Ueber kernhaltige rote Blutkörperchen und deren Entwicklung.¹⁾

Von Dr. C. S. Engel in Berlin.

Kernhaltige rote Blutkörperchen finden sich bekanntlich im menschlichen Blute normalerweise nie, außer zuweilen bei Neugeborenen in den ersten Tagen. Bei Frühgeburten kann die Zahl der kernhaltigen roten Blutkörperchen ziemlich erheblich sein. Sie können dann noch bis zum Alter von einigen Wochen im Blute angetroffen werden, sodaß man bei sonst gesunden Neugeborenen das Vorliegen einer Frühgeburt zuweilen aus dem Blute diagnostizieren kann. Besteht angeborene Syphilis, dann finden sich Normoblasten, auch bei ausgetragenen Kindern, oft bis in die ersten Lebensmonate hinein. Noch viel häufiger sind bekanntlich kernhaltige rote Blutkörperchen, und zwar sowohl von Normoblasten- als Megaloblastengröße im Blute an Anämie leidender Kinder. Doch ist bezüglich der Würdigung dieser Zellen, wie ich mich wiederholt überzeugen konnte, ein Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen zu machen. Während man bekanntlich aus der Anwesenheit von Makrocyten und Megaloblasten im Blute Erwachsener auf eine schwere, gewöhnlich perniziöse Anämie schließen muß, finden sich derartige Zellen zuweilen bei Kindern, die einige Monate später fast normale Blutverhältnisse haben können.

Wenn man bei geeigneter Fixierung und Färbung den Nuancen des Hämoglobins der kernhaltigen roten Blutkörperchen im anämischen Blute seine besondere Aufmerksamkeit schenkt, dann findet man, daß deren Hämoglobin häufig die polychromatophile Veränderung zeigt, selbst wenn fast sämtliche kernlosen roten Blutkörperchen den gewöhnlichen, normalen, orthochromatischen Farbenton aufweisen. Bekanntlich färbt sich das normale Hämoglobin nicht nur beim Menschen, sondern überhaupt bei den Wirbeltieren, soweit sie darauf untersucht sind, in einem bestimmten Farbenton, der als orthochromatisch bezeichnet wird. Diese orthochromatischen Blutkörperchen werden bei Eosin-Methylenblaufärbung rot, bei Triacidfärbung nehmen sie mehr das Orange, bei van Gieson das pikrinsaure Ammonium an; bei Färbung nach Romanowsky-Giemsa sowie nach May-Grünwald und mit ähnlichen Farbgemischen werden sie mehr oder weniger gelblichrot.

Abweichend von diesen orthochromatischen, normalen roten Blutkörperchen verhalten sich die polychromatischen. Sie sind bereits im frischen Blute an einem blasseren Aussehen des Hämoglobinhaltigen Plasmas zu erkennen und besitzen außer der Affinität zu sauren Farbstoffen Verwandtschaft zu einigen basischen Farben, sodaß sie in einer Mischfarbe erscheinen. Was die Bedeutung dieser polychromatischen Modifikation des Hämoglobins betrifft, so ist man darüber einig, daß derartige Blutkörperchen, im nicht-fötalen Blute angetroffen, als etwas Abnormes anzusehen sind. Man bezeichnet Blut, welches polychromatische Zellen enthält, als anämisches. Diese polychromatischen roten Blutkörperchen gehen nicht direkt aus den orthochromatischen kernlosen Blutzellen, sondern aus polychromatischen Zellen mit Kern hervor. Zwischen kernhaltigen roten Blutkörperchen mit orthochromatischem und solchen mit polychromatophilem Protoplasma gibt es — was man namentlich im embryonalen Blute deutlich erkennt — alle möglichen Uebergänge, nicht aber zwischen orthochromatischen und polychromatischen kernlosen roten Blutzellen.

Um zu zeigen, daß polychromatophile Erythrocyten im strömenden Blute auftreten, wenn dieses auf künstlichem Wege pathologisch beeinflusst ist, habe ich Blutpräparate einer Maus aufgestellt, die ich mit Bakterien der hämorrhagischen Septicämie infiziert habe. Während das Blut vor der Infektion normal war, zeigt es nach ihr schon während des Lebens zahlreiche Erythrocyten mit polychromatischem Hämoglobin. Dieses Auftreten von polychromatischen Erythrocyten läßt sich nur durch eine pathologische Beeinflussung der Bildungsstätte der roten Blutkörperchen, das heißt des Knochenmarks, durch die betreffenden Bakterien erklären. Tatsächlich enthält das Knochenmark neben der Milz bei allen so behandelten Mäusen eine besonders große Zahl derartiger Bakterien. Wie die ausgestellten Präparate ferner ergeben, finden sich auch im Blute der Malaria, sowohl in dem der Tertiana als auch in dem der Quartana als endlich in dem der Tropica, polychromatische rote Blutkörperchen, ebenso auch im ausgestellten Blute, das Trypanosomen enthält. Bezüglich der Malaria ist mir aufgefallen, daß die Plasmodien regelmäßig die orthochromatischen roten Blutkörperchen besetzen. Selbst bei den vergrößerten Erythrocyten, welche von Plasmodien des Tertianatypus in Anspruch genommen worden sind, fand ich regelmäßig ein orthochromatisches Protoplasma, obwohl das Hämoglobin dieser roten Blutkörperchen stark abgeblaßt war.

Die Form des Kerns der kernhaltigen roten Blutkörperchen hat wiederholt Veranlassung gegeben, Schlüsse auf ihren Entwicklungszustand zu ziehen. Auch ich hatte bereits vor einigen Jahren Gelegenheit, auf eine eigentümliche Form des Kerns der kernhaltigen roten Blutkörperchen im Blute eines schweranämischen Kindes hinzuweisen, und konnte seitdem hierüber weitere Beobachtungen machen. Es handelt sich um Normoblasten mit einem Kern, der bei Triacidfärbung keinerlei Struktur erkennen läßt, sondern ein grünlich glänzendes Bläschen von etwa 4 μ Durchmesser vorstellt, das an seiner Peripherie von einer dunklen Kontur begrenzt ist. Bei Färbung mit Methylenblau oder mit Hämatoxylin tritt diese Bläschenform nicht so deutlich hervor wie gerade durch das Methylgrün des Ehrlichschen Triacids. Man kann, wenn geeignetes Untersuchungsmaterial zur Verfügung steht, alle Uebergänge von diesen kernhaltigen roten Blutkörperchen zu den gewöhnlichen Normoblasten mit normal strukturiertem Kern feststellen. Von Interesse ist, daß zuweilen Kerne auch anderer Zellen, die im Knochenmark angetroffen werden, diese Bläschenform besitzen, namentlich findet sie sich häufig bei einkernigen Knochenmarkseosinophilen, aber auch in Zellen, die sonst den Lymphkörperchen ähnlich sind. Da ich diese kernhaltigen roten Blutkörperchen mit bläschenförmigem Kern regelmäßig bei ganz jungen Embryonen verschiedener Säugetiere gefunden habe — namentlich bei der Maus findet man sie in einem bestimmten Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung sehr zahlreich — habe ich sie als junge, noch unentwickelte Formen kernhaltiger roter Blutzellen angesprochen. Derartige Normoblasten mit Bläschenkern findet man im Knochenmark junger Kinder gewöhnlich; bei größeren Kindern fand ich sie namentlich im Knochenmark solcher, die an Diphtherie zugrunde gegangen waren. Bemerkenswert ist, daß ich unter zehn neugeborenen Kindern, deren Knochenmark ich untersucht habe, dreimal kernhaltige rote Zellen mit Bläschenkern in denjenigen Knochen, in denen sie bei den anderen Kindern vorhanden waren, nicht finden konnte. Von diesen war ein Kind acht Tage nach der Geburt an Pneumonie zugrunde gegangen, während die andern beiden gleich nach der Geburt an Lebensschwäche verstorben waren. Merkwürdig an dem Knochenmark des an Pneumonie verstorbenen Neugeborenen ohne Bläschenkerne war ferner, daß auch die Zahl der Normoblasten mit chromatinreichem Kern auffallend gering erschien, sodaß der Gedanke nahe liegt, daß hier die Neubildung kernhaltiger roter Blutkörperchen überhaupt mangelhaft war. Bei Untersuchung des Knochenmarks von neun Erwachsenen fand ich sie dreimal, und zwar in zwei Fällen von Leberkrebs und einem Fall von Lebercirrhose. Außerordentlich zahlreich fand ich endlich diese Bläschenformen in dem Knochenmark eines ganz frischen menschlichen Embryo von 4½ Monaten, bei welchem auch das Herzblut, das Milzblut sowie das Blut der Leber reich an diesen Zellen war.

Die kernhaltigen roten Blutkörperchen des Knochenmarks erwecken unser Interesse noch in anderer Beziehung. Bekanntlich haben die normalen Erythrocyten des strömenden Blutes einen Durchmesser von 7–8 μ . Es liegt auf der Hand, daß die Normoblasten des Knochenmarks, aus denen diese Erythrocyten hervorgehen, sich in der Größe von diesen Zellen nicht wesentlich unterscheiden können. Denn es ist nicht leicht ersichtlich, was Megaloblasten im Knochenmark von Menschen zu schaffen haben sollen, die in ihrem Blute nur Erythrocyten von normaler Größe besitzen. Es ist auch wiederholt betont worden, daß das Knochenmark blutgesunder Menschen nur Normoblasten, keine Megalo-

1) Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin am 2. April 1906.

blasten besitzt. Grawitz beschreibt jedoch auch im Knochenmark blutgesunder Individuen kernhaltige rote Zellen von Megaloblastengröße, sodaß er deren pathognomonische Bedeutung für die Erkennung schwerer Blutkrankheiten sehr herabdrückt. Nach meinen Untersuchungen enthält das normale Knochenmark in der Regel Normoblasten, nur selten Megaloblasten. Es liegt auf der Hand, daß aus diesen Knochenmarksmegaloblasten keine Makrocyten werden können, die bei blutgesunden Individuen ins Blut gelangen, denn das gesunde Blut enthält keine Makrocyten. Sie müssen also eine andere Entwicklung nehmen, wenn sie nicht in dem megaloblastischen Zustande verharren sollen. In dieser Beziehung verhalten sich die Megaloblasten des normalen Knochenmarks wie die polychromatischen Normoblasten, die Askanazy, ich und noch andere Untersucher im normalen Knochenmark beschrieben haben und die nicht als polychromatische Erythrocyten in das normale Blut hineingelangen; denn dieses besitzt keine polychromatischen Erythrocyten. Die Uebereinstimmung dieser polychromatischen Normoblasten mit den Megaloblasten derartiger Knochenmarke ist um so größer, als diese Megaloblasten ebenfalls meist polychromatisch sind. Nun wissen wir aber seit Ehrlich, daß das polychromatische Hämoglobin seine Affinität zu sauren Farben, d. h. seine Oxyphilie allmählich gänzlich verlieren und zuletzt eine rein basophile Affinität behalten kann. Es gibt, soweit ich beobachten konnte, kein Organ, in welchem dieser allmähliche Uebergang der Oxyphilie der polychromatischen, kernhaltigen roten Blutkörperchen in Basophilie besser verfolgt werden kann als in der Leber ganz junger Säugetierembryonen, d. h. solcher, die das erste Drittel des embryonalen Lebens noch nicht erheblich überschritten haben. Aber auch im Knochenmark junger Embryonen vom Menschen, vom Rind, vom Schwein, vom Schaf und von der Maus habe ich dieses allmähliche Zunehmen der Basophilie polychromatischer Normoblasten und Megaloblasten beobachten können. Diese Zellen mit basophilem Protoplasma haben dann die Berechtigung verloren, zu den roten Blutzellen gezählt zu werden. Sie haben dann Ähnlichkeit mit den Lymphocyten, oft auch mit Reizungsformen, nur daß sie mehrere große Kerne besitzen können.

Auch andere Fragen, welche die kernhaltigen roten Blutkörperchen betreffen, werden, worauf ich schon früher wiederholt hinweisen konnte, der Lösung nahegebracht, wenn man zur Erklärung der oft schwer zu deutenden klinisch-pathologischen Befunde die Untersuchung des Blutes und der Blutbildungsorgane junger Embryonen verschiedenen Alters und verschiedener Tierklassen heranzieht, namentlich wenn man auch die niederen Wirbeltiere in den Kreis der Untersuchung aufnimmt. Denn diese führen ja bekanntlich nicht nur während der jüngsten Embryonalzeit wie der Mensch und die übrigen Säugetiere, sondern während des ganzen Lebens kernhaltige rote Blutkörperchen im Blute. Ich habe deshalb einige Präparate vergleichend-embryologischer Art ausgestellt, welche zeigen, daß die Entwicklung, welche die kernhaltigen roten Blutkörperchen des Menschen nehmen, mit derjenigen der Vertreter anderer Wirbeltierklassen Ähnlichkeit hat, daß jedoch die definitiven Blutkörperchen eines erwachsenen Tieres mit denen seines Embryos nicht übereinstimmen. Diese Abweichung der Blutzellen voneinander ist eine mehr oder weniger große und rührt teils, wie beim Menschen und den übrigen Säugetieren, davon her, daß das jüngste embryonale Blut aus kernhaltigen Zellen, das definitive aus kernlosen besteht; teils hängt sie, wie beim Frosch, mit Furchungseigentümlichkeiten des Eies zusammen. Der menschliche Embryo, etwa von 2 cm Länge, besitzt, wie die Präparate zeigen, im Herzblut, nur hämoglobinreiche, kuglige oder linsenförmige Zellen mit einem Kern, der beim Menschen zuweilen, bei anderen Säugetieren häufiger Mitosen zeigt. Ein solches embryonales Blutpräparat des Menschen weicht im Aussehen ganz erheblich von dem eines Erwachsenen ab. Trotz der Ungleichheit, die in dem Aussehen der definitiven Blutkörperchen verschiedener Tierklassen, wie der Säugetiere, des Hühnchens, des Frosches und des Fisches, die ich untersucht habe, besteht, weisen die sehr jungen embryonalen Blutkörperchen dieser Tiergruppen eine große Ähnlichkeit untereinander auf. Man wird unwillkürlich daran erinnert, daß die äußeren Körperformen junger Embryonen aus verschiedenen Tierklassen ebenfalls größere Ähnlichkeiten aufweisen, als sie bei den entsprechenden ausgewachsenen Tieren vorhanden ist. Es besteht deshalb eine große Ähnlichkeit zwischen dem Blute eines etwa 6 mm langen Mäusenembryo und demjenigen eines Hühnchens, welches sich in einem Ei nach dreitägiger Bebrütung gebildet hat. Bis auf die erheblichere Größe sind auch die entsprechenden kernhaltigen roten Zellen des menschlichen Embryo von diesen Zellen nicht sofort zu unterscheiden.

Es ist in hohem Grade interessant, durch Untersuchungen von Embryonen in steigendem Alter das allmähliche Verschwinden der embryonalen Zellformen zu beobachten und zu verfolgen, wie allmählich unter Mitwirkung der nach und nach entstehenden Blut-

bildungsorgane die definitiven Blutkörperchen, zu denen sich dann auch die Leukocyten gesellen, an die Stelle ihrer Vorgänger treten.

Was den Menschen und die übrigen Säugetiere betrifft, so ist eine ganz erhebliche Umwandlung des Blutbildes erforderlich, da ja die roten Blutkörperchen des Menschen in seiner jüngsten embryonalen Zeit sämtlich kernhaltig, die Blutkörperchen des extrauterin lebenden Menschen sämtlich kernlos sind. Deshalb bietet das jüngste embryonale Blut, solange alle Blutzellen kernhaltig sind, ein ziemlich gleichmäßiges Aussehen. Ich habe diese jüngsten embryonalen roten Blutzellen seinerzeit als Metrocyten bezeichnet. Etwa gegen Ende des ersten Drittels des embryonalen Lebens jedoch, eines Zeitpunkts, der, wie ich beobachten konnte, auch bei anderen Tieren einen wichtigen Wendepunkt in der Blutentwicklung bildet, nehmen allmählich die kernlosen roten Blutkörperchen überhand; diese sind jedoch zum Teil wie die kernhaltigen Zellen, aus denen sie entstehen, noch größer als die definitiven Erythrocyten.

Es kann an dieser Stelle nicht auf die Bedeutung hingewiesen werden, welche dem Auftreten des Knochenmarks als Blutbildungsorgan — beim Menschen etwa im vierten embryonalen Lebensmonat — zukommt. Nur soviel sei hervorgehoben, daß eine prämedulläre Blutentwicklungsperiode von einer medullären zu trennen ist. In der ersteren, die beim Menschen nur bis zum Anfang des vierten embryonalen Lebensmonats reicht, herrschen große rote Blutkörperchen vor; in der letzteren, sehr viel längeren, die der ersteren folgt und bis zum Tode reicht, sind die roten Blutkörperchen von normaler Größe. Sie wachsen bei der megaloblastischen Form der perniziösen Anämie im Knochenmark — also heterotopisch — wieder zu den großen Formen der prämedullären Blutentwicklungsperiode aus, sodaß es sich hier um einen Rückschlag in die jüngste embryonale Blutentwicklungsperiode, wo noch das Gefäßsystem und die Leber Blutbildungsorgane sind, handelt.

Während darüber, daß die kernhaltigen roten Blutkörperchen beim Säugetier als unreife, die kernlosen als reife Blutzellen anzusehen sind, Einhelligkeit besteht, werden die Fragen nach dem Ort, wo die Reifung zustande kommt, sowie nach der Art und Weise, wie die Normoblasten ihren Kern verlieren und was aus diesem Kern wird, verschieden beantwortet. Was den Ort betrifft, wo die kernhaltigen roten Blutkörperchen kernlos werden, so geschieht dies zweifellos im Blute. Insbesondere gilt dies für die polychromatischen Normoblasten, die bei Anämischen ins Blut gelangen. Schwieriger ist die Frage zu beantworten, wie die orthochromatischen Normoblasten kernlos werden. Für die Beantwortung dieser Frage ist wieder das embryonale Blut am geeignetsten, da es alle Formen kernhaltiger und kernloser roter Blutkörperchen nebeneinander enthält, auch solche, welche während des extrauterinen Lebens nur im Knochenmark zu finden sind. Soweit ich mich davon überzeugen konnte, findet der Kernschwund auf verschiedene Weise statt:

Bereits vor mehreren Jahren konnte ich zeigen, daß man in gut gelungenen Deckglastrockenpräparaten regelmäßig rote Blutkörperchen sehen kann, aus denen Gebilde herauskommen, die sich in bezug auf Färbung und Aussehen wie Blutplättchen verhalten. Seitdem haben auch andere Untersucher auf die Entstehung der Blutplättchen aus den roten Blutkörperchen hingewiesen. Nach meiner Auffassung sind es die Kerne der orthochromatischen Normoblasten — und zwar sowohl ihre chromatische als achromatische Substanz —, denen die Blutplättchen zum größten Teil ihre Entstehung verdanken. Dies ist eine Art, wie aus kernhaltigen Blutkörperchen kernlose entstehen.

Bei jungen Embryonen habe ich noch eine zweite Art der Entstehung kernloser roter Blutkörperchen beobachten können. Namentlich bei jungen Embryonen von Mäusen und Schweinen sowie beim bebrüteten Hühnchen um den achten Tag der Bebrütung herum, ferner bei jungen Froschlärven habe ich häufig eigentümlich aussehende Blutkörperchen beobachten können, die, von anderen, ganz normalen Zellen umgeben, jeden Gedanken an Kunstprodukte von vornherein ausschließen ließen. In derartigen Präparaten findet man — in ähnlicher Weise, wie nach Ehrlich die Schizocyten durch Abschnürung von kernlosen roten Blutkörperchen entstehen —, daß sich von der hämoglobinreichen, kleinkernigen, embryonalen Blutzelle (die ich seinerzeit als Metrocyt zweiter Generation bezeichnet habe) ein kernloser Teil abschnürt. Im Blute niederer Wirbeltiere dieses Entwicklungsstadiums findet man dann kernlose rote Blutkörperchen, die jedoch bald aus dem Blute verschwinden.

Als dritte Art, wie aus dem kernhaltigen roten Blutkörperchen ein kernloses entsteht, ist der Austritt des Kerns zu bezeichnen. Diesen Austritt fand ich am häufigsten bei polychromatischen Normoblasten nicht nur im embryonalen, sondern auch im anämischen Blut. Der Kern ist regelmäßig von einem Saum umgeben, der sich mit sauren Farbstoffen färbt und als achromatische Substanz anzusprechen ist. Es scheint jedoch, daß der Kernaustritt für

die Entwicklung kernloser roter Blutkörperchen aus kernhaltigen eine nur untergeordnete Rolle spielt.

Eine viel größere Bedeutung scheint der Kernverlust durch Auflösung des Kerns innerhalb der Blutzelle (Karyolysis) zu beanspruchen. Da jedes kernlose rote Blutkörperchen aus einem kernhaltigen hervorgegangen ist, so müßte man, namentlich in der embryonalen Zeit, viele Blutkörperchen antreffen, die noch die Reste des eben schwindenden Kernes erkennen lassen. Das ist aber nur in beschränktem Maße der Fall. Man findet zwar zuweilen kernlose rote Blutkörperchen, welche einen minimal kleinen Kernfarbstoff annehmen, den etwa $\frac{1}{2} \mu$ großen Punkt besitzen, von dem mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, daß er den Rest des verschwindenden Kerns vorstellt; die Zahl derartiger Zellen ist jedoch eine geringe. In vielen roten Blutkörperchen dieses Entwicklungsstadiums findet man nichts, was noch irgendwie an einen Kernrest erinnern könnte, sodaß man wohl annehmen muß, daß der Kern verloren geht, ohne daß er in diesem Zustande färberisch dargestellt werden kann.

Die letzte Art des Kernverlustes, die Karyorrhesis, d. h. die Auflösung des Kerns in viele kleine Kernpartikel, hat insofern am meisten Anzweiflung erfahren, als von einigen Autoren behauptet wird, die basophile Granulation, die von Pappenheim, mir und noch zahlreichen anderen Untersuchern als Kernreste angesprochen wird, stamme gar nicht vom Kern, sondern vom Protoplasma ab und sei als Krankheitserscheinung des letzteren anzusehen. Bekanntlich hat über diesen Punkt vor einiger Zeit eine lebhafte Diskussion an dieser Stelle stattgefunden, welche zu einem mehr vermittelnden Standpunkt geführt hat, indem zwei Arten von basophilen Granulationen angenommen wurden, von denen die eine vom Kern, die andere vom Protoplasma her stammen soll. Nach meinen Untersuchungen ist die basophile Granulation der orthochromatischen Erythrocyten des embryonalen Blutes, die ich mit Hämatoxylin färben konnte, zweifellos nukleären Ursprunges, die in den polychromatischen Erythrocyten, z. B. des Malaria-blutes, vorkommenden basophilen Granulationen stammen vielleicht vom Protoplasma ab. Nach meiner Auffassung sind rote Blutkörperchen mit basophiler Granulation noch nicht ganz reife Blutzellen, welche, wenn sie bei Anämien, Malaria, Bleiintoxikation u. dergl. mehr im Blute angetroffen werden, infolge der Giftwirkung in diesem noch nicht ausgebildeten Zustande aus dem Knochenmark ins Blut gelangten, etwa wie unreife Myelocyten statt reifer polynukleärer Leukocyten.

Es sei zum Schlusse darauf hingewiesen, daß das rote Blutkörperchen mit der Reifung zu einem kernlosen Gebilde zwar die Eigenschaften eines aktiven, physiologischen Zellindividuums verliert und zu einem mehr passiven, den physikalischen Gesetzen der Osmose und des Gasaustausches dienenden Element herabgedrückt wird. Es verliert also beim Säugetier mit der Reifung einige derjenigen Fähigkeiten, welche es als fixes, kernhaltiges Knochenmarksblutkörperchen besessen hat und welche die Blutkörperchen der niederen Wirbeltiere während des ganzen Lebens besitzen, nämlich die an die Existenz des Kerns gebundenen Eigenschaften der Teilung, der Regeneration, des Umsatzes aufgenommenen Rohmaterials zu dem spezifischen Protoplasmaprodukt, dem Hämoglobin, etc. Infolge der Arbeitsteilung ist aber das kernlose rote Blutkörperchen der Säugetiere, weil es durch den Kern und seine speziellen Aufgaben nicht belastet wird, eine vollkommenere Atmungszelle als das kernhaltige der niederen Wirbeltiere geworden. Der Gedanke liegt nahe, daß diese feinere Arbeitsteilung der Blutzellen zu der höheren Organisation der Säugetiere in direkter Beziehung steht