bedeutende Menge von grossen und kleineren, orangeophilen, rothen Blutkörperchen, die sich nur durch den Mangel eines Kernes von den Metrocyten unterscheiden. Diese grossen, orangeophilen, kernlosen, rothen Blutkörperchen sind in Farbe und Aussehen mit den grossen, kernlosen Rothen identisch, wie wir sie meistens im Blute bei der perniziösen Anämie finden, und wir müssen sie deshalb als die Ehrlich'schen Makrocyten bezeichnen. In demselben Blute finden sich sehr kleine, kernhaltige Rothe mit dem kleinen Metrocytenkern und sehr wenig orangeophilem Protoplasma, so

dass man den Eindruck gewinnt, dass diese letzteren Zellen von Metrocyten abstammen und den kernhaltigen Theil darstellen, während der kernlose Theil die eben erwähnten Makrocyten sind.

Dieses Blutbild findet sich beim Schwein (von 3½ cm) zwischen der 5. und 6. Woche, also am Ende des ersten Drittels der embryonalen Entwicklung; dasselbe Blutbild findet man beim Menschen von 8—9 cm Länge, also ebenfalls etwa am Ende des ersten Drittels des embryonalen Lebens, wie man es auch bei der Maus findet. Auch das Hühnchen besitzt am 7. bis 8. Tage seiner 21 Tage dauernden Entwicklung, wie Sie an dem Präparate erkennen, etwa zur Hälfte kleinkernige, kugelige Metrocyten, während die andere Hälfte aus theils orthochromatischen, theils polychromatischen, kernhaltigen Rothen besteht, wie wir sie beim erwachsenen Hühnchen finden. Die polychromatischen, kernhaltigen Rothen verschwinden vor dem Auskriechen des Hühnchens aus dem Ei.

Ich will hier, um mit dem Vogelblut zu schliessen, noch anführen, dass bis zur völligen Ausbrütung auch die Metrocyten, allmählich immer seltener werdend, verschwinden und dass während des ganzen embryonalen Lebens des Hühnchens hin und wieder auch kernlose Blutkörperchen von meistens der Grösse der Makrocyten gefunden werden, welche zweifellos durch Kernschwund der Metrocyten entstanden sind. Endlich sei bemerkt, dass man aus dem Verhältniss der Metrocyten zu den definitiven kernhaltigen Rothen beim Hühnchen bis zu einem gewissen Grade von Genauigkeit das Alter des Embryo bestimmen kann.

Im Schweineblut des 3½ cm langen Embryo sind noch die polychromatischen kernlosen rothen Blutkörperchen zu erwähnen, die, wie auch Ehrlich angiebt, eine mehr zerklüftete, lappige Oberfläche besitzen und die aus diesem Grunde als degenerirte Altersformen angesprochen werden. Es finden sich aber in diesem Alter auch polychromatische, kernhaltige Rothe, die ebenfalls ein lappiges Protoplasma haben. Da nun gerade die polychromatischen, kernhaltigen Rothen fast in jedem Entwicklungsstadium Kernaustritt zeigen — während die orthochromatischen meistens durch Karyolyse ihren Kern verlieren —, so liegt es auf der Hand, dass die lappigen, polychromatischen, kernlosen Rothen aus den lappigen, polychromatischen, kernhaltigen Rothen entstehen und nicht aus orthochromatischen, kernlosen. Von Leukocyten ist in diesem Stadium noch nichts zu sehen, wenn man nicht frei gewordene Metrocytenkerne und die eben erwähnten Kerne der kleineren kernhaltigen Rothen mit schmalen Protoplasmasaum als Lymphkörperchen ansprechen will. Knochenmark und Milz giebt es in diesem Alter noch nicht, da einerseits noch gar keine Knochen gebildet sind, andererseits diejenige Stelle hinter dem Magen, an der sich später die Milz entwickelt, jetzt erst eine farblose Verdickung des Bindegewebes darstellt. Ganz energisch greift aber die Leber in die Blutentwicklung ein. Es giebt, wie man sich an Schnitten von Froschlarven überzeugen kann, ein Stadium, wo noch keine Leber gebildet ist, wo jedoch im Herzen, in der Aorta und in den Gefässen, z. B. der Urnieren, bereits freie Blutkörperchen festzustellen sind. Deshalb haben diejenigen Autoren Recht, welche für die ersten Blutkörperchen kein Organ verantwortlich machen, sondern behaupten, dass aus den sich in der Keimscheibe des Hühnchens bildenden Blutinseln sowohl das Blutgefässsystem mit dem Herzen, als auch ihr Inhalt, die ersten Blutkörperchen entstehen. Hat sich beim Schwein eine Leber gebildet, so enthält sie bis zu einer Embryogrösse von 3½ cm, ebenso wie das Herzblut, Metrocyten I. und II. Generation in demselben sich ändernden Verhältnisse. Von dem Augenblick an, wo im Herzblut die orangeophilen, kernlosen Blutkörperchen zahlreicher werden, nehmen im Leberblut die fuchsinophilen, kernhaltigen Rothen bedeutend zu, so dass man in diesem Alter und noch in den nächsten Entwicklungsstadien mit Leichtigkeit das Leberblut vom Herzblut unterscheiden kann, wie Sie aus den Präparaten ersehen. Es finden sich sowohl Zellen von der Grösse der normalen Erythrocyten, also solche, die man nach Ehrlich als Normoblasten bezeichnen muss, als auch ganz bedeutend grössere, mit einem, selbst mit mehreren Kernen, Zellen, die wir mit dem Namen der Megaloblasten belegen müssen. Zwischen beiden giebt es mannichfaltige Uebergänge, wie sich aus den Präparaten und den herungereichten Tafeln ergibt. Zu gleicher Zeit enthält das Leberblut zahlreiche polychromatische, kernlose Rothe. In derartigen Präparaten liegen kleinkernige, orangeophile Metrocyten neben grosskernigen, fuchsinophilen Megaloblasten. Auch orangeophile Normoblasten sind vorhanden. Verfolgen wir

jetzt von Woche zu Woche die Blutzellen im Herzen und in der Leber weiter, so finden wir, dass die Zahl der kernhaltigen Zellen, namentlich im Herzblut, rapide abnimmt, ferner fällt auf, dass auch die Zellgrösse sowohl im Herzen als in der Leber zurückgeht. Mittlerweile haben sich die Extremitäten entwickelt, und wir gelangen mit dem Schluss der ersten Hälfte des embryonalen Lebens an den zweiten Wendepunkt der Blutentwicklung. Knochenmark und zum Theil auch die Milz nehmen von einer Embryogrösse von etwa 8 cm Länge an der Blutbildung Theil. Mit der Milz können wir uns, wie ich glaube, kurz fassen, sie enthält neben normal grossen, kernhaltigen, rothen Blutkörperchen allmählich mehr und mehr den Lymphkörperchen und grossen Lymphocyten ähnliche Zellen. Wenn sie auch hin und wieder einige Leukocyten mit Granulation besitzt, so treten doch diese hinter die granulationslosen Zellen bedeutend zurück. Der Eintritt des Knochenmarks in die Reihe der Blutbildungsorgane macht sich deutlich bemerkbar. Die Metrocyten verschwinden allmählich aus dem Blute, zu gleicher Zeit die grossen kernlosen Makrocyten. Das Herzblut enthält zum weitaus grössten Theil bereits die gewöhnlichen, orangeophilen, kernlosen, rothen Blutkörperchen, nur wenige orangeophile und fuchsinophile, kernhaltige und einige fuchsinophile kernlose Rothe; hin und wieder ein Lymphkörperchen. Das Leberblut ist reich an fuchsinophilen, kernhaltigen und kernlosen Rothen, meist normaler Grösse, doch besitzt es auch polychromatische Megaloblasten; die Metrocyten sind auch hier verschwunden, die Mehrzahl der Zellen besteht auch hier aus den gewöhnlichen, orangeophilen, kernlosen rothen Blutkörperchen. Das Knochenmark verlangt nun ein ganz besonderes Interesse. Es besitzt im Gegensatz zum Herz- und Leberblut neben den gewöhnlichen orangeophilen Rothen ohne Kern eine grosse Menge orangeophiler rother Blutkörperchen mit Kern, Zellen, die bis auf die geringere Grösse den verschwundenen orangeophilen Metrocyten II. Generation entsprechen. Diese normal grossen, orangeophilen, kernhaltigen Rothen des Knochenmarks unterscheiden sich nur durch einen oder mehrere Kerne von den gewöhnlichen, ebenfalls orangeophilen, kernlosen Rothen des normalen Blutes.

Jetzt können wir an die Beantwortung der oben aufgestellten Frage herantreten: „Wo finden wir orthochromatische, kernhaltige, rothe Blutkörperchen mit orangeophilem Protoplasma und von normaler Grösse?“ — wie wir jetzt hinzusetzen: „Im embryonalen Knochenmark!“ Aus dessen orangeophilen Normoblasten und nicht aus den fuchsinophilen der Leber entstehen, meist durch Kernschwund, seltener durch Kernaustritt, unsere normalen, rothen Blutkörperchen. Doch hat auch das Knochenmark fuchsinophile Normoblasten und alle möglichen Uebergänge zwischen beiden. Es enthält ferner bereits alle bekannten Leukocytenformen als ein- und mehrkernige mit neutrophiler Granulation, ein- und auch mehrkernige Eosinophile und von den granulationslosen kleine Lymphkörperchen und grosse einkernige Zellen. In der zweiten Hälfte des embryonalen Lebens nimmt das Blut allmählich seine bekannte Zusammensetzung an, indem die kernhaltigen Rothen verschwinden und Leukocyten in ihnen zahlreicher auftauchen. Auch die Leber zeigt, namentlich beim Menschen, um die Mitte der embryonalen Entwicklung viel granulirte Leukocyten. Bemerkenswerth ist, dass gegen Ende der embryonalen Entwicklung die Zahl der orangeophilen Normoblasten auch im Knochenmark gegen die fuchsinophilen ganz erheblich zurücktritt, so dass es einem bei einem Kinde kurz vor oder gleich nach der Geburt passiren kann, dass man fast nur fuchsinophile Normoblasten findet, wie es auch Askanazy ergangen ist, als er das Rippenmark untersuchte. Es scheint, als ob für den Ersatz, der regelmässig verbrauchten normalen Rothen nur eine geringe Menge orangeophiler Normoblasten im Knochenmark erforderlich ist.

Ist nun das kernlose, rothe Blutkörperchen als vollwerthige Zelle zu respectiren? Da es aus einer vollwerthigen Zelle des Knochenmarks durch Verlust des wichtigsten Zellbestandtheils, des Kerns, hervorgegangen ist, ist es mit den anderen Gewebszellen des Körpers nicht vergleichbar. Einer Muskelzelle, einer Drüsenzelle, einer Leberzelle ist nur die hämoglobin- und kernhaltige Knochenmarkszelle gleichwerthig. Das kernlose rothe Blutkörperchen hat keinen Zellwerth mehr, es ist nur der Abkömmling einer Zelle, der, mit bestimmten physikalischen und chemischen Eigenschaften ausgestattet, mit Hilfe der Herzthätigkeit durch den Körper gejagt wird und solange dem Gasaustausch dient, bis seine Mittel, die von den kernhaltigen Zellen im Knochenmark erworben,

ihm auf den Weg mitgegeben wurden, verbraucht sind. Die letzten Reste seines Daseins werden zum Theil in der Leber, zum Theil im Knochenmark und auch wohl in der Milz von den Blutpigmentzellen aufgesammelt.

Nun noch mit wenigen Worten zu den pathologischen, rothen Blutkörperchen! Von kernlosen Zellen finden sich, wenn wir von den chlorotischen absehen und auch die weniger wichtigen Poikilocyten hier bei Seite lassen, polychromatische Erythrocyten und orthochromatische, seltener polychromatische Makrocyten. Von kernhaltigen Zellen besitzt das anämische Blut Normoblasten mit meist polychromatischem, seltener orthochromatischem Protoplasma, ferner Megaloblasten mit grossem Kern und endlich, doch selten, bei der perniciösen Anämie, diejenigen grossen, kugeligen Zellen mit orthochromatischem Protoplasma und kleinem Kern, die wir oben als Metrocyten II. Generation bezeichnet haben. Allen diesen pathologischen, kernlosen und kernhaltigen Zellen sind wir aber bereits im embryonalen Leben begegnet, und wir können sie sämmtlich im extrauterinen Leben auf die normale und pathologische Thätigkeit des Knochenmarks zurückführen. Einzelne von ihnen, und zwar die polychromatischen, kernlosen Rothen, sowie die orthochromatischen und polychromatischen, kernhaltigen Rothen von normaler Grösse finden sich stets im Knochenmark; sie gelangen jedoch bei normaler Blutbildung in diesem Zustande ebenso wenig in die Blutbahn, wie es mit den im Knochenmark sich bildenden und zum Uebergang in die Bluteirculation noch nicht geeigneten, weissen Blutkörperchen der Fall ist. Nur unter pathologischen Verhältnissen, bei Leukämieen und pathologischen Leukocytosen begegnen wir, wie ich das an dieser Stelle vor einiger Zeit in einem Vortrage über die Diphtherie ausführen durfte, einkernigen Zellen mit neutrophiler Granulation, Ehrlich's Myelocyten, und einkernigen Eosinophilen, die in überreicher Menge stets im Knochenmark vorhanden sind — im circulirenden Blute. Tritt ein plötzlicher Blutverlust ein, wo, wie auch Ehrlich angiebt, innerhalb 24 Stunden polychromatische Erythrocyten im Blute gefunden werden, brauchen diese nicht durch Altersdegeneration aus den orthochromatischen entstanden zu sein, sondern es gelangen aus dem Knochenmark, das so schnell die genügende Menge vollwerthiger, orthochromatischer, kernloser Rothen nicht bilden kann, die stets vorhandenen minderwerthigen polychromatischen, kernlosen Blutkörperchen ins Blut, die mit ihrem Besitz von Hämoglobin in der Noth für den Gasaustausch genügen müssen, bis die nothwendige Zahl der vollwerthigen gebildet ist. Was geschieht aber, wenn das Knochenmark durch irgend eine Störung verhindert ist, kernlose Rothe aus kernhaltigen zu bilden? Askanazy berichtet, dass in einem Fall von Bothryocephalusanämie nach Entfernung des Wurms die vorher reichlich vorhandenen, kernhaltigen Rothen allmählich aus dem Blute verschwanden. Aehnliche Berichte liegen über geheilte Syphilisanämie vor. Also es gelangen im Nothfall auch kernhaltige Rothe ins Blut, deren Anwesenheit immer noch nicht als alleiniges Zeichen von Blutneubildung aufgefasst zu werden braucht. Die Störung im Knochenmark kann jedoch noch weiter gehen. Die Kerne der Normoblasten können, statt zu schwinden, wachsen, und es entstehen dann die Ehrlich'schen Megaloblasten. Derartiges Blut finden wir häufig bei Kinderanämieen, wie Sie aus einem Präparat ersehen können. Darum hat Ehrlich Recht, wenn er aus der Anwesenheit von Megaloblasten im Blute eine Verschlimmerung der Anämie diagnosticirt. Gestützt wird diese Ansicht durch eine Mittheilung Arthur Klein's, der im Anschluss an eine erfolgreiche antisyphilitische Cur die Megaloblasten schwinden sah, während die Normoblasten noch bestehen blieben. Was bedeuten endlich Ehrlich's Macrocyten im Blute? Wie uns das Studium der embryonalen Blutentwicklung gelehrt hat, finden sich Macrocyten, also grosse, kernlose Rothe mit orthochromatischem Protoplasma nur da, wo die gleichartigen Zellen mit Kern vorhanden sind. Ein gewöhnlicher Erythrocyt wächst nicht zu einem Macrocyten aus; er kann nicht wachsen, weil er keinen Kern hat. Nun enthält doch aber das Knochenmark nur orthochromatische, kernhaltige Rothe von normaler Grösse, im Gegensatz zu dem jüngsten embryonalen Blute. Hier setzt, meiner Ansicht nach, die perniciöse Anämie ein. Von fünf Leichen von pernicioser Anämie, die ich im letzten Sommer im Pathologischen Institut der königlichen Charité untersuchen konnte, zeigten alle eine beträchtliche Vermehrung der orangeophilen, kernhaltigen Rothen im Knochenmark; bei vierten waren die ursprünglich normal grossen Zellen zu grossen, den Metrocyten ähnlichen, kern-

haltigen Rothen ausgewachsen. Wir haben nun also die grossen kernhaltigen Rothen, aus denen die grossen kernlosen Rothen hervorgehen können. Andererseits leuchtet es nun auch ein, dass nicht in jedem Fall von perniciöser Anämie, trotz der bedeutenden Vermehrung der orangeophilen Knochenmarkszellen, Macrocyten im Blute zu sein brauchen. Stirbt der Kranke an Blutkörperchenmangel, bevor die normal grossen, kernhaltigen Rothen des Knochenmarks zu pathologisch grossen Metrocyten ausgewachsen sind, dann haben wir eine perniciöse Anämie mit zwar ausserordentlich wenig, aber normal grossen oder fast normal grossen Erythrocyten. Finden wir andererseits Macrocyten im Blute, häufig neben Megaloblasten, selbst neben Metrocyten, dann haben wir die Gewissheit, dass auch im Knochenmark Metrocyten vorhanden sind. Drei von den untersuchten Fällen von perniciöser Anämie stammten aus der I. medicinischen Klinik des Herrn Geheimrath von Leyden. Zwei, vielleicht auch alle drei, gehörten, wie ich aus den Krankenjournalen ersah, zu denjenigen Fällen, aus denen in einem beachtenswerthen Vortrag Herr College Jacob zu dem Schlusse gelangte, man könne aus dem Blute eine perniciöse Anämie nicht diagnosticiren. Wenn man den Ton auf „Blut“ legt, muss ich Herrn Jacob für einige Fälle Recht geben, ziehen wir jedoch die Untersuchung des Knochenmarks mit heran, dann dürften, unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung der Macrocyten, schon aus dem Blute die meisten Fälle von perniciöser Anämie diagnosticirbar sein. Es gereicht mir zur ganz besonderen Freude, durch das Ergebniss meiner Untersuchungen in der Lage zu sein, an der Seite des Herrn Collegen Lazarus, der in der damaligen Sitzung Ehrlich's Standpunkt energisch vertrat, die Behauptung meines verehrten Lehrers auch meinerseits stützen zu können, dass man meistens eine perniciöse Anämie schon aus dem Blute diagnosticiren kann.