

12 1322-1196



**Sitzungsbericht**  
der  
**I. Internationalen**  
**Haematologischen Tagung**  
in  
**Münster — Pyrmont**  
vom 8. bis 15. Mai 1937

X

**Sitzungsbericht**  
der  
**I. Internationalen  
Haematologischen Tagung**

in  
Münster — Pyrmont

vom 8. bis 15. Mai 1937

veranstaltet von der

**Deutschen Haematologischen Gesellschaft**

und der

**Ärzte-Vereinigung des Staatsbades Pyrmont**

Verzeichnis  
der Vortragenden, Themen,  
Diskussionsredner  
Seite 247 und 248



Alle Rechte vorbehalten  
Copyright 1938 by Die Medizinische Welt W. Mannstaedt & Co., Berlin SW 11  
Printed in Germany  
Satz und Druck F. A. Günther & Sohn A.-G., Berlin SW 11

## Allgemeines Programm:

1. Abschnitt: **Kursus der Praktischen Blutlehre für Ärzte**  
(Med. Univ.-Klinik-Münster i. Westf.)  
Sonnabend, den 8. Mai bis Montag, den 10. Mai 1937
2. Abschnitt: **Wissenschaftliche Haematologische Tagung in Münster** (Westf.)  
Montag, den 10. Mai abends bis Donnerstag,  
den 13. Mai 1937  
(Gleichzeitig mit der Tagung fand eine **Fachausstellung haematologischer Apparate und Bücher** statt)
3. Abschnitt: **Fortbildungsvorträge in Bad Pyrmont: Grenzgebiete der Haematologie**  
Donnerstag, den 13. Mai abends bis Sonnabend,  
den 15. Mai 1937

1. Abschnitt: 8. bis 10. Mai 1937

## Kursus der Praktischen Blutlehre

Leitung: Prof. Dr. VICTOR SCHILLING

Ort: Med. Univ.-Klinik, Münster i. Westf.,  
Westring 3

Dozenten des Kurses waren unter Leitung des Direktors der Medizinischen Klinik Prof. Dr. *Victor Schilling* die Herren Prof. Dr. *Schulten*, Hamburg, und Privatdozent Dr. *Heilmeyer*, Jena, sowie von der Med. Universitätsklinik Oberarzt Prof. Dr. *Mark*, Dr. *Rosegger*, Dr. *Müller*, Dr. *Ludtmann* u. a. Die Teilnahme war eine über Erwarten große, so daß alle Vorlesungen und Demonstrationen zweimal gehalten werden mußten. Es gelang aber, sämtlichen Kursisten, unter denen viele Ausländer waren, Gelegenheit zu eigener Arbeit am Mikroskop zu gewähren und ein vollständiges Material praktischer Blutuntersuchung vorzuführen, das selbst die tropischen Blutparasiten und die selteneren Techniken (Dunkelfeld, Oxydasereaktionen, Erythrometrie u. a.) umfaßte. Gute Beachtung fand auch die in den Vorräumen aufgebaute fachtechnische Ausstellung der Firmen Bellmann, Münster; G. Fischer, Jena; Hellige, Freiburg i. Br.; I. G. Farben, Leverkusen; Knoll A.-G., Ludwigshafen; E. Kratz, Frankfurt a. M.; Leiß, Jena; Nordmarkwerke, Hamburg; Obertüschchen, Münster; Promonta, Hamburg; Zeiß, Jena.

Selbst am Sonntagnachmittag verzichteten die Teilnehmer auf die geplanten Ausflüge, um statt dessen Diskussionen am Präparat und Übungen vorzunehmen. Die praktische Vorbereitung erwies sich auch bei der folgenden Tagung schon als sehr wertvoll, da über die besonderen Streitfragen (Monocyten, Blutplättchenfrage, Knochenmarkpunktionen und Verwertung u. a.) bereits eine erste Fühlungnahme zwischen

den Vertretern auseinandergender Auffassungen stattgefunden hatte und die gegenseitigen Beweise sachlich geprüft werden konnten. Der enge kameradschaftliche Zusammenschluß bei den gemeinsamen Mahlzeiten und dem abschließenden Ausfluge nach der Wasserburg Hülshof und dem Anette Droste-Hülshof-Museum bereitete auf beste den Empfangsabend für die Teilnehmer des zweiten Teiles vor.

10. Mai, nachmittags:

**Ausflug** mit Kraftwagen zum neuen Annette von Droste-Hülshoff-Museum im Schloß Rüschaus und Besichtigung zweier Wasserburgen (mit den ersten Teilnehmern der folgenden Tagung).

10. Mai, 19 Uhr:

### Vorstandssitzung der Deutschen Haematologischen Gesellschaft

Dem Vorstände gehören zur Zeit an:

Ehrenvorsitzender: Prof. Dr. OTTO NAEGELI.

Vorsitzender: Prof. Dr. V. SCHILLING.

Stellvertretender Vorsitzender: Prof. Dr. SCHULTEN.

Beirat: Doz. Dr. HEILMEYER, Doz. Dr. JÜRGENS, Doz.

Dr. REICHEL, Prof. Dr. SCHITTENHELM. Prof. Dr.

SCHULTZ, Prof. Dr. SEYDERHELM, Prof. Dr. SIEBECK.

Geschäftsführer und Kassenwart: Dr. ROSEGGER.

Festlegung des Tagesprogramms.

Bericht über die Entwicklung der Deutschen Haematologischen Gesellschaft.

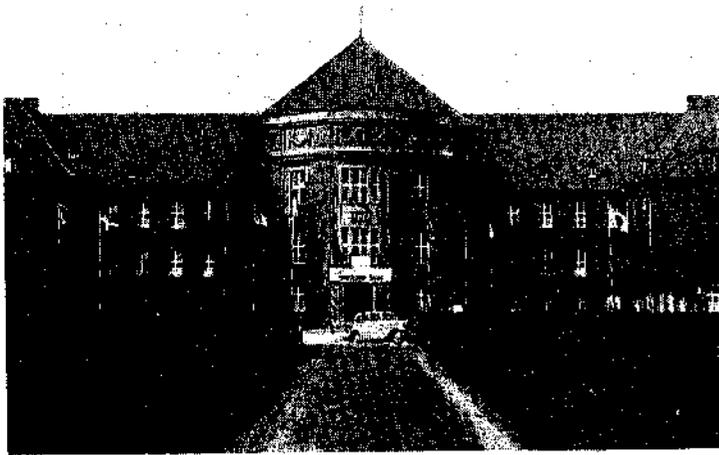
10. Mai, 20 Uhr:

### Empfangsabend

im Hotel Fürstenhof.

2. Abschnitt: Dienstag, den 11. Mai bis Donnerstag,  
den 13. Mai 1937

## Wissenschaftliche Haematologische Tagung in Münster



Die Erste Internationale Haematologische Tagung fand statt in dem stattlichen Gebäude der Medizinischen Universitätsklinik Münster. Von 12 hohen bekränzten Masten wehten die Fahnen der vertretenen Nationen, über ihnen die Schweizer Fahne des Ehrenpräsidenten *Naegeli*, den leider Krankheit an der Teilnahme selbst verhinderte.

### 1. Tag

11. Mai, 9.15 Uhr: Kurze

### Eröffnung der Tagung

durch den Vorsitzenden, Prof. Dr. *Schilling*, mit einem Siegesheil auf den Führer und Reichskanzler Adolf Hitler.

9.30 Uhr: Ansprachen der Vertreter folgender Behörden:

1. für das Reichsinnen- und das Reichserziehungsministerium sowie für das Reichsgesundheitsamt: Prof. Dr. *Rott*;
2. für den Rektor der Universität Münster, für die Medizinische Fakultät Münster sowie für den Reichsärztekammerführer: der Dekan Prof. Dr. *Mayr*;
3. für den Gauleiter Westfalen-Nord, für das Amt für Volksgesundheit sowie für die Ärztekammer Westfalen-Lippe: San.-Rat Dr. *Vonnegut*;
4. für das Reichsheer: Generalarzt Dr. *Luerssen*;
5. für die Studentenschaft, den Studentenbund sowie die Medizinerschaft: Gaustudentenbundesführer *Luerssen*;
6. für die ausländischen Gäste aus Belgien, Dänemark, Frankreich, Großbritannien, Holland, Italien, Japan, Norwegen, Österreich, Schweiz, Tschechoslowakei, Ungarn, USA.: Dr. *Böe*, Bergen (Norwegen).
7. für die französische Haematologische Gesellschaft: Prof. Dr. *Chevallier*, Paris; für die italienische Haematologische Gesellschaft: Dr. *Storti*, Pavia, in Vertretung von Prof. *Ferrata*.

Folgende Begrüßungstelegramme wurden abgeschickt: an den Führer, an den Ehrenpräsidenten Prof. *Naegeli*, Zürich, an die Präsidenten der französischen und italienischen Gesellschaft für Haematologie, Prof. Dr. *Emile Weill*, Paris, und Prof. Dr. *Ferrata*, Pavia, an Prof. Dr. *Siebeck*, den Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin als Mitbegründer. Vom Führer traf ein persönlich unterzeichnetes Dankschreiben, von den übrigen sehr freundliche Glückwünsche und Sympathiekundgebungen als Antwort ein.

## Eröffnungsansprache

des Vorsitzenden Prof. Dr. Victor Schilling, Münster (Westf.)

### Über die historische Entwicklung und die heutige praktische Bedeutung der Haematologie

Meine Damen und Herren!

Vor fast dreißig Jahren, im Dezember 1908, wurde in Berlin die erste „Haematologische Gesellschaft“ gegründet. Ganz ähnliche Gedanken, wie sie vor wenigen Monaten bei der Gründung einer „Deutschen Haematologischen Gesellschaft“ dafür und dagegen laut wurden, sprachen schon mit bei einem ersten Versuch der Gründung einer Berliner Haematologischen Gesellschaft im Dezember 1908.

Am 11. Dezember 1908 hielt *Brugsch* den ersten Diskussionsvortrag über das Thema „Neutrophile Kernverschiebung“; den zweiten Bericht über experimentelle Erzielung von „Mitosen in lymphoiden Exsudatzellen“ durfte ich selbst als junger Unterarzt ablegen. *Pappenheim* betonte in der Diskussion das große Problem der Abstammung dieser großmononukleären Elemente, deren selbständige Entstehung außerhalb der Blutzellsysteme damit als erster Beitrag zur „trialistischen“ Auffassung der Leukocyten von mir nachgewiesen war. Es bewegten also scheinbar diese Gesellschaft schon die gleichen Probleme, die noch heute uns beschäftigen werden.

Kann es da wohl eine geeignetere Stelle geben als diese „Erste Internationale Haematologische Tagung“, um in kurzem historischen Überblick den Vergleich mit der damaligen Situation der Haematologie und der heutigen Lage zu ziehen?

Zweifellos fand die Gründung der ersten „Berliner Haematologischen Gesellschaft“ in einem sehr geeigneten Zeitpunkte statt; diese hat daher auch trotz ihres beschränkten Kreises ihre oft sehr wertvollen, klärenden und verbindenden Aussprachen bis zum Kriege fortgesetzt. Man stand damals am Schlusse der klassischen Aufbauperiode der gesamten Blutlehre und wollte das in mühsamer Einzelarbeit Geschaffene nun einer

größeren ärztlichen Gemeinde unterbreiten (*Kraus, Pappenheim, Brugsch*).

Wie für die eben abklingende Epoche unserer gesamten Medizin war auch für die Haematologie die grundlegende Erkenntnis *Virchows* von der Bedeutung der Einzelzelle im pathologischen Milieu der erste wesentliche Anfang einer Blutforschung. Bald nachdem *Reinhardt* die Ähnlichkeit der Entzündungszellen mit den weißen Blutelementen des alten *Loewenhoek* festgestellt und *Waller* und *Cohnheim* die Auswanderung dieser Zellen aus den Gefäßen in den Entzündungsherd wirklich beobachtet hatten, begann in den vierziger Jahren des vorigen Jahrhunderts der junge Student *Virchow* an diesen Zellen seine unwalzenden Lehren einer „Zellularpathologie“ aufzustellen. Er schied den „parenchymatösen Gewebsanteil“ des Entzündungsherdes von dem „exsudativen, haematogenen“, erfaßte den Begriff der Hyperleukocytose und sonderte von ihm die Blutkrankheit Leukaemie. Sehr früh, 1846, prägte er den berühmten Satz: „Ich vindiziere für die farblosen Blutkörperchen eine Stelle in der Pathologie“, um 25 Jahre später in der 4. Auflage seiner berühmten Zellularpathologie hinzuzusetzen, „daß die zelluläre Doktrin nirgends eine so unzweifelhafte Bedeutung erlangt hat als durch die immer zahlreicheren Erfahrungen über diese früher so vernachlässigten Gebilde“.

Um diese Zeit der Anfänge *Virchows* beschrieb *Koelliker* in Zürich die fetale Blutbildung, damit die Frage der Abstammung der Blutelemente bis zu den ersten embryonalen Lebenstagen hinabführend, und nach 20 Jahren, 1868, setzte *Neumann* mit seiner Erkenntnis der blutbildenden Funktion des Knochenmarkes beim reifen Individuum den wichtigsten Schlußstein der großen Fortschritte auf diesem Gebiete. Gleichzeitig fand die schon von *Addison* beschriebene Anaemia perniciosa in *Biermer* ihren genialen Kliniker und erweckte damit die besondere Aufmerksamkeit der Ärzteschaft für dieses neue Gebiet. Als etwa 1881 *Bizzozero* die Einheitlichkeit des „dritten Elementes des Blutes“, nämlich des Blutplättchens, mit morphologischen und physiologischen Methoden scharf umrissen hatte, waren die Fundamente des großen morphologischen Aufbaues vollendet.

Da begann von einem ganz neuen funktionellen Gedanken aus *Ehrlich* 1879 seine Blutstudien als junger Unterarzt der Charité. Geleitet von dem chemischen Ziele, die Umsatzstellen des Sauerstoffs als Urkraft alles Lebens zu finden, versuchte er, durch sorgfältig ersonnene Färbungen oxydierende und reduzierende Zellen im Gewebe aufzufinden, und entdeckte dabei die mannigfaltige, aber gesetzmäßige

Färbbarkeit der Blutzellen. Indem er aber in genialer Konzeption bald nicht nur den Ausdruck „willkürlicher“ Formen und Zustände, sondern Wesen und Lebensaufgaben der Blutzelle in ihrer verschiedenen chemischen Affinität erkannte, verband er ein für allemal den morphologischen mit dem funktionellen physiologischen Gedanken. Nun begann das wechselnde Spiel der wohlcharakterisierten Blutelemente bei den verschiedenen Krankheiten in immer höherem Maße die Kliniker zu fesseln. Die Zahlschwankungen der gesamten Erythrocyten und Leukocyten wurden mit feinsten physiologischen Apparaten nach den unübertrefflichen Berechnungen *Abbes* immer exakter studiert, mit dem Differentialbilde der Zellklassen verbunden, das Wesen der jungen Polychromen bei den Anaemiën erkannt, durch die „Megaloblastose“ die Anaemia perniciosa ganz herausgehoben aus den immer zahlreicheren klinischen Anaemieformen. Mit leidenschaftlichem Eifer warfen sich die Haematologen auf die spezialisierteste Untersuchung der pathologischen Zellformen der Leukaemien, sonderten die chronischen von akuten bösartigen Formen und schufen Einteilungen über Einteilung, Zellsysteme über Zellsystem. Wie ein Blitz schlug die *Naegelische* Erkenntnis der speziellen myeloischen Natur der angeblichen großen „Lymphocyten“ im Knochenmark, die Lehre vom Myeloblasten, durch und spaltete das drohende Chaos allzu unitarischer Verschmelzungen in die beiden klaren Systeme der Knochenmarkabkömmlinge und der Lymphocyten.

Fast wie eine Überspitzung des morphologischen Gedankens erschien dann schon der *Pappenheimsche* große „Atlas der menschlichen Blutzellen“. Was alle diese ersten Blutforscher, ein *Ehrlich*, *Ferrata*, *Grawitz*, *Hayem*, *Hirschfeld*, *Maximow*, *Pappenheim*, *Patella*, *Sahli*, *Schridde*, *Türk* u. a. mühevoll aufgebaut hatten, fand 1908 seine erste Krönung in dem gleichzeitig etwa mit der Gründung der „Berliner Haematologischen Gesellschaft“ erschienenen Standardwerke *Naegelis*, der „Diagnostik der Blutkrankheiten“.

Vielen schienen in diesem Augenblick die Probleme der morphologischen Haematologie und ihrer klinischen Anwendung erschöpft. Dem Enthusiasmus *Curschmanns*, der das chirurgische Handeln von der Zahl der Leukocyten abhängig machen zu können glaubte, war vielfach Ernüchterung wegen schwerer „Versager“ gefolgt; den Klinikern verwirrten sich mit fortschreitender Untersuchung die angeblich spezifischen diagnostischen Differentialbilder, die allzuoft bei verschiedensten Krankheiten wiederkehrten.

Wieder kam die Erneuerung von der funktionellen Erweiterung des morphologischen Gedankens. Aus der *Leube'schen* Klinik trug *Arneht* seit 1904 die neue Lehre vor, daß man durch „qualitative“ Wertung der Einzelzellen tiefer in das Leben der Leukocyten, verständnisvoller in das Wesen

der Leukocytose hineinschauen könne. Nicht nur Zellklassen, sondern junge und alte Zellindividuen, Verbrauch und Ersatz unabhängig von den täuschenden Gesamtzahlen, sollten klinisch auszuwerten sein. Hiermit aber mußte die Beobachtung des Blutbildes ungleich wichtiger für den Kliniker werden, denn er konnte den glücklichen oder unglücklichen Kampf des Körpers mit einer eindringenden Infektion sozusagen miterleben, danach handeln und sogar den Verlauf prognostisch voraussehen.

Wir sehen, daß der erste Vortrag in der neuen Gesellschaft (1908) der kritischen Bewertung dieser bis dahin abgelehnten Neuerung galt und daß *Brugsch* gerade auf Grund meiner, auf seiner Station gemachten Dunkelfeldbeobachtungen an lebenden ungefärbten Neutrophilen hier zum ersten Male nach mehrfacher scharfer Ablehnung ihre prinzipielle Richtigkeit anerkannte! Der haematologischen und klinischen Durcharbeitung dieser wichtigen neuen Richtung galten die nächsten Jahrzehnte. Auch mein zweiter Vortrag über die Großen Mononukleären behandelte ein bis heute noch nicht ganz ausgefochtenes neues Problem, die Frage der Selbständigkeit der Monocyten als eines dritten, mehr aus dem Gewebe stammenden Anteiles der Blutzellen, später „Triebismus“ genannt.

Sie werden es verstehen, wenn ich, gerade in meiner eigenen ärztlichen Entwicklung im rechten Augenblick vor solche neuen Probleme gestellt, darin eine Lebensaufgabe erblickte, und wenn ich nun heute, fast 30 Jahre später, in dieser Tagung — der ersten Handlung der im Anfange des Jahres mit größeren Zielen gegründeten neuen „Deutschen Haematologischen Gesellschaft“ — eine glückliche Wiedergeburt eines nun längst als fruchtbar erwiesenen Gedankens erblickte.

Wenn es auch scheinbar noch ähnliche Themen sind und manche Fernerstehenden heute wieder von einer Erschöpfung der Blutlehre reden wollen, so möchte ich doch mit wenigen Sätzen Ihnen erweisen, wie ungeheuer sich die Basis für unsere Sonderwissenschaft gewandelt hat und wieviel größer die Ziele geworden sind, die nun heute von fernen Küsten schon erkennbar leuchten.

Damals trat wirklich eine kleine Zahl von „Sonderlingen“ zusammen, deren Tun als eine spielerische Steckenpferdtummelei ohne praktisch große Bedeutung von mancher Autorität dieser Zeit angesehen wurde. Was aber haben diese nicht zahlreichen Haematologen in diesen drei Dezennien in frischer Begeisterung trotz Krieg und Inflation geschaffen? Nur die wichtigsten Marksteine kann ich aufzeigen:

1. Den vollständigen Ausbau der *Arneht'schen* qualitativen Blutlehre, vor allem in der

einfachen Form meines „Haemogramm“, zu einer allgemein verbreiteten klinischen Fundamentalmethode, die in keinem kunstgerechten Krankenblatte mehr fehlt, bis zur kursmäßigen Lehre, wie wir sie in den Vortagen vortragen.

2. Den Ausbau des „Unspezifischen Status“ des Blutbildes zur feinsten klinischen Erkennungsmethode pathologischer Zustände des Körpers bei einmaliger Untersuchung, wichtig in der traumatischen Medizin, und den der „biologischen Kurve“ für fortlaufende Untersuchungen als ideales Verfahren zum Verständnis der Dynamik des Krankheitsablaufes in der Klinik.

3. Die Erforschung der akuten Leukämien unter Anwendung der *Winkler-Schulz* geschen Oxydasereaktion bis zu den letzten Feinheiten des *Naegelis*chen „Hiatus leucacemicus“.

4. Den Ausbau der Lehre von den haemorrhagischen Diathesen durch die Erkenntnis der wichtigen Rolle des Blutplättchens bei der thrombopenischen Purpura und die Abtrennung der echten Haemophilie als einer erbgebundenen Krankheit im Gerinnungsapparat des Plasmas.

5. Die Erforschung des Knochenmarkes, das in Anatomie und Pathologie zurückgeblieben war, durch *Naegelis* und eigene Studien bis zur klinischen Verwendbarkeit der Knochenmarkpunktion nach *Ghedini*, *Seiffarth* und *Arinkin*, über deren praktische Erfolge uns *Henning* und *Schulten* nach langjährigen Erfahrungen berichten werden.

6. Die Erkenntnis von der hormonalen Bedeutung der Milz für die Blutsysteme, das Vortragsthema *Laudas*.

7. Die praktisch sehr wichtige Aufklärung der feinsten Erythrocytenstrukturen mit ihrer hohen Bedeutung für die klinische Beurteilung der Anämien und ihrer Therapie, das besondere Forschungsgebiet Prof. *Ferratas*, über das er selbst und die Herren *Klima* und *Heilmeyer* vortragen wollen.

8. Die ganze neue Gruppe der Aplasien von der *Frankschen* Aleukie bis zur *W. Schulz* geschen Agranulocytose, die *Schulz* selbst hier behandeln wird.

9. Die noch nicht vollendete Abrundung des „Trialismus“ der Monocyten von meiner seltenen Monocytenleukaemie bis zur reticulo-endothelialen Abstammung, der das erste Referat unseres verehrten Altmeisters Geh. Rat *Aschoff* gelten wird.

10. Die fast abgeschlossene internationale Erforschung der Blutparasiten in der Tropenhaematologie bis zu den seltsamen Bartonellen, der letzten Entdeckung *M. Mayers* aus dem Hamburger Tropeninstitut. Wir werden dieses Gebiet in kinematographischen Bildern durch den jetzigen

Direktor Prof. Dr. *Mühlens* sehen und dabei der großen internationalen Forscher *Obermeyer*, *Laveran*, *Manson*, *Grassi*, *Bignami*, *Forde*, *Dutton*, *Leishman*, *Donovan*, *Nocht*, *Schuldinn*, *Fülleborn*, *Giemsa*, *Noguchi*, *Chagas* und vieler anderer gedenken müssen.

Zwei weitere große deutsche Werke sind inzwischen schon neben *Naegelis* grundlegendes Lehrbuch getreten, die diese Fülle des Neuen kaum zu fassen vermögen, *Schittenhelms* Handbuch der Blutkrankheiten, 1925, und *Hirschfeld-Hittmairs* vierbändiges Handbuch der allgemeinen Haematologie, 1933, von zahlreicheren kleineren und spezielleren Büchern des In- und Auslandes hier abgesehen.

Lebendiges Forschen auf allen diesen Gebieten, denen diesmal unsere erste Tagung gelten wird. Aber wir brauchen um die Themen der folgenden nicht bange zu sein!

Gerade stehen wir an einer großen Wende der Blutlehre, die wieder neuen funktionellen Gedanken zustrebt. Über die Grenzen Deutschlands hinaus, das sich als Wiege der bisher geschilderten morphologischen Haematologie bezeichnen darf, hat sich die Erkenntnis der Wichtigkeit der Blutlehre gebreitet, und schon kam uns von dort eine ungeahnte, ganz große Entdeckung: *Whipples*, *Minots* und *Murphys* theoretisch und praktisch gleich große Auffindung des „Leberstoffes“ als Ursache und Heilmittel der Anaemia perniciosa; sie lehrte zum ersten Male die Abhängigkeit dieser anscheinend unheilbaren Krankheit von einem erfassbaren und anwendbaren Prinzip begreifen! *Castle* baute diese Lehre aus. Sein Intrinsic factor der Magenschleimhaut dürfte den Hormonen sehr nahekommen; sein Extrinsic factor steht den Vitaminen nahe! Beide zusammen erst bilden den „Leberstoff“, so daß die Anaemia perniciosa gastrogen — hormonal entsteht. Purpura, Aleukie, haemolytischer Ikterus, Banti, Polycythaemie dagegen haben hormonale Beziehungen zur Milzfunktion. Schon tauchen aber auch Züge dieser Krankheiten in dem seltsamen Symptomenkomplex der *Wilson* schen hepato-lenticulären Degeneration und in dem hypophysär-adrenalen Cushinghilde auf. Nach allen Seiten weiten sich die Beziehungen! Die Blutgruppenlehre *Landsteiners* läßt uns in die Abstammung der Individuen ebenso wie in die Bildung menschlicher Rassen und endlich in die Urzeiten der Menschwerdung mit wissenschaftlich objektiven Methoden Einblicke gewinnen. Als forensische Methode löste sie manche Rätsel der Vaterschaft und half bei der Aufdeckung von Meineiden und Mordtaten.

Die erblichen Blutkrankheiten des Menschen, die Haemophilie, der haemolytische Ikterus gelten in der schwierigen menschlichen Erblehre schon als die besten Beispiele schicksalgebundener Fehl-

anlagen. Die *Pelger-Huetsche* Kernverbildung erlaubt uns gar, an der Gestaltung der einzelnen Zellindividuen die Wirksamkeit *Mendelscher* Erbgelien über ganze Sippen lebender Menschen zu verfolgen.

Sicher kann die Haematologie sehr wesentliche wissenschaftliche Grundlagen liefern zu dem großen staatsmännischen, völkernerneuernden Gedanken von dem unentrinnbaren Schicksal im eigenen Blute, auf dem Adolf Hitler einen der Grundpfeiler des Nationalsozialismus vorausschauend für Jahrhunderte errichtet hat.

Hier liegen Probleme, die in die ferne Zukunft weisen, aber das fertig Feststehende der Blutlehre verdient schon alle Förderung!

Wir müssen dem Praktiker, dem Gutachter der sozialen Versicherungen, dem Gerichtsarzte die unersetzliche praktische Bedeutung unserer Wissenschaft immer wieder nahebringen. Im Vorjahre auf der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Dresden fanden sich Pathologen, gerichtliche Mediziner und Kliniker von selbst zu einer sehr ergebnisreichen haematologischen Sitzung zusammen, und hoffentlich wird schon die nächste Tagung in Stuttgart die Blutvorträge der einzelnen Sektionen sammeln in gemeinsamer Tagung mit unserer Gesellschaft.

Lassen Sie mich ganz kurz an einem eben erst aus der Praxis frisch aufgegriffenen Beispiel die Aufgabe und Bedeutung der praktischen Haematologie Ihnen erweisen:

Ein kräftiger 50jähriger Holzarbeiter erleidet durch einen abruttschenden Baumstamm ein Trauma der linken Körperseite. Am nächsten Tage nötigt ihn der Schmerz zum Abbruch der Arbeit. In vier Wochen häuslicher Behandlung stellt der Arzt zwar den Verdacht einer Prellung der inneren Organe links fest, macht aber keine Blutuntersuchung. Nach einem Konsilium punktiert man im Krankenhaus eine handbreite Dämpfung über der unteren linken Lungengegend, findet Blut und glaubt, da später der Brustfellraum frei erschien, einer Bluterguß im Brustfell, einen „Haematothorax“, entleert zu haben. In Wirklichkeit hatte man jedoch einen unter dem Zwerchfell befindlichen Bluterguß in der Milzgegend getroffen! Es fällt auf, daß man es für möglich hielt, vier Wochen altes Blut durch Spritze restlos zu entleeren, ein Verstoß gegen die Physiologie der Gerinnung. Nach zwei Monaten Krankenhausbehandlung findet der Hausarzt eigentlich die gleiche Schmerzhaftigkeit der Milzgegend und eine angebliche „Pleuraschwarte“. Selbst die notwendige Annahme schwerer innerer Blutungen hatten auch im Krankenhaus keinen einzigen Blutstatus veranlaßt. Viereinhalb Monate nach dem Unfall ließ die Berufsgenossenschaft den Patienten erstmalig vertrauensärztlich untersuchen; der Gutachter findet so gut wie nichts an dem Patienten, gewährt ihm aber wegen „Schwäche“ noch 30% Rente. Ein zweiter chirurgischer Obergutachter stellt röntgenologisch zwar eine vergrößerte Milz fest und einen Blutdruck von jetzt 170 mm, schiebt aber die Beschwerden auf „rheumatische“ Entzündungen an den Lendenwirbeln. „Ohne objektiven Befund“ bestätigt er die

Rente, denn der Patient hatte nach vier Wochen Arbeitsversuch unter schweren Herzbeschwerden die Arbeit wieder einstellen müssen. Beide Untersucher versäumten die Blutuntersuchung, die ihnen unbedingt schwer positive Befunde im „Unspezifischen Status“ und in der „Biologischen Kurve“ ergeben hätte, wie sich später zeigen wird. Zwei Wochen darauf Schlaganfall, Halbseitenlähmung rechts, wieder Bettlägerigkeit, endlich Krankenhausaufnahme in einer größeren Stadt. Hier erfolgt 11 Monate nach dem Unfall die erste Blutuntersuchung, obgleich die einweisenden Ärzte stets an eine „Milzverlegung“ gedacht hatten! Das Bluthild zeigte 8 Millionen Erythrocyten, 110% Hb, Hyperleukocytose; die Milzgegend ist resistent, das linke Zwerchfell im Röntgenbild gehockelt und etwas hochgetrieben. Ein neuer Schlaganfall verschlechtert den Zustand sehr; nach zwei Monaten erfolgt der Tod. Kliniker und Pathologe diagnostizieren eine „echte Polycythaemie“. Der Pathologe findet eine zertrümmerte Milz in dichtem Narbengewebe, zahlreiche Pfröpfe in Nieren, Lunge, Hirngefäßen mit blutigen Infarkten und führt alles auf den Unfall zurück. Der Kliniker auch, aber er weiß sich die „Polycythaemie“ nicht zu erklären und nimmt an, daß diese Krankheit vor dem Unfall bestanden haben müsse und nur durch den Unfall verschlimmert sei. Hier greift ein weiterer Obergutachter ein. Er lehnte diese ungestützte Annahme ab und faßt das ganze Krankheitsbild als eine „Arteriosklerose“ auf, die nach vollständiger Abheilung der unbedeutenden Unfallschädigung ohne Zusammenhang entstanden sei. Mit Recht erfolgen entrüstete Ablehnungen seitens des Pathologen und des Klinikers. Ein neuer Obergutachter beweist, daß mangels jedes genaueren feineren Blutbefundes, besonders der Erythrocyten, eine Polycythaemie ganz unwahrscheinlich sei. Lediglich eine „Polyglobulie“, eine symptomatische Vermehrung der Roten durch die Altersarteriosklerose, liege vor! Nun soll der Richter diese völlig widersprechenden Ansichten entscheiden. Er läßt salomouisch alle Gutachten von Nichtinternisten, leider auch das des Pathologen, als unsicher fallen. Jetzt stehen sich Polycythaemie und Arteriosklerose gegenüber; der Richter lehnt wissenschaftliche Entscheidung ab und gibt dem letzten Behandler des Falles recht, damit der Polycythaemie, die durch den Unfall verschlimmert worden sei. Dieses allzu salomonische Urteil veranlaßt aber die Berufsgenossenschaft zum Rekurs, der uns den Fall zur Begutachtung zuführt. Mit Hilfe der Haematologie liegt dieser Fall hundertprozentig klar, da glücklicherweise kurz vor dem Tode und bei der Sektion die notwendigen Daten erhalten wurden. Es handelt sich um eine typische Milzstielverlegung, nachträgliche Aufpumpung und innerliche Zertrümmerung der Milz, wahrscheinlich auch langsam nachsickernden Bluterguß unter dem Zwerchfell, niemals um Pleuraerguß. Die folgende Verklebung und Verwahrung, die monatelang sich hinzog, erlaubte dem Patienten endlich, unter Schmerzen zu arbeiten, während seine Untersucher nichts finden konnten. Die Folgen des Milzansfalles aber wurden gar nicht beachtet. Zunächst hätte das Bluthild die berühmten Kernkugeln gezeigt. Dazu hätte man die langsam steigenden Zahlen der Roten, immer aber auch noch eine schwere Kernverschiebung der Weißen finden müssen. Auch nicht einen Tag hätte der Patient als „geheilt“ und „arbeitsfähig“ gelten dürfen. Wahrscheinlich hätte die richtige Deutung zur Laparotomie und zur Rettung des Patienten geführt. So entwickelte sich die längst bekannte Milzansfalls-Polyglobulie der Roten unbemerkt mit ihrer Folge, dem steigenden Blutdruck, der eine gar nicht vorhandene Arteriosklerose vortäuschte. Die Reste der zertrümmerten Milz aber liefern Pfröpfe, Emboli, die durch ein bei der Sektion gefundenes, angeborenes offenes Fenster in der Herzscheidewand in den arteriellen Kreislauf hinüberschlüpfen konnten. Nieren- und Lungenschädigung bewirkten Verschlechterungen, die Hirnembolie täuschte einen arteriosklerotischen Schlaganfall vor, ihre Wiederholung tötete den Patienten.

Nur ein einziger Fall, wie ich noch zahlreiche in meinem Buche „Blut und Trauma“ sammeln konnte. Welche kristallene Klarheit des Krankheitsverlaufes mit Heranziehung und richtiger pathophysiologischer Wertung der Blutbefunde und welch ein kostspieliges und für den Patienten verderbliches Chaos ohne sie! Haben wir nicht ein heute schon unabweisbares Recht, die obligate Blutuntersuchung in jedem schwierigeren Falle zu fordern, die Kenntnis der Blutphänomene mit allen Kräften zu fördern und uns zusammenzuschließen, um für die Anerkennung unserer Disziplin im Rahmen der ärztlichen Praxis zu kämpfen?

Unermeßlich geradezu dehnt sich unser Aufgabenkreis! Notwendig ist es, zu werben für diese großen Ziele, die nicht mehr der einzelne Spezialist beherrschen kann, sondern die der gemeinsamen, wesensverwandten Arbeit vieler Disziplinen harren. Freudig begrüßen wir zunächst die neuen Bande, die uns mit unseren haematologischen Freunden im Ausland, mit den schon seit einigen Jahren bestehenden französischen und italienischen Haematologischen Gesellschaften zu gemeinsamer Arbeit verbinden sollen. Wir freuen uns, daß heute schon *Aschoff*, der geistige Führer der Pathologie, in fördernder Erkenntnis des notwendigen Zusammenschlusses auch mit dieser Disziplin unter uns weilt, daß uns Reichswehr und Flieger amtlich unterstützen, und wir hoffen, daß die Histologen, die Biologen, die Gewerbemediziner, die Pädiater, die Veterinäre, die Zoologen, die Physiologen u. a. folgen werden; denn in allen diesen Disziplinen gibt es haematologisch interessierte Forscher, deren Anregungen uns notwendig, deren Mitarbeit auf breiter gesicherter Basis uns erwünscht ist.

Wir begrüßen auch die Beteiligung der Industrie durch Ausstellung ihrer schönen Apparate und Präparate, die die haematologische Technik und Therapie nicht entbehren können.

Wir danken es der verständnisvollen Förderung des Herrn Präsidenten des Reichsgesundheitsamtes, Prof. Dr. *Reiter*, und seines Beauftragten, Prof. Dr. *Rott*, sowie des damaligen Vorsitzenden der Deutschen Medizinischen Gesellschaft, Prof. *Siebeck*, daß wir gegen einige Widerstände im Januar dieses Jahres den Grundstein legen konnten zu unserer rasch wachsenden Deutschen Haematologischen Gesellschaft und zu dieser Tagung, die ihr Bestehen weiten Kreisen des In- und Auslandes künden soll! Endlich unseren Dank allen denen, vor allem unseren ausländischen Gästen, die durch ihre Anwesenheit schon die Verbundenheit mit unserer Sache, unseren Zielen bekunden! Wir werden, hoffe ich, auseinandergehen in dem Gefühl, daß wir Gleichgesinnte, Mit-

kämpfer, Freunde gefunden haben, durchdrungen von dem Gefühl des Wertes unserer Arbeit, begeistert von den großen Verknüpfungen mit den wertvollsten und modernsten Bestrebungen unserer ewig neuen Medizin, und gefestigt, um als Apostel hinauszugehen für die unbedingte Notwendigkeit der Forschung und der praktischen Blutuntersuchung im Rahmen der Klinik zum Heile unserer leidenden Volksgenossen!

11. Mai, 10.30 Uhr

### I. Sitzung

Vorsitz: Prof. Dr. V. Schilling

Beisitzer: Prof. Dr. Chevallier (Frankreich)

Prof. Dr. Storti (Italien)

#### Referate:

Die Reihe der Referate eröffnete, von spontanem Beifall des überfüllten Auditoriums begrüßt,

1. Geh. Rat Prof. Dr. L. ASCHOFF, Freiburg i. Br.

## Die Monocytenfrage vom anatomischen Standpunkt, besonders ihre Beziehung zum R.E.S.\*)

Als ich seinerzeit mit Landau den Begriff des histiocytären Stoffwechselapparates bzw. des R.E.S. aufstellte, habe ich nur das in ein einheitliches System zusammenfassen wollen, was nach den Untersuchungen von Ribbert, Goldmann, Kiyono, Landau funktionell und auch genetisch zusammengehörte. Ich habe schon in der Frühperiode der Lehre vom R.E.S. dasselbe in ein engeres und ein weiteres System gegliedert. Als zugehörig zur ersten Gruppe bezeichnete ich diejenigen Zellen, welche durch Bildung von Reticulumfasern ausgezeichnet sind, also die Reticulumzellen der Milz und der lymphatischen Organe, ferner die Reticulendothelien der Milzsinus, der Leberkapillaren, der Knochenmarkkapillaren, mancher Kapillaren der Nebenniere und der Hypophyse. Zu der zweiten Gruppe rechnete ich die Histiocyten des mesenchymalen Gewebes, die Splenocyten und die Monocyten des Blutes. Auf Grund aller inzwischen gemachten Erfahrung muß ich an dieser Zweiteilung des R.E.S.-Systems in einen engeren und weiteren Teil festhalten. Ausschließen zu müssen glaubte ich die Endothelien aller übrigen Kapillarsysteme sowie die Fibrocyten des mesenchymalen Gewebes, weil sie sich in Speicherversuchen wesentlich verschieden von den Zellen des R.E.S. verhielten. Diese letzteren erschienen trotz der Unterabteilungen einheitlich. Nur über die Monocyten und ihre Herkunft konnte man noch streiten. Ursprünglich haben Kiyono und ich sie als Histiomonocyten bezeichnet, um ihre Abkunft vom R.E.S. bzw. Histiocyten-system hervorzuheben. Manche Kliniker, vor allem Schilling, der schon 1912 die tripartistische Lehre vertrat, haben das

unterstützt. Aber neuerdings hat sich dagegen ein Widerspruch erhoben.

Vielleicht darf ich vorher auf etwas Wichtiges hinweisen. Wir müssen uns über das Wesen des Histiocyten-systems bzw. des R.E.S. klar sein, ehe wir von einer Abstammung der Monocyten von denselben sprechen können. Gewisse amerikanische Autoren haben nun für das Histiocyten-system einen anderen Ausdruck gewählt, nämlich das Makrophagensystem. Ich selbst habe mich gegen diesen Ausdruck Makrophagensystem bereits in einer Zuschrift an die Leopoldinische Akademie in Halle gewandt. Es gibt kein Makrophagensystem, welches ohne weiteres dem mesenchymalen Histiocyten-system gleichgestellt werden kann. Schon Metschnikoff hat darauf aufmerksam gemacht, daß zwar die Mehrzahl seiner Makrophagen dem mesenchymalen System angehöre, daß es aber auch epitheliale Makrophagen gäbe. Ich habe diese Trennung der Makrophagen in epitheliale und mesenchymale Elemente noch schärfer betont. Ich möchte auch vor diesem Kreise der Kollegen das Vorkommen epithelialer Makrophagen besonders unterstreichen. Dazu gehören außer den von Metschnikoff schon hervorgehobenen Ganglienzellen und Gliazellen, von denen man freilich die letzteren dem gerüstbildenden Mesenchym nahestellen kann, vor allem die Epithelien der Lungenalveolen. Diese phagozytieren alle die Schmutzstoffe, welche mit der eingeatmeten Luft bis in die Alveolen vorgebracht sind, also vor allem die Ruß- und die Siliciumkörnerchen. Will man nicht an die epitheliale Natur der Alveolarphagozyten glauben, sondern rechnet man sie, wenn auch irrtümlich, wegen ihrer phagozytären Tätigkeit zu dem mesenchymalen Makrophagensystem, so muß man wenigstens für die Epithelien der Leber die gelegentliche Phagozytose schwer geschädigter roter Blutkörperchen, wie sie von Rösle einerseits und Gräf andererseits geschildert worden ist, anerkennen. Auch die Phagozytose anderer Epithelien, z. B. der Nierentubuli, der Magen- und Darmepithelien, sei hier kurz erwähnt. Erst recht müssen wir annehmen, daß manche Virusformen, wie diejenige der Pocken, des Scharlach, der Rabies usw., zu den Epithelzellen des Organismus besondere Beziehungen haben. Aus allen diesen Beobachtungen geht klar hervor, daß man auch ein epitheliales Makrophagensystem unterscheiden muß. Nur ein Teil dieser epithelialen Makrophagen speichert nun auch intravital, z. B. die Leberepithelien, die Nierenepithelien. Aber ihre Speicherung verläuft ganz anders und in ganz anderen Zeitabschnitten, wie etwa die Speicherung der Histiocyten. Ein anderer Teil der Epithelien, z. B. des Magens und des Darms, speichert bei intravitaler Färbung überhaupt nicht. Man kann also weder genetisch noch funktionell die epithelialen Makrophagen den mesenchymalen Makrophagen gleichstellen. Trotzdem zieht man aus dem Umstande, daß die Alveolarepithelien zwar nicht bei intravenös, sondern nur bei intratracheal eingebrachten färbenden Substanzen dieselben in wenigen Minuten aufnehmen und in sich speichern, den meines Erachtens nach falschem Schluß, daß auch diese Zellen zu den mesenchymalen Histiocyten gehören. In Wirklichkeit gibt es gar keine Histiocyten in der alveolären Gerüstsubstanz, sondern nur in der Umgebung der arteriellen und venösen Gefäße, sowie in den Verzweigungen des Bronchialbaumes. Die alveolären Phagozyten, die gleich nach der intratrachealen Farbstoffeinbringung speichern, müssen also zu den Epithelien gerechnet werden. Unter dem R.E.S. darf man nur die genetisch zusammengehörenden und durch die Art ihrer Speicherung intravaskulär eingebrachter kolloidal gelöster intravitaler Farbstoffe ausgezeichneten Zellen zusammenfassen.

Etwas anderes ist es, wenn die Histiocyten oder die Zellen des R.E.S. als Klastomocyten nach dem Vorgang von Rowley oder als adventitielle Zellen Marchands oder als bindegewebige Makrophagen im Sinne Metschnikoffs bezeichnet werden. Dagegen ist nichts einzuwenden. Alle diese unter so verschiedenen Namen gehenden Zellen gehören genetisch und funktionell zusammen. Nur die Aufstellung eines Makrophagensystems und die Identifizierung des-

\*) Schrifttum siehe bei: Brodersen: Hdb. d. Mikr. Anat. von Möllendorff, II., 1, 1927. — A. Maximow: Textbook of Histology, 1930. — V. Schilling: Physiol. d. blutbild. Organe, Hdb. d. norm. u. path. Path., VI, 2, 1928. — Derselbe: Das Blutbild, 1929. — O. Naegeli: Blutkrankheiten, 1931. — Schittenhelm: Hdb. d. Krankheiten d. Blutes, I., II., 1925. — A. Ferrata: Le emepatia I., II., 1933.

selben mit dem R.E.S. ist abzulehnen, da es auch ektodermale und endotermale Makrophagen gibt, die bezüglich ihrer Genese und Funktionen, abgesehen von der Phagozytose, nichts miteinander zu tun haben.

Nach dieser Abweichung über die Benennung des R.E.S. komme ich wieder zu der Frage nach der

#### Herkunft der Monocyten

zurück. Leider ist unser normaler Histologe, der über die Monocytenfrage vom anatomischen Standpunkt aus sprechen sollte, an der Erstattung seines Referates verhindert. Es liegt dasselbe nur in Leitsätzen vor. So muß ich auf diese heikle Frage eingehen, will aber von vornherein betonen, daß ich mit dem Referenten weitgehend übereinstimme. Als ich mit *Kiyono* zusammen über die Mononukleären im Jahre 1913 berichtete, glaubten wir die Monocyten des Blutes in drei Klassen einteilen zu dürfen. In die Abkömmlinge der myeloischen Reihe, in diejenigen der lymphatischen Abkömmlinge und endlich in die Histiomonocyten. Später haben wir die erstere Reihe als zu selten oder gar nicht vorkommend aufgegeben und nur von Lymphomonocyten und Histiomonocyten gesprochen. Wir haben uns natürlich schon damals die Frage vorgelegt, ob etwa die Histiomonocyten, d. h. die speichernden mononukleären Blutzellen nur unter dem Einfluß der intravitalen Färbung entstanden. Wir waren zu dieser Annahme um so mehr gedrängt, als wir die Abstoßung der speichernden Sinusendothelien der Milz und der *Kupfferschen* Sternzellen in der Leber direkt am gespeicherten Tiere verfolgen und ihre gewaltige Absiebung in den Lungenkapillaren feststellen mußten. Freilich machte uns ein Umstand stutzig, nämlich daß die Zahl der speichernden Zellen im peripheren Blut mit der Zahl der Injektionen anstieg. Wir erhielten also eine richtige Histiocytämie, d. h. eine Monocytose. Wir dachten also, daß schon normalerweise auch ohne Speichervorgänge die Monocyten des Blutes von den Histiocyten abzuleiten waren. Wir glaubten einen Teil derselben auf die Reticuloendothelien, einen anderen Teil auf die Histiocyten des Gewebes, besonders des Netzes, zurückführen zu müssen. Auch unterschieden wir schon kleine Bluthistiocyten von großen Bluthistiocyten. Allerdings waren wir uns über den Modus der Umwandlung, ob von großen Zellen in kleine oder umgekehrt, nicht klar. Die kleinen Histiocyten stellten wir in Vergleich zu den Lymphocyten. Wir ließen die Möglichkeit einer Umwandlung zu, glaubten aber aus allen sonstigen Untersuchungen, besonders an dem Lymphknotengewebe, uns gegen die unitarische Annahme einer unbeschränkten Umwandlung der Lymphocyten in Histiomonocyten aussprechen zu müssen.

Nachdem die ursprüngliche Auffassung *Kiyonos* von einer Dreiteilung der Mononukleären im Blut, hauptsächlich durch die Nachuntersuchungen von *Masugi* mit dessen Nachweis,

daß die Toluidin-Blaufärbung im wesentlichen ganz der vitalen Neutralrotfärbung entspräche, hinfällig geworden war, waren in der Tat nur noch zwei Formen, die Lymphocyten und die Monocyten, voneinander zu trennen. Wie allerdings das Verhältnis zwischen den beiden Zellarten wäre, blieb vorläufig offen. Nur eine Umwandlung echter Lymphocyten in Monocyten wurde von *Kiyono* zwar für möglich, aber nicht für bewiesen erklärt. Erst in neuerer Zeit ist an Hand der Speichervorgänge bzw. der Phagozytose sowie mit Hilfe der Vitalfärbung mit Janusgrün und Scharlachrot eine genauere Trennung dieser beiden Zellformen möglich geworden. Dabei hat sich ein Übergang der Lymphocyten in Monocyten niemals nachweisen lassen. Ich glaube auch, daß ein solcher bei Menschen im Blut, in welchem nur die ausgereiften Zellformen auftreten, nicht mehr vorkommt. Aber dieser Glaube mußte auch bewiesen werden. Beide Zellarten sind zu verschieden voneinander. Schon die Supravitalfärbung der Mitochondrien mit Janusgrün hat zu einer Trennung der beiden Arten geführt. In der Regel lassen die Lymphocyten, auch die größeren Formen, die von *Schridde* her bekannten längeren, fast stäbchenartigen Formen ihrer Mitochondrien erkennen. Ob diese mit der *Altmannschen* Methode im Paraffinschnitt dargestellt sind oder ob sie mit der Supravitalfärbung im frischen Blut nachgewiesen werden, ist an sich gleich. Die Monocyten des Blutes zeigen dagegen in der Regel körnige Mitochondrien, die zum Teil sehr reichlich vorhanden sind, zum Teil, besonders bei älteren Exemplaren, ganz schwinden können. Ein weiterer Unterschied ist in der Oxydase-reaktion gegeben. Freilich gehen die Meinungen über die Regelmäßigkeit der Darstellung solcher Oxydase-positiver Körnchen in den Histiomonocyten auseinander. Man kann aber feststellen, daß bei den echten Lymphocyten der Lymphknoten oder der Thymusrinde keine positive Oxydase-reaktion erzielt wird. Auch zeigen die kleinen rundkernigen Zellen des Blutes, die den echten Lymphocyten gleichen, keine Oxydase-reaktion. Es bleibt noch die Neutralrotfärbung zu erwähnen. Auch sie deckt charakteristische Unterschiede auf. Die Lymphocyten zeigen in ihrem schmalen Protoplasmasaum in der Regel sehr spärliche, meist nur zwei Einschlüsse. Sie sind lichtbrechend und intensiv gelbrot gefärbt. Die Neutralrotgranula der Monocyten sind lachsfarben, meist in größerer Zahl vorhanden, sind klein und bilden eine Rosette an der Einbuchtungsstelle des Kernes.

War damit die Unterscheidung der Lymphocyten und Monocyten auch vom zellular-histologischen Standpunkt aus sicherer gemacht, so blieb noch die Frage nach der Herkunft der Monocyten im Blut zu klären. Ursprünglich war ja unsere Auffassung,

daß das R.E.S. in seiner weitesten Fassung in Frage kommt. Allerdings blieb es auffallend, daß trotz weitgetriebener Speicherung immer noch ungespeicherte Mononukleäre im Blut zu finden waren. Daher auch unsere Meinung, daß die Mononukleären des Blutes doch verschiedener Herkunft sein könnten. Nun hat sich das Blatt insofern gewendet, als die wirklichen Monocyten des Blutes einheitlicher Natur sein und mit dem R.E.S. auch im weiteren Sinne nichts zu tun haben sollen. Es wurde besonders von *Sabin* auf Grund der Supravitalfärbung zwischen Monocyten und Histiocyten (Klasmatoocyten), erst recht zwischen Monocyten und Reticuloendothelien, scharf unterschieden. Sie selbst und ihre Mitarbeiter *Cunningham* und *Doan* haben diese Zweiteilung in den verschiedenen Veröffentlichungen vertreten. Sie legten besonderes Gewicht auf die Neutralrotrosette, die sich bei den Monocyten des Blutes schon früh entwickelte und keinen späteren Veränderungen unterlag. Die Klasmatoocyten (Histiocyten) sollten sich durch die unregelmäßige Anordnung der Neutralrotgranula und durch die Phagocytose aller möglichen Zell- und Fremdkörperbestandteile auszeichnen. Die Klasmatoocyten wurden sogar zu einem von mir schon oben gerügten Makrophagensystem zusammengefaßt. Selbst dann, wenn die Monocyten des Blutes ausnahmsweise phagocytieren, z. B. rote Blutkörperchen, sollte die Rosettenform der Neutralrotgranula streng gewahrt bleiben. Monocyten sollten von den mesenchymalen Stammzellen der Pulpa, die Klasmatoocyten (Histiocyten) von den Endothelien, z. B. der Milzsinus, sich entwickeln.

Damit war die bisherige Lehre von der

#### Herkunft der Monocyten aus dem histiocytären System

wieder in Frage gestellt. *Kiyono* und ich hatten die Histiomonocyten, d. h. die eigentlichen Monocyten des Blutes, vom ganzen R.E.S. besonders auch den Reticuloendothelien der Leber, der Milz und des Knochenmarks abgeleitet. In den Blutpräparaten der unterbundenen Lebervenen und Milzvenen sahen wir immer mehr gespeicherte Monocyten als in dem zuführenden arteriellen Blut. Da wir das gleiche für die Vena mesaraica feststellen zu können glaubten, war auch an eine Einwanderung der Gewebshistiocyten zu denken, obwohl wir das nicht sicher beweisen konnten. Nun wurde gerade umgekehrt die Bildung der Monocyten aus den Mesenchymzellen, allerdings der Stammzellen, als mögliche Quelle angenommen, die Bildung von den Reticuloendothelien abgewiesen. Dafür läßt sich die Tatsache anführen, daß in der Lymphe, des Ductus thoracicus auffallend wenig Monocyten zu finden sind. Wenn die Monocyten aus den Reticuloendothelien, z. B. der Lymphsinus, stammten, müßten sie in größerer Zahl vorhanden sein. Man führte

das Erscheinen der Klasmatoocyten (Makrophagen) im Blut auf die intravitale Speicherung zurück. Im natürlichen Zustand beteiligten sich die Monocyten des Blutes nur in ganz wenigen Fällen an der Phagocytose.

Diese scharfe Trennung der Monocyten von den Histiocyten ist allerdings in den amerikanischen Arbeiten der letzten Jahre und auch sonst nicht aufrechterhalten worden. *Masugi*, *Forkner*, *M. Lewis* und *W. Lewis*, *Seemann*, *E. R. Clark* und *E. L. Clark* (Am. J. Anat., 1930) haben immer wieder Übergänge der Monocyten zu den Histiocyten festgestellt. Auch die ausschließliche Beteiligung der Monocyten an der Bildung der Epitheloidzellen, wie sie von *Sabin* aufgestellt war, ist wieder umgestoßen. Die große Verwandtschaft der Monocyten und Histiocyten ist in diesen Arbeiten wieder gezeigt worden. Wie aber kommt diese Verwandtschaft zustande?

Damit komme ich auf

die Herkunft der Monocyten überhaupt zu sprechen. Eine Abstammung derselben von dem R.E.S. im engeren Sinne wird heute allgemein abgelehnt (*Medler* und *Sasano*, Interplay of cells of hematopoietic tissues etc. Am. J. of Pathol., XII, 1936, H. 825). Die speichernden Zellen im Blut sollen erst auf Grund der Speicherung seitens des R.E.S. in das Blut abgestoßen werden und dort erscheinen. Allerdings haben *Kiyono* und ich schon im Jahre 1913 speichernde Zellen des Blutes abgebildet, die man nicht als gewöhnliche abgestoßene Endothelien (Reticuloendothelien) auffassen kann. Aber die später durchgeführte Supravitalfärbung hat die gewöhnliche Struktur der Monocyten, insbesondere die Anordnung der Neutralrotgranula in Rosetten bei diesen Zellen nach *Sabin* nicht ergeben. Vielmehr werden nur die schon von *Kiyono* erwähnten nicht speichernden Monocyten als echte Monocyten anerkannt. Nach *Forkner* sollen nun die Mutterzellen aller dieser Monocyten in den Stammzellen des Mesenchyms (*Sabin*), besonders in den Lymphknoten, aber auch im sonstigen lymphatischen Gewebe gegeben sein. Diese Zellen lassen sich von Anfang an durch die rosettenförmige Zusammenlagerung ihrer Neutralrotgranula erkennen. Es gelingt nur schwer, in den Stammzellen bei intravitale Färbung eine Farbstoffspeicherung zu erreichen. Diese erst später auftretende und hinter den Histiocyten des gewöhnlichen Bindegewebes zurückbleibende Speicherung der Stützellen (Reticulumzellen) in den Lymphknoten bei intravitale Färbung ist schon von *Kiyono* hervorgehoben worden. Wie allerdings die Einwanderung dieser Zellen in die Blutbahn erfolgt, konnte *Kiyono* nicht zeigen. Nur machte er darauf aufmerksam, daß in der Lymphe des Ductus thoracicus sehr wenig speichernde Mononukleäre vorhanden sind. *Forkner* glaubt daher, daß von den Lymphknoten aus eine



diese Blutbildung seitens der Endothelien der genannten Organe gesehlich hervorrufen wollen. Leider vergeblich, da anscheinend der Zellenstaat des R.E.S. zu großen Schwankungen unterliegt. Jedenfalls vermögen diese Zellen bei ihrer Reizung durch intravitale Farbstoffspeicherung monocytähnliche Formen in das Blut abzugeben. Ob diese Zellen auch unter physiologischen Verhältnissen von dem R.E.S. im engeren Sinne gebildet werden, entzieht sich freilich unserer vorläufigen Kenntnis. Wir müssen diese Frage noch offen lassen, zumal ein solcher Kenner des Blutes wie *Naegeli* die Abstammung der Monocyten von dem R.E.S. im engeren Sinne und im weiteren Sinne für nicht bewiesen hält. Er glaubt an eine gewisse Parallelität zwischen den myeloischen Elementen und den Monocyten. Wenigstens sieht er den Nachweis der Abstammung der Monocyten aus dem Knochenmark für erbracht. *Naegeli* glaubt, die Monocyten des Blutes und die Zellen des R.E.S. streng voneinander trennen zu müssen. Auch glaubt *Naegeli* bezüglich der Entstehung der Plasmazellen zu einer anderen Auffassung kommen zu müssen, als sie bisher gang und gäbe war. Noch *Seemann* konnte am Rattenblut die Plasmazellen nur von den auswandernden Lymphocyten ableiten. In diese Auffassung hat *Naegeli* insofern eine Bresche geschlagen, als er und seine Schüler die häufige Entstehung der Plasmazellen aus den Reticulumzellen des Knochenmarks gesehen haben wollen. Er nimmt damit eine ältere Therapie auf, die sich auch bei *Ferrata* findet, daß nämlich die Plasmazellen direkt aus den Zellen des R.E.S. entstehen können. Ich habe mich an den Punktionspräparaten des sternalen Markes nicht von solcher Umwandlung überzeugen können. Wir wissen ja alle, wie schwer es ist, echte Plasmazellen zu erkennen. Ich glaube aber, wir richten nur neue Verwirrung an, wenn wir echte Plasmazellen aus Histiocyten entstehen lassen. Jedenfalls müßte man dann histiocytäre Plasmazellen und lymphocytäre Plasmazellen unterscheiden. An letzteren, d. h. den eigentlichen Plasmazellen, habe ich niemals eine Phagocytose gesehen. Die lymphocytären Plasmazellen kommen stets dort reichlich vor, wo eiweißhaltige Zellen zerfallen. Man muß also wohl die basophile Färbung ihres Plasmas auf aufgenommene Eiweißkörper zurückführen. Aber man sollte dieser Frage eine erneute Aufmerksamkeit schenken. Ich mache nur darauf aufmerksam, daß schon *Schridde* die phagocytierenden Zellen des Rhinoskleroms von den Plasmazellen ableitete. Da aber sonst eine Phagocytose, wenigstens seitens der lymphatischen Plasmazellen, nicht nachgewiesen ist, bleibt seine Annahme zweifelhaft. Auch bei Nachuntersuchungen an rhinoskleromatösem Material habe ich nicht mit Sicherheit die Beteiligung der Plasmazellen an der Phagocytose der Rhinosklerombazillen feststellen können. Ich möchte mich jeden-

falls der Ansicht jener Autoren anschließen, welche eine lymphatische Plasmazelle nicht mehr für entwicklungsfähig halten. Weder kann ein Lymphocyt noch ein Monocyt aus ihr entstehen. Aufgefallen ist mir, daß den Plasmazellen im Handbuch der normalen und pathol. Physiologie so wenig Raum gegönnt wird. Das läßt sich nur daraus erklären, daß die Plasmazellen im Blut, von besonderen Erkrankungen desselben abgesehen, nur spärlich vorkommen und sich erst nach Auswanderung der Lymphocyten aus der Blutbahn aus ihnen entwickeln. Mich würde es sehr interessieren, wenn in der Diskussion gerade auf diese Frage eingegangen würde. Ich glaube, ein pathologischer Anatom kann dabei viel lernen.

Wir wenden uns nun der Frage zu, ob es eine pathologische Vermehrung der Monocyten im Blut gibt. Das kann nach zweierlei Richtungen hin der Fall sein, nämlich im Sinne einer Monocytose oder im Sinne einer Monocytenleukämie.

Natürlich kann die Monocytose eigentlich nur am lebenden Menschen entschieden werden. Nur wenn es sich dabei gleichzeitig um schwere Stoffwechselstörungen handelt, können wir diese auch an der Leiche feststellen. Wir müssen also zugeben, daß es eine Monocythaemie mit und ohne Stoffwechselstörungen gibt. Die einfachste Form der Monocytose oder, wie man früher sagte, Histiocythaemie, ist durch einfache toxische Reizung mittelst intravitale Speicherung zu erzeugen (*Kiyono*). Die Frage, ob alles, was wir an gespeicherten Zellen im Blute finden, zu den Monocyten gehört, und ob auch die nicht speichernden großen Mononukleären als echte Monocyten vermehrt sind, ist ja schon früher von mir als schwer zu beantworten hingestellt worden. Jedenfalls nimmt die Zahl der speichernden Zellen bei wiederholten vitalen Injektionen stärker zu als die der nicht speichernden Mononukleären. Auch im peripheren Blute treten die sogenannten Monocyten in großer Zahl auf. Später sinkt die Zahl der speichernden und nicht speichernden Monocyten wieder. Entweder wird das R.E.S. erschöpft oder es werden zu viele von den gebildeten Zellen in den Lungen wieder abgefangen. Das habe ich nicht nachgeprüft. *Simpson* behauptet ja, daß die speichernden Zellen in Schüben, sogenannten Schauern, in die Blutbahn abgegeben werden. *Masugi* glaubt, daß hier ein technischer Irrtum vorliegt, insofern die Pericardflüssigkeit mit ihren ausgewanderten Speicherzellen bald mit aspiriert wird, bald nicht.

Außer diesen künstlich durch Farbstoffspeicherung hervorgerufenen Monocytosen gibt es auch solche, welche durch Infektion mit dem *Bacillus monocytensis* hervorgerufen werden können. Besonders hat *Bloom* solche Versuche an Ratten ausgeführt. Seine Behauptung, daß die Monocyten

des Blutes von den Lymphocyten stammen, ist von anderer amerikanischer Seite widerlegt worden. Auch andere bestimmte Infektionen, besonders solche des oberen Respirationstraktus, können mit einer Monocytenvermehrung einhergehen. Wir alle kennen die Monocytenangina von *Schultz*. Ich habe selbst solchen Fall durch Wochen verfolgen können. Färbt man das Blutpräparat wie gewöhnlich mit Triacid, so ist es schwer, die Monocyten immer zu erkennen, da sie während der Gesundheitsperiode ganz klein wie Lymphocyten werden können. Nun möchte ich von dem Kliniker wissen, ob im Blute solcher Kranken viele lymphocytäre Plasmazellen entstehen. Ich habe in dem erwähnten Fall nichts davon gesehen, während ein im Lesen von Blutaustreich-Präparaten erfahrener Kollege die Mehrzahl der Zellen dafür hielt. Daß auch bei anderen Infektionskrankheiten, vor allem bei der Endocarditis ulcerosa lenta Monocytosen vorkommen können, hat *Schilling* vor allem gezeigt. Jedenfalls müssen wir in der Monocytose eine Antwort auf besondere Erreger, die uns nicht immer bekannt sind, sehen.

Ich komme nun zu der anderen Art von Monocytose, welche nicht durch eine Intoxikation oder Infektion, sondern durch eine Stoffwechselstörung gekennzeichnet und bedingt ist. Daß die Zellen des R.E.S. schon bei einfachen Ernährungsstörungen, wie bei dem Diabetes, mit ergriffen sein können, ist sicher. Besonders sind die R.E.S. Zellen der Milz und der Leber befallen. In den Kupferschen Sternzellen kann man nicht so selten Phosphatide antreffen, deren Genese nicht festgestellt werden kann. Bei den Kupfervergiftungen und anderen Metallvergiftungen werden die Kupferschen Sternzellen zu richtigen Complexen umgebaut, welche durch die Aufnahme eisenhaltiger Farbstoffe auf Störungen des Haemoglobin-Stoffwechsels hinweisen. Bei der *Christian-Schüllerschen* Krankheit ist das ganze System fleckförmig besonders am Schädelknochen befallen. Wie weit dabei auch die Fibroblasten teilnehmen, ist unentschieden. Auch die Entwicklung der Pigment- und Cholesterinester führenden Zellen in den Xanthofibromen läßt solche Mischung aller möglichen mesenchymalen Elemente zu. Ob in diesen Fällen die primäre Veränderung im Blut liegt oder ob eine hormonale Beeinflussung vorliegt, wissen wir nicht. Etwas anders liegt es bei den sicher hereditären Formen der *Gaucherschen* und der *Niemann-Pickschen* Krankheit.

Wenn wirklich die Reticulumzellen der blutbildenden Organe eine Rolle für sich spielen, muß man die Reticuloendotheliocytosen von den Monocytosen trennen. Auch eine Vermehrung der gewöhnlichen Kapillarendothelien scheint vorzukommen (Endotheliocytose). Während an dem Vorhandensein solcher vorübergehenden Zustände nicht zu zweifeln ist, wenn auch eine scharfe Grenze der Monocyten

zu den Reticuloendothelien und den gewöhnlichen Endothelien nicht durchgeführt werden kann, wird es ganz anders, wenn wir zu den geschwulstartigen Systemerkrankungen dieser Zellen übergehen. Ob es eine Systemerkrankung der gewöhnlichen Endothelien gibt, ist bei der so verschiedenen Funktion der einzelnen Kapillarabschnitte mehr als zweifelhaft. Dagegen erhebt sich mit Recht die Frage nach dem Vorkommen einer geschwulstartigen Wucherung des R.E.S. Bei der nahen Verwandtschaft dieser Zellen untereinander und zu den Monocyten des Blutes wird eine Systemerkrankung alle diese Zellformen in Mitleidenschaft ziehen (Monohistiosis aleucaemica). Es fragt sich nur, ob aus der aleukaemischen Form solcher Systemerkrankung die leukaemische Form hervorgehen kann (Monocytenleukaemie). Im Prinzip ist das anzuerkennen.

Ob es solche gibt, ist angezweifelt worden, besonders von *Nacgeli*, der stets eine Wucherung des myeloischen Apparates gefunden haben will. Er glaubt daher, den Namen der monocytären Myeloplastenleukaemie vorschlagen zu müssen. Bei dem großen Formenreichtum der zu Monocyten sich umwandelnden Zellformen sind natürlich die verschiedensten Übergänge in den Blutzellen nicht auszuschließen. Wenn man in den Monocyten eine besondere Zellform der Leucocyten anerkennt, die weder mit den Lymphocyten noch mit den Myelocyten etwas zu tun hat, wird man auch eine präblastomatöse Wucherung derselben, im Sinne der Leukaemie, nicht ausschalten können. Ob aber solche Leukaemien vorkommen, ist schwer zu entscheiden.

Etwas anderes ist es mit der Frage, ob die aleukaemische oder leukaemische Wucherung noch gutartig oder bösartig ist, ob also sarkomatöse Formen einer Systemerkrankung vorkommen. Ich glaube, daß man auch von einer Reticuloendotheliosis praesarkomatosis sprechen kann.

Damit bin ich am Ende meines Referates. Leider ist bezüglich der Abstammung der Monocyten und ihrer Beziehung zum R.E.S. noch vieles zweifelhaft und ich weiß nicht, ob durch mein Referat größere Klarheit in dieses verwickelte Problem gebracht worden ist. Aber auf die schwebenden Fragen hinzuweisen, hielt ich doch für nötig.

2. Prof. Dr. V. SCHILLING, Münster

## Monocytose vom klinisch-haematologischen Standpunkte

Nachdem uns der Altmeister *Aschoff* die Frage der Monocytenabstammung und Bedeutung soeben in so klarer Form auf Grund jahrzehntelanger eigener Forschungen darstellt hat, sollen nun die klinischen Erfahrungen des am Krankenbette arbeitenden Haematologen damit verglichen werden. Zunächst aber möchte ich wenigstens in kürzesten Zügen die Ansichten des durch Krankheit leider verhinderten Histologen *Wilhelm Pfuhl*, Frankfurt a. M., zitieren\*):

*Pfuhl* unterscheidet die beiden Gruppen: Bluthistiocyten und gewöhnliche Monocyten.

Bluthistiocyten sind Speicherzellen, Endothelien, stammen aus dem Reticuloendothel; es sind alte, nicht mehr sich vermehrende Zellen, die unter Abrundung gelegentlich in kleiner Zahl normalerweise in das Blut wandern, bei pathologischen Prozessen aber stark an Zahl zunehmen können.

Gewöhnliche Monocyten, Blutmonocyten schlechthin, sind dagegen junge, noch bei entzündlichen Reizungen vermehrungsfähige und stark umwandlungsfähige Zellen, die zunächst zum Ersatz der verbrauchten Gewebsmonocyten, der Clasmatoocyten, dienen, in die sie sich unter Zunahme ihres Golgiapparates und Zerstreuung ihrer Neutralretrosette, aus dem Blut auswandernd, umwandeln. Sie können dann weiter sogar in Reticuloendothelien und Fibrocyten übergehen (entsprechend den *Maximowschen* Polyblasten, nur daß sie mit echten Lymphocyten nichts zu tun haben). Diese Umwandlung ist in Gewebeskulturen leicht zu beobachten. Bei entzündlichen Prozessen entwickeln sie die im Ruhezustand noch nicht nachweisbare Fähigkeit zur Phagocytose und Speicherung. Wo ihre Stammzellen liegen, ist noch nicht gesichert, möglicherweise in Milchflecken des Netzes, Keimzellen der Milz, Marksträngen der Lymphdrüsen; doch können sie sich jederzeit lokal selbst vermehren. Ihre Stammzellen sind also nicht myeloisch (*Naegeli*), nicht lymphocytär (*Bloom* u. a.), sondern histiocytär. Übergänge (*Seemanns* Monocytoide) sind jederzeit leicht zwischen Monocyten und Clasmatoocyten darstellbar, brauchen also nicht besonders bezeichnet zu werden. Die von *Sabin* und Mitarbeitern betonte Trennung zwischen Monocyten und Clasmatoocyten muß fallen. Der letzte Ursprung der Monocyten ist noch nicht geklärt, da die Entstehung aus „mesenchymalen“ Wandzellen der Gefäße abgelehnt werden muß (*Maximows* hinterlassene Arbeit, *Pfuhl*); wahrscheinlich sind es undifferenzierte, nichtspeichernde Reticulumzellen.

Wir sehen also heute eine höchst erfreuliche Übereinstimmung der beiden anatomischen Referenten in den Grundzügen.

Im haematologischen Sinne handelt es sich um eine „trialisistische“ Vorstellung, wie Verfasser selbst sie schon seit dem Jahre 1908 etwa vertreten hat\*\*). Für den Kliniker war, wie die lange Polemik um diese „bete noire“ (*Pappenheim*) gezeigt hat, die Frage der Abgrenzung der Monocyten wegen ihrer praktischen Wichtigkeit schon von *Ehrlich* an von stärkerem Interesse. Hatte doch ein *Maximow*, der beste Histo-

loge auf diesem Gebiete, anfänglich selbst die Abgrenzung von Myeloblasten, Myelocyten, Lymphoblasten und Monocyten für zu spezialisiert erklären können und eine unitarische Zelle, den Lymphocyten, als Stammzelle aller, jene wichtigen Stufen nur als „Übergänge“ ansehen wollen. Die Haematologen aber waren von Anfang an vor die Schwierigkeit gestellt, diese besondere Zelle in ihrem klaren Anzählungsschema unterzubringen. Nachdem *Naegeli* durch die glänzende Durchführung des Myeloblastenbegriffes den „Dualismus“ siegreich an die Stelle des primitiveren „Unitarismus“ gesetzt hatte, wurde die Gruppe „Mononukleäre“ und „Übergangszellen“ (*Ehrlich*), zusammengefaßt als „Monocyten“ (*Pappenheim*, d. h. für sich stehende Zellform) bald dem myeloischen System (*Türk*, *Naegeli*, *Hittmair* u. a.), bald den Lymphocyten (*Ferrata*, *Helly*, *Schridde*, *Arneth* u. a.) zugeteilt. *Pappenheim* selbst aber schwankte zwischen den Lagern und unterschied schließlich um 1912 etwa „lymphatische Normalblutmonocyten“ und „myeloische“, besonders pathologisch auftretende Monocyten, zahlreich bei atypischen myeloischen Leukaemien (auch *Paremusoff* und *Frumkin*).

Daneben bahnte sich aber schon eine neue Richtung langsam den Weg. *Patella* sah abgeschilferte, tote Endothelien in den Monocyten und ging darin zu weit. *Rieux*, gestützt auf die neue Beobachtung feiner azurophiler Stäubchen, die zuerst *Wolf-Eisner* und *Michaelis* als Azurgranulation in Lymphocyten, Monocyten und Knochenmarkzellen beschrieben hatten und die *Ehrlich* unbekannt waren, von *Naegeli* zuerst bestritten wurden, sonderte haematologisch die Zelle als „selbständig“ ab (*Wollenberg*, Historische Übersicht).

Diese Selbständigkeit war schon früher, 1908, von mir in der ersten Sitzung der Berliner Haematologischen Gesellschaft für eine unter Umständen lokal durch Mitosen an Orten des Bedarfs (Bauchfell unter Bakterienreiz) entstehende Zellart postuliert worden, und *Pappenheim* selbst hatte meine Zellen, die im Punktat einer injizierten Peritonealhöhle in allen Stadien schöner Mitosen zu finden waren, entsprechend meiner Zelldiagnose als „wahrscheinliche Gr. Mononukleäre“ anerkannt. Leider war er selbst mit *Frumkin* und *Paremusoff* später wieder zu der obigen Zweiteilung übergegangen.

Als nächste Etappe waren Beobachtungen über die Morphologie und Biologie der von *Kupfferschen* Sternzellen der Leber (Verfasser 1909) anzusehen, da hierbei die Beobachtung gelang, daß sich zuerst nicht phagocytierende Endothelien funktionell in „Freßzellen“ umwandeln, abrunden und vermehren, daß also die besonderen „Sternzellen“ ein Funktionszustand eines Endothels seien. In Fortsetzung dieser Studien ergaben sich bei der Malaria und anderen Krankheiten an dem tropischen Material des Ham-

\*) Aus brieflichen Mitteilungen.

\*\*\*) Siehe Eröffnungsrede.

burger Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten auffallende Übereinstimmungen zwischen den peripheren Monocyten und Pigmentphagocyten zu den mächtigen Speichungen in den Sternzellen der Leber und ähnlichen Zellen anderer Organe. Die Beziehungen zur *Metschnikoffschen* Makrophagenlehre lagen auf der Hand. So entstand immer klarer die Vorstellung eines wirklichen „dritten“ Zellsystems als Prinzip der Einteilung, die dann auch schon 1912 in der ersten Auflage des „Blutbildes“ zugrunde gelegt wurden. Gerade damals sandte mir der Dermatologe *Arning* einen seiner Schüler, den Türken *Reschad*, mit Präparaten von einem seltsamen exanthematischen Krankheitsfall, der zunächst als Lues ging, dann aber durch ein Blutbild auffiel, das sehr viel typische Monocyten enthielt; *Naegeli* und *Pappenheim* haben diese meine Zellbezeichnung, jeder von seinem Standpunkte aus, ausdrücklich nach Präparaten anerkannt. Da der Fall aber die typischen Befunde einer akuten Leukaemie, steigende Zahlen, zunehmende Milz und Leber, sinkende Hb- und E-Werte, Hautinfiltrate, haemorrhagische Diathese aufwies, so war damit der erste Fall von „Monocytenleukaemie“ gefunden. Die Sektionsergebnisse entsprachen der Anschauung, da das Knochenmark selbst nicht wesentlich verändert gefunden wurde, aber in allen Organen und in der Haut Zellinfiltrate von jenen großen, gefältelt-einkernigen, oxydase-negativen Zellen zu finden waren, die auch im Blutbilde vorherrschten; sie schienen mindestens teilweise am Orte aus dem Perithel zu entstehen (Systemerkrankung). Auch die lymphatischen Organe waren ganz unbeteiligt im lymphocytären Gewebe.

Gewiß ist die Frage der „Monocytenleukaemie“ heute noch nicht ganz gelöst. Sehr zahlreiche Bestätigungen liegen zwar vor (s. Literatur), aber sehr viele Fälle, die von anderer Seite so bezeichnet wurden, insbes. aus der *Naegeli*-schen Schule, sind ganz sicher zu den nur „monocytoïden“, den atypischen Promyelozytenleukaemien zu rechnen (Verfasser). Diese entstehen aus seltsam vergrößerten, im Anfang stark oxydasepositiven und azur-progranulierten Zellen des Knochenmarkes, gehen bei längerer Dauer oft in echte myeloische Leukaemien über (*Naegeli*), d. h. in typischere Zellformen, und haben prinzipiell nichts mit meiner „Monocytenleukaemie“ zu tun. Leider gehört sicher eine große Zahl von modernen „Bestätigungen“ zu diesen Fehldiagnosen. Die Oxydasereaktion vermag hier nicht zu helfen, da es einerseits ganz negative Makromyelozytenleukaemien gibt und da andererseits auch die echten Monocyten schwache Spuren von Oxydase bilden, größere Mengen sicher aber speichern können. Nach dem heutigen Stande darf man jedoch zunächst die Existenz „aleukaemischer Reticulo-Endotheliosen bzw. Clasmatozytosen“ in allen Formen anerkennen

Es muß in der Art dieser, den Histiocyten zweifellos verwandten Zellart liegen, daß sie weniger Neigung zur Ausschwemmung zeigt als die eigentlichen Blutzellen, von denen wir seltener „aleukaemische“ Krankheitsbilder zu sehen bekommen. Von diesen führen aber alle Übergänge zu den „leukaemischen“ Histiocyten hinüber, wenn sie auch sehr selten sind (*Letterer, Epstein, Bykova, Bock und Wiede* u. a.).

Hier liefen nun die Fäden zusammen: Die unmittelbar vorher veröffentlichten Arbeiten *Aschoff-Kiyonos* erschienen geradezu als die Erfüllung des Begriffes eines „Monocytensystems“, das klinisch postuliert werden mußte. So reihten wir auch ohne weiteres unsere neue Systemleukaemie dem *Aschoffschen* Reticulo-Endothel-Begriff ein und sahen darin eine morphologische Einheit, so daß wir die spätere Wiederauflösung des einheitlichen Monocytenbegriffes durch *Kiyono* (1913) nicht anerkennen konnten. Um so erfreulicher war es, daß *Aschoff* in seiner Besprechung der Frage im *Schittenhelmschen* Handbuche wieder zu der ehemaligen Vorstellung von der Einheitlichkeit der wirklichen Monocyten zurückkehrte, wenn er sie auch damals mit *Naegeli* als myeloische Verwandte betrachtete (1926).

Für klinische Ausarbeitung der Frage ergaben sich im Felde günstige Studienobjekte in den sehr starken Zellreizen der echten Blättern, deren eigentümliche Blutbilder schon bekannt, aber noch nicht haematologisch gedeutet wurden; hier gelang es den jugendlichen „Monoblasten“ mit allen Übergängen zu finden (Verfasser). Noch überzeugender aber wurde die enge Verknüpfung mit dem „reticulo-endothelialis“ System bei jenen damals 1919 und folgende Jahre ganz häufigen, jetzt wieder sehr seltenen „Monomakrophagocytosen“ von lentaartigen Endokarditiden (Verfasser, *Jungmann* u. a.). Hier sah man die ganze Reihe von der abschilfernden spindeligen, einschlußfreien, in Abrundung zu beobachtenden Endothel- bis zur dicht azurophil bestäubten Monocytenzelle und weiter ihren Übergang zu speichernden Makrophagen aller Art. Zweifellos sind es diese Zellen, die sonst in den Lungenkapillaren abgefangen werden, die aber auch bei den „Ohrblutmonocyten“ eine für manche Diagnose verhängnisvolle Rolle spielen. Man bekommt, wenn man bei älteren oder geschwächten Personen Blut aus dem Ohre ohne Abwischen mit Aether entnimmt, ziemlich häufig hohe „Monocyten“, darunter vereinzelte Vakuolen- und Einschlußträger, aus den stagnierenden cyanotischen Kapillaren, die meistens völlig harmlos im ärztlichen Sinne sind (Verfasser, *Bittorf* u. a.). *Schittenhelm* und *Ehrhardt* konnten dann auch den ernstesten Gegeneinwand, daß „Blutmonocyten“ in der Peripherie nicht speichern, durch lange fortgesetzte Überschwemmungen mit

Pigmenten beseitigen: jetzt traten auch zunehmend die Monocyten pigmentbeladen im Blute auf, was *Aschoff-Kiyono* schon im Schnitt innerer Organe gesehen hatten.

Die größte Lücke der Beweisführung ist, daß es kein absolutes Erkennungszeichen für Monocytenvorstufen gibt.

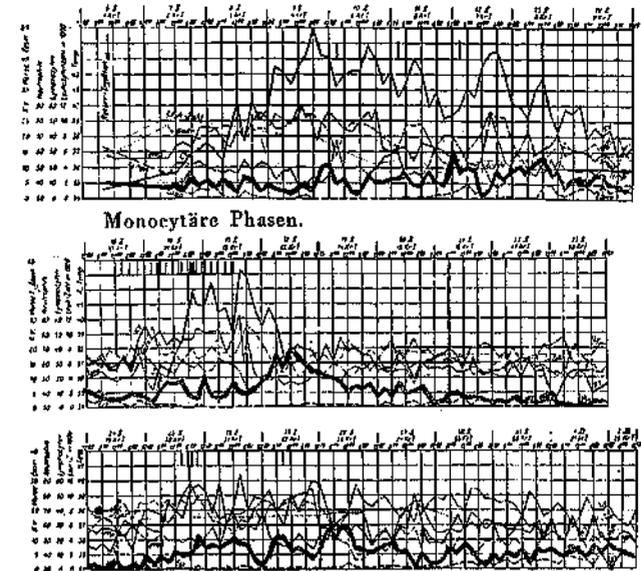
Die Oxydase versagt, wie oben gesagt, da sie geradezu „fakultativ“ auftritt, im Prinzip, d. h. „ursprünglich“ fehlend (*Schilling* und *Bansi*), dann sich in geringen Spuren oft entwickelnd (*Mas y Magro* u. a.), in entzündlichen Exsudaten durch Speicherung frei gewordener Fermente zerfallender myeloischer Zellen aber oft stark positiv werdend. Die azurophile Bestäubung ist nicht spezifisch (Megakaryocyten, Peritoneal- und andere Zellen). Die ganze Zellform steht der primitiven Mesenchymzelle zu nahe, um eindeutig zu sein. Die von *Sabin*, *Doan* und *Cunningham* beschriebenen Neutralrotosetten in der Kernbuchtung haben zunächst irreführt, indem sie eine künstliche Abtrennung der Monocyten von den Clasmatoocyten beförderten, dann sich aber auch anderen Zellen gegenüber als nicht spezifisch erwiesen. Eine Bedeutung aber muß man dieser neuen interessanten Vitalfärbung m. E. doch zumessen: daß sie das Vorhandensein kleinster Monocyten unter den „lymphocytären“ Elementen des peripheren Blutes aufdecken kann. Angesichts der vorstehenden Referate braucht an dieser Stelle nicht mehr auf die Frage eingegangen zu werden: die letzten Forschungen nähern sich wieder der ganz einheitlichen Zusammenfassung des histiocytären Komplexes, dessen einzelne Zellformen mehr als Funktionszustände des gleichen dritten Systems, mindestens aber unter sich als intime Verwandte erscheinen (*Aschoff* und seine Schule, Verfasser, *Silberberg* u. a.).

Die schon von den tropischen Infekten gewohnte zeitweilig sehr selbständige Zellreaktion der Monocyten, die sie bald im Verein mit Granulocytosen, bald mit Lymphocytosen Schritt halten ließ, verdiente weitere Beachtung. Aus vielen Hunderten von fortlaufend beobachteten Krankheitsfällen aller Art ergab sich die Idee einer sehr deutlichen Dreiteilung der Reaktion: einer ersten neutrophilen Kampfphase, einer zweiten monocytären Überwindungsphase und einer dritten lymphocytär-eosinophilen Heilphase („Biologische Leukocytenkurve“ nach Verf.). Von *Gloor-Naegeli* besonders ist die Existenz der intermediären monocytären Reaktion bestritten worden: wir konnten sie auch in *Gloors* Monographie trotz der zu kleinen Maßstäbe in absoluten Zahlen bei vielen Fällen nachweisen, und immer liegt sie an der „kritischen“ Stelle des Ablaufes. Damit war auch der Trialismus der Funktion erwiesen.

Als schönstes Beispiel soll hier nur die *Sagelsche* biologische Kurve einer einen Monat überwachten Re-

kurrensinfektion eines Paralytikers, alle vier Stunden ein Blutbild Tag und Nacht, gezeigt werden.

Wir sehen die ersten monocytären Spitzen in den „Pseudokrisen“ des ersten Anfalles. Es sind in Wahrheit „Krisen“, aber noch nicht durchgreifende, rückfällige, bis sich die Immunisierung durchsetzt. Im zweiten Anfall zeigt sich eine



Monocytäre Phasen: Künstliche Recurrensinfektion nach *Sagel* mit biologischer Leukocytenkurve über 1 Monat. Alle 4 Stunden Tag und Nacht Haemogramm. Die dicke Linie zeigt die Bewegung der Monocyten an und läßt langsam Anstieg im ersten Anfall mit jeder pseudo-kritischen Reaktion erkennen, im zweiten Anfall stärkste Erhebung während der Krisis, im dritten Anfall unregelmäßigere Schwankungen, ebenfalls mit Höhepunkt während der Krisis. Die obere feine Linie zeigt die Kernverschiebung, die der mittleren feinen Temperaturlinie etwa entspricht. Die übrigen Linien sind hier ohne Bedeutung.

viel nachhaltigere, überhaupt höchste Monocytose am Ende des Fiebers, und im dritten Anfall verlaufen diese Monocytosen unregelmäßig, stark schwankend, aber im ganzen deutlich erhöht. Untersuchen wir einen solchen Fall, wie dies früher in der Regel geschah, erst nach mehreren Tagen Klinik auf sein Leukocytenbild. so findet sich bei Recurrens, wie bei Malaria, eine scheinbar pathognomonische Monocytose, die deswegen als diagnostisches Zeichen vielfach gebraucht wurde. Wenn dies auch bei Abwesenheit anderer Infektionen praktisch richtig sein mag, so vermögen

wir doch nur die übliche, durch Sensibilisierung („zweiter Anfall“) verstärkte Abwehrreaktion darin zu erblicken, die theoretisch allen Infekten zukommt. Nur die besondere Eigenart der Protozoenkrankheiten, rezidivierend aufzutreten, bewirkt die Höhe der Monocytosen, vielleicht auch bei Malaria der starke Phagocytosereiz. Im akuten Anfall aber herrscht zunächst das neutrophile System!

So vermögen wir auch die von Sabin und Mitarbeiter, Medlar, Vos u. a. beschriebenen angeblich spezifischen Monocytosen der Tuberkulose nicht anzuerkennen; auch hier handelt es sich um eine besondere Abart der Fälle, um jene rezidivierenden, hochallergisierten, stark remittierend fiebernden Kranken, die wochenlang um die Krisis ringen. Spezifische Monocytosen dagegen wären die Bilder der „infektiösen Mononukleose“ der Kaninchen, vielleicht auch die „Monocytenangina“, obgleich W. Schulz jetzt selbst bestätigt hat, daß ein großer Teil der Zellen mehr der gereizten Lymphocyten oder den plasmocytären Zellen nahe-zustehen scheint. Wir brauchen die Fülle von Mitteilungen der Literatur über monocytäre Reaktionen gar nicht ins einzelne zu verfolgen: der Generalnenner bleibt stets „kritische“ Situation des Falles, sei er akut oder chronisch, allerdings an Höhe verschieden durch die besondere Eignung des betreffenden Infektes, Krisen zu erzeugen (Malaria, Sepsis, Tuberkulose u. a.), durch eine eingetretene Allergisierung und in seltensten Fällen durch eine besondere histologische Zellaffinität verstärkt. So sind auch die besonderen hohen Monocytosen einzelner Individuen bei leichten Krankheiten als angehörne oder erworbenere sensibilisierte Reaktionen zu verstehen.

Wir Kliniker können uns nicht einmengen in die wissenschaftliche Polemik der Histologen, die genötigt sind, im Gewebe jede Zellnuance besonders herauszuheben und nomenklatorisch festzulegen. Für uns bleibt das praktisch wichtige Ergebnis, daß diese im Blute in pathologischen Fällen sicher kaum abzutrennenden monocytären Zellen, mögen sie mehr endothelialen oder mehr clasmatocytären Charakter tragen, eine einzige große Verwandtschaft mit gleicher Funktion im Krankheitsverlauf darstellen; daß sie in der Krisis des Infektes eine aufräumende immunisierende Phase begleiten, selbst die Spuren der Aufräumungsarbeit oft gespeichert tragend. Hieraus erklärt sich auch ihr „Janusgesicht“: Reaktion, Vermehrung kann Besserung im normalen Verlauf nach der Kampfphase, kann Wiederauftreten einer Infektion (Hoff) von der Heilphase aus bedeuten. Die schon längst bekannte „Makrophagocytose“ ist nicht spezifisch für sie, wohl aber der sichtbare Ausdruck ihrer vornehmsten Funktion, wie andererseits die Serologen längst dieser Zell-

art die besondere Produktion von Schutz- und Abwehrstoffen zuschreiben, da sie in der Milz als „Splenocyten“ (Türk) in pathologischen Fällen eine große Rolle spielen. Was wir Haematologen in der Peripherie beobachteten, das sahen die Pathologen im ganzen Reticulo-Endothel sich abspielen.

Mögen also auch noch allerlei Zweifel in Feinheiten bestehen, Ursprung und Verwandtschaft der Monocyten nicht bis zu den Urahnen festliegen, der Gedanke der systematischen, morphologischen und funktionellen Selbständigkeit im vollen Sinne des Wortes „Trialismus“ hat sich heute gefestigt und wird gerade bei unserer Tagung durch das übereinstimmende Referat des Anatomen, des Pathologen und des Klinikers vor Augen geführt.

#### Schrifttum

- Naegeli: Lehrb., 1908—1933. — Bloom: Fol. haem., 1928, 37, 1, 69. — Seemann: Beitr. z. path. An., 1930, 85. — Maximow: Hdb. von Moellendorf, 1927, 2. — V. Schilling (Trialismus) Übersichten: Med. Klin., 1926, H. 15/16; Bethes Handb. d. Physiol., 1928, 6, Teil 2, 844. — Derselbe: (Mitosen). Fol. haem., 1909, 477; Syggsb., 1909, 7. — Pappenheim: Atlas. — Maximow: Arch. f. mikr. An., 1910, 78, 180. — Pappenheim und Ferrata: Fol. haem., 1910, X. — Türk: Vorlesungen, Wien, 1904. — Hittmair: Fol. haem., 1910, 55. — Schridde: Aschoffs Lehrb. d. spez. Path. — Arneht: Qual. Lenkocytose, 1925, 3. — Pappenheim, Paremussoff, Frumkin: Fol. haem., 1911, 11. — Patella: Monogr. Siena, 1910. — Rieux: Fol. haem. 1910, 10. — Michaelis und Wolf-Eisner: Virch. Arch., 1902, 167. — Wollenberg: Erg. d. inn. Med., 1925, 28, 638. — V. Schilling (Sternzellen): Virch. Arch., 1909, 196, 1; Blutbild 1. Aufl., Jena 1912, und Reschad (Monocytenleukaemie), M. m. W., 1913. — Übersicht, Monocytenleukaemie: Merklen u. Wolf: Presse med. 2. nov. 1927; Arch. d. mal. d. Coeur, 1928; Gittins und Hawksley: J. path., 1933, 36, 115; Krache und Carver: J. am. med. ass. 1935, 104, 697 (49 Fälle); Klumpp und Evans: Arch. int. med., 1936, 58, 1048; Maréchal, Porge und Dennewald: Sang, 1937, 561. — Aleuk. Monocytose: Lettérer: Frankf. Z. f. Path., 1924, 30; Epstein: Med. Klin., 1925; Bock u. Wiede: Virch. Arch., 1930, 276, 553; Bykova: Fol. haem., 1931, 43, 475. — V. Schilling (Monocytoide): Verh. d. Kongr. f. Inn. Med., Wiesbaden, 1925. — Ewald: D. Arch. f. klin. Med., 1923, 142, 222. — Aschoff und Kiyono: Fol. haem., 1913, 15. — Kiyono: Fol. haem., 1913, 18; Monogr., Jena, 1914. — Aschoff, Schittenhelm in Schittenhelms Handbuch, 1925, Bd. 2. — V. Schilling (Variola): M. m. W., 1916, H. 5; (Makrophagocytose) Z. f. klin. Med., 1920, 88. — Bittorf: D. Arch. f. klin. Med., 1920, 133, 64. — Schittenhelm u. Ehrhardt: Z. f. d. ges. exp. Med., 1925, 46. — V. Schilling u. Bansi (Oxydase): Z. f. klin. Med., 1923, 99, 248. — Mas y Magro: Sang, 1936, 10, 1033. — Sabin und Mitarbeiter: John Hopk. hosp. bull., 1921, 32, 314; 1923, 34, 277; Proc. soc. biol. med., 1924, 21; 1927, 24. — Silberberg: Virch. Arch., 1928, 267, 483. — Gloor-Naegeli: Monogr., Leipzig, 1929. — Sagel: Z. f. klin. Med., 1925, 101. — Medlar u. Sarano: J. am. med. ass., 1936, 12, 825. — Vos: Z. f. Tbk., 55, 431; 61, 305. — W. Schulz: D. m. W., 1922, 1495, u. Mirisch: Virch. Arch., 1927, 264, 760. — Hoff: Erg. d. inn. Med., 1928, 33, 195.

## Diskussion:

*Werner Schulz:* Im Zusammenhang mit der Monocytenfrage hat Herr *Aschoff* die lymphoiden Zellen der von mir so genannten lymphoidzelligen Angina (Monocytenangina, Lymphocytenangina) erwähnt. Auf der Höhe des Krankheitszustandes findet man im Blutbild oft in der überwiegenden Mehrzahl Zellformen, deren Einreihung weder in den normalen lymphocytären noch monocytären Zellstrang möglich ist. Auch Vitalfärbungen bringen keine Entscheidung. Es finden sich morphologische Zwischenstufen der verschiedensten Größen, breit- und schmaleibige, mit oder ohne Azurgranulation, im Protoplasma oft tiefblau, plasmazellulär oder „halbplasmazellulär“. Wir haben für letztere Formen den Ausdruck „plasmazelluläre Monocytoide“ gebraucht. Die Herkunft der verschiedenen atypischen Formen ist blutmorphologisch nicht zu entscheiden. Ich neige der von *Schwarz* geäußerten Ansicht zu, daß vielleicht eine entwicklungsmechanische Störung vorliegt, welche vorübergehend die Grenze zwischen Lymphocyten und Reticuloendothelien verwischt. Im Verhalten des Adenogramms bei lymphoidzelliger Angina könnte man eine Bestätigung dieser Ansicht erblicken.

## Diskussionsvorträge:

E. STORTI

## Das morphologische Verhalten des retikulohistiocytären Systems beim leukaemisch gemachten Tier und insbesondere bei der Histogenese des extramedullären leukaemischen Gewebes

Nach der gegenwärtig herrschenden Ansicht soll die blutzellenerzeugende Fähigkeit der Elemente des retikulohistiocytären Systems in pathologischen Bedingungen ihre größte Bedeutung gerade bei der Histogenese des extramedullären leukaemischen Gewebes erreichen.

Diese Hypothese führt nun folgerichtig dazu, schon a priori anzunehmen, daß beim Leukaemiker das retikulohistiocytäre Gewebe sich notwendigerweise dort, wo leukaemische Infiltration vorhanden ist, in einem Zustand von Evolution und stürmischer Entdifferenzierung befinden muß, der wegen seines Grades nicht leicht einer geeigneten histologischen Untersuchung entgegen sollte.

Nichtsdestoweniger jedoch darf nicht vergessen werden, daß, wenn auch dieses letztere Verhalten allgemein angenommen wird, diese Annahme sich bisher nur auf Ergebnisse von Untersuchungen stützt, welche sich auf die Histogenese myeloischer Metaplasien von nicht leukaemischem Charakter beziehen und mehr noch auf das Vorfinden von Haemohistioblasten (*Ferratasche* Zellen) in granulocytischer Evolution im leukaemischen Blut und nicht hingegen etwa auf Ergebnisse von Beobachtungen, die ausdrücklich zu dem Zwecke angestellt worden wären, das Verhalten der Zellen des retikulohistiocytären Systems bei der Histogenese des leukaemischen Gewebes zu bestimmen.

Untersuchungen dieser Art fehlen tatsächlich vollkommen oder fast, sowohl für die Pathologie der Tiere als auch für jene des Menschen.

Da ich nun den Stamm der übertragbaren Hühnerleukaemie (*Oberling* und *Guérin*) sowie jenen der übertragbaren myeloischen Leukaemie der Maus (*Furth*) zur Verfügung hatte, wollte ich mich aus den eben angeführten Gründen mit dem vorhin erwähnten Problem genauer befassen.

Deshalb habe ich nicht nur die infizierten Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten des Ablaufs des Prozesses getötet, sondern mich auch der Sichtbarmachung des Systems der retikulohistiocytären Zellen mittels Injektionen eines vitalen

Farbstoffes (Tusche) bedient. Habe sämtliche Organe des Tieres untersucht, da sie ja fast alle Elemente des retikulohistiocytären Systems enthalten; meine besondere Aufmerksamkeit richtete ich jedoch auf die Leber und auf die Milz, weil diese letzteren gleichzeitig die an retikulohistiocytären Zellen bei weitem reichsten und von der leukaemischen Infiltration am meisten betroffenen Organe darstellen. Bei der Darstellung der erhobenen Befunde treffe ich keine deutliche Unterscheidung zwischen jenen des Huhnes und jenen, die sich auf die Maus beziehen; erstens der Kürze halber und zweitens, weil sie sich im wesentlichen als grundsätzlich übereinstimmend erwiesen haben.

**Makroskopisch** konnte kein Unterschied in der Intensität der vitalen Färbung zwischen den Organen des leukaemischen Tieres und den entsprechenden Organen des Kontrolltieres (welches wohl vital gefärbt, jedoch nicht infiziert wurde) erhoben werden.

**Mikroskopisch** müssen die sich auf die Leber beziehenden Befunde von jenen der Milz unterschieden werden.

**Leber.** Was die Leber betrifft, ergaben sich folgende Resultate:

1. Kein deutlicher Unterschied in der Ausdehnung und in den Lokalisationsverhältnissen der retikulohistiocytären Zellanhäufungen zwischen dem leukaemischen und dem Kontrolltier.

2. Vollkommene Unabhängigkeit beim Huhne der Zonen der retikulohistiocytären Zellanhäufungen (welche fast ausschließlich im Bereiche der perivaskulären lymphoiden Gebiete gelegen sind) von jenen der leukaemischen Infiltration, welche stets die kapillären Zwischenräume befällt.

3. Ganz geringe Anzahl oder vollkommenes Fehlen von vital gefärbten Zellen innerhalb des leukaemischen Gewebes, wie auch vollkommen negatives Verhalten zur vitalen Färbung der leukaemischen Zellen.

4. Die kapillären Endothelzellen der Leber (*Kupffersche Zellen*), beim Huhne recht wenig injiziert, bei der Maus hingegen vollkommen sichtbar gemacht, behielten ihr normales Aussehen der typischen Endothelzelle bei.

5. Keine Umwandlungsform dieser letzteren Zellen.

**Milz.** Was die Milz betrifft, konnte folgendes festgestellt werden:

1. Die vital gefärbten Zellen, besonders beim Huhne, wo die Milz vielleicht den bedeutendsten Bezirk des retikulohistiocytären Systems darstellt, sind vorwiegendst in den perifollikulären Zonen angeordnet, welche eben gerade die letzten sind, die mit der leukaemischen Zellinfiltration in Berührung kommen; diese schreitet nämlich von den Pulpasträngen aus fort.

2. Die Zahl der vital gefärbten Elemente, welche innerhalb der leukaemischen Infiltrationszonen angetroffen wird, ist stets außerordentlich gering.

Diese Befunde stimmen nun mit der Hypothese der autochthonen Entstehung der extramedullären leukaemischen Herde offensichtlich nicht überein. Wie erklären sich also die morphologischen Tatsachen, welche von den verschiedenen Verfassern zur Stütze dieser letzteren Hypothese angeführt wurden? Ich glaube, daß sie von folgenden Gesichtspunkten aus ihre Erklärung finden können:

1. Was den Nachweis der autochthonen Bildung einiger myeloischer Metaplasien betrifft, berechtigt uns bisher niemand, anzunehmen, daß diese letzteren mit den Herden haematogenen Gewebes, welche beim leukaemischen Prozeß, d. h. bei einem Vorgang von wohl recht verschiedener pathologischer Bedeutung, entstehen, zu identifizieren wären.

2. Was den Nachweis der undifferenzierten oder in blutzellenerzeugender Evolution sich befindenden Bindegewebszellen in den Herden leukaemischen Gewebes betrifft, kann leicht angeführt werden, daß genau so wie diese Zellen im Knochenmark gefunden werden, sie auch in den in verschiedene Organe verstreuten Knötchen angetroffen werden können, auch wenn diese von einem oder mehreren primitiven Elementen des leukaemischen Knochenmarks, welche sich dort ansässig gemacht haben und dem myeloischen Gewebe zum Ursprung dienten, abstammen würden.

**Zusammenfassend** ergibt sich, wie immer auch die verschiedenen möglichen Deutungen geartet seien, folgendes:

1. Das retikulohistiocytäre System des gesamten Organismus zeigte in den leukaemisch gemachten Tieren keine derartigen morphologischen Zeichen, die uns dazu berechtigen würden, seine eventuelle aktive Anteilnahme an der Histogenese der extramedullären leukaemischen Herde anzunehmen.

2. Diese Befunde stimmen mit der Hypothese einer autochthonen Entstehung der extramedullären leukaemischen Herde nicht überein und machen vielleicht die Annahme wahrscheinlicher, daß sie sich durch eine abnorm stürmische, in loco vor sich gehende Proliferation von frühzeitig vom Knochenmark abgegangenen leukaemischen Elementen bilden.

Dozent Dr. E. LAUDA

## Die Bedeutung der Milz für die Blutkrankheiten

Die schon den alten Klinikern bekannte große Bedeutung des einfachen physikalischen Befundes an der Milz für die Diagnose der Blutkrankheiten ließe erwarten, daß die Frage längst entschieden ist, ob und wie die Milz in die Pathogenese der Blutkrankheiten eingreift. Daß uns ein tieferes Verständnis der pathologischen Vorgänge in der Milz und durch die Milz bei den Blutkrankheiten aber trotz großer Erfolge der modernen Milzforschung der letzten zwei Dezennien zum großen Teile fehlt, wird einleitend hervorgehoben.

Hinsichtlich einer Milzfunktion bewegen wir uns auf festem Boden, der Haemopoese in der Milz. Unter Bezugnahme auf *Naegelis* Feststellungen wird die Milzhaemopoese, speziell die während der Embryonalzeit, kurz erörtert und auf die während der verschiedenen Krankheiten zu beobachtenden Neubildungen von myeloischem und erythropoetischem Gewebe in der Milz durch Metaplasie hingewiesen.

Nach einer kurzen Darlegung der Frage der aktiven und passiven Milzhaemolyse, der Frage des spodogenen und aktiven Milztumors werden die unter physiologischen Verhältnissen gewonnenen Argumente, die eine aktive Haemolyse beweisen sollen, diskutiert und nach kurzer Kritik verworfen. Weder die Untersuchungen über die Verminderung der Erythrocytenzahl in der Milzvene, noch die Untersuchungen über die Änderung der Erythrocytenzahl im peripheren Blute nach Splenektomie, noch das Studium der Beziehungen der Milz zur osmotischen Resistenz der Erythrocyten haben sichere Beweise für eine primäre erythrocytenzerstörende Tätigkeit der Milz erbringen können; auch die Suche nach Milzhaemolysinen ist ergebnislos geblieben. Die Beziehungen der Milz zur Gallenfarbstoffbildung stellen keine Beweise für eine aktive Milzhaemolyse dar; das Problem ist auch durch den Nachweis einer unter bestimmten Bedingungen stärkeren Erythrophagocytose im positiven Sinne nicht entschieden worden. Auch unter pathologischen Bedingungen wurden sichere Beweise für eine aktive Milzhaemolyse nicht erbracht. Beim haemolytischen Ikterus und bei der perniziösen Anaemie ist der histologische Beweis durchaus mißglückt. Die histologischen Befunde an der Milz lassen bei diesen Krankheiten eine konstante Beeinflussung der Erythrocyten durch das Milzgewebe nicht erkennen; soweit Veränderungen überhaupt nachweisbar sind, sind sie entweder unspezifisch, wie die Schlagaderveränderungen nach

*Eppinger* oder der angebliche Blutreichthum der Pulpa bei Leere der Sinus, oder sie stellten lediglich eine nicht obligate sekundäre Folge des gesteigerten Blutunterganges im Organismus dar, wie die gelegentlich starke Siderose und Erythrophagocytose.

Die einseitige und voreingenommene Betrachtung, welche Fehlinterpretationen histologischer Bilder und auch klinischer Tatsachen auf dem Gewissen hatte, hat offenbar ihren Grund vor allem in den therapeutischen Erfolgen der Splenektomie bei der perniziösen Anaemie und vor allem beim haemolytischen Ikterus. Doch auch diese guten Erfolge, die auf den ersten Blick eine primär haemolytische Tätigkeit der Milz nahelegen, stellen einen überzeugenden Beweis nicht dar. Eine Reihe von Überlegungen, die im einzelnen dargelegt werden, spricht dagegen; die guten Erfolge der Entmilzung finden ihre Erklärung vielmehr in Wechselbeziehungen zwischen Milz und Knochenmark. Wenn diese Wechselbeziehungen heute auch noch nicht als eindeutig festgelegt gelten können, so sind sie ausreichend begründet, um sie als Erklärung der Entmilzungserfolge bei perniziöser Anaemie und haemolytischem Ikterus heranzuziehen. Auch die Entdeckung des Antiperniciosaprinzip hat an dieser Erklärung nichts geändert, einer Erklärung, die um so ansprechender scheint, als sie auch die guten Erfolge der Entmilzung bei der essentiellen Thrombopenie und bestimmter Fälle von Polycythaemie nach Entmilzung auf einen gemeinsamen Nenner bringt.

Der Wirkungsmechanismus der Entmilzung erschöpft sich bei der essentiellen Thrombopenie nicht in einer Wirkung auf das Plättchensystem; eine Reihe von Tatsachen, vor allem solche klinischer Art, läßt es außer Zweifel, daß ein weiterer Faktor mit im Spiele sein muß: Die Beeinflussung des Eigentonus und der Kontraktilität der Kapillaren durch die Splenektomie.

Der von *Morawitz* geprägte Begriff der „bedingten Milzfunktionen“ wird ausführlich besprochen und seine Wichtigkeit besonders unterstrichen. Gewisse Funktionen der Milz werden nur unter bestimmten Bedingungen, bei bestimmten krankhaften Zuständen manifest. Das Fehlen jeglicher Blutveränderung bei kongenitaler Milzaplasië, die enorme Plättchenvermehrung in einem Falle von vaskulärer Schrumpfnieren (*Epstein* und *Gödel*) bei gleichzeitig starker Reizung des myeloischen Systems und Eosinophilie, Fälle von Milzvenenthrombose mit Polycythaemie und gleichzeitiger Leukopenie und Thrombopenie usw., die immer den Stempel des Kasuistischen an sich tragen, beleuchten das Wesen der „bedingten Milzfunktionen“ in klarer Weise. Die Bedingungen der „bedingten Milzfunktionen“ sind uns aber unbekannt. Regelmäßig kommt es nach Entmilzung nur zum Auftreten der *Jolly*-Körperchen im peripheren Blut, meist auch zu einer Ver-

mehrung der Retikulocyten und zu einer Vermehrung der Plättchen; unter nicht vorauszusehenden Bedingungen beobachten wir gelegentlich auch ganz unerwartete, außerordentliche, bald erhoffte, bald akzidentelle Folgen der Entmilzung, und zwar bald im Sinne der Reizung, bald auch im Sinne der Hemmung des Knochenmarks, bald sogar auch im Sinne von beiden zugleich.

Der Begriff der splenopathischen Markhemmung nach *Morawitz* ist anzuerkennen, in der weiten Fassung von *Frank* wird er aber unsicher, insbesondere wenn auch die Leber in den Kreis der Erwägungen gezogen wird und wenn auf diese Weise der Morbus Banti neu entsteht. Dieser war, wenigstens in Deutschland, mit Recht begraben. Die splenopathische Markhemmung kann heute ebensowenig den Boden für eine Klinik bestimmter Leber-, Milz-, Knochenmarkerkrankungen abgeben, so wenig die Lehre der aktiven Milzhaemolyse einen Pfeiler der hepatolienalen Erkrankungen im Sinne von *Eppinger* dargestellt hat, der auch standgehalten hätte. Die hepatolienalen Erkrankungen gehören der Geschichte an, die splenopathische Markhemmung ist im Begriffe, in die Geschichte einzuziehen, sie wartet auf ihre schärfere Umgrenzung, auf ihren klinischen Ausbau.

Es gibt echte Polycythaemien mit rotem Knochenmark nach Splenektomie; es ist aber nicht erlaubt, die Milz in der Pathogenese der chronischen Polycythaemie allgemein in den Vordergrund zu stellen. Die Erfolge der Milzfütterung bei Polycythaemie beruhen offenbar auf einer Hemmung des Knochenmarks, nicht auf einer Zerstörung der überschüssigen roten Blutkörperchen. Die akuten Polycythaemien werden unter Hinblick auf die vielleicht wertvollste Errungenschaft der modernen Milzforschung, unter Hinblick auf die von *Bacroft* entdeckte Erythrocytendepotfunktion der Milz ausführlich besprochen. Hierbei wird auch auf das Phänomen der Milzkontraktion hingewiesen, welchem auch am Krankenbett eine gewisse diagnostische Bedeutung zukommt.

Unter kurzem Hinweis auf die Bedeutung der Milz für den Stoffwechsel, vor allem für den Zuckerhaushalt, wird die Frage ihrer Wichtigkeit für den Eisenhaushalt kurz gestreift. Es fehlt nach Ansicht des Vortragenden jede gesicherte Grundlage für die Annahme, daß der Milz bei den Blutkrankheiten als Organ des Eisenstoffwechsels eine Bedeutung zukommt.

Das Problem des Vortrages — die Bedeutung der Milz für die Blutkrankheiten — ist schwierig. Ein Gestrüpp von Theorien, Hypothesen und von sehr viel Kasuistik verwirrt nur allzu leicht die freie Aussicht. Einzelbefunde, auch wichtige, mußten in den Ausführungen unberücksichtigt bleiben, sollte der Versuch gewagt sein, den geraden übersichtlichen Weg zu finden. Vielleicht kann die Diskussion offengebliebene Lücken schließen.

## Diskussion:

*Hoff*: Neben dem direkten Einfluß der Milz auf das Knochenmark hat auch die haemolytische Tätigkeit der Milz eine große klinische Bedeutung. Wenn der haemolytische Ikterus durch Milzextirpation so günstig beeinflusst wird, so ist das nicht allein durch die Enthemmung des Knochenmarks zu erklären. Die Besserung hält länger an als die vermehrte Knochenmarkstätigkeit nach der Operation. Das Verschwinden des Ikterus mit Vermehrung des indirekten Bilirubins und gesteigerter Ausscheidung von Urobilin und Urobilinogen nach Milzextirpation beweist, daß mit der Milz die gesteigerte Haemolyse beseitigt ist. Es müssen die Störungen der splenopathischen Markhemmung und der haemolytischen Anaemie voneinander unterschieden werden, da sie getrennt voneinander vorkommen können. *Hoff* beobachtete kürzlich ein Kind mit Splenomegalie, Anaemie und Leukopenie ohne Zeichen eines vermehrten Blutzerfalls, das durch Milzextirpation geheilt wurde. Hier lag offenbar eine splenopathische Markhemmung vor. Dagegen beruht die Heilung des haemolytischen Ikterus durch Milzextirpation vorwiegend auf der Beseitigung einer haemolytischen Hypersplenie.

*Zih* beobachtete, daß bei der nach Milzkontraktionen durchgeführten Blutkörperchenzählungen der Färbeindex bis 1,6 erhöht sein kann; das bedeutet, daß in der Milz haemoglobinreichere ältere Blutkörperchen gespeichert sind, was mit der haemolytischen Milzfunktion zusammenhängen kann. Die Blutkörperchenzahl regulierende Funktion der Milz betreffend, kann man mit kleinen Milzdosierungen Erythropoese, mit großen Erythropenie sowohl im Tier-, wie in Menschenversuchen erreichen.

*Heilmeyer* betont das völlig verschiedene Blutgeschehen bei der Splenektomie wegen haemolytischem Ikterus gegenüber den anderen Milzkrankheiten. Beim haemolytischen Ikterus tritt keine Blutkrise im Sinne *Laudas* ein. Es kommt wohl zur Ausschwemmung von Normoblasten und *Jolly*-körperchenhaltiger Erythrocyten, die Retikulocyten aber kehren nach der Splenektomie allmählich zur Norm zurück. Die während der Erkrankung gesteigerte Knochenmarksleistung wird also nicht weitergesteigert, sondern beruhigt sich Hand in Hand mit dem Verschwinden der haemolytischen Erscheinungen. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den fibrösen Milztumoren, die man früher als „Banti“ bezeichnete. Hier tritt nach der Entfernung der Milz eine Steigerung der Knochenmarksleistung ein; eine Zunahme der Leukocyten, Thrombocyten und häufig auch der Retikulocyten. Bei diesen Fällen kann man von dem Wegfall

einer Milzhemmung sprechen, nicht aber beim haemolytischen Ikterus. Bei diesem steht die gesteigerte Haemolyse im Vordergrund, an deren Zustandekommen die Milz einen wesentlichen Anteil hat.

Gegenüber *Gänßlen* betont *Heilmeyer*, daß man nach Herausnahme der Milz häufig eine Annäherung der Zellen an die Norm sieht, in einem von ihm veröffentlichten Fall von „haemolytischer Hypersplenie“ sogar eine vollkommene Rückkehr.

*Gänßlen* vertritt gegenüber der Annahme einer primären Hypersplenie beim haemologischen Ikterus den Standpunkt, daß zwar eine Steigerung der Milzfunktion vorliegt, daß sie aber nicht als primäre Krankheitsursache, sondern als Folge der Minderwertigkeit der Erythrocyten (Mikro-Sphaerocytose) anzusehen ist. „Die Milz trägt in besonderem Maße dazu bei, die vorhandene Abnormität der roten Blutkörperchen in eine Krankheit zu verwandeln“ (*Hellström*). Die roten Blutkörperchen behalten auch nach der Milzexstirpation ihre abnorme Gestalt und Widerstandsschwäche. Rückfälle, bei denen nach der Milzentfernung die früheren Symptome in milder Form sich wieder einstellen, sind bei ausschließlicher Annahme einer primären Hypersplenie gar nicht zu erklären. Alle Fälle, die etwa zur Aufstellung eines selbständigen Krankheitsbildes einer haemolytischen Hypersplenie geführt haben, müssen daher einer besonders kritischen Prüfung unterzogen werden.

#### Schlußwort E. LAUDA:

In Milzfragen hat jedes Argument auch sein Gegenargument; Kritik und mancherlei Ablehnung waren daher zu erwarten. Den schwersten Vorwurf, der mir gemacht wurde, man könne eine aktive Milzhaemolyse nicht ablehnen, ohne den ganzen Fragenkomplex der Gallenfarbstoffbildung gebührend zu berücksichtigen, kann ich allerdings mit wenigen Worten zurückweisen: Das Problem der Bilirubinbildung beginnt dort, wo die Frage der aktiven und passiven Haemolyse bereits entschieden ist. Alle Bilirubinprobleme lassen sich sowohl unter der Annahme der aktiven wie der passiven Haemolyse betrachten, Bilirubinfragen können die Natur der Haemolyse niemals entscheiden. *Heilmeyers* Fälle von „haemolytischer Hypersplenie“ sind mir wohlbekannt, doch nur einen von diesen Fällen kann ich als Argument gelten lassen, nämlich jenen, in welchem *Heilmeyer* zeigte, daß die Mikrosphärocytose in der Milzvene ausgesprochener war als in der Milzarterie. Könnte dieser Befund bei einer bestimmten Gruppe von Anaemien regelmäßig erhoben werden, so würde ich ihn als wichtigstes Argument für die Existenz bestimmter Anaemiefälle, die mit Wahrscheinlichkeit auf eine

haemolytische Hypersplenie zu beziehen wären, anerkennen. Doch, wer die Milzliteratur kennt, weiß, daß Einzelbefunde, daß Kasuistik kaum zählen; sie geben wenigstens keine Grundlage für eine allgemeine Besprechung, wie ich eingangs betont habe.

Schluß der Sitzung: 13.30 Uhr

11. Mai, 15.15 Uhr

## 2. Sitzung

Vorsitz: Prof. Dr. V. Schilling

Beisitzer: Prof. Dr. Bøe (Norwegen)

Prof. Dr. Meulengracht (Dänemark)

Referate:

Prof. Dr. H. SCHULTEN

# Anatomie und Physiologie des Knochenmarks, Technik der Knochenmarkuntersuchung

Das Thema: Anatomie und Physiologie des Knochenmarks, das mir gestellt wurde, ist so umfassend, daß man ohne wesentliche Überschreitungen eigentlich einen großen Teil des gegenwärtigen Kongresses darunter fassen könnte; gehen doch letzten Endes fast alle die Blutveränderungen, von denen hier die Rede sein wird, auf Störungen der Funktion und des anatomischen Aufbaus des Knochenmarks zurück. Es ist natürlich ganz unmöglich, dieses Gebiet hier auch nur annähernd erschöpfend zu behandeln. Ich will deswegen einzelne Kapitel herausgreifen, unter besonderer Berücksichtigung der Fragestellungen, von denen ich glaube, daß sie als Grundlage für die klinische Anwendung der Sternalpunktion von Bedeutung sind.

Die Auffassung des Knochenmarks als eines einheitlichen Organs ist noch nicht sehr alt. Der Grund dieser späten Erkenntnis liegt klar auf der Hand: Im Gegensatz zu fast allen anderen Organen des Körpers ist das Knochenmark über den ganzen Organismus verteilt, und zwar an Stellen, die nicht nur der klinischen Untersuchung schwer und bis vor kurzem überhaupt nicht zugänglich waren, sondern die auch bei der Sektion aus äußeren Gründen wenig Beachtung fanden und vielfach noch finden.

In bewunderswerter Weise hat der Körper das Innere der Knochen zur Aufnahme des wichtigsten blutbildenden Organs ausgenützt, aber diese Verschachtelung macht seine einheitliche Erfassung sehr schwer. Es ist nicht einmal ganz einfach, sich über die Größe des Markapparates eine hinreichend genaue Vorstellung zu machen. Wenn man auch an der Leiche den Inhalt der Knochen einigermaßen messen kann, so muß doch davon ein wechselnder Anteil an Fettmark in Abzug gebracht werden. Es scheint nach Literaturangaben so, daß das

Gewicht des blutbildenden Markes beim Erwachsenen etwa  $1\frac{1}{2}$  bis  $2\frac{1}{2}$  kg beträgt.

Wenn das Knochenmark ein einheitliches Organ ist, so muß es auch in seiner Gesamtheit einigermaßen gleichmäßig zusammengesetzt sein. Diese Frage ist eigentlich eine doppelte: Sie betrifft einmal die Verteilung zwischen Fett- und Parenchymmark. Daß die Verbreitung dieser beiden Gewebe in den einzelnen Knochen, bei verschiedenen Menschen, in verschiedenen Lebensaltern und verschiedenen Situationen eine ganz verschiedene ist, ist allgemein bekannt. Die Sternalmarkverhältnisse sind hier bekanntlich diagnostisch besonders günstige, weil sich hier meist in starker Ausbreitung und bis ins hohe Alter überwiegend blutbildendes Mark findet. Im allgemeinen vermag die Sternalmarkuntersuchung nichts über die Verteilung des Fettmarkes im Körper auszusagen; nur spricht der wiederholte Befund von mehr oder minder reinem Fettmark im Brustbeinpunktat für große Ausdehnung dieser Gewebsform im Organismus. Die zweite Frage ist dann die nach der Gleichmäßigkeit oder Ungleichmäßigkeit der zelligen Zusammensetzung innerhalb der Parenchymmarkanteile. Untersuchungen in dieser Richtung können naturgemäß nur bei Sektionen und in Tierversuchen angestellt werden und sind ziemlich mühsam. Es hat sich dabei herausgestellt, daß zum mindesten beim Gesunden eine weitgehende Übereinstimmung der zellulären Bestandteile in den verschiedenen Knochen besteht, nur scheint in den blutbildenden Teilen des Röhrenknochenmarkes die Erythropoese etwas ausgeprägter als in den flachen Knochen, wie vor allem Untersuchungen von *Stasney* und *Higgins* zeigten. Bei pathologischen Markzuständen liegen Untersuchungen u. a. von *Yamamoto* aus der *Schillingschen* Klinik sowie von *Nordenson* und *Williams* vor, die grundsätzlich im ganzen Markapparat gleichartige Veränderungen fanden. Bei Agranulozytosen konnte dagegen *Jaffé* gelegentlich differente Verhältnisse an einzelnen Knochenmarkpartien feststellen.

Diese Frage ist natürlich von grundlegender Bedeutung für die Auswertung der Sternalpunkttate, die ja immer nur eine lokale Stichprobe im wahrsten Sinne des Wortes darstellen. Im allgemeinen scheint sie wohl dahin beantwortet, daß man im ganzen parenchymatösen Anteil des Markes mit ziemlich gleichmäßigen Verhältnissen rechnen kann.

Wenn hier von einem einheitlichen Markorgan die Rede ist, so kann dem mit einem gewissen Recht entgegengehalten werden: Sind denn nicht im Knochenmark mindestens drei grundsätzlich ganz getrennte Systeme vorhanden, das erythropoetische, das leukopoetische und das thrombopoetische, die alle auf bestimmte Reize selbständig und isoliert reagieren können? Muß man nicht, ähnlich wie beim Pankreas, der Hypophyse und den Nebennieren von mehreren selbständigen, nur anatomisch mehr oder minder zufällig vereinigten Or-

ganen sprechen? Wie steht es mit der Selbständigkeit dieser Knochenmarkorgane, wobei der stillschweigende Vorbehalt gemacht wird, daß Selbständigkeit in einem einheitlichen Organismus immer nur eine relative ist?

Zur Beantwortung dieser Frage ist wohl eine kurze Abschweifung auf die allgemeine Knochenmarkpathologie erlaubt. Betrachten wir von diesem Gesichtspunkt aus einmal die Minderleistungen des Markorgans und die damit verknüpften Blutaplasien. Wir kennen unter ihnen die Agranulocytose als isolierte Störung des leukopoetischen Apparates und die *Werlhofsche* Erkrankung als Plättchenmangel. Merkwürdigerweise gibt es aber keine Krankheit, bei der ausschließlich die Bildung der Erythrocyten gehemmt ist, keine reine aplastische Anaemie. Die Bilder, die vielfach so bezeichnet werden, gehen fast immer mit einer weitgehenden Leukopenie und Thrombopenie einher; die Beteiligung dieser Systeme kann sogar so im Vordergrund stehen, daß man von Aleukie oder maligner Thrombopenie spricht. Ich halte es aber, im Gegensatz zu anderen Autoren, für grundsätzlich zweckmäßig, diese Fälle mit gleichzeitiger Aplasie der Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten zusammenzufassen; die beste Bezeichnung für sie ist vielleicht der von *Naegeli* vorgeschlagene Ausdruck Panmyelopathie. Hier findet man also eine weitgehend einheitliche aplastische Reaktion des ganzen Markapparates. Betrachtet man von diesem Gesichtspunkt noch einmal die Fälle von Agranulocytose und *Werlhof*, so wird man auch bei ihnen oft eine gewisse Mitbeteiligung der anderen Zellsysteme finden. So sind bei den Thrombopenikern die Leukocytenzahlen oft merkwürdig niedrig, während sich bei den Agranulocytosen, auch bei den sog. reinen Fällen, vielfach bei längerem Bestehen eine leichte Anaemie ausbildet.

Ganz bekannt ist ja von der *Perniciosa*, bei der wohl ein spezifischer Mangel vorliegt, daß sie meist mit Leukopenie und Thrombopenie einhergeht; wie weitgehend bei dieser Krankheit die pathologische Umwandlung des Markapparates in seiner Gesamtheit ist, wissen wir erst seit den regelmäßigen Sternaluntersuchungen beim Lebenden.

Ein besonders eindrucksvolles Beispiel für eine einheitliche Reaktion des gesamten Knochenmarkapparates ist die *Polycythaemia vera*. Wenn auch im klinischen Bild meist die Erythrose vorherrscht, so gibt es doch bekanntlich nicht wenige Fälle mit sehr starken Leukocytosen. Wohl jedem sind schon Kranke vorgekommen, bei denen die Diagnose zunächst zwischen *Polycythaemia* und *Leukaemia* schwankte. Ebenso sind die Plättchen fast regelmäßig vermehrt. Noch deutlicher wird die Hyperplasie aller Systeme im Markausstrich; der eindrucksvollste und diagnostisch wichtigste Befund ist hier die Megakaryocytenvermehrung, auf die *Schilling* schon vor vielen Jahren hingewiesen hat. So sieht man, daß viel häufiger, als

es bei der oberflächlichen Betrachtung erscheint, das Markorgan in seiner Gesamtheit reagiert.

Wenn wir nun die histologischen Verhältnisse betrachten, so muß man zunächst einmal feststellen, daß die Zellen der drei Systeme in einer Weise ineinander verschachtelt sind, wie man es sonst kaum irgendwo im Körper findet. Auch im Schnittpräparat sieht man sie scheinbar wahllos durcheinandergestreut. Betrachtet man nun einen Markausstrich, so begegnet man dieser Mischung der verschiedenartigsten Zellen, in die sich aber rasch eine gewisse Ordnung bringen läßt. Die Erythroblasten, die myeloischen Zellen, die Megakaryocyten, die Plasmazellen und die Retikulumzellen sind verhältnismäßig leicht zu unterscheiden.

Wenn man sich nun über den Zusammenhang der einzelnen Zellarten unterhalten will, so läßt sich die Frage der Stammbäume leider nicht umgehen. In diese Frage ist ungeheuer viel Verwirrung dadurch hineingetragen worden, daß viele Autoren sich nicht hinreichend klar darüber ausgesprochen haben, unter welchen Bedingungen und zu welcher Lebenszeit sie die Zellgenese betrachten wollen. Es ist etwas völlig Verschiedenes, ob man die Entwicklung im embryonalen, im jugendlichen oder erwachsenen Leben meint und ob man von den normalen Verhältnissen oder von den Möglichkeiten unter pathologischen Bedingungen ausgeht.

So scheint es mir ebenso sicher, daß im fötalen Leben alle Knochenmarkelemente sich aus fixen Retikulumzellen entwickelt haben, wie daß unter normalen Umständen beim Erwachsenen die Blutleukocyten und Erythrocyten von weitgehend differenzierten Myelocyten und Erythroblasten gebildet werden. Ob und inwieweit auch beim Erwachsenen unter besonderen Bedingungen auf undifferenziertere Zellen zurückgegriffen werden kann, soll nun für die einzelnen Zellarten kurz besprochen werden.

Daß der kleine haemoglobinhaltige Normoblast die Mutterzelle der Erythrocyten darstellt, ist absolut sicher, wobei der Entkernungsvorgang noch immer merkwürdig im Dunkeln schwebt. Es ist kaum zu verstehen, wohin die eben noch gut darstellbaren Kerne plötzlich verschwunden sind und wo die großen Mengen Kernsubstanz bleiben.

Auch im normalen Mark findet man in ziemlicher Menge Elemente, die zwar in Größe und Bau wesentlich vom Normoblasten abweichen, an deren Zugehörigkeit zur erythroblastischen Entwicklungsreihe aber kein Zweifel möglich ist. Der eigenartig balkige Kern und das homogene, mehr oder minder haemoglobinhaltige Protoplasma machen das auch für den Unverfahrenen sicher. Im vitalgefärbten Präparat zeigen diese Zellen überwiegend Vitalgranula. Nach den Untersuchungen von *Seyfarth* scheint die Vitalgranulierung ziemlich scharf mit der beginnenden Haemoglobinbildung zusammenzufallen. Das

läßt an die Möglichkeit denken, daß diese Granulierung etwas mit der Farbstoffbildung zu tun hat, zumal wir eine andere Funktion für sie im Gegensatz zu vielen anderen Zellgranulierungen nicht kennen. Auch *Schilling* hat bereits die Möglichkeit der Hb-Bildung aus der basophilen Substanz erwähnt.

Es besteht durchaus ein Bedürfnis, die Erythroblasten nach ihrem Reifungsgrad in mindestens zwei Stufen einzuteilen. Man kann dazu die Zellgröße, die Kernreife oder die Plasmafärbbarkeit wählen. Beim Normalen geht die Zuteilung der Zellen zu zwei Gruppen meist recht glatt, bei den pathologischen Bildern, für die solche Einteilungen doch in wesentlichen geschaffen sind, ist die Sortierung der Erythroblasten oft recht schwierig. Am besten geht es wohl noch, wenn man Größe und Plasmareife zusammen zur Einteilung benutzt und von orthochromatischen oder oxyphilen Normoblasten und polychromatischen Makroblasten spricht.

Normalerweise nur in einzelnen Exemplaren, unter pathologischen Bedingungen aber in großer Zahl, findet man mit fließenden Übergängen zu den eben geschilderten Fällen solche, die keine Haemoglobinfärbung und keine Vitalgranula mehr zeigen, deren Protoplasma stark basophil und meist etwas schollig und deren Kern wesentlich lockerer, oft feinwabig strukturiert und meist nukleolenhaltig ist. Offenbar handelt es sich hier auch um Vorstufen der Erythroblasten, um Proerythroblasten also, um Zellen, die bei vermehrten Ansprüchen wohl imstande sind, wieder Erythroblasten zu bilden, was sie unter embryonalen Bedingungen wohl auch einmal getan haben. Diese Zellen sind es, die namentlich in den englischsprechenden Ländern immer wieder als Megaloblasten bezeichnet werden. Da aber dieser Name von *Ehrlich* und *Naegeli* bereits für eine andere Zellform belegt ist, möchte ich dieser Gewohnheit entgegen treten, die viel Verwirrung in das haematologische Schrifttum gebracht hat. Zu dieser Unsicherheit in der Nomenklatur hat es m. E. beigetragen, daß derartige Zellen im Perniciosamark vielfach als Promegaloblasten bezeichnet werden. So leicht es ist, aus der Gesamtheit des Markbildes die Diagnose perniciose Anaemie zu stellen, für so unmöglich halte ich es, die einzelne basophile Stammzelle bei perniciosen und nichtperniciosen Fällen zu unterscheiden. Dagegen ist der haemoglobinhaltige Megaloblast mit seinem feinretikulierten Kern leicht von dem grobbalkigen Makroblastenkern zu unterscheiden. Ich bin allerdings der Ansicht, daß hier keine grundsätzlich andere Zellart vorliegt, sondern daß der Megaloblast eine in seiner Reifung gestörte Zelle ist, bei der die normale Zellverkleinerung und die Vergrößerung der Kernstruktur ausgeblieben ist. Es gibt auch Krankheitszustände, z. B. Lebererkrankungen, die mit Makrocytose einhergehen, wo die Störung nur im Ausbleiben

der Zellverkleinerung besteht, während die Kernentwicklung den normalen Weg geht.

Einigkeit herrscht über den Entwicklungsgang der spezialgranulierten myeloischen Zellen. Ebenso sicher ist aber auch, daß diese, und zwar wohl auch schon unter normalen Bedingungen, aus rundkernigen Zellen mit mehr oder minder deutlichen Nukleolen und einer eigenartig dunklen plumpen Azurgranulation hervorgehen. Ich kann mich nicht davon überzeugen, daß diese Granulation in die reife Spezialgranulation der Leukocyten direkt übergeht, die beiden Granulierungen scheinen sich vielmehr abzulösen und sind vielfach noch nebeneinander zu sehen. Beide geben bekanntlich die Oxydasereaktion. Auch für die myeloische Zellgruppe besteht zweifellos ein Bedürfnis zur Unterteilung. *Naegeli* und *Rohr* sprechen von unreifen, halbreifen und reifen Myelocyten. Die meisten Autoren begnügen sich mit einer Zweiteilung in Promyelocyten und Myelocyten, und das scheint mir zweckentsprechender: Es ist schon schwierig genug, für diese Teilung eine scharfe Abgrenzung zu geben, so daß objektiverbare und vergleichbare Zahlen gefunden werden. Dabei nennt man die unreif granulierten Zellen Promyelocyten, die Zellen mit reifen Granulis, Protoplasma und Kern Myelocyten und muß versuchen, die vielen Übergangsformen nach der überwiegenden Granulation einzuordnen.

Unter den Promyelocyten findet man schon normalerweise eine auffallende Anisocytose mit vielen sehr großen Elementen; da gleichzeitig auf dieser Entwicklungsstufe besonders viele Mitosen beobachtet werden, muß man wohl die großen Formen als deren Vorstadien auffassen.

Von den Promyelocyten findet man auch schon normalerweise kontinuierliche Übergänge zu sehr ähnlichen, aber granulafreien und meist oxydasenegativen Zellen, den *Naegeli*-schen Myeloblasten. Je besser allerdings Färbung und Mikroskop, um so häufiger entdeckt man auch in solchen Zellen schon an einer Stelle eine geringe Granulierung, so daß man die Zelle folgerichtigerweise zu den Promyelocyten rechnen muß. Die geringe Zahl der Myeloblasten macht es recht unwahrscheinlich, daß sie wesentlich an der normalen Leukocytenbildung beteiligt sind. Es scheint, daß es sich um schlummernde myelopotente Zellen handelt. Es ist schwer zu beurteilen, wieweit der erwachsene Körper bei nicht leukaemischen Erkrankungen von dieser Zellreserve Gebrauch macht. Bei den meisten Leukocytosen sieht man jedenfalls keine überzeugende Vermehrung der Myeloblasten, und auch bei manchen chronischen Leukaemiefällen ist sie zunächst merkwürdig wenig auffällig.

Mit dieser Stufe verlassen wir bei dieser Zellreihe den Boden der gesicherten Kenntnisse. Man findet aber nicht selten Zellen, von denen man nicht recht weiß, ob man sie zu den Myeloblasten oder den Proerythroblasten rechnen soll.

Nun beweist äußere Gleichheit natürlich nicht Identität, so wenig wie Ähnlichkeit eine Verwandtschaft. Wenn man aber immer wieder liest, daß es stets möglich sei, myeloische und erythropoetische Zellen zu unterscheiden, so muß ich sagen, daß ich es nicht kann. Die Ähnlichkeit zwischen den beiden Zellgruppen muß doch eine sehr große sein, denn sehr lange hat kein Geringerer als *Naegeli* die basophilen Knochenmarkzellen bei *Perniciosa*, von denen heute kaum jemand mehr zweifelt, daß es erythropoetische Zellen sind, für Myeloblasten gehalten. Die Frage, ob es im postembryonalen Leben eine Knochenmarkparenchymzelle gibt, die noch Entwicklungsmöglichkeiten in beiden Richtungen hat, die also ein Haemocytoblast im Sinne von *Ferrata* ist, scheint mir noch nicht entschieden; es spricht aber manches in diesem Sinne.

Man sollte annehmen, daß sich die Entwicklung so auffallender Elemente, wie es die Megakaryocyten sind, verhältnismäßig leicht verfolgen ließe. Das ist in der Tat nicht so. Man sieht in jedem normalen Ausstrich Riesenzellen, aber nur selten Gebilde, die man für Vorstufen halten könnte und die als Megakaryoblasten und Promegakaryocyten gelegentlich beschrieben werden. So möchte ich annehmen, daß die Riesenzellen normalerweise auch aus ziemlich entwickelten Elementen hervorgehen. Irgendwo muß aber natürlich die Entwicklungsreihe unter embryonalen Verhältnissen, vielleicht auch später bei abnorm starkem Bedarf, in die der anderen Knochenmarkbestandteile einmünden. Hier stehen sich noch zwei Meinungen ziemlich schroff gegenüber. Die eine, vor allem von *Naegeli* vertretene, läßt sie aus ziemlich differenzierten Elementen, etwa den Myeloblasten, entstehen, die andere nimmt bereits eine Abzweigung aus den Retikulumzellen an.

An dieser Stelle muß auch die Frage der Thrombocytenentstehung aus den Megakaryocyten gestreift werden. Die Tatsache, daß mit großer Regelmäßigkeit bei pathologischen Thrombocytenzahlen im Blut im Markausstrich quantitative oder qualitative Veränderungen der Megakaryocyten festgestellt werden, spricht doch m. E. mit größter Wahrscheinlichkeit dafür, daß die beiden, sagen wir einmal unverbindlich, etwas Entscheidendes miteinander zu tun haben. Das Wie scheint mir allerdings noch nicht entschieden. Es scheint mir ganz unmöglich, aus den doch ziemlich gewaltsam hergestellten Knochenmarkausstrichen etwas über Abschnürungsvorgänge usw. aussagen zu wollen. Die Riesenzellen zerfließen ja wohl überhaupt auf dem Objektträger mehr oder minder, so daß sie z. B. auch wesentlich größer als im Schnitt erscheinen. Der von *Voit*, *Rohr* und *Koller* geführte Nachweis großer Mengen von Purinkörpern (Kernsubstanzen) in den Plättchen macht die Sache nur noch komplizierter.

In jedem Knochenmarkausstrich findet man in sehr wechselnden Mengen undifferenzierte Zellen, für die sich

der Name Retikulumzelle eingebürgert hat. In der Tat zeigen manche von ihnen auch im Ausstrich Ausziehungen, die es wahrscheinlich machen, daß die Zellen einmal in einem gewebartigen Verbandsgeßessen haben. Viele sind aber so gut begrenzt, daß ich doch annehmen möchte, daß sie bereits im Mark als mehr oder minder freie RUNDZELLEN vorhanden waren. Vielleicht handelt es sich zum Teil um Elemente, die der Pathologie als Histiocyten bzw. als undifferenzierte Mesenchymzellen bezeichnet. Die Zahlenangaben für Normale in der Literatur liegen zwischen 0 und 10%; sie sind wohl deswegen so wechselnd, weil die Art der Ansaugung auf diese

## Blutzellenentwicklung im Knochenmark

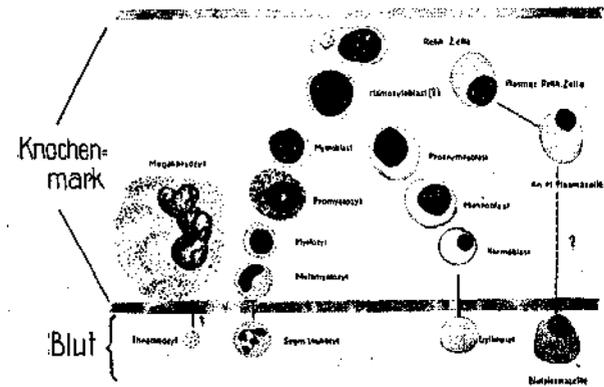


Abb. 1

— sichere  
- - - - - fragliche } Ableitung

Zellen wohl von großem Einfluß ist, dann aber auch, weil sie sehr zerfließlich und daher oft schlecht erhalten sind, endlich aber, weil sie auch in leidlichem Erhaltungszustand manchmal schlecht von anderen Zellen zu unterscheiden sind. Wir verdanken vor allem den Untersuchungen von *Rohr* eine brauchbare Einteilung dieser Elemente in den Ausstrichen. Es werden dabei Makrophagen, die zahlenmäßig keine wesentliche Rolle spielen, lymphoide und plasmazelluläre Retikulumzellen unterschieden; es dürfte sich im übrigen um Erscheinungsformen derselben Zellart handeln.

Es liegt außerordentlich nahe, in diesen Zellen die Mutterzellen aller myelogenen Blutzellen zu erblicken.

Mit einiger Wahrscheinlichkeit können wir nur die Knochenmarkplasmazellen aus den plasmazellulären Retikulumzellen ableiten. Hier kann z. B. bei Myelomen die Ähnlichkeit so groß sein, daß man nicht weiß, welcher der beiden Klassen man die Zellen zuordnen soll. Wie die gelegentlichen Plasmazellenvermehrungen im Blut bei Myelom beweisen, sind diese Zellen grundsätzlich imstande, ins Blut

überzugehen. Sind aber nun alle Plasmazellen, wie wir sie so oft bei banalen Infekten im Kindesalter usw. im Blut finden, myelogenen Ursprungs? Ich möchte mit *Naegeli* diese Frage zum mindesten noch offen lassen. Wahrscheinlich gibt es im Blut zwei Arten von Plasmazellen, die wir aber noch nicht recht unterscheiden können, solche aus dem lymphatischen Gewebe und solche aus dem Knochenmarkretikulum.

Sind nun im ausgewachsenen Knochenmark die Retikulumzellen unter pathologischen Umständen in der Lage, andere differenzierte Parenchymzellen zu liefern? Manches spricht für diese Möglichkeit. Es scheint doch recht sicher, daß retikulo-endotheliale Elemente anderer Organe, bei Leukaemie z. B., eine myeloische Metaplasie eingehen können; warum sollte ausgerechnet das Knochenmarkretikulum diese Fähigkeit nicht haben? Wir kennen ja auch die starke Vermehrung der Retikulumzellen bei manchen Ausfällen von Parenchymzellen, z. B. bei Agranulocytose. Man hat durchaus den Eindruck, daß hier das Mark einen Versuch zur Myelocytenbildung macht. Ist dieser Versuch erfolgreich oder wird er mit untauglichen Mitteln ausgeführt?

So weist auch die Histologie und Histogenese wenigstens unter pathologischen Bedingungen auf ein ziemlich einheitlich ausgerichtetes Geschehen im Knochenmark hin. Ich möchte die Verhältnisse vergleichen mit einer Armee, deren Teile im Frieden unter getrenntem Kommando stehen. Im Falle der Not, im Kriege, treten sie aber unter einen gemeinsamen Oberbefehl.

Betrachtet man die große Konstanz, die die Blutwerte normalerweise haben und die Schwierigkeit, durch Eingriffe nicht direkt am Blut oder Mark die Blutzahlen dauernd zu verändern, so kann man daraus auf außerordentlich feine Regulationen schließen; über deren Wege wissen wir allerdings erst sehr wenig. Bei den Leukocyten dürfte der periphere extravasale Verbrauch, bei den Erythrocyten das Blutniveau eine wichtige Rolle spielen. Der letzte Anstoß ans Mark scheint auf dem Blutwege zu erfolgen, vielleicht sind dem aber neurologische Einflüsse übergeordnet. Viele Dinge machen auch eine zentrale Regulierung, z. B. in den Stammganglien (*Denecke*) wahrscheinlich. Ob man sich die Regulierung auf dem Blutwege innersekretorisch denken darf, ist zweifelhaft. Auffallend ist jedenfalls, wie gering und wenig einheitlich die Reaktion des Blutes bzw. des Knochenmarkes bei den schweren hormonalen Störungen ist. Man muß daran denken, daß es sich um andere, den Hormonen höchstens verwandte und nicht von den großen innersekretorischen Drüsen gebildete Stoffe handelt. Ob diese Frage allerdings mit den Haemopoetinen von *Carnot* oder der Annahme von *Verzar* und *Zih*, daß das Bilirubin die Erythropoese reguliere, zu erklären ist, scheint mir zum mindesten noch zweifelhaft.

Auch von der Zufuhr von Aufbaustoffen und Ähnlichem ist die Blutbildung merkwürdig unabhängig. So ist bekannt, daß auch langdauernde Unterernährung das Blutbild nur wenig beeinflusst. Wenn häufig auf die zweifellos bestehenden Beziehungen zwischen Vitaminzufuhr und Blutbildung hingewiesen wird, so muß doch betont werden, daß auch gegen Vitaminmangel das Knochenmark ziemlich resistent zu sein scheint. Nur vom Vitamin C wissen wir sicher, daß sein Mangel neben der haemorrhagischen Diathese vielfach auch eine Anaemie hervorruft. Von dem exogenen Faktor von *Castle*, der wohl auch hierher gehört, glauben wir zu wissen, daß er auch bei sonst ganz unzureichender Ernährung in unseren Breiten stets genügend vorhanden ist. Der Mangel an Nahrungseisen scheint nur im Zusammenhang mit einem durch bestimmte Bedingungen hervorgerufenen abnorm hohen Eisenbedarf in der Pathogenese einiger Anaemien eine gewisse Rolle zu spielen (s. u. a. bei *Heilmeyer*).

Zur Frage der Milz möchte ich nur folgendes bemerken: Der geringe Einfluß, den die Milzexstirpation beim Gesunden auf Blut und Knochenmark ausübt, und der sich im wesentlichen doch nur in der Jollykörperbildung äußert, macht die Annahme eines eigentlichen Hormons der Blutbildung in der Milz m. E. ganz unwahrscheinlich. Andererseits ist ja wohl sicher, daß unter pathologischen Umständen die Milz auf dem Blutwege das Knochenmark beeinflussen kann, so bei essentieller Thrombopenie und wohl auch bei manchen Fällen von aplastischer Anaemie oder Pannyelopathie.

Fragt man sich nun, wie das Knochenmark den wechselnden Ansprüchen gerecht wird, so sind zunächst einmal rein theoretisch drei Möglichkeiten vorhanden: Erstens kann die Ausschwemmung der fertig gereiften Zellen beschleunigt oder gehemmt sein, zweitens kann die Reifung gefördert oder verlangsamt werden und drittens kann die Zahl der blutbildenden Zellen vermindert oder z. B. durch Heranreifen aus indifferenten Stammzellen vermehrt sein.

Eine der wichtigsten Tatsachen, die uns die intravitale Knochenmarkuntersuchung gelehrt hat und immer wieder im Einzelfall anzeigt, ist die Häufigkeit der Reifungsstörungen und ihre Bedeutung für die Entstehung von Blutdefekten. Früher konnte man sich so wenig mit dem Gedanken einer Reifungsstörung vertraut machen, daß man ein zellreiches Mark ohne weiteres mit einem gut regenerierenden Mark gleichsetzte. Deswegen nahm man z. B. bei der Perniciosa als Angelpunkt der Pathogenese immer die Haemolyse an, weil das ausgedehnte zellreiche Mark mit einer Blutaplasie unvereinbar schien. Es ist hier nicht der Platz, die Wichtigkeit der Entwicklungshemmung für die Entstehung der Krankheitsbilder im einzelnen aufzuzeigen. Das am besten untersuchte Beispiel ist die Agranulocytose, bei der man fast ebenso oft wie einen Mangel an myeloischen Zellen

ein Stehenbleiben auf unentwickelter Stufe findet. Wahrscheinlich ist der Vorgang bei der essentiellen Thrombopenie ein ähnlicher. Die Gleichsetzung der aplastischen Anaemie mit der Panmyelophthuse war ein Irrtum, der durch die pathologisch-anatomischen Endzustände entstanden ist, bei denen meist, aber auch nicht einmal immer, eine Markatrophie vorliegt. Bei intravitalen Untersuchungen findet man nicht selten zunächst ein zellreiches Sternalmark — wie andere Knochenmarkteile aussehen, wissen wir nicht — das reichlich Myelocyten und Erythroblasten enthält; nur die Megakaryocyten verschwinden meist schon frühzeitig. — Die Feststellung, daß vielen Blutplasien nur eine Reifungsstörung zugrunde liegt, wird uns hoffentlich noch einmal die Wege weisen, wie diese Sperrung zu beseitigen ist. Für manche Fälle scheint das durch die Milzexstirpation möglich.

Eine Zeitlang spielte in der Erklärung von Blutplasien auch die Annahme einer Ausschwemmungshemmung eine große Rolle; meist dürfte es sich dabei aber tatsächlich um Reifungsstörungen gehandelt haben. Wir wissen über den Mechanismus der normalen Zellausschwemmung aus dem Mark sehr wenig. Es scheint so, als wenn blut reife Zellen im allgemeinen nicht im Mark zurückgehalten werden; andererseits kann unter Umständen eine überstürzte Ausschwemmung fast reifer Zellen vorkommen, so daß das Mark an ihnen verarmt. So etwas beobachtet man z. B. im Ausheilungsstadium von Agranulocytosen.

Bis vor kurzem schien es selbstverständlich, daß unter pathologischen Umständen, z. B. bei Leukaemien, die Schranke zwischen Mark und Blut für weitgehend unreife Zellen durchgängig würde. Die Erfahrung hat aber gezeigt, daß in solchen Fällen besonders reichlich extramedulläre Blutbildungs herde vorhanden sind, und es ist wiederholt die Vermutung (Rohr u. a.) ausgesprochen worden, daß die unreifen Zellen nicht aus dem Mark, sondern aus diesen Herden stammten; beweisen wird man das natürlich nur sehr schwer können.

Über die Technik der Sternalmarkentnahme nur kurz folgendes:

Die Frage Trepanation oder Punktion ist m. E. für die überwiegende Mehrzahl der Fälle eindeutig zugunsten der letzteren entschieden. Es mag Sonderfälle geben, bei denen man das bessere Material aus der eröffneten Markhöhle nur ungern missen möchte; für den laufenden klinischen Betrieb kommt nur die Punktion in Frage.

Soll man das Mark ausspülen oder nur ansaugen? Ich meine, das beste Vehikel für die Markzellen ist das eigene Plasma, in das die Zellen bei der Aspiration suspendiert werden. Es scheint die Plasmabeimengung auch von erheblicher Bedeutung für die Färbbarkeit der Zellen zu sein; jedenfalls bekommt man Bilder von der schönen Prägung der Bluthilder am besten bei reichlicher Plasmabeimengung.

Ich gebe allerdings zu, daß es nicht immer gelingt, durch einfaches Ansaugen genügend Material zu bekommen. Ich habe es mir daher zur Regel gemacht, stets eine zweite Spritze mit etwas angewärmter Kochsalzlösung zur eventuell notwendigen Spülung zurechtzulegen.

Soll man das Material austreichen oder schneiden? Diese Frage kann m. E. nur lauten: Soll man neben dem Ausstrich auch noch Schnitte anlegen?, denn auf die großen Vorteile des Ausstrichpräparates können wir m. E. auf keinen Fall verzichten. Ich muß gestehen, daß ich mit dem Einbetten und Schneiden des aspirierten Materials nur geringe eigene Erfahrungen habe; aber die Knochenmarkschnitte im allgemeinen lassen es mich annehmen, daß diese Methode doch nur für gewisse Fragestellungen weiterhilft.

Die Färbung muß m. E. möglichst genau den Methoden der Bluthilder folgen; denn nur so können wir die guten Vergleichsmöglichkeiten zwischen Blut- und Knochenmarksausstrichen ganz ausnutzen, eine Möglichkeit, die dem Pathologen fehlt. Außerdem ist er gezwungen, weitgehend autolyisiertes Material zu untersuchen. Wie viel das ausmacht, weiß jeder, der einmal postmortale Ausstriche untersucht hat. Schon nach wenigen Stunden sind die Zellen wesentlich regressiv verändert und ihre genaue Differenzierung oft unmöglich.

Die intravitale Knochenmarkuntersuchung steht überhaupt in vieler Beziehung zwischen den in der Klinik und den im Sektionssaal üblichen Untersuchungen. Das bedingt eine gewisse Unsicherheit der Methodik. Im allgemeinen wendet der Kliniker auf diese anatomischen Präparate seine klinische Methodik an. Wieweit das berechtigt ist, soll im folgenden kurz besprochen werden.

Der Kliniker ist gewohnt, bei einer solchen Zellausschwemmung möglichst jede Zelle zu differenzieren und die Verhältnisse zahlenmäßig festzulegen, was der Pathologe nicht kann und auch nicht für nötig hält.

Gerade die Frage der Auszählung der Knochenmarkpräparate scheint mir von größter praktischer Bedeutung. Kommen wir zu dem Schluß, daß zur praktischen Auswertung der Methode die Auszählung unerlässlich ist, so wird sich die neue Untersuchung nicht halten können.  $\frac{9}{10}$  aller Kliniken und Krankenhäuser und selbstverständlich alle Ärzte in der Praxis sind von ihr ausgeschlossen. Ich persönlich würde auch das Recht verlieren, Knochenmarkdiagnostik zu treiben; denn ich bin weder zeitlich in der Lage, jedes Präparat selbst auszuzählen, noch habe ich die dazu nötige eingearbeitete Speziallaborantin. Denn es ist ganz sinnlos — darüber dürfte Einigkeit herrschen — die Knochenmarksausstriche einer wenig eingearbeiteten Hilfskraft zu überantworten, wie es leider zum Nachteil für die Methode mit Bluthildern sehr vielfach geschieht.

Ist denn nun wirklich die Auszählung so fruchtbar, daß sie auch in der Praxis immer durchgeführt werden muß? Nach meinen Erfahrungen genügt für die übergroße Mehrzahl der Diagnosen, die heute aus dem Markausstrich möglich sind, eine sorgfältige Durchmusterung eventuell mit einer teilweisen Auszählung. Aus didaktischen Gründen ist es allerdings zweckmäßig, ab und zu in einem Ausstrich jede Zelle zu bestimmen.

Ich bin überhaupt der Ansicht, daß die Grundlagen für eine fruchtbare Auszählung erst teilweise vorhanden sind. Gewiß kann der einzelne Untersucher sich darüber klar werden, wie er die Zellen einordnen und bezeichnen will. Eine allgemein anerkannte Einteilung existiert aber bekanntlich noch nicht, und so sind die Zahlen verschiedener Untersucher bisher fast unvergleichbar. Aber selbst wenn diese Unterlagen einmal geschaffen sind, ist die Identifizierung jeder einzelnen Zelle — und das ist doch die Voraussetzung für jede korrekte Auszählung — oft unmöglich. Ich muß sagen, ich habe gegen jede Markauszählung ein erhebliches Mißtrauen, bei der nicht ein gewisser Prozentsatz nicht bestimmbarer Zellen ausgewiesen wird.

Die Vielheit der Zellklassen, die man auch bei sparsamer Unterteilung bekommt, macht das zahlenmäßige Zellbild sehr unübersichtlich. Ich muß sagen, daß ich mir jedenfalls aus diesen 20 oder 25 Zahlen keine plastische Vorstellung von den wirklichen Verhältnissen machen kann.

Um das Bild übersichtlicher zu gestalten, gehen *Naegeli* und *Rohr* die myeloischen Zellen unter sich in Prozenten an und zählen die übrigen Zellklassen in Prozent dieser weißen Zellen. Schlägt man schon dieses m. E. sehr richtige Prinzip ein, so muß man es auch weiter durchführen. Was den

myeloischen Zellen recht ist, ist den Erythroblasten usw. billig. Sie wollen auch unter sich in Prozent angegeben sein. Selbstverständlich würde die Ausrechnung dieser Verhältnisse zu einer völlig unmöglichen Komplizierung der Methode führen. Graphisch ist das aber verhältnismäßig einfach möglich.

Dafür schlage ich folgendes Vorgehen für die Fälle, für die aus praktischen oder wissenschaftlichen Gründen eine Auszählung nicht zu umgehen ist, vor: Man zählt alle kernhaltigen Elemente in der Gesamtzahl, wie es auch meist geschieht. Dann trägt man die gefundenen Zahlen graphisch in ein einfaches vorbereitetes Schema ein, die genetisch zusammengehörigen Zellen, Myelocyten, Erythroblasten, Reticulumzellen usw. immer aufeinandergehäuft. Man kann dabei m. E. ziemlich großzügig vorgehen. Denn selbst bei sorgfältiger Auszählung von 500 oder mehr Zellen bleibt das ganze doch nur eine grobe Schätzung. Man muß sich doch über die Größe der Fehler klar sein. Selbst unter Vernachlässigung der Blutbeimengung, der ungleichmäßigen Präparatzusammensetzung und der Schwierigkeit der Zellidentifizierung beträgt beispielsweise bei Auszählung von 500 Zellen und einem Anteil einer Art von 20 % der dreifache mittlere Fehler  $\pm 5\%$ . Der wahre Wert liegt also zwischen 15 und 25 %. Daraus ergibt sich auch, daß es eine nicht vorhandene Genauigkeit vorspiegelt, wenn diese Zahlen mit mehreren Kommastellen angegeben werden.

Die graphische Aufzeichnung gibt auch dem zahlenmäßig weniger Begabten einen guten Überblick über die Verhältnisse. Hat man nun das Bedürfnis, eine der Gruppen auch zahlenmäßig aufzuteilen, so ist das auch graphisch durch folgenden kleinen Kunstgriff leicht möglich. Man zieht Schräglinien von der Prozententeilung am Rande zu einem Punkt der Nulllinie. Will man nun eine Säule unterteilen, so zieht man von ihrem Gipfel bis zur Kreuzung mit der 100er Schräglinie eine Wagerechte. Die hier gefällte Senkrechte zeigt die gewünschte Einteilung, die ein leichtes Ablesen der einzelnen Anteile erlaubt.

Dieses Schema läßt sich auch leicht vereinfachen. Für praktisch-klinische Zwecke genügt es meist, wenn man nur einen Teil dieser Zusammenstellung auszählt: Etwa die Aufteilung der myeloischen oder der erythroblastischen Zellen oder das gegenseitige Verhältnis dieser beiden Zellgruppen usw. Das alles sind Dinge, die m. E. auch der beschäftigte Arzt zum mindesten in der Klinik ausführen kann. Mit ihrer Hilfe läßt sich m. E. die Methode weitgehend praktisch auswerten. Nur in dieser Form kann sie aus dem geheimnisvollen Dunkel des Speziallaboratoriums herausgeführt und in der Praxis den Kranken in großem Maßstabe nutzbar gemacht werden.

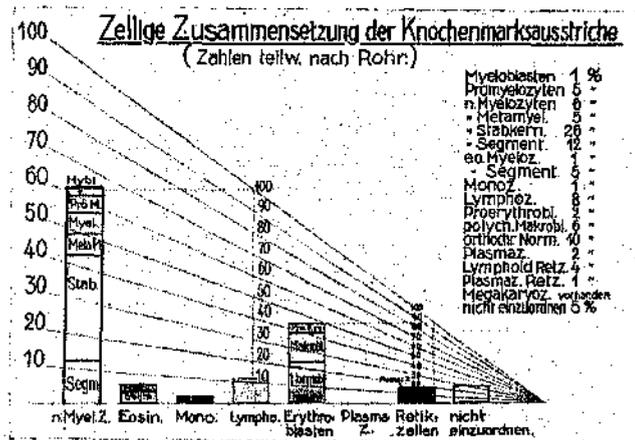


Abb. 2

Ich bin damit am Ende meiner Ausführungen. Ich habe versucht, aufzuzeigen, wie das Knochenmark als ein großes und im wesentlichen einheitliches Organ, eingespannt in Regulationen von außerordentlicher Feinheit, lange der klinischen Diagnostik nicht zugänglich oder wenigstens nur schwer indirekt aus dem Blut zu erschließen war und wie es heute zu einem regelmäßigen Gegenstand klinischer Diagnostik geworden ist und damit auch die Möglichkeit zur Klärung vieler theoretischer Fragestellungen gibt. Sicher ist der Wert der neuen Methodik für Klinik und Forschung noch nicht voll ausgewertet. Noch sind viele Probleme kaum in Angriff genommen. Andererseits ist manches, was in der ersten Begeisterung schon ganz klar erschien, wieder zweifelhaft geworden. Deswegen habe ich mir auch in meinem Referat die Aufgabe gesetzt, möglichst auf den gesicherten Tatsachen aufzubauen und allzu Hypothetisches fortzulassen. Wenn ich dadurch vielleicht für manchen Geschmack die Lücken unserer Kenntnisse zu sehr betonte, so geschah auch das in der Überzeugung, so dem Fortschritt unserer Wissenschaft auf diesem Gebiet am besten zu dienen.

Prof. Dr. N. HENNING, Fürth

## Spezielle Pathologie des Sternalmarks in vivo

Die Untersuchung des menschlichen Knochenmarks in vivo verdankt ihre Entstehung dem Wunsche, beim Studium von Blutveränderungen zu den Stätten der Blutbildung selbst vorzudringen. Dieser Gedanke mußte entstehen, als nach der Jahrhundertwende das neue Gebäude der klinischen Haematologie im Rohbau vollendet war. Der Weg, den die Methodik bis heute durchlaufen hat, knüpft sich an die Namen *Pianese*, *Ghedini*, *Seyfarth* und *Arinkin*. Zweifellos gebührt das größere Verdienst dem Italiener *Ghedini*, wengleich seine Pioniertat von den Zeitgenossen auffallend wenig gewürdigt wurde. *Arinkins* Leistung, die den Eingriff der Knochenmarkentnahme zur Harmlosigkeit etwa einer Pleurapunktion herabdrückte, muß demgegenüber als ein besonders glückliches Kolumbusei bezeichnet werden. Sein Brustbeinstich hat in kurzer Zeit das Zusammentragen so vieler Funde ermöglicht, daß das Studium des Markbildes neben dem Blutbild sich schon jetzt häufig als unentbehrlich für das Verständnis des Einzelfalles herausgestellt hat. Es ist aber nur eine Ehrenpflicht, bei der Würdigung der neuen Errungenschaften auch der Autoren zu gedenken, die vor *Arinkin* unter schwierigeren Bedingungen haematologische Knochenmarkuntersuchungen ausgeführt haben. Hier ist besonders *Schilling* zu nennen, der seit 1910 mit seinen Mitarbeitern *Benzler*, *Yamamoto* und *Bany* systematische Untersuchungen an postmortal und intravital entnommenem Material ausgeführt und unablässig auf die große Bedeutung des Knochenmarkstudiums hingewiesen hat. Vieles aus der Knochenmarkpathologie war uns bei Bekanntwerden der *Arinkinschen* Methode vertraut. Mehr aber an Einblick ist uns seitdem besichert worden, womit der alte Satz, daß Fortschritte der Forschung oft sprunghaft sich an die Einführung neuer Methoden knüpfen, aufs neue unterstrichen wird.

Damit möchte ich gleich *medias in res* gehen. Der Korreferent hat den Zellaufbau im normalen Markausstrich geschildert. So erfuhr man, daß darin im wesentlichen vier Zellsysteme enthalten sind, nämlich das erythropoetische, das granulocytäre, das System der Riesenzellen und die Zellen des Stützgewebes. Es erscheint mir am einfachsten, wenn ich diese naturgegebene Einteilung für die Gliederung meines Berichtes verwende, trotzdem damit nicht alle uns bekannten Veränderungen — ich erwähne nur die Tumormetastasen und den Nachweis von Erregern — erfaßt werden.

Beginnen wir also mit der

### Pathologie des erythropoetischen Zellorgans.

Kurze Zeit nach größeren Blutverlusten sieht man bekanntlich im Blutbilde Zeichen, die als Ausdruck einer gesteigerten Knochenmarktätigkeit gelten. Im Markbilde läßt sich in der Tat diese Anschauung beweisen. Die Quote des Erythroblastenmarks steigt an. Zahlreiche kernhaltige Rote, ausgezeichnet durch ihre Eigenschaft in Gruppen zusammenzuliegen, werden angetroffen. Prozentual überwiegen dabei kleine Normoblasten mit basophilem oder polychromatischem Protoplasma. Aber auch die jungen basophilen Makroblasten und Promakroblasten bzw. Erythrogonien sind absolut vermehrt. Als Teilungsform überwiegt die amitotische. Charakteristisch sind Zellpaare, die durch einen schmalen Protoplasmasaum miteinander verbunden sind. Die Retikuloeytenvermehrung des Blutes läßt sich auch im Mark nachweisen. Nach meinen Erfahrungen gelten diese Befunde auch für chronische kleine Blutverluste, wie man sie beispielsweise bei chronischen Haemorrhoidalblutungen sieht. Ein aplastisches Knochenmark habe ich in solchen Fällen bisher nicht gesehen. Schon in diesem Zusammenhang muß ich darauf hinweisen, daß isolierte Reaktionen an einem Zellsystem im Knochenmark nicht die Regel bilden. Wir finden die Erythroblastenreaktion gewöhnlich eng gekuppelt mit einer gleichzeitigen Linksverschiebung der Granuloeyten, auf die ich später eingehen will. Offenbar ist die Erklärung darin zu suchen, daß der durch die Blutung ausgelöste Reiz gleichzeitig verschiedene Zellapparate des Knochenmarks trifft. Ich erinnere zur Unterstreichung dieses Befundes nur an die im peripheren Blut nachweisbare Leukocytose und Thrombocytose.

Für die übrigen

#### sekundären mikrocytären Anaemien

lassen sich besondere charakteristische Symptome im Markausstrich nicht erbringen. *Rohr* sah bei chronischen infektiös oder toxisch bedingten Anaemien einen starken Rückgang der Erythropoese, in anderen Fällen aber trotz schwerer Anaemie auch eine Vermehrung der Erythroblasten, die allerdings vorwiegend die jüngeren und größeren basophilen Elemente betraf, wogegen die älteren Zellindividuen fehlten. Wir begegnen hier zum erstenmal einer eigentümlichen Reaktion, die vielleicht für alle Zellsysteme des Knochenmarks charakteristisch ist, dem Reifungsverlust. Soweit uns das Wesen dieses merkwürdigen Vorgangs verständlich ist, läßt sich dazu folgendes sagen: Die normalen jungen Knochenmarkzellen haben Potenzen nach zwei Richtungen, die Teilungs- und die Reifungsfähigkeit. In welcher Weise die beiden Möglichkeiten unter physiologischen Bedingungen zahlenmäßig ver-

knüpft sind, ist unbekannt. Wohl sehen wir das Endergebnis, wie es aus Differenzialzählungen des Markausstriches hervorgeht. Wir finden nämlich mehrere ältere Zellindividuen als jüngere. Hört nun an irgendeinem Punkt der Altersreihe die Reifungsfähigkeit auf, so bleibt lediglich die Teilungsfähigkeit bestehen. Die Folge davon ist eine Anreicherung der Altersstufe, die die Reifungsfähigkeit verloren hat. Dabei bleiben die jüngeren Elemente zahlenmäßig unberührt. Ältere Elemente fehlen, da sie infolge des Reifungsverlustes nicht mehr gebildet werden können. Es ist bei dieser Auffassung nicht notwendig, ein besonders starkes Abwandern älterer Elemente ins Blut anzunehmen. Typische Beispiele für einen derartigen Reifungsverlust sind — zunächst rein morphologisch gedacht — das Erythrogonienmark der Perniciosa und das Myeloblastenmark. Es liegt nahe, diesen Reifungsverlust als toxisch anzunehmen. Dafür spricht sein Auftreten bei schweren Infektionskrankheiten. Inwieweit dabei möglicherweise gleichzeitig ein Reiz ausgelöst wird, der sich in einer vermehrten Teilung der reifungsgestörten Zellen äußert, ist unentschieden. Für die Peripherie resultiert jedenfalls ein Fehlen bzw. eine Verminderung ausgereifter Zellen. Im roten Markanteil speziell wirkt sich der Reifungsverlust junger Erythroblasten dahin aus, daß im Blut neben der Anaemie auch die Zeichen fehlen, die seit langem als Regenerationszeichen des Knochenmarks bekannt waren, die Vermehrung der Retikuloeyten, die Polychromasie, die Neigung zur Mikrocytose und der erniedrigte Farbeindex. Die Sternalpunktion hat uns gelehrt, wie irreführend der alte Schluß war, in diesen Fällen eine Aplasie des Knochenmarks anzunehmen.

Die klinisch gut umrissene

#### essentielle hypochrome Anaemie

hat anscheinend kein charakteristisches Markbild. Wir finden bei einem zellreichen Mark eine Vermehrung des roten Anteils, der überwiegend aus kleineren Normoblasten besteht. *Rohr* beschreibt daneben ein vermehrtes jugendliches Reticulum sowie eine Tendenz zur Unreife, Größenzunahme und Übersegmentierung der Leukocyten. Der Wert der Sternalpunktion liegt bei dieser Krankheit, wie *Schulten* mit Recht betont, mehr auf differentialdiagnostischem Gebiet, indem sie uns erlaubt, andere Krankheiten, wie z. B. die Perniciosa, auszuschließen.

Ein außerordentlich charakteristisches und imponierendes Markbild liefert

#### die Perniciosa

im unbehandelten Vollstadium. Schon bei der Punktion zeigen sich makroskopische Besonderheiten. Das zellreiche Mark ist in erstaunlicher Weise aspirationsfähig. Bei der von mir geübten Modifikation, der „diagnostischen Sternalspülung“

gelingt die Aspiration so leicht, daß man den Eindruck hat, als sei das ganze Mark flüssig. Bei der Betrachtung des Punktes erscheint dieses dickflüssig-breilig. Es enthält eine Unzahl von rötlichen Bröckchen, die besonders gut nach Zusatz von 5%igem Formol sichtbar werden und sich gut zum Einbetten in Paraffin eignen. Fetttropfchen auf dem Spiegel der Punktionsflüssigkeit fehlen.

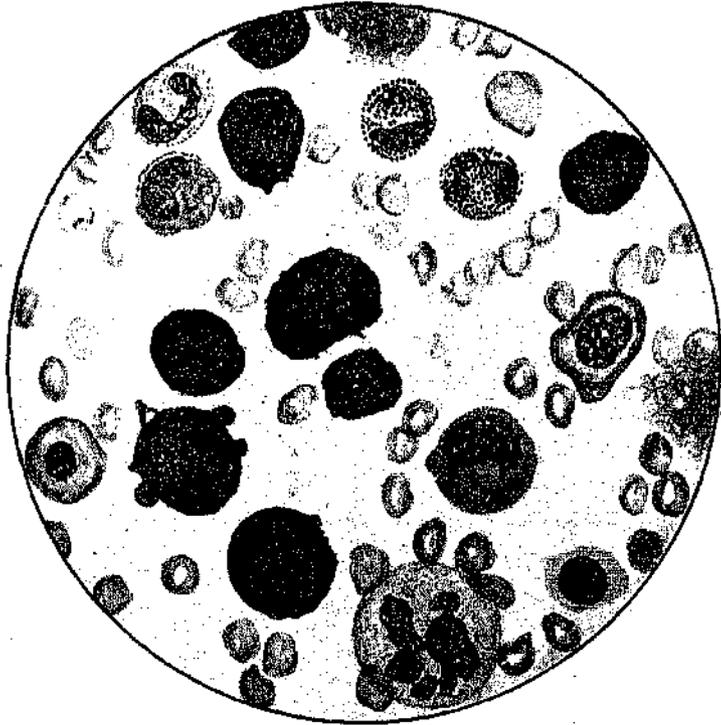


Abb. 1. Unbehandelte Perniciosa. Erythrogonien bzw. Promegaloblasten mit Übergängen zu reifen Megaloblasten. Ein Riesensegmentkerniger.

Der gefärbte Ausstrich (Abb. 1) wird beherrscht von großen oxydasenegativen Zellen, die oft die Hälfte und mehr aller kernhaltigen Elemente bilden. Sie sind ausgezeichnet durch ein intensiv dunkelblaues Protoplasma mit gezähneltem oder pseudopodienartig verlaufendem Saum. Die Protoplasmafärbung ist nicht homogen, sondern schollig. Die Grenze zum relativ großen ovalen oder rundlichen Kern ist verwaschen. Sein eigenartiges Gepräge erhält das Zellindividuum dadurch, daß der rötliche Kern wesentlich blasser gefärbt wird als das intensiv tingierte Protoplasma. Das Chromatingerüst zeigt eine zarte, aber verwachsene Struktur. In vielen Exemplaren entdeckt man bei aufmerksamer Betrachtung eine oder mehrere Nukleolen, deren Grenzen eben-

falls verwaschen sind und deren Färbung nicht jenes leuchtende Lichtblau aufweist, wie wir es bei anderen Zellen kennen. Das Chromatingerüst verdichtet sich um die Nukleolen herum. Über die Natur dieser Zellen herrscht heute Klarheit. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß es sich um die jüngsten, vielleicht pathologisch veränderten Vertreter der roten Reihe handelt. Es sind Erythrogonien bzw. Promegaloblasten. Man kann mühelos Zwischenstufen zu jüngeren und älteren Megaloblasten nachweisen, die sich stets in den entsprechenden Präparaten finden, freilich in wesentlich geringeren Mengen. Von den normalen Myeloblasten lassen sich die Erythrogonien nach meiner Erfahrung im allgemeinen leicht abgrenzen. Auch im granulocytären System spielen sich Veränderungen ab. Der Reifungsverlust ist auch hier augenfällig, wenngleich er nicht an der jüngsten Klasse ansetzt. Man bemerkt eine relative Vermehrung von Myelocytan und Promyelocytan. Besonders charakteristisch sind aber Riesenformen, die sowohl bei Promyelocytan und Myelocytan, wie auch bei Stabkernigen und übersegmentierten Segmentkernigen vorkommen\*). Die Übersegmentierung wird auch bei den spärlich vorhandenen Megakaryocytan beobachtet.

Betrachtet man das Perniciosamark im Schnitt, so zeigt sich ein homogenes zellreiches Mark ohne Fettlücken. Die Hauptmasse der Zellen wird von den erwähnten Promegaloblasten und Megaloblasten gebildet. Ich möchte an dieser Stelle kurz auf die Bedeutung der Fettlücken hinweisen, die besonders bei der Perniciosa in Erscheinung treten. Sie dienen dem an Masse außerordentlich fluktuationsfähigen Mark als Reserveraum in der festgelegten Größe der Knochenhöhlung. Zellvermehrung im Mark läßt sie schwinden, bei Abnahme der Zellzahl treten sie wieder auf.

Fasse ich diese charakteristischen Befunde zusammen, so ergibt sich eine Anfüllung der Markhöhle mit Erythrogonien, die nur zum geringen Teil eine pathologische Reifung zu Megaloblasten einschlagen. Die überwiegende Menge scheint sich vorwiegend zu teilen. Das ergibt sich aus der relativ kleinen Zahl von älteren Megaloblasten und aus den zahlreichen Erythrogonienmitosen. Die Neigung zu Riesenformen betrifft das rote und das granulocytäre Mark.

Erstaunlich in ihrer Schnelligkeit und Gewalt ist die Reaktion, die unmittelbar nach Beginn einer wirksamen Lebertherapie einsetzt. Die großen Promegaloblasten und Megaloblasten verschwinden, statt dessen entwickelt sich eine üppige Proliferation von Erythroblasten, die man in allen Altersstufen in ganzen Nestern zusammenliegend vorfindet. Die

\*) Anm. d. Schriftleitung: Es handelt sich um „Zwillingszellen“; s. V. Schilling: Z. f. allg. Pathol. u. path. Anat., 1922, Bd. 32, und Castillo: Virch. Arch., 1923, Bd. 247.

Linksverschiebung im weißen Markanteil bildet sich zurück, wobei ebenfalls die Riesenformen verschwinden. Dieser Umschwung ist von *Segerdahl* wie von mir bereits 24 Stunden nach der ersten Campoloninjektion gesehen worden. Er stellt, da er viel eher in Erscheinung tritt als die Retikulozytenkrise im peripheren Blut, das früheste Zeichen für die beginnende Remission dar. Mit der erzielten Vollremission lassen sich anscheinend wesentliche pathologische Befunde im Perniciosamark nicht mehr erheben. Das Mark wird im ganzen zellärmer, was sich am Schnitt durch das Auftreten zahlreicher Fettlücken dokumentiert. In Fällen von ungenügender Remission, wie sie uns auch bei der Lebertherapie noch häufig begegnen, lassen sich nach meinen Erfahrungen fast immer vereinzelte Megaloblasten auffinden.

Die beschriebenen Veränderungen habe ich in etwa 60 unbehandelten punktierten Fällen bisher nie vermißt. Sie gelten — das möchte ich besonders unterstreichen — auch für die Fälle, die man früher als aplastische aregenerative Form der Perniciosa bezeichnete.

Wie hat man sich diesen plötzlichen Umschwung der Erythropoese zu erklären? *Rohr* vertritt den Standpunkt, daß die Erythrogonien schnell zu Megaloblasten ausreifen und verschwinden und daß daneben eine Zellart anderer Genese, die Erythroblasten, in Wucherung geraten. Er nimmt also eine verschiedenartige Einwirkung des Leberstoffes auf zwei verschiedenen Zellgruppen an. Schon *Schilling*, *Murphy*, *Segerdahl* u. a. haben sich gegen die Anerkennung von zwei verschiedenen Mutterzellsystemen für die Erythropoese ausgesprochen, wie sie von *Naegeli*, *Piney* u. a. aufgestellt worden sind. *Segerdahl* spricht lediglich von einer megaloblastischen Reaktion des Marks. Ich bin mir bewußt, daß unsere bisherigen Erfahrungen beim Studium der Lebertherapie im Knochenmark nicht ausreichen, um einen exakten Beweis gegen die Annahme einer besonderen Megaloblastenrasse zu liefern, möchte jedoch auf Befunde hinweisen, die sich schwer mit der Theorie von zwei verschiedenartigen Mutterzellen für die Erythropoese vereinigen lassen. Ich erkläre den Markbefund der unbehandelten Perniciosa im wesentlichen als Reifungsverlust, der die Stammzellen der roten Reihe befällt. Damit betone ich gleichzeitig unser Unvermögen, die Promegaloblasten sicher von den jüngsten Elementen des normalen erythropoetischen Markes zu trennen. Die abnorme Zellgröße entscheidet nicht, da sie häufig fehlt. Nur ein Prozentsatz der sich teilenden Promegaloblasten macht eine pathologische Reifung zu Megaloblasten und Megalocyten durch. Ich habe dieses Verhalten dem myeloblastischen Reifungsverlust des Knochenmarks als Analogon gegenübergestellt. Auch hier beginnen die jüngsten Zelltypen überstürzt zu teilen, bis schließlich fast der ganze Markraum von ihnen angefüllt ist. Diesen Mechanismus durchbricht bei der

Perniciosa das wirksame Leberprinzip schlagartig, indem es die Erythrogonien zwingt, den normalen erythroblastischen Reifungsprozeß wieder aufzunehmen. Mit dieser Theorie lassen sich alle Stadien der Leberstoffreaktion gut erklären. Dagegen erheben sich für die Auffassung, daß zwei genetisch verschiedene Zelltypen beteiligt sind, schwerwiegende Widersprüche. Die letztgenannte Auffassung muß zunächst neben einer Lähmung der Promegaloblasten eine Reizung der Erythroblasten annehmen. Weiter erhebt sich die Frage nach dem Verbleib der Massen von Erythrogonien bzw. Promegaloblasten. Wenn sie, wie angenommen wird, schnell zu Megaloblasten und Megalocyten ausreifen würden, so müßte man bei der völligen Umwandlung des Markes zum Megaloblastenmark eine Überschwemmung des Blutes mit Megalocyten beobachten, die schlagartig vor der Retikulozytenkrise einsetzen müßte; denn schon vor diesem Zeitpunkt sind die großen einkernigen Stammzellen weitgehend aus dem Mark verschwunden. Außerdem sollte man sich fragen, warum die überraschende Proliferation der Erythroblasten auf den Leberstoff nur bei der Perniciosa zu beobachten ist, wenn wirklich ein Reiz auf diese Zellgruppe ausgeübt wird. Schließlich findet man bei der Perniciosa auch im Granulozytenmark einen Reifungsverlust mit Bildung von abnorm großen Zellen und pathologischer Reifung zu Riesenstabbkernigen und -segmentkernigen, ohne daß man deswegen bisher eine andere Genese für diese „Megagranulozyten“ postuliert hätte. Die Einwirkung des Leberprinzips auf den weißen Markanteil ist analog dem Geschilderten. Die jüngeren reifungsgestörten Zellen liefern bald wieder jene älteren Elemente, die nach Ausschwemmung zu einem Ansteigen der Leukozytenzahl im Blut führen.

Es ist das Verdienst von *Braun*, *Tempka* und *Rohr*, die Wirkung des Arsens auf das Perniciosamarkbild studiert zu haben, die wesentlich vom Lebereffekt abweicht. Unter Arsen tritt eine toxische Reizwirkung auf das Megaloblastenmark ein. Die Megaloblasten zeigen Karyorhexis und Karyolyse bei oxyphilem Protoplasma. Dieser Befund stimmt überein mit der alten besonders von *Naegeli* mitgeteilten Erfahrung, daß die Megalocytose im Blut während der Arsenremission besonders stark in Erscheinung tritt. Die Arsenwirkung ist also gegenüber der Leberwirkung gekennzeichnet dadurch, daß die Promegaloblasten in vermehrter Weise eine pathologische Reifung zu Megalocyten durchmachen, wodurch die schwere Anaemie ebenfalls gebessert wird.

Werfen wir einen kurzen Blick auf die der Perniciosa verwandten Anaemien, so ergibt sich für die *Bothriocephalusanaemie* und für die *Schwangerschaftsperniciosa* der gleiche Knochenmarkbefund, wie Mitteilungen von *Töttermann* wie von *Heilbrun* zeigen. Die Befunde bei der *Sprue* sind noch umstritten. Schein-

bar hat verschiedenen Autoren verschiedenes Krankheitsmaterial vorgelegen. Vielleicht ist auch die Definition der Megaloblasten nicht überall die gleiche.

Als praktisch wichtiges Beispiel unter den haemolytischen Anaemien greife ich den familiären haemolytischen Ikterus heraus. Der makroskopische Markbefund ähnelt dem der Perniciosa: Man kann reichlich dickflüssiges rotes

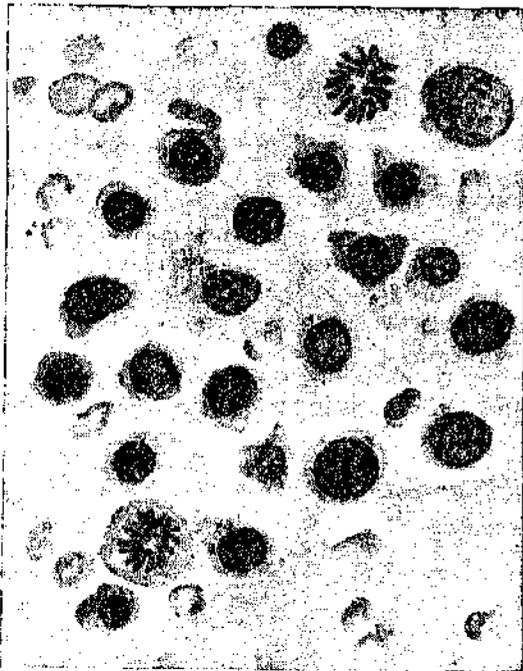


Abb. 2. Erythroblastische Umwandlung des Knochenmarks bei Ikterus haemolyticus.

Mark aspirieren, das viele Bröckchen enthält. Hinsichtlich des Zellreichtums steht dieses Punktat nach meinen Erfahrungen mit an der Spitze. Ich sah Fälle mit 500 000, 600 000 und 700 000 Zellen im cmm, wobei die zahlreichen Gewebsbrocken noch unberücksichtigt bleiben. Wenn auch das Markbild des Ikterus haemolyticus nicht von jener schlagenden Beweiskraft ist wie das der Perniciosa, so darf man es doch mit einer gewissen Einschränkung für charakteristisch halten. Es erhält seine Note durch die geradezu frappante Aktivität des erythroblastischen Systems. Normoblasten jeder Tingierung, Makroblasten, ganz junge, große basophile Proerythroblasten und zahlreiche Mitosen geben dem Ausstrich sein Gepräge (Abb. 2). Die Erythroblasten können über 70 % aller Zellen ausmachen. Megaloblasten fehlen. Übertroffen wird die erythroblastische Umwandlung des Marks beim Ikterus hae-

molyticus anscheinend nur durch die Erythroblastose Cooleys, die nach Mitteilungen der Literatur bis zu 90 % pathologische Erythroblasten im Markausstrich enthalten können.

Eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Ikterus haemolyticus bietet das Markbild der Polycythaemie. Auch hier zeigt der zellreiche Ausstrich eine starke Normo-Makroblastose. Daneben finden sich aber auch die Vertreter des Granulocytens und Riesenzellapparates an Menge vermehrt, wobei eine deutliche Verschiebung nach links merkbar wird. Die Vermehrung der Riesenzellen ist nicht von allen Untersuchern beschrieben worden, was vielleicht mit dem Wesen der Sternpunktion zusammenhängt. Einwandfreie Resultate in dieser Beziehung lassen sich nur am Schnitt erheben.

Damit leite ich über zu den

#### Leukaemien.

Bei der typischen

chronischen leukaemischen Myelose entspricht das Markbild im allgemeinen dem Blutbild. Es ist reichlich zu gewinnen, dickflüssig, graustichig und sehr zellreich. Im Oxydasepräparat beherrschen fermenthaltige Zellen das Bild. Myelocyten überwiegen, darunter reichliche eosinophile, oft auch basophile. Die Erythropoese ist relativ zurückgedrängt. Die bisherigen Mitteilungen über das Verhalten der Riesenzellen sind nicht einheitlich. Die Analogie des Markbildes mit dem Blutbild geht bei der chronischen leukaemischen Myelose soweit, daß in typischen Fällen eine Vermehrung der Myeloblasten im Knochenmark nur anzutreffen ist, wenn sie sich auch im Blut vorfindet. Demnach kommt der Sternpunktion bei der chronischen myeloischen Leukaemie ein diagnostischer Wert nicht zu. Dagegen läßt sich die Diagnose der chronischen aleukaemischen Myelose, die mit dem gleichen Knochenmarkbefunde einhergeht, durch die Sternpunktion festigen, ohne daß man die gefährlichere Milzpunktion auszuführen braucht.

Das für die chronische myeloische Leukaemie Gesagte gilt auch für die leukaemische Form der lymphatischen Leukaemie. Die Diagnose auf Grund des klinischen und Blutbefundes ist so leicht und eindeutig, daß die Notwendigkeit einer intravitalem Markuntersuchung entfällt. Man findet im Knochenmark eine starke lymphatische Durchsetzung, wobei, wie Rohr mit Recht hervorhebt, nur reines Markgewebe beurteilt werden darf, um Fehldiagnosen durch die Blutbeimengung zu entgegen. Der Markausstrich kann bis zu 90 % Lymphocyten enthalten, wobei zahlreiche Kernschatten auffallen. Praktisch wichtige Dienste leistet die Sternpunktion bei der aleukaemischen Form, die klinisch und haematologisch oft diagnostische Schwierigkeiten bereitet, wie u. a. Naegeli besonders hervorhebt. Hier kann der Brustbeinstich mit einem Schläge das Bild klären. Man sieht entweder

eine diffuse lymphatische Umwandlung des Markes oder zahlreiche Lymphknötchen, wie *Rohr* sie beschreibt. Nur positive Fälle sind exakt beweiskräftig. Daß negativen Ergebnissen nicht immer Beweiskraft zukommen muß, geht aus Befunden von *Schulten*, *Klima* und *Seyfried* hervor. Immerhin sind die Fälle, in denen die lymphatische Einlagerung im Mark fehlt, so extrem selten, daß das negative Sternalpunktat bei zweifelhaften Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit gegen eine Leukämie spricht.

Wenig praktische Bedeutung kommt der Sternalpunktion auch bei der leukaemischen Form der

#### akuten Myeloblastenleukaemie

zu. Das Markbild besteht fast ausschließlich aus Myeloblasten, die die anderen Markelemente verdrängen. Im Gegensatz zur leukaemischen Form der akuten Leukämie, wo die Diagnose ohne Punktion stets leicht zu stellen ist, feiert die Sternalpunktion Triumphe auf dem Teilgebiet der aleukaemischen Formen akuter und subakuter Leukämien, deren Sicherstellung bei spärlichem Vorkommen von Myeloblasten im Blut oft schwer fällt. Das Markbild zeichnet sich auch hier durch die eindrucksvolle myeloblastische Umwandlung aus. Auf die verschiedenen Formen der oft pathologischen Myeloblasten kann ich hier nicht eingehen. Am häufigsten unter den pathologischen Formen sind nach eigener Erfahrung die monocytoiden Paramyeloblasten. An Krankheitsbildern, die in solchen Fällen differentialdiagnostisch gegeneinander abzuwägen sind, kommen in Betracht die akute oder subakute aleukaemische Myelose, die Knochenmarkcarcinose, die Panmyelophthie und die aleukaemische Lymphadenose. Die Knochenmarkpunktion erleichtert die schwierige Unterscheidungsfähigkeit dieser Fälle außerordentlich.

In einer früheren Mitteilung habe ich die akute Myeloblastenleukaemie als Reifungsstörung der Knochenmarkmyeloblasten aufgefaßt, eine Markreaktion, die auf verschiedene Schädigung hin einsetzen kann. Aus dieser Auffassung entstand meine Arbeitstheorie, daß die akute Myeloblastenleukaemie als heilbar anzusehen sei, weil die Reifungsstörung der Myeloblasten, wie eigene Beobachtungen ergaben, verschwinden kann. Bei der kürzlich erfolgten Ablehnung meiner Theorie durch einige Autoren erinnere ich an die Analogie mit der Perniciosa vor der Lebertherapie. Auch hier findet sich ein Reifungsstillstand an einer jungen Zellart, der therapeutisch spezifisch zu beeinflussen ist. Ich weise ferner darauf hin, daß es bisher nicht möglich ist, die sog. Myeloblastenreaktion des Knochenmarks von einer echten Myeloblastenleukaemie abzugrenzen. Sicher ist jedenfalls zunächst die Rückbildungsfähigkeit des myeloblastisch umgewandelten Knochenmarks, die auch *Nordenson* beobachtet hat.

Sehr innige Beziehungen bestehen zwischen der akuten Myeloblastenleukaemie und der

#### Agranulocytose

bzw. der

#### Panmyelophthie.

Ich berichte zunächst über die bisher bei der Agranulocytose gefundenen Markbilder. Autoptisch fanden schon frühere Autoren teils ein leeres, teils ein normales bzw. ein annähernd

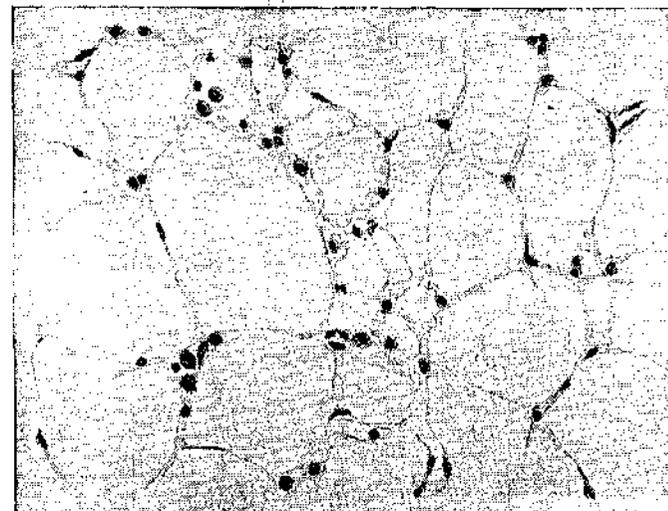


Abb. 3. Leeres Mark bei Panmyelophthie. Schnitt eines aspirierten Bröckchens im Sternalpunktat.

normales Mark. Wichtiger als derartige Augenblicksbilder ist die Beobachtung der intravitalen Reaktionsabläufe im Knochenmark, wie sie in den letzten Jahren von einzelnen Autoren durchgeführt wurden. Ich erwähne an dieser Stelle *Rohr*, der sich mit dem Markstudium der Agranulocytose besonders eingehend befaßt hat. Die Markbefunde bei der Agranulocytose sind durchaus nicht monoton. Dem peripheren Blutbefund entspricht a priori am ehesten das leere Mark (Abb. 3). Der Granulocytenapparat fehlt praktisch völlig. Dafür kann eine Wucherung des Retikulums einsetzen, die im Schnitt sogar als zellreiches Mark imponiert (Abb. 4). In anderen Fällen sieht man ein scheinbar normales Mark. Bei genauer Durchmusterung entdeckt man jedoch, wie *Rohr* beschreibt, daß lediglich die neutrophilen segmentkernigen Zellen fehlen. Auch ein zellreiches Promyelocytenmark, wie es bei schweren Infekten beschrieben wurde, kommt bei Agranulocytose vor. Schließlich ist von einigen Autoren die myeloblastische Reifungsstörung des Knochenmarks beschrieben worden. Betrachten wir die vorgefundenen Bilder, so

ergibt sich eine überraschende Analogie mit den Befunden bei Infektionskrankheiten. Gemeinschaftlich und kennzeichnend für beide Fälle ist der Reifungsverlust, der an verschiedenen Altersklassen der Granulocyten einsetzt. Bei der Agranulocytose begegnen wir in den Fällen von leerem bzw. retikulärem Mark noch einer schwereren Zellfunktionsstörung. Neben der Reifung ist auch die Teilungsfunktion der jüngsten Zellen gehemmt. Auffällig sind weiter Degene-

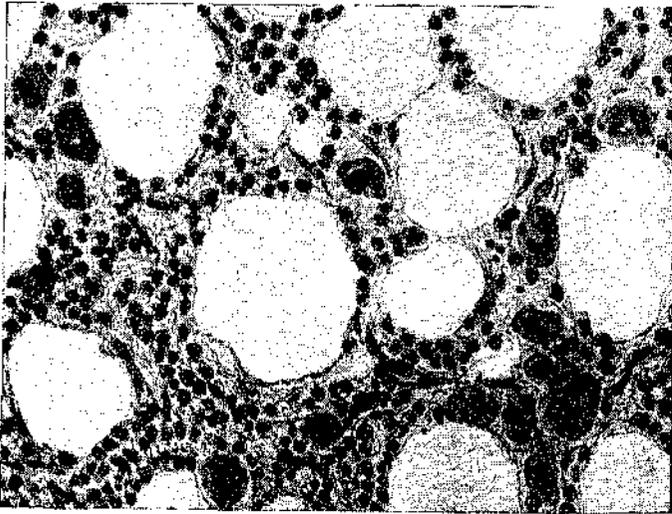


Abb. 4. Agranulocytose. Schwund des Granulocytenapparates. Enorme Wucherung des Reticulums, leicht kenntlich an der Vermehrung der faserigen Protoplasmasubstanz.

rationsformen der spärlichen Granulocyten, kenntlich an schlechter Granulabildung, mangelhafter Oxydasereaktion und mangelnder Reifungskoinzidenz zwischen Kern und Protoplasma und Pyknose des Kerns. Letzteres Symptom muß als Zeichen myeloischer Cytolyse aufgefaßt werden. Von den Reaktionen, die während des Krankheitsgeschehens der Agranulocytose im Knochenmark ablaufen, verdient besondere Erwähnung die leukaemoide, die besonders von der Naegelischen Schule studiert worden ist. Sie geht einher mit einem hyperplastischen Knochenmark und gilt im allgemeinen als prognostisch günstig. Im übrigen läßt sich bis jetzt eine gut fundierte Prognose aus dem ersten Markbefund nicht stellen. Nach Befunden der Literatur wie nach eigenen Erfahrungen kommen Todesfälle auch bei zellreichem neutrophilen Mark vor, während andererseits Fälle mit leerem Mark mit Heilung ausgehen können, wie Nordenson beschreibt. Wahrscheinlich dürfte sich aber mit zunehmender Erfahrung das leere Mark und das Myeloblastenmark als prognostisch ernsteste Störung herausstellen.

Die Beziehungen der Agranulocytose bzw. der Panmyelophthie zur akuten Myeloblastenleukaemie ergeben sich zunächst aus der Literatur, wie die Entwicklung einer tödlichen Myeloblastenleukaemie aus einer Agranulocytose bzw. Panmyelophthie wiederholt geschildert wurde. Ich erwähne hier besonders die Beobachtung von Segerdahl.

Die letztgenannte Autorin beobachtete einen Fall von Myelophthie mit Anaemie, Granulocytopenie und Thrombopenie und führte im Verlauf von sieben Monaten neun Sternalpunktionen durch. Es bildete sich bei anfangs leerem Mark allmählich eine myeloblastische Umwandlung des Knochenmarks heraus, der im peripheren Blutbild darauf die Zeichen einer akuten Myeloblasten-Leukaemie folgten. Ein ähnlicher, wenngleich schneller tödlich verlaufender Fall wurde von mir beobachtet.

Auch bei der

#### aplastischen Anaemie

oder haemorrhagischen Aleukie, die gekennzeichnet ist durch eine mehr oder weniger hochgradige Anaemie mit dem Färbeindex um 1, durch Granulocytopenie und Thrombopenie, sind die Befunde nicht einheitlich. Man sieht Fälle von leerem Mark, das neben makroskopisch sichtbarem Fett, vereinzelt Lymphocyten, Myeloblasten, Erythroblasten nur Retikulumzellen enthält. An Schnitten kann man sich in solchen Fällen ein besonders gutes Bild von der Struktur des übrig gebliebenen Reticulums machen. Auffällig ist die starke Phagocytose von Zellen und Kerntrümmern, die man an den Reticulumzellen im Ausstrich beobachten kann. In anderen Fällen, die sich klinisch und in peripherem Blut nicht deutlich von den erwähnten abheben, findet sich nach eigenen Erfahrungen ein zellreiches Mark von annähernd normalem Zellaufbau vor, so daß man Schulten recht geben muß, wenn er eine neue Namensgebung für die aplastische Anaemie fordert.

Intensiv hat sich die Forschung mit den Knochenmarkbefunden bei Infektionskrankheiten beschäftigt. Die Erfahrung, daß fast alle Infektionskrankheiten mit Veränderungen des Blutbildes einhergehen, hat die Autoren frühzeitig auf dieses Gebiet hingelenkt. Schilling hat mit seinen Mitarbeitern hier die Grundlage unserer Kenntnisse gelegt. Er beschreibt folgende Fundmöglichkeiten:

1. Ein reifes neutrophiles Mark mit Vermehrung reifer neutrophiler Zellen.
2. Ein unreifes neutrophiles Mark mit jugendlichen Myelocyten.
3. Ein Promyelocytenmark von reiferem Typ.
4. Ein unreifes Promyelocytenmark.

Eine unwesentliche analoge Einteilung gibt Barta. Die Schillingschen Stadien sind nach den bisherigen Erfahrungen nach der Schwere des Infektes geordnet. Ganz harmlose Infekte brauchen sich am Markbilde noch nicht auszuprägen. Vermehrung reifer Neutrophiler, ein Befund, den man noch als physiologischen Bildungsreiz auffassen kann. Bei allen

schwereren Infekten setzt nun der charakteristische Reifungsverlust ein. Ich wähle diese Bezeichnung im Gegensatz zur Linksverschiebung des Blutes, weil es sich um einen prinzipiell anderen Vorgang handelt. Fortlaufend nach der Schwere des Infektes trifft dieser Reifungsverlust Myelocyten, reife und unreife Promyelocyten. Ein fast reines Promyelocytenmark sah ich z. B. bei tödlich verlaufender Pneumonie mit Pneumokokken im Blut. Zweifellos kommt bei schweren Infekten und einer entsprechenden individuellen Disposition auch ein Myeloblastenmark vor, wofür die zahlreichen im Anschluß an Infektionskrankheiten beschriebenen Fälle von Myeloblastenleukaemie sprechen. Die Parallelität zwischen Mark- und Blutbefund ist oft gewahrt. Ich muß daher *Schulten* recht geben, wenn er betont, daß man einem Knochenmarkausstrich nicht immer ansehen kann, ob er von einem Fall mit Leukocytose oder mit Leukopenie stammt. Inwieweit man sichere prognostische Schlüsse aus dem Grad des Reifungsverlustes ziehen kann, ist noch ungeklärt. Wohl darf man nach den bisherigen Erfahrungen sagen, daß schwerere Infekte die Reifungsstörung an den jüngeren Altersklassen des Granulocytenapparates setzen. Das gilt für die akuten Infektionskrankheiten. Bei chronischen unkomplizierten Prozessen beschrieb bereits *Schilling* ein reiferes neutrophiles Mark, ein Befund, den *Rohr* bestätigt. Bei schweren chronischen Infektionen können die gleichartigen Folgen des Reifungsverlustes beobachtet werden wie bei den akuten.

Als außerordentlich wertvoll erweist sich die bioptische Knochenmarkuntersuchung bei der *Mononucleosis infectiosa*, der sog. Monocytenangina. Obwohl die im Schrifttum niedergelegten Befunde nicht ganz einheitlich sind, möchte ich auf Grund eigener Erfahrungen die Überzeugung aussprechen, daß die pathologischen monocytoiden Zellen des Blutes im Knochenmark fehlen. Sie kommen dort nur entsprechend der Blutbeimengung vor. *Rohr* und *Schulten* haben jüngst diesen Befund bestätigt. Damit hebt sich die *Mononucleosis infectiosa* unter den Krankheiten mit verschiedenem Mark- und Blutbild als die einzige heraus, die die sie charakterisierenden jungen Zellen nur im peripheren Blut zeigt, während das Mark unbeteiligt bleibt. Diese Feststellung erleichtert die Abgrenzung der sog. Monocytenangina von der akuten Leukaemie außerordentlich. Zur Erläuterung führe ich einen kürzlich beobachteten Fall an. Bei einem 7jährigen, ziemlich akut mit hohem Fieber erkrankten Knaben fanden sich neben einer Angina universelle Drüsenanschwellungen bis Kleinapfelgröße und ein riesiger derber Milztumor. Das Blutbild war charakterisiert durch eine beträchtliche hypochrome Anämie, mäßige Thrombopenie und Leukocytose um 30 000, wovon etwa 30 % auf unreife lymphoide Elemente entfielen. Ich zögerte bei diesem Syndrom nicht, die Diagnose Leukaemie zu stellen, ließ jedoch zur Sicherheit eine

Sternalspülung ausführen. Meine Überraschung war groß, als das Markbild lediglich ein neutrophiles Überwiegen mit myelocytärer Reifungshemmung zeigte. Darauf sprach ich den ungewöhnlichen Fall als *Mononucleosis infectiosa* an. Das Kind genas in kurzer Zeit unter Rückbildung aller Symptome.

Ich möchte die Besprechung der Infektionskrankheiten nicht abschließen, ohne auf

die Möglichkeit des Erregernachweises einzugehen. Der erste Autor, der intravitale Knochenmarkuntersuchungen ausführte, *Pianese*, suchte die Parasiten der Kala-Azar. *Kassirski* hat jüngst in einer großen Anzahl von Fällen die Parasiten derselben Krankheit regelmäßig im Knochenmark nachweisen können. Für die Malaria lauten die Befunde noch widersprechend. Immerhin findet man nach eigenen Erfahrungen in latenten Fällen die Plasmodien gelegentlich im Mark bei negativem Befund im Dicken Blutropfen. Auch zur Züchtung der Erreger bei septischen Erkrankungen sollte das Sternalpunktat öfters herangezogen werden. Zweifellos existieren Fälle, in denen der Erregernachweis nur im Mark gelingt. Ich konnte bisher zweimal Erreger (haemolytische Streptokokken und Colibazillen) bei gleichzeitig steriler Blutaussaat im Sternalpunktat durch die Kultur nachweisen. Wichtige Folgerungen für die bakterielle Diagnose des Typhus abdominalis ergeben sich aus den Untersuchungen von *Storti* und *Filippi*, die an 53 wiederholt punktierten Fällen beweisen konnten, daß die Kultur des Punktates erfolgreicher ist als die gleichzeitige Blutkultur. Die Erklärung ergibt sich aus der Abgangfunktion des retikuloendothelialen Systems im Knochenmark.

Von den haemorrhagischen Diathesen interessiert besonders

die essentielle Thrombopenie.

Übereinstimmend wird berichtet, daß die Knochenmarkriesenzellen vermehrt sind. Ein Teil der Autoren, wie *Seeliger*, *Rohr* und *Damashek*, beschrieben daneben pathologische Veränderungen an den Riesenzellen, die jedoch bisher eine allgemeine Anerkennung nicht finden konnten. Der Befund zahlreicher Megakaryocyten im Mark erlaubt unter anderem, den Morbus *Werthof* von der haemorrhagischen Aleukie abzugrenzen, die nach *Seeliger* mit Riesenzellschwund einhergeht. Nach der Milzextirpation sah *Rohr* in zwei Fällen die stark vermehrten und veränderten Riesenzellen aus dem Knochenmark verschwinden.

Auch die Verbesserung unserer Kenntnisse der Erkrankungen des Knochenmarkretikulums durch die Sternalpunktion sind bereits erwähnt worden. Ich erwähne bereits die Wucherung des Stützgewebes bei der Perniciosa, bei Fällen von Agranulocytose und Panmyelophthise. Die

eigenartigen Veränderungen bei den Speicherkrankheiten *Morbus Gaucher*, *Niemann-Pick* und *Schüller-Christian*, die im Vorkommen großer wabiger Zellen bestehen, sind wiederholt im Sternalpunktat nachgewiesen worden (*Lövinger* und *Rohr, Esser*). Auch negative Mitteilungen liegen vor. Sehr leicht gelingt der Nachweis des multiplen Myeloms durch die Sternalpunktion (Abb. 5). Die bisher beschriebe-



Abb. 5. Sternalpunktat bei multiplem Myelom.

nen Fälle betreffen lediglich Plasmazellenmyelome (*Zadek, Rohr, Henning, Alder, Schulten, Markoff, Skouge*). Falls sich die Ansicht *Naegelis* und *Rohrs*, daß die sog. Plasmazellen des Knochenmarks zum Retikulum gehören, bestätigen sollte, so wäre damit bewiesen, daß die Globuline des Blutes, deren Entstehung ins Knochenmark verlegt wird, vom Retikulum gebildet werden.

Zum Schluß möchte ich hinweisen auf die Möglichkeit, mit Hilfe der intravitalem Punktion Knochenmarkmetastasen bei malignen Tumoren nachzuweisen. Die positiven Ergebnisse sind allerdings relativ spärlich, wenn man bedenkt, daß *Rohr* und *Hegglin* unter 80 Fällen nur vierzehnmal Tumorzellen im Punktat nachweisen konnten. Besser wird die Ausbeute, wenn man nach meinem Vorschlag in solchen Fällen das Sternum verläßt und am Orte der Wahl punktiert. Ich habe bisher im Sternum, in Rippen, Wirbel-

fortsätzen und in der Darmbeinschaukel Tumorzellen finden können. Die Häufigkeit des Nachweises erleidet eine weitere Einbuße dadurch, daß die Punktion bei gewissen Fällen, insbesondere bei osteoplastischer Carcinose sehr wenig Material fördert. *Rohr* unterscheidet zwei Formen von Tumorzellen, einen großzelligen und einen kleinzelligen Typ. Die Zellen liegen oft in Nestern zusammen. Auffällig ist ihre große

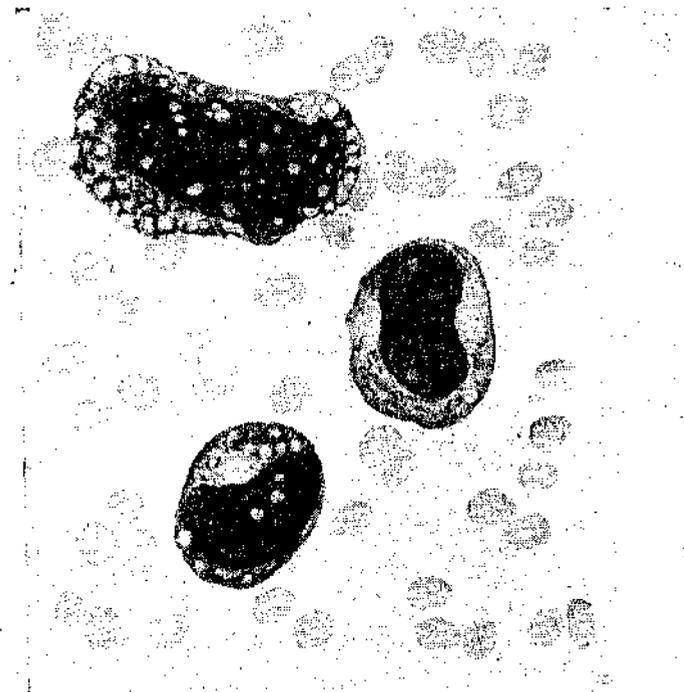


Abb. 6. Tumorzellen im Sternalpunktat bei Prostatacarcinom.

Polymorphic, die feinwabige Kernstruktur, die großen Nucleolen und das bläuliche oft stark vakuolisierte Protoplasma (Abb. 6). Auch eine abnorme Verleglichkeit des Protoplasmas habe ich gelegentlich bemerkt. Am sichersten gelingt der Nachweis der Metastasen im Schnitt, wenn kleine Markbröckchen aspiriert werden.

Damit komme ich zum Schluß. Ich habe mich bemüht, einen kurzen Überblick über ein Gebiet zu liefern, das vor wenigen Jahren noch fast Neuland war. *Arinkins* Sternalpunktion hat uns den Weg zu jenem eigenartigen Generations- und Brutorgan freigegeben, das im wesentlichen Zellen produziert, sie reifen läßt und sie schließlich zur Erfüllung ihrer eigenen Aufgabe abstößt. Überraschend wirkt die Schnelligkeit und Wucht medullärer Reaktionen. Erstaunlich in ihrer Hartnäckigkeit ist die Jahre und Jahrzehnte dauernde Hyper-

regeneration des Erythroblastensystems beim Ikterus haemolyticus. Ohne Beispiel bleibt die jugendliche Reaktivität des Markes beim Greisenorganismus, wie sie sich im Ansprechen auf die Lebertherapie verrät.

Über Nacht fast ist auf alten Fundamenten ein neuer Flügel am stolzen Gebäude der klinischen Haematologie errichtet worden. Staunend betrachten auch diejenigen das Fortschreiten des Werkes, denen es vergönnt war, Bausteine mit heranzutragen. Die Erklärung liegt im verständnisvollen Zusammenarbeiten der haematologischen Forscher des gesamten Abendlandes.

#### Diskussion:

*Schilling:* Die Angaben der pathologischen Anatomen über die Knochenmarkbefunde in gutachtlichen Protokollen sind solange mit Vorsicht zu bewerten, als nicht auch hier außer dem Schnittpräparat Tupfpräparate zur Zelldiagnose gebraucht werden. Gerade bei der „aplastischen Anaemie“ erhielten wir manchmal den Bescheid „zellreiches Knochenmark“, während sich im Tupfpräparat reine „Histiocytose“ und Plasmazellreichtum ergab. „Rotes Knochenmark“ ist oft nichts als „Hyperaemie“ durch reife Erythrocyten.

*Bock:* Es ist wünschenswert, die Sternalblutausstriche auszählen und Myelogramme anzulegen. Schwierigkeiten der Auswertung entstehen dadurch, daß man nicht weiß, auf welche absoluten Zellzahlen die gefundenen  $\frac{0}{100}$ -Werte zu beziehen sind. Allgemeine Angaben nach Fettgehalt, Bröckelgehalt, Lagerung im Ausstrich helfen nur wenig, auch Auszählung der Zellzahlen in einem Punktat sind wegen der Verschiedenheit der flüssigen und bröckligen Teile unsicher. Histologische Untersuchung sollte stets versucht werden.

Es wird nach gemeinsam mit Prof. Felix gemachten Untersuchungen vorgeschlagen, den Purinstickstoff zur Grundlage des absoluten Zellengehalts zu machen. Unumgänglich erscheint das dann, wenn man Atmungsversuche am Mark (*Schrezenmayr* und *Bröcheler*) machen will. Die Deutung des Sauerstoffverbrauchs von *Schrezenmayr* und *Bröcheler* erfährt, falls man den  $O_2$ -Verbrauch nicht auf 1 ccm Markpunktat, sondern auf 1 g Purinstickstoff bezieht, eine gewisse aufschlußreichere Änderung.

#### Diskussionsvorträge:

Prof. Dr. K. ROHR, Zürich

### Zum Ausschwemmungsmechanismus der Blutzellen aus dem Knochenmark

Seit der Entdeckung des Knochenmarks als Blutbildungsstätte werden ganz allgemein die peripheren Blutzellen — abgesehen von den Lymphocyten und Monocyten, sofern letzteren eine besondere Stellung zuerkannt wird — als Abkömmlinge des Knochenmarks angesehen. *Naegeli* spricht deshalb auch vom peripheren Blutbild als dem Spiegelbild der Knochenmarkfunktion, *Schilling* sieht in den Veränderungen der Granulocyten und Erythrocyten des Blutbildes die Folge der histologischen Umstellung des Knochenmarks auf verschiedene Reizzustände. Diese Auffassung einer weitgehenden analogen Veränderung von Blutbild und Knochenmark besteht zweifellos zu Recht für den Normalzustand und für die meisten pathologischen Veränderungen. Besonders bei Regenerationsreaktionen des Knochenmarks ist ein solcher Parallelismus offensichtlich, z. B. finden wir bei einer peripheren Leukocytose ein hyperplastisches myeloisches Mark oder bei einer Polyglobulie ein hyperplastisches erythropoetisches Mark. Schon bei peripheren Mangelzuständen (Leuko-, Erythro-, Thrombopenien) jedoch zeigt es sich, daß mit einer solchen einfachen Beziehung zwischen Knochenmark und Peripherie nicht mehr auszukommen ist. Normalerweise erwarten wir dabei eine Hypofunktion des Knochenmarks. Eine solche quantitative Verminderung des Zellmarks finden wir tatsächlich in einer Reihe von Zuständen mit Leukopenie: man denke etwa an die Knochenmarkhypoplasie bei gewissen Infekten, wie Grippe, Typhus, dann bei Röntgenleukopenie, gewissen Lebercirrhosen usw. Auf der anderen Seite aber sehen wir, daß bei zahlreichen peripheren Mangelzuständen gerade das Gegenteil einer Hypoplasie, nämlich eine oft exorbitante Zellhyperplasie vorgefunden wird. Diese Diskrepanz ist sowohl dem Kliniker als pathologischen Anatomen immer wieder aufgefallen und hat nach Erklärungsversuchen verlangt. Bei der perniziösen Anaemie z. B. finden wir das Knochenmark trotz hochgradiger Anaemie mit kernhaltigen roten Elementen vollgepfropft, oder bei aleukaemischen Myelosen, die mit extremer Leukopenie einhergehen können, mit Myeloblasten. Dasselbe finden wir bei gewissen Agranulocytoseformen; bei gewissen Thrombopenien liegt geradezu eine Megakaryocytose vor.

Man hat bei solchen Zuständen häufig eine Störung des normalen Ausschwemmungsmechanismus angenommen und von Knochenmarkblockade oder Knochenmarkssperre gesprochen. Mit diesen Begriffen wurde besonders bei Agranulocytosen operiert, wenn innerhalb kurzer Zeit, sei es spontan oder nach therapeutischen Eingriffen die Ausschwemmung der zahlenmäßig stark verminderten Zellen ins Blut wieder einsetzte. Bei chronischen Zuständen, z. B. der perniziösen Anaemie, wurde gern von einem Knochenmarktorpor gesprochen. Diese Erklärungsversuche, denen meist wenig klare Vorstellungen zugrunde liegen, waren von jeher unbefriedigend und fordernten seit dem eingehenden Studium der menschlichen Knochenmarkmorphologie eine wohl fundierte Interpretation. Wir wissen heute, daß solchen Diskrepanzen zwischen peripherem Mangel und zentraler Überfüllung des Knochenmarks keine Knochenmarkssperre, sondern Reifungsstörungen zugrunde liegen.

Amerikanische Autoren (*Krumbhaar* und *Fig-Hugh*) haben wohl als erste bei Agranulocytosen den Begriff des „Maturationsarrests“ aufgestellt. Ähnliche Reifungsstörungen finden wir auch bei den übrigen Knochenmarkssystemen, und seitdem wir den Ablauf pathologischer Reaktionen im Knochenmark mittels der Sternalpunktion genau verfolgen können, fällt es nicht schwer, auch die Beweisführung für die Richtigkeit dieser Auffassung zu erbringen. So sehen wir z. B. bei Agranulocytosen im Verlauf der Heilung in rascher Folge, wie das während des Stadiums der größten Leukopenie ursprünglich unreif-myelocytäre Mark rasch zum reifen myelo-metamyelocytären und später zum jung- und stab- bzw. segmentkernigen Mark sich fortentwickelt; oder bei der perniziösen Anaemie wie das megal- und promegaloblastische Mark unter der Lebertherapie zum makro-normoblastischen bzw. Reticulo-cytenmark ausreift; auch bei essentiellen Thrombopenien läßt sich in gewissen Fällen nach Splenektomie die Umwandlung unreifer, schlecht oder gar nicht granulierter Megakaryocyten zum normalen plättchenbildenden Megakaryocyten verfolgen.

Damit wird ohne weiteres verständlich, daß wir bei Mangelzuständen der Peripherie prinzipiell zweierlei Knochenmarkstrukturen zu erwarten haben: entweder eine Hypoplasie bei mehr oder weniger normaler Zellzusammensetzung oder eine Hyperplasie unreifer Vorstufen. Diese Feststellungen, die teilweise mehr oder weniger bekannt sind, führen bei konsequenter Anwendung zu einer grundlegenden Schlußfolgerung. Wenn wir sehen, daß trotz reichlichem Vorhandensein unreifer Elemente, wie Myelocyten, Myeloblasten, Erythroblasten im

Knochenmark diese Zellen nicht ins Blut ausgeschwemmt werden, müssen wir uns fragen, wie denn überhaupt solche Zellen ins Blut gelangen können. Bekanntlich spricht man beim Vorkommen solcher unreifer Formen von Knochenmarkkreiszellen, von myeloischen Reaktionen und stellt sich vor, daß unter bestimmten Umständen, z. B. bei Knochenmarkmetastasen, solche Elemente mit den üblichen Knochenmarkzellen mitausgeschwemmt werden. Wenn eine solche Erklärung für vereinzelte Zellen im Bereich der Möglichkeit liegt, so doch nicht, wenn unreife Formen zu Tausenden und Zehntausenden im Blute auftreten, wie bei myeloischen Leukaemien, bei Erythroblasten usw. Ganz unverständlich ist die Tatsache, daß bei völlig gleichem Aufbau des Knochenmarks entweder überhaupt keine oder massenhaft unreife Formen als Myelocyten oder Erythroblasten im Blut auftreten können. Wir kennen diese verschiedenen Formen als leukaemische oder aleukaemische Myelosen und wissen, daß gerade für letztere Form die Knochenmarkpunktion von hoher diagnostischer Bedeutung ist. Ganz ähnlich verhält es sich bei sogenannten Blutkrisen, worunter wir das kurzdauernde Auftreten zahlreicher unreifer Formen der roten und weißen Reihe verstehen. Wir waren anfänglich überrascht, z. B. bei perniziöser Anaemie, bei solchen außerordentlich imposanten Bluthildern im Knochenmark keinerlei andere Markzusammensetzung zu finden wie bei der perniziösen Anaemie ohne diese Blutveränderungen. Mit der Hypothese einer Sperre oder Blockade kommt man dem Verständnis keineswegs näher.

Um in diese Verhältnisse Klarheit zu bringen, ist es nötig, sich den anatomischen Aufbau des Knochenmarks in Erinnerung zu rufen. Die Anatomie lehrt, daß das Knochenmark als ein geschlossenes System zu betrachten ist, wobei also Stomata fehlen, die den Knochenmarkzellen einen ungestörten Austritt in die Bluthahn erlauben. Man ist demnach zur Annahme gezwungen, daß die Blutzellen aktiv auswandern, wobei sie über die Fähigkeit einer Eigenmotilität verfügen müssen. Diese Eigenbeweglichkeit ist uns für die Leukocyten in Form der Chemotaxis seit langem bekannt. Sie gilt aber nicht für die ganze Entwicklungsreihe der Leukocyten, sondern beschränkt sich offenbar auf die segment-, stab- und eventuell jungkernigen und wird zweifelsohne in zunehmendem Maße mit der Ausreifung erlangt. Aus diesem Grunde finden wir auch in Entzündungsherden vorwiegend stark segmentierte Leukocyten. Bei der roten Reihe ist eine Auschwemmungsfähigkeit offenbar nur den kernlosen Elementen eigen. Bei der wohl fundierten Auffassung des Knochenmarks als geschlossenem System und der Notwendigkeit der Eigenmotilität der Blutzellen zur Aus-

schwemmung aus dem Knochenmark, drängt sich die Forderung geradezu auf, daß die unreifen Zellelemente (Myeloblasten, Myelocyten, Erythroblasten, Megakaryocyten) nicht aus dem Knochenmark, sondern extramedullärer Herkunft sind und den sekundär blutbildenden Organen der Milz, Leber und eventuell den Lymphdrüsen entstammen. Damit läßt sich auch die Tatsache gut in Einklang bringen, daß die Milzpulpa mit den Blutkammern in offener Kommunikation steht.

Diese Betrachtungsweise wirkt zuerst deshalb etwas befremdend, weil wir bisher gewohnt waren, gerade aus dem Ausmaße unreifer Zellelemente im Blute auf die gesteigerte Knochenmarktätigkeit zu schließen.

Im folgenden soll versucht werden, diese Hypothese eingehender zu begründen:

1. Nur mit unserer Auffassung ist es verständlich, warum normalerweise trotz zahlreichen unreifen myeloischen und erythropoetischen Elementen im Knochenmark solche Formen nicht im Blute auftreten. Demgegenüber sind im foetalen Leben gerade umgekehrte Verhältnisse vorhanden; wir finden massenhaft Myelocyten und Normoblasten im Blut, die nur aus den der Haematopoese dienenden Organen der Milz und Leber stammen können, weil das Knochenmark anfänglich noch gar nicht entwickelt ist. Unschwer erklärt sich ferner die Tatsache, daß trotz hochgradiger Zellhypertrophie des Knochenmarks, sofern es sich um Jugendformen handelt, keine unreifen Zellen ins Blut gelangen, solange keine extramedulläre Metaplasie damit einhergeht.

2. Bei myeloischen Reaktionen, Blutkrisen usw. läßt sich fast regelmäßig klinisch eine Leber- und Milzvergrößerung nachweisen, der pathologisch-anatomisch bei genügend eingehender Untersuchung eine myeloische Metaplasie der embryonalblutbildenden extramedullären Organe zugrunde liegt.

3. Bei zahlreichen Myelosen ist das Blutbild solange aleukaemisch, als die Krankheit auf das Knochenmark beschränkt bleibt. Bei der Ausdehnung der Affektion auf die extramedullären Blutbildungsstätten wird das Blutbild zunehmend leukaemischer. Damit im Einklang steht auch die Tatsache, daß akute Myelosen mit kleiner oder fehlender Milz- und Leberschwellung sub- oder aleukaemisch, chronische Myelosen mit ihren riesigen Milz- und Lebervergrößerungen fast stets leukaemisch verlaufen.

4. Wir kennen Affektionen, wo zwar im Blute unreife Formen vorhanden sind, das Knochenmark

solche Zellen aber nicht enthält oder auf alle Fälle nicht in irgendeinem entsprechenden Verhältnis. So gibt es z. B. Myelosen, wo das Knochenmark aplastisch ist, während in der Milz, Leber, eventuell den Drüsen starke myeloische Metaplasie nachgewiesen werden kann (Storti, Naegeli). Auch bei anderen Knochenmarkaplasien, z. B. bei hochgradiger Knochenmarkcarcinose mit myeloischer Reaktion im Blut läßt sich schon klinisch nicht selten eine zunehmende Milz- und Lebervergrößerung feststellen, die histologisch durch eine haematopoetische Metaplasie verursacht ist. Solche myeloischen Reaktionen finden wir bei Jugendlichen sehr viel häufiger, weil dabei die foetalblutbildenden Gewebe noch sehr viel rascher ansprechen als mit zunehmendem Alter (z. B. jugendliche Anaemien, *Jacksch-Hayem*, Erythroblastosen, Knochenmarkcarcinosen bei Jugendlichen usw.).

5. Besonders schön läßt sich die zahlenmäßige Abhängigkeit der unreifen myeloischen Elemente im Blut von der Stärke der extramedullären Blutbildung, besonders der Milz bei Behandlung der chronischen Myelosen zeigen. Es ist allgemein bekannt, daß die Leukocytenzahlen bei einer chronischen Myelose am raschesten zu normalen Zahlen abfallen während Milzröntgenbestrahlung. Dabei geht der Rückgang der Leukocyten weitgehend parallel mit der Verkleinerung der Milz, was an Hand folgender Kurven besonders instruktiv illustriert sei (Abb. 1).

6. Einen weiteren Beweis der extramedullären Herkunft der Myeloblasten stellen zwei selbst beobachtete Fälle dar von behandelten chronischen Myelosen mit späterem letalem Myeloblastenschub. Beide Male gelang es durch Milzbestrahlung und Arsen, eine chronische Myelose mit mehreren Hunderttausend Weißen im Blut über längere Zeit in ein aleukaemisches Stadium zu überführen, wobei die Milz sich weitgehend verkleinerte, in einem Fall nicht mehr palpabel war. Unvermittelt trat aus gutem Allgemeinbefinden beide Male ein schwerster Myeloblastenschub auf mit 400 000 bzw. 500 000 Leukocyten im Blut, und zwar ganz überwiegend Myeloblasten. Dabei war beide Male ein riesiger Milztumor aufgetreten. Die Sternalpunktion, die in einem Falle ausgeführt werden konnte, ergab ein Knochenmark, das im Verhältnis zum Blut als außerordentlich reif anzusprechen war und sich nicht wesentlich von der Norm unterschied (Abb. 2), während die Milz vollgepfropft von Myoblasten war. Im andern Falle zeigte ein Knochenmarksschnitt, daß in den Gefäßen massenhaft Myeloblasten waren, während das anliegende Zellmark weitgehend ausgereifte Formen enthielt, beides Beweise für die Herkunft der Myeloblasten aus extramedullären Organen, im wesentlichen hier aus der Milz (s. auch *Rohr*, Knochenmarkmorpho-

logie des menschlichen Sternalpunktats; Neue deutsche Klinik, 1936/37).

Auf zwei Argumente, die gegen unsere Theorie sprechen könnten, sei kurz eingegangen. Es erhebt sich die Frage, wie nach Splenektomie die mitunter gegenüber dem vorbestehenden Zustand stark gesteigerte Erythroblasten-

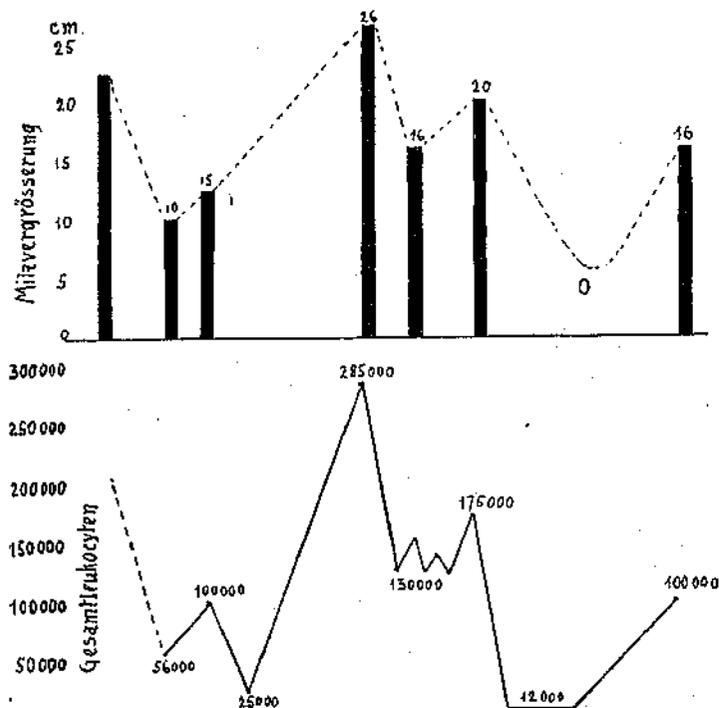


Abb. 1. Änderung der Milzgröße im Vergleich zur Veränderung der Gesamtlenkocytenzahl bei einer chronischen Myelose unter Röntgen- und Arsenbehandlung. Man beachte den weitgehenden Parallelismus beider Kurven.

seltener Myelocytenzahl im Blute zu erklären ist. Bei der Beantwortung hat man auseinanderzuhalten die Veränderungen nach Splenektomie bei normalen und bei pathologischen Zuständen. Normalerweise folgt der Splenektomie zwar eine Vermehrung der verschiedenen Zellformen (Erythro-, Thrombo- und Lenkocyten) mit Tendenz zur Unreife. Doch ist das Auftreten von Normoblasten und Myelocyten dabei keineswegs typisch oder gar regelmäßig. Meist sind es nur vereinzelte solcher Exemplare. Unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei kindlichen Erythroblastosen, sind starke Normoblastenausschwemmungen bekannt. Vor kurzem hat *Fanconi* unter Zugrundelegung unserer Auffassung der extramedullären Herkunft der kern-

haltigen Roten betont, daß die Leber in solchen Fällen eine Größenzunahme erleide, die durch eine verstärkte erythroblastische Metaplasie bedingt sei. Zu berücksichtigen ist auch die nach Milzentfernung verminderte Erythroblastenzerstörung in der Milz.

Auf der anderen Seite sind große Milztumoren mit myeloischer Metaplasie bekannt, die aleukaemisch oder stark subleukaemisch verlaufen und der Theorie zu widersprechen scheinen. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, daß unsere

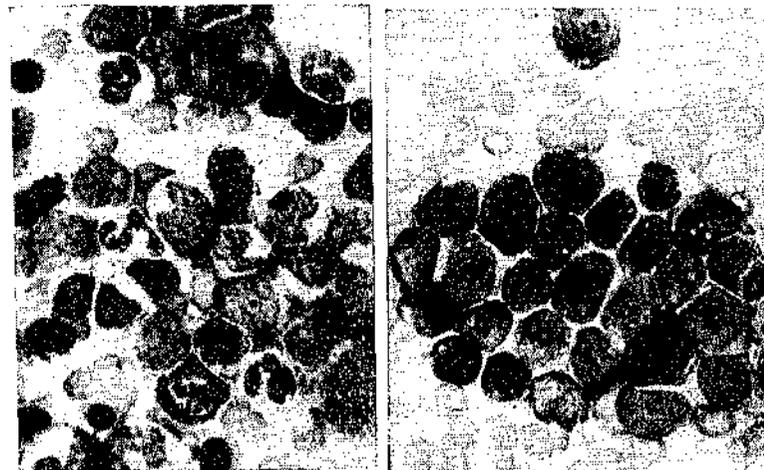


Abb. 2. Blut- und Knochenmarksausstrich bei akutem Myeloblastenschub einer behandelten chronischen Myelose. Rechts das Blutbild mit ganz überwiegend Myeloblasten, links Knochenmark mit weitgehend ausgereiften myeloischen Zellen.

Arbeitshypothese lediglich verlangt, daß myeloische Jugendformen, sofern sie im Blute auftreten, extramedullärer Genese sind, keineswegs aber, daß jede extramedulläre Haematopoese mit einer myeloischen Reaktion im Blute verbunden sein muß. Als Erklärungsversuch für die erwähnte Besonderheit sei darauf hingewiesen, daß die Pulpa je nach dem Funktionszustand der Sinus bald in offener Kommunikation mit der Blutbahn steht, bald von dieser abgeschlossen ist. Die jeweilige Ursache, warum das eine Mal myeloische Elemente im peripheren Blute auftreten, das andere Mal nicht, ist uns noch unbekannt und bedarf weiteren Studiums in den Einzelfällen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Reihe von Schwierigkeiten, die bisher dem Verständnis der wechselseitigen Beziehungen zwischen Knochenmarkstruktur und Blutzellzusammensetzung bestanden und zu verschiedenen unbefriedigenden Hypothesen über den Zellausschwemmungsmechanismus geführt haben, sich weitgehend beheben lassen, wenn wir uns an folgende Thesen halten:

1. Das Knochenmark ist anatomisch als ein geschlossenes System, die Milz, eventuell auch Leber im Gegensatz dazu als ein mit der Blutbahn kommunizierendes System aufzufassen.

2. Zellen, die das Knochenmark verlassen, müssen über eine Eigenmotilität verfügen, die sie erst mit weitgehender Ausreifung erlangen. Dazu gehören die segment-, stab- und jungkernigen Leukocyten, die kernlosen Erythrocyten und die Thrombocyten. Alle Vorstufen sind als sessile Zellen nicht ausschwemmungsfähig.

3. Jugendformen der Myelo-, Erythro- und Thrombopoese (Myeloblasten, Myelocyten, Erythroblasten, Megakaryocyten), die im Blut nachweisbar sind, stammen nicht aus dem Knochenmark, sondern aus extramedullären Blutbildungsherden, vorwiegend der Milz, der Leber, eventuell den Drüsen. Der Beweis dafür kann embryologisch, klinisch und pathologisch-anatomisch geführt werden.

Das periphere Blutbild ist demnach nicht nur eine Funktion des Knochenmarks oder die Folge seines histologischen Aufbaues, sondern als die Resultante verschiedener biologischer Geschehen zu deuten: Neben der zweifellos wichtigsten Funktion des Knochenmarks spielt unter pathologischen Verhältnissen die wiederauftretende extramedulläre Haematopoese eine wesentliche Rolle. (Die Bedeutung der Peripherie für das Blutbild, welche sich durch den Zellverbrauch ergibt, und die Rolle der Lymphdrüsen bzw. der Milz als Lymphocytenbildner sowie dem Retikuloendothel als Bildungsorgan gewisser monocytoider Zellen ist hier absichtlich nicht behandelt worden.)

#### Diskussion:

V. Schilling: Die Ausführungen bestätigen die Wahrscheinlichkeit der „Innidation“ gegenüber der „systematischen extramedullären Metaplasie“ als überwiegende Form der Entstehung der leukaemischen Zellinfiltrate, wie man bei Myeloblastenleukaemien, z. B. nach Blutungen, sehen kann. Wir haben stets die sporadischen Promyelocyten in der Rekonvaleszenz als Abkömmlinge extramedullärer Haematopoese betrachtet.

Dozent R. KLIMA, Wien

## Erfahrungen mit der Knochenmarkpunktion bei Blutkrankheiten

Es gibt wenige Krankheiten des blutbildenden Gewebes, bei denen die Knochenmarkpunktion so aufschlußreich ist wie beim multiplen Myelom. Soweit die Fälle im Frühstadium der Krankheit zur Untersuchung kamen, war der Markbefund schon in einem Zeitpunkt positiv, in dem die röntgenologisch erfaßbaren Skelettveränderungen noch nicht charakteristisch waren. Nach den vorliegenden älteren postmortal erhobenen Befunden soll das Myelom aus verschiedenen Zellformen des blutbildenden Gewebes entstehen. Es wurden myeloblastische, myelocytäre, erythroblastische, plasmazelluläre u. a. Formen beschrieben. Demgegenüber ergibt die Sternalpunktion in den eigenen mit *Fleischhacker* untersuchten acht Fällen ebenso wie die Einzelbeobachtungen der anderen Autoren immer nur die gleiche Zellart. Die Myelomzellen sind durch ihr reichliches, intensiv basophiles Protoplasma ausgezeichnet. Auffällig ist ihre Ähnlichkeit mit den Plasmazellen des Knochenmarkes. Nur sind die Kerne größer, das Chromatin lockerer und es sind ein bis mehrere Nucleolen vorhanden. Da bei manchen chronisch entzündlichen Krankheiten im Knochenmark bei Plasmazellvermehrung ebenfalls solche Zellen vorkommen, die hier eindeutig als Plasmazellen anzusprechen sind, können auch die Myelomzellen als unreife Plasmazellen gedeutet werden. Die Reifung ist dabei verschieden. Bei systematischer Untersuchung findet man als jüngste Vorstufe eine myeloblastenähnliche Zelle. Die Vermehrung der Plasmazellen ist im Mark auch überall außerhalb der Myelomknoten erkennbar, die Zellen liegen dann inmitten der übrigen Blutbildungszellen, wie sie ja auch in Form von Metaplasien in Leber u. a. Organen nachweisbar sind. Es ergeben sich daraus Analogien mit den Leukaemien, und man kann eher von Systemerkrankung als von einem malignen Neoplasma sprechen.

Noch größer wird die Übereinstimmung mit Leukaemien bei diffuser Plasmazellenwucherung im Mark bei dauernd fehlender oder nur ganz geringfügiger Skelettveränderung und Ausschwemmung dieser Zellen ins Blut. In einem Falle blieb der Zustand aleukaemisch, es bestand eine Milz- und Leberschwellung und fortschreitende Anaemie und Leukopenie. In einem anderen Falle war eine stärkere Plasmazellausschwemmung zu verzeichnen. Die Markpunktion ergab ein Überwiegen dieser Zellen. Myelom und Plasmazellenleukaemien sind nur Varianten ein und desselben Krankheitsprozesses, das eine mehr geschwulstartig, das andere ganz

nach Art von Leukaemien hyperplasierend. Der Zellbefund in den Markpräparaten ist eindeutig. Die Plasmazelle wird als eine selbständige Zellform aufgefaßt. Die früheren vielfältigen Befunde lassen sich aus den geschilderten Eigenheiten der Plasmazellen erklären.

Bei *Lymphogranulomatose* wird bei der Autopsie in einem hohen Prozentsatz der Fälle schon makroskopisch eine Mitbeteiligung des Knochenmarks festgestellt. Die Beobachtungen im Knochenmark haben bisher keine recht verwertbaren Befunde geliefert. Es wurden daher zunächst Lymphknotenpunktionen und Abklatschpräparate von probexzidierten Lymphknoten untersucht (s. *Fleischhacker* und *Klima*), um so das Zellbild der Lymphogranulomatose eingehend zu studieren. Es ergab sich, daß die beginnende Lymphogranulomatose durch eine lymphocytär-lymphoblastische Hyperplasie gekennzeichnet ist, während in den höhergradig veränderten Lymphknoten immer mehr Zellen überwiegen, die durch ihre Größe, Protoplasmareichtum, lockeren Kern auffallen. Eine nähere Beschreibung ist bei *Fleischhacker* und *Klima* zu finden. Während die Zellen im Beginn noch ausgesprochen Anklänge an Lymphoblasten zeigen, werden sie später immer größer, unreifer und entwickeln sich in einer ganz bestimmten Richtung, als deren Extrem die *Sternbergsche* Riesenzelle anzusehen ist. Die übrigen Zellformen, wie Plasmazellen, Reticulumzellen, Eosinophile, treten im Vergleich dazu wesentlich zurück und werden als Ausdruck einer unspezifischen Begleiterscheinung der Lymphogranulomatose aufgefaßt, während die eigentlichen Lymphogranulomzellen ein einheitliches Zellgewebe darstellen, das je nach dem Grad der Entwicklung in seinem Aussehen beträchtlich schwanken kann. Genetisch scheint es dem lymphatischen Gewebe zu entstammen.

Bei der daraufhin durchgeführten Untersuchung von Sternalpunktaten von Lymphogranulomatose wurden tatsächlich in einzelnen Fällen solche Lymphogranulomzellen gefunden, so daß man annehmen kann, daß bei positivem derartigen Zellbefund die Diagnose Lymphogranulomatose schon aus dem Markbefund allein wird gestellt werden können. In anderen Fällen wurde übereinstimmend mit obigen Angaben in den Markpräparaten auch ein beträchtlicher Prozentsatz unreifer Lymphocyten und Lymphoblasten gefunden. An unspezifischen Veränderungen ist dabei noch eine, je nach der Lage des Falles wechselnde Reaktion des myeloischen Gewebes zu verzeichnen, wobei die Myelocyten mitunter als Zeichen stärkerer Schädigung eine auffällige Kernlappung und auch Vergrößerung der gesamten Zelle erkennen lassen, ein Befund, der deshalb herausgehoben wird, da diese Zellen irrtümlich für histiocytäre Elemente des lymphogranulomatösen Gewebes aufgefaßt werden.

E. STORTI, Pavia

## Über die aetiologische Identität der chronischen und der akuten Form der übertragbaren myeloischen Leukaemie der Mäuse

Die Befunde, welche Gegenstand vorliegender Mitteilung bilden, beziehen sich auf eine Gruppe von 120 Mäusen, welche mit dem von dem Amerikaner *Furth* jüngst isolierten Stamm der übertragbaren myeloischen Leukaemie infiziert wurden. In dieser ersten Gruppe von Tieren konnten bei verschiedenen Individuen grundsätzliche Verschiedenheiten im klinischen, haematologischen und histopathologischen Verhalten erhoben werden, obwohl die Infektion stets mit demselben infizierenden Material hervorgerufen wurde. Eben gerade diese Verschiedenheiten will ich hier aufzeigen.

Vor allem muß die Bedeutung hervorgehoben werden, welche bei diesen Versuchen der Weg der Einimpfung des infizierenden Materials in bezug auf das Verhalten der Krankheit gezeigt hat. Tatsächlich ergab sich im allgemeinen die Gültigkeit folgender Regel:

1. Auf die *subkutane* Einimpfung (jedweden leukaemische Zellen enthaltenden Materials) erfolgt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (jener natürlich, in welchen die Infektion eingetreten ist) die Bildung einer myelomatösen Geschwulst, die an der Stelle der Einimpfung lokalisiert ist, und in einer mäßigen Anzahl der Fälle gesellt sich zur Tumorbildung ein leukaemischer Zustand.

2. Die *intravenöse* Einimpfung hingegen, stets natürlich unter der Voraussetzung, daß dieselbe eingeschlagen hat, ist konstant von dem Auftreten einer leukaemischen Form gefolgt. Diese stellt sich rein dar oder ist in manchen Fällen mit dem Vorhandensein von unregelmäßig im Organismus lokalisierten myelomatösen Knoten vergesellschaftet.

Nach dieser Voraussetzung kann nun zu einer kurzen Darstellung der wichtigsten klinischen, haematologischen und histopathologischen Verhaltensarten, die bei diesen Versuchen beobachtet wurden, geschritten werden.

**Klinisch** wurden folgende Hauptformen beobachtet:

1. Eine reine leukaemische Form mit *chronischem* Verlauf, typischer leukaemischer Blutschädigung, beträchtlicher Leber- und Milzvergrößerung und Vorhandensein oder Fehlen einer lymphoglandulären Reaktion;

2. eine leukaemische Form mit *subakutem* Verlauf, leukaemischer Schädigung des Blutes und der Organe und im allgemeinen ohne jedwede lymphoglanduläre Reaktion;

3. schließlich eine akute oder hyperakute Form mit schwerer oder schwerster Anaemie, leukaemischer Blutschädigung, im allgemeinen von qualitativem Typus und geringfügiger makro- sowie mikroskopischer Beteiligung der Leber und der Milz, jedoch konstanter schwerer Schädigung des Knochenmarks.

Haematologisch waren die wichtigsten angetroffenen Veränderungen folgende: Mehr oder weniger ausgesprochene zahlenmäßige Vermehrung der weißen Blutkörperchen, Übertritt in den Kreislauf von mehr oder weniger stark unreifen Formen der weißen granulocytischen Reihe, fast vollkommener Schwund der Lymphocyten aus dem peripheren Blut, Gegenwart von Elementen in Mitose und schließlich Anaemie sowie mäßige Erythroblastose.

Diese Blutveränderungen haben sich nun von Fall zu Fall untereinander verschieden kombiniert gezeigt und ergaben folgende hauptsächlichsten Blutbilder:

1. Ein Blutbild typischer, quantitativer und qualitativer leukaemischer Schädigung, jedoch gekennzeichnet durch ein beträchtliches Vorwiegen im Kreislauf der vollkommen reifen Formen (polymorphkernige) und jener weniger unreifen, und zwar von meta- und myelocytärem Typus; es hat sich gezeigt, daß ein solches Blutbild regelmäßig der klinischen Form mit chronischem Verlauf entsprach;

2. ein ebenfalls leukaemisches Blutbild, gekennzeichnet durch eine, im allgemeinen mäßige Vermehrung der weißen Blutkörperchen, durch deutliches Vorwiegen bei der Leukocytenformel der mehr unreifen Formen, fast vollständigen Schwund hingegen jener von meta- und myelocytärem Typus, und so ergab sich deshalb das Vorhandensein eines deutlichen „Hiatus leucaemicus“; dieses Blutbild zeigte sich im allgemeinen bei den Formen mit subakutem und akutem Verlauf;

3. schließlich ein Blutbild, welches durch ausgesprochene Anaemie, Leukopenie und Gegenwart im Kreislauf von seltenen, jedoch sicheren Myeloblasten gekennzeichnet war; dieses Blutbild war stets von deutlicher leukaemischer Schädigung des Knochenmarks oder des Knochenmarks und der anderen blutbildenden Organe begleitet.

Für alle diese Typen von Blutschädigung — und dies ist im Grunde genommen die überzeugendste Tatsache dieser Versuche — wurde ihr leukaemischer Charakter sowohl auf Grund der gleichzeitigen Organveränderungen als auch und vor allem auf Grund der Möglichkeit, die Krankheit auf andere Tiere zu übertragen, bestätigt.

Vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus ging aus diesen Versuchen hervor, daß das mit absoluter Konstanz und stets am meisten betroffene Organ das Knochenmark war, und dies unabhängig vom Typus der leukaemischen Veränderung des peripheren Blutes. Die Milz und

die Leber haben bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, jedoch nicht bei allen, gezeigt, weitgehend am Krankheitsprozeß, sei es mit makroskopischen Zeichen (bedeutende Vermehrung ihres Volumens), sei es mit mikroskopischen Veränderungen (Vorhandensein von leukaemischer Infiltration) Teil zu haben. Tatsächlich konnte man in manchen Fällen und besonders bei jenen mit akutem Verlauf, trotz der kompletten Schädigung des Knochenmarks, das fast vollkommene Fehlen jeder makro- oder mikroskopischen Veränderung des Organpaares Milz-Leber verzeichnen.

Zusammenfassend glaube ich, daß aus den oben ausgeführten Befunden, wie immer auch ihre Deutung sein möge, wenigstens der Beweis dafür hervorgehe, daß derselbe aetiologische Erreger die Fähigkeit besitzt, leukaemische Erkrankungen hervorzurufen, die grundsätzlich vom selben Typus sind, in ihrem klinischen, haematologischen und histopathologischen Verhalten jedoch untereinander tiefgehende Unterschiede aufweisen; es ergibt sich also mit anderen Worten der Beweis, daß für diese myeloische Leukaemie der Maus die chronische und akute Form zwei Ausdrucksweisen ein- und derselben Krankheit darstellen.

Dr. Rosegger: (verzichtet).

18.15 Uhr: Schluß der Sitzung.

In Kraftomnibussen begaben sich dann die Teilnehmer zur Stadtbesichtigung (mit Besuch des Domes, der Universität, des Friedenssaales), zuletzt zum großen altertümlichen Rathausaal, in dem der

### Empfang durch die Stadt Münster

stattfand. Die im nationalsozialistischen Geiste gestaltete Feier wurde von Fanfaren der Hitlerjugend eröffnet, brachte eine vollendete

### Freizeitgestaltung

durch die Betriebsgemeinschaft Kliniken am Westring und endete mit einem Gemeinschaftsabend, zu dem das gesamte mitwirkende Personal geladen war. Wie die Ansprachen der Ausländer (Chevallier, Storti, Meulengracht) bezeugten, war das Erstaunen über die Höhe der künstlerischen Leistungen der Krankenhausangestellten, die sie im Dienst als Laboranten, im Büro, in der Wirtschaftstätigkeit oder als Pförtner kennengelernt hatten: Orchester, eigene Kompositionen, Deklamationen und Tänze, ebenso groß wie die Freude an dem Geiste vollendeter Harmonie, der alle Teilnehmer verband.

Den besten Eindruck von dem harmonischen Geiste, von dem die ganze Tagung getragen war, gibt die folgende Ansprache des früheren Oberarztes von Prof. Naegeli, Priv.-Doz. Dr. Albert Alder, Aarau:

„Meine verehrten Damen und Herren, gestatten Sie, daß ich als Vertreter der kleinen Schweiz auch einige Worte an Sie richte.

Am letzten Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden hat Herr Prof. Schilling die Gründung der Deutschen Haematologischen Gesellschaft bekanntgegeben und uns zu der heutigen Tagung eingeladen. Wir sind diesem Ruf sehr gern gefolgt. Sie alle werden mit mir einig sein, daß hier selbst die kühnsten Erwartungen übertroffen wurden. Der erste Haematologenkongreß wird wohl zu unseren schönsten Erlebnissen zählen. Allein schon die Fahrt hierher war von unbeschreiblicher Pracht. Sie führte mich den Rhein hinunter, an dem alles in voller Blüte steht. Dann in das Ruhrgebiet, das neue Eindrücke brachte. Überall mächtige Werke, rauchende Kamine und tätige Menschen. Alle glücklich und zufrieden. Aber sie dürfen auch zufrieden sein. Durch diese Schönheit der Natur und das pulsierende Leben der Ruhr kamen wir nach Münster. Hier erwarteten uns die verschiedensten Überraschungen. Im Hotel erhielten wir vorerst einen großen Umschlag mit den nötigen Programmen. Obendrein aber auch einen Orden, den „Blutorden“. Dieser Orden hat uns in Münster alle Türen geöffnet. Die Automobile hielten eigens für uns an. Der Orden auf der Brust verschaffte uns freien Eintritt zu jeder Veranstaltung, und in diesem Saale wird uns von der Stadt sogar ein Abendessen mit Bier gestiftet.

Ich weiß nicht, ob alle von Ihnen diesen Orden, ein wahres Kunstwerk unseres verehrten Herrn Vorsitzenden, auch richtig studiert und bewundert haben. In der Mitte liegen die roten Blutkörperchen, am Rande die weißen. Wir finden in dem Worte „Häta“ aber auch drei Monocyten. Als man heute früh in der wissenschaftlichen Sitzung über diese Zellen sprach, da wollte sich niemand zur Diskussion melden. Ein jeder drückte sich um das heikle Problem. Das Abzeichen hat es in der elegantesten Weise gelöst. Es brachte gleich drei Monocyten, einen für die Unitarier, einen für die Dualisten und auch der Trialist hat den seinen bekommen. Wir verspüren bei dieser Handlungsweise so recht den Geist von Münster. In diesem wundervollen Rathause fand 1648 der dreißigjährige Krieg seinen Abschluß. Heute feiern wir am gleichen Ort den westfälisch-haematologischen Frieden. Dabei fällt mir ein, daß genau 25 Jahre nach dem westfälischen Frieden die Haematologie geboren wurde.

1673 sah *Leeuwenhök* zum erstenmal die roten Blutkörperchen. Er beschrieb ihre Größe und Form und erklärte, jedes Blutkugelnchen enthalte 6 kleine Kugelnchen, was aber vom Physiologen *Haller* bestritten wurde. Damit hatte man auch schon die erste Meinungsverschiedenheit. Seither hat sich bei uns nicht viel geändert. Die Streitfragen sind höchstens etwas anderer Art. Wir müssen der Deutschen Haematologischen Gesellschaft sehr dankbar sein, daß sie uns Gelegenheit gegeben hat, zusammenzukommen. Wenn auch stets verschiedene Auffassungen bleiben werden, so ändert persönliche Bekanntschaft doch manches. Sie nimmt vor allem unnötige Schärfe. Blut- und Blutforschung haben etwas Verbindendes, das hat Münster bewiesen.

Beim heutigen Rundgang durch Münster sprach unser Stadtführer von den besonderen Charaktereigenschaften der Westfalen. Seine Äußerungen haben mir Spaß gemacht. Während meiner Assistentenzeit in Tübingen lernte ich einen verwundeten Offizier aus Siegen kennen. Wir verstanden uns sehr gut, denn es zeigte sich, daß wir viel Gemeinsames besaßen. Unser Stadtführer behauptete, die Westfalen hätten einen harten Kopf. Dies gilt auch für uns Schweizer. Der Westfale meckere gern. Aber auch hierin stehen wir ihnen, wie Sie wohl wissen, nicht nach. Neben diesen Besonderheiten besitzen die Westfalen die besten Eigenschaften, vor allem haben sie sich als gute Freunde und Gastgeber erwiesen. Ich danke als Vertreter der Schweizergruppe unserem Vorsitzenden und den Stadtbehörden für ihre überaus liebenswürdige Aufnahme und erhebe mein Glas auf das Wohl aller derjenigen, die die Tagung so herrlich gestaltet haben.

## 2. Tag

12. Mai, 9,15 Uhr:

## 3. Sitzung

Vorsitz: Prof. Dr. Schulten (Hamburg)

Beisitzer: Priv.-Doz. Dr. Rohr (i. V. für Prof. Dr. Naegeli (Schweiz),  
Prof. Dr. Gaenßlen (Deutschland)

## Referat:

Primarius Dr. ANTON HITTMAIR, Wels

## Das Blutplättchen

Im Jahre 1927 gab ich einen Überblick über 1000 Arbeiten, welche sich in den vorangegangenen 10 Jahren mit den Blutplättchen beschäftigt hatten. Seither verging wieder ein Jahrzehnt, und neuerlich sind es 1000 Arbeiten, über welche ich berichten kann. Das Interesse an den Blutplättchen wurde also nicht geringer, sondern eher größer, denn das Schrifttum der letzten 10 Jahre mußte ich diesmal in sehr kurzer Zeit zusammenstellen, so daß es sicherlich nicht vollständig erfaßt ist. Immerhin ließ sich ein Überblick gewinnen über die Wege, die gegangen wurden und die zu beschreiten sein werden, um der Lösung der Plättchenfragen näherzukommen.

In drei große Gruppen lassen sich die Fragen um das Blutplättchen einteilen:

1. Das Plättchen selbst, seine Morphologie, seine Abstammung, seine Physiologie usw.,
2. die Beziehungen der Plättchen zu den Blutungsübeln und
3. die Thrombocyten bei Erkrankungen der blutbildenden Organe und anderen Krankheiten.

Ordnet man das Schrifttum des letzten Jahrzehntes nach diesem Gesichtspunkte, so teilt es sich zu ungefähr gleichen Teilen auf die genannten drei Gruppen auf.

Das Blutplättchen ist ein außerordentlich labiles, elektronegativ geladenes Gebilde, das der Hauptsache nach aus Eiweißkörpern und Lipoiden besteht. Morphologisch unterscheidet man das randständige ungekörnte Hyalomere und das zentrale Granulomer, welches aus bald feinen, bald groben oder gar kernähnlich verklumpten Körnchen gebildet wird. Diese Trennung in Körnchenschicht und Grundsubstanz ist nicht immer scharf durchzuführen; nicht nur etwa bei den ganz kleinen, sondern auch bei großen Formen. Vielleicht ist darin ein morphologischer Ausdruck der „Jugend“ — soweit dieser Begriff hier erlaubt ist — bzw. des „Alters“

oder der Zerfallsreife zu erblicken. *Arneth* z. B. sieht im Hyalomereichtum der Plättchen einen Maßstab für ihre Klebrigkeit und ihr Agglutinationsvermögen. Mich brachten zu solcher Vermutung nicht nur morphologische Studien, sondern die Beobachtung einer ähnlichen Trennung des Zellleibes in ein Hyalomer und Granulomer an absterbenden, supravital gefärbten Granulocyten. Es spricht auch keineswegs dagegen, daß nach *Flößner* gerade die kleinsten Plättchen die labilsten sind, weil m. E. diese nur mit besonderen Methoden zur Ansicht kommenden Gebilde nicht eigentlich Plättchen, sondern schon Zerfallsprodukte solcher sind.

Während ich die Plättchen nur daraufhin ansehe, ob sie auffällig viel Hyalomer zeigen und ob sich ausgesprochene pathologische Formen und Formungen finden, gibt z. B. *Blacher* eine Einteilung in drei Gruppen nach der Färbbarkeit, *Hoffmann* und *Flößner* eine solche in vier Gruppen nach Größe und Form an, und *Arneth* teilt die Blutplättchen zunächst in längliche und runde und diese wieder nach der Größe, dem Granulomer und seiner Gruppierung in eine Reihe von Unterabteilungen, so daß sein qualitatives Plättchenbild bis zu 24 und 27 Abarten aufweist. Sie alle bekommen ihre Bedeutung in Granulomer- und Hyalomer-Reaktionen, die keineswegs parallel gehen müssen, in Granulomer-Rechts- und -Linksverschiebung, in innerer und äußerer Mikro- und Makroreaktion bzw. in Größen-Links- und -Rechtsverschiebung, die alle von *Arneth* klinisch eingehend ausgewertet sind.

Man mag über diese Überfülle von Plättchenformen denken wie man will. Eines scheint mir daran beachtlich: d. i., daß *Arneth* das Granulomer und das Hyalomer funktionell trennt und daß er dem ersteren mikrochemische Funktionen zuschreibt, dem letzteren durch sein Adhäsions- und Agglutinationsvermögen eine wichtige Rolle bei der Blutstillung zuweist. Es kommt seiner Meinung nach weniger auf die Zahl als auf die Art der Plättchen bzw. auf das Gesamtvolum an Hyalomer an, ob ein Blutungsübel in Erscheinung tritt oder nicht.

Man sieht, schon die reine Morphologie führt mitten in die Physiologie und Pathologie des Thrombocyten hinein.

Was sind überhaupt die Plättchen?

Die Ansicht, sie seien selbständige lebende Zellen, wird heute kaum mehr vertreten. Ebenso selten trifft man noch auf die Meinung, sie seien etwa Präzipitationen des Blutplasmas oder gar Exkrete der weißen Blutkörperchen. Allzu viel spricht dafür, daß sie Zerfallsprodukte, Zellabschnürungen oder -abstoßungen sind.

Wie sollen aber solche tote Gebilde überlebend erhalten bleiben, eine Sauerstoffzehrung aufweisen und Tätigkeiten, ja, sogar wichtige Tätigkeiten ausüben? Der Vergleich mit

den kernlosen roten Blutkörperchen, die doch immerhin Zellen sind, kann das nicht erklären. Hier scheint mir die Feststellung wichtig, daß die Plättchen in der In-vitro-Kultur auffallend langsam absterben. Das Blutplasma muß es demnach sein, welches die so labilen Gebilde vor dem raschen Untergang schützt. Sowie aber das Plasma oder das Gefäßendothel verändert wird, ist es mit dem „Überleben“ der Plättchen momentan vorbei. Sie zerfallen und werden zum toten Fremdkörper.

In einem scheint mir der Vergleich mit den kernlosen roten Blutkörperchen dennoch angängig: in der Frage nach Jugend und Alter. Wir kennen wohl die Reticulocyten als „junge“, d. h. als frisch entkernte Erythrocyten; ihre Bedeutung liegt aber nicht auf funktionellem Gebiet, sondern in den Rückschlüssen, die sich aus ihrer Zahl auf die Erythropoese ziehen lassen. So mag es auch bei den Thrombocyten sein. Ich glaube nicht daran, daß die eben gebildeten Blutplättchen etwa die funktionstüchtigen, die alten funktionsuntüchtig oder auch nur minderwertig sind. Im Gegenteil, es spielen gerade diese alten, für den Zerfall reifen Plättchen die wichtigste Rolle (was die Thrombocyten anlangt!) in der Blutstillung.

Auch hier führt uns die reine Morphologie in die Fragen der Physiologie hinein.

Ebenso verhält es sich mit den Plättchenzählmethoden. Zu den vielen schon bestehenden kamen in den letzten 10 Jahren fast zwei Duzend neue Modifikationen. Man neigt der Ansicht zu, daß jene Art zu zählen die beste sein muß, welche die höchsten Werte ergibt. Demnach wäre die Methode *Hoffmann-Flöbner* allen anderen vorzuziehen. Während *Fonio* mit seiner guten alten indirekten Zählung einen Mittelwert von etwa 250 000 Plättchen im cmm findet, erhält man bei der Zählung nach *Hoffmann-Flöbner* Werte zwischen 600 000 und 900 000. Von *Schilling* war bereits im Operations-Spritzblut tropfen die normale Zahl aller Blutplättchen auf etwa 700 000 berechnet worden. Schon diese große Schwankungsbreite der Norm ist auffallend. Noch auffälliger aber sind die Mittelwerte, welche sich bei den Abänderungen der Methode ergeben, wie sie vielfach vorgeschlagen wurden.

Jeder Autor hat seinen Mittelwert! Z. B. 350 000, 500 000, 600 000 und 700 000 Plättchen im cmm! Man darf unter solchen Umständen wohl die Frage aufwerfen, ob nicht etwa die hohen Plättchenzahlen durch den Zerfall labiler Thrombocyten vorgetäuscht sind. *Arnetz* beschreibt solchen Zerfall der länglichen Plättchen in kleine und runde. Diese Auflösung tritt ja sehr leicht ein. Es genügen dazu u. a. geringe Änderungen des Säuregrades, des Eiweißgehaltes, der aktuellen Reaktion der umgebenden Flüssigkeit, auch wenn sie auf die anderen Formelemente des Blutes noch keinerlei

Wirkung erkennen lassen. Damit sind die immer wiederkehrenden Befunde von Plättchenvermehrung im abgebundenen Gefäß und im Leichenblut erklärt.

In diesem Zusammenhange scheint mir die Plättchenzunahme bei Zählungen in Kochsalzlösungen mit abnehmender Isotonie von Wichtigkeit. Dazu kommt, daß bei allen Kammerzählungen — abgesehen von Farbstoff- und anderen Zusätzen — etwa eine Viertelstunde zugewartet werden muß, bis sich die Plättchen abgesetzt haben, eine Zeit, die völlig hinreichend ist, um die weniger resistenten von ihnen zum Zerfall zu bringen. Dagegen hilft kein Athrombit, mag dieses auch noch so ausgezeichnet sein.

Ich versuchte Zählungen nach der *Fonio*-Methode mit frischem Eigenblutplasma als Konservierungsflüssigkeit, kann jedoch noch nichts Abschließendes aussagen.

Es hängt eben bei allen Zählmethoden alles von der Blutplättchenresistenz ab. So erklärt sich auch, daß *Austerhoff* im gewöhnlichen Ausstrich Zahlen erhält, welche gegen die Methode *Fonio* um höchstens 10 % abweichen, also die Fehlergrenze gar nicht überschreiten.

Ein Überblick über die Plättchenzählung zeigt zwei bedauerliche Tatsachen auf. Die erste: Die Angaben über die Normzahl schwanken je nach der Methodik zwischen 200 000 und 900 000. Dies macht es bei bloßer Angabe der Plättchenzahl unmöglich, sich ein Urteil darüber zu bilden, ob eine Thrombocytenvermehrung oder -verminderung vorgelegen hat, da in den seltensten Fällen die Zählmethode und ihr Normwert beigelegt ist.

Die zweite: Für den praktischen Arzt sind alle Arten, die Plättchen zu zählen, zu zeitraubend und zu schwierig. Man muß ihn daher immer wieder darauf aufmerksam machen, daß für ihn die Feststellung einer allfälligen Thrombopenie im einfachen Supravitalpräparat in den meisten Fällen ausreicht.

Die Plättchen sind aktiv oder passiv losgelöste Zellteile. Man möchte glauben, daß es ein Leichtes sein müßte, festzustellen, welche Zellen die doch recht beträchtliche Menge von Plättchen in das strömende Blut abgeben. Dem ist aber nicht so. Schon bei dem Versuch, nachzuweisen, aus welchem Organ die kleinen Gebilde kommen, stößt man zunächst auf die bei den Zählmethoden erwähnten Schwierigkeiten. Ich will hier ferner die Versuche anführen, aus der Plättchenzahl in der Milzarterie und -vene bzw. in den Venen der Knochen und der Milz auf dieses Organ als Ursprungsort der Thrombocyten zu schließen. Abgesehen davon, daß sich die diesbezüglichen Befunde verschiedener Untersucher direkt widersprechen, behauptet *Aleksandrowicz* nach Versuchen am Cubitalarterien- und -venenblut, daß stets in der zweitentnommenen Blutprobe mehr Plättchen vorhanden waren als bei der ersten Entnahme.

Andererseits gelang es *Bock* nicht ohne besondere Hilfsmittel, aus überlebenden Extremitätenpräparaten Plättchen oder Knochenmarkkriesenzellen herauszuspülen, und auch die Durchblutung des isolierten Thorax brachte aus Rippen- und Wirbelmark nur verhältnismäßig wenig Plättchen und nur vereinzelte Megakaryocyten zum Vorschein. So leicht kann man bei experimentellen Arbeiten über die Plättchen in die Irre geleitet werden oder aber in seinen Erwartungen enttäuscht werden.

Es stellt heute wohl außer Zweifel, daß die Milz Plättchenvorratskammer und Plättchenuntergangsort ist, das Knochenmark aber die Ursprungsstätte der Thrombocyten. Dort gibt es nun allerlei Zellen, welchen Plättchenbildung zugeschrieben wird. Leukocyten können pseudopodienartige Protoplasmateilchen abschnüren: Das sind aber keine echten, sondern Pseudothrombocyten; weiter wurde angebliche Plättchenbildung in Knochenmark und im strömenden Blute aus Reticuloendothelzellen gesehen. Dabei handelt es sich entweder um Phagocytose oder ebenfalls um Pseudothrombocyten, wenn diese auch nicht so leicht kenntlich sind wie die ersterwähnten. Die im Blut erscheinenden Reticuloendothelzellen haben ja einen bald gröber, bald feiner azurgranulierten Zelleib, in dem die Granula gelegentlich zur Gruppierung neigen und sie haben oft ein sehr dünnes Protoplasma, das häufig Ausläufer bildet. Es ist begreiflich, daß solche Zellen, ganz besonders, wenn sie zerfallen, den Eindruck von Plättchenbildung hervorrufen können.

Das gilt auch von den verführerischen Bildern, welche die Plättchen in roten Blutkörperchen und die Ausstoßung aus solchen zu zeigen scheinen. Allerdings ist die *Schillingsche* Plättchenkerntheorie mikrochemisch, klinisch, vor allem aber phylogenetisch so gut begründet, daß man sie beachten muß. Sie bietet überdies eine glaubwürdige Lösung der Entkernungsfrage der roten Blutkörperchen. Doch selbst wenn man mit *Schilling* die Plättchen als den ausgestoßenen Rest des Normoblastenkernes ansieht, bleibt immer noch der Kernabbau bis zu diesem Endprodukt eine geheimnisvolle Sache. *Simmel* jedenfalls gelang es nicht, mit dem Mikromanipulator plättchenähnliche Gebilde aus den roten Blutkörperchen zu isolieren.

Der Plättchenkerntheorie bereiten ferner die Erythroplthisen (aplast. Anaemien) mit normalen Thrombocytenzahlen gewisse Schwierigkeiten. Ebenso die *Wright-Bilder*, die Thrombocytenplatten und -perlketten. Auch wurde festgestellt, daß der Ionenbestand der Leukocyten und Thrombocyten sehr ähnlich, aber wesentlich verschieden ist von dem des Plasmas und der Erythrocyten.

Hingegen kann darauf hingewiesen werden, daß sich in Blutplättchen Kernsubstanz nachweisen läßt (*Voit, Storti*). Das geben sogar *Rohr* und *Koller* zu, nur halten sie den

Puringehalt für zu gering, als daß das Plättchen zur Gänze ein Kernrest wäre und sie erklären, daß die Kernsubstanz beim explosionsartigen Zerfall der Knochenmarkkriesenzellen in die Thrombocyten komme.

Damit sind wir bei der am weitesten verbreiteten und bislang am besten begründeten Theorie der Plättchenabstammung. *Wrights* berühmte Bilder, immer wieder einmal bestätigt, zeigen, wie in den Megakaryocyten Azurgranula zur bekannten Felderung zusammenrücken, wie solche gefelderte Fortsätze in die Blutgefäße vorgeschoben werden und wie sich dort Plättchen, Plättchenkettchen und -platten vom Zelleib lösen.

Auch hier sollen weniger die bekannten, vor allem klinischen Stützen dieser Theorie als ihre Schwächen besprochen werden. Daß die Megakaryocyten und die Thrombocyten nur beim Säugetier vorkommen, ist in gleicher Weise für die *Schillingsche* Plättchenkerntheorie anzuführen, da auch die kernlosen Erythrocyten nur den Säugern eigen sind; allerdings lassen sich immunbiologisch — z. B. beim Beladungsphänomen — die Thrombocyten ebenso durch Megakaryocyten wie durch Spindelzellen ersetzen. Das Vorkommen von Knochenmarkkriesenzellen in frühembryonalen Stadien, lange ehe Blutplättchen auftreten, scheint neuestens durch *Storti* widerlegt, der in solchen Zellen Haemoglobin nachweisen und sie auf diese Art als atypische Megaloblasten kennzeichnen konnte.

Genauere morphologische Vergleiche ergeben nicht unerhebliche Unterschiede zwischen der Azurgranulation der Knochenmarkkriesenzellen und der Blutplättchen. Im Zelleib der ersteren sieht man eine feine, fast staubartige Granulation, während die Körner des Plättchengranulomers, teilweise wenigstens, grob, manchmal klumpig, ja, sogar kernähnlich kompakt sind. Man kann dagegen allerdings einwenden, daß zwischen dem Megakaryocytenplasma und dem verklumpten Granulomer eines alten Thrombocyten nicht nur viele Zwischenstufen liegen mögen, sondern auch der elementare, selbst den Kern der Knochenmarkkriesenzelle in Mitleidenschaft ziehende Prozeß der Plättchenbildung. Auch wurde festgestellt, daß die *Altmannschen* Granula in Megakaryocyten und Thrombocyten völlig identisch sind, daß die Pseudopodien der ersteren und das Granulomer der letzteren dieselbe Affinität für Toluidin aufweisen, und daß die Azurgranulation beider sich gegen Salzsäure gleich, jedoch anders als die Leukocytengranulation verhält.

Der wesentliche Grund jedoch, warum von so manchem die *Wrightsche* Lehre nicht angenommen wird, liegt in der Seltenheit jener Bilder, welche die Entstehung der Plättchen aus den Knochenmarkkriesenzellen zeigen. Man müßte doch annehmen, daß man bei der verhältnismäßig großen Thrombocytenzahl regelmäßiger Megakaryocyten in Plättchenbildung

im Knochenmark antrifft. Das ist jedoch keineswegs der Fall. Durch die neue Methode der Knochenmarkpunktion am Lebenden wurden diesbezüglich Hoffnungen geweckt — und enttäuscht. Denn im normalen Markpunktat fanden sich nur ungefähr ebensoviele Plättchen als im strömenden Blut; es finden sich ferner etwa 2‰ ungefelderte, feingranulierte Knochenmarkriesenzellen, mitunter von Plättchen umgebene, nackte Megakaryocytenkerne, aber keine *Wrightschen* Plättchenstellungsbilder.

Über Anregungen *Hirschfelds* ließ ich Sternalpunktionen ausführen mit Magnesiumsulfatlösung als Konservierungsflüssigkeit, in die das Punktat angesogen bzw. mit welcher das Mark ausgespült wurde. Auch diese Methode brachte — wie erwartet — keine anderen Ergebnisse. Nur bei gewissen experimentellen Knochenmarkschädigungen, bei manchen Thrombopenien und anscheinend beim Säugling sieht man alle Übergänge zwischen den ungefelderten Knochenmarkriesenzellen über die Plättchenfelderung und -abstoßung bis zu den naktkerigen Megakaryocyten. Wie ist diese Tatsache zu erklären?

*Rohr* und *Koller* versuchen einen glaubwürdigen Aufschluß zu geben. Sie sagen, daß die Plättchenbildung normalerweise explosionsartig erfolgt, daß also das azurgranulierte Protoplasma sich plötzlich feldert und in lauter Plättchen zerfällt, so daß nur der nackte Kern übrig bleibt. Dieser Vorgang hat eine gewisse Parallele in den sogenannten Explosionszellen der Krustazoen, welche mit ähnlicher Plötzlichkeit die Blutgerinnung einzuleiten haben. Daß bei gewissen Thrombopenien jedoch Knochenmarkriesenzellen in Plättchenbildung angetroffen werden, das deutet *Rohr* als eine Störung, als eine Hemmung der normalen Plättchenentstehung, so daß diese sozusagen im Zeitlupentempo abläuft. Dafür spricht auch, daß gerade in solchen Fällen pathologische Plättchenformungen, wie Perlenketten, Platten usw., besonders häufig anzutreffen sind.

Damit leitet uns die Morphologie des Blutplättchens zur zweiten Gruppe von Fragen über: zu seinen Beziehungen zu den Blutungsübeln. Es steht unzweifelhaft fest, daß Thrombopenie, d. i. ein Absinken der Plättchenzahl bis gegen den kritischen Wert von 30 000 im cmm oder darüber hinaus, sehr häufig mit den Zeichen eines Blutungsübels verbunden ist. Forscht man nach der Ursache der Thrombopenie, so findet man in einer Reihe von Fällen im Knochenmark tatsächlich fast keine Megakaryocyten. Damit ist der Plättchenmangel eindeutig erklärt.

In anderen solchen Fällen sind wohl Knochenmarkriesenzellen in nicht wesentlich verminderter Anzahl vorhanden, aber Vakuolenbildung im noch basophilen Protoplasma, mangelhafte oder fehlende Granulation bzw. Reifung zeigen, daß die Zellen unfähig sind, Plättchen zu bilden.

Eine weitere Gruppe von Blutungsübeln bietet bei verminderter Megakaryocytenzahl die bekannten *Wrightschen* Bilder der verzögerten Bildung von größtenteils krankhaft veränderten Thrombocyten.

Man kennt aber auch Fälle mit offenbar normalen und normal reichlichen Megakaryocyten im Knochenmark. Solche Befunde sprechen nur scheinbar gegen die Abstammung der Plättchen von den Knochenmarkriesenzellen, weil es sich ja entweder um eine Hemmung der Plättchenbildung bzw. der Plättchenausschwemmung oder aber um einen lebhaft gesteigerten Untergang der Thrombocyten in Milz oder Blutbahn handeln kann.

Fälle von Megakaryocytenmangel bei normaler Plättchenzahl hingegen sind mir nicht bekanntgeworden.

Mit der Feststellung, daß Thrombopenie häufig, aber keineswegs immer mit Zeichen haemorrhagischer Diathese verknüpft ist, sind die Beziehungen zwischen Plättchen und Blutungsübel keineswegs erschöpft. Es ist auch nicht meine Aufgabe, über die haemorrhagischen Diathesen zu sprechen, die meist keine echten „Diathesen“ sind, sondern ich habe die Rolle aufzuzeigen, welche den Plättchen bei den verschiedenen Blutungsübeln zukommt. Daher sollen diese hier in thrombogene und athrombogene eingeteilt werden, d. h. in solche, bei welchen die Blutplättchen der Hauptsache nach das Blutungsübel verschulden und solche, bei welchen ihnen nur eine ganz untergeordnete Bedeutung in der Entstehung der Blutungen zukommt. Es sei aber gleich hier vorweggenommen, daß selbst diese einfach scheinende Zweiteilung der Blutungsübel manchmal gar nicht leicht durchzuführen ist. Es spielen eben zuviel Faktoren bei der Entstehung einer Blutung im Sinne eines Blutungsübels zusammen.

Eine solche Blutung kann entstehen durch ungenügenden Wundverschluß oder durch eine krankhafte Zerreißlichkeit bzw. Durchlässigkeit der Gefäße. Daraus ergeben sich bereits die Hauptfragen über die Beziehungen der Plättchen zu den Blutungsübeln: 1. Wie geht der normale Wundverschluß vor sich und welche Aufgabe fällt den Plättchen dabei zu? 2. Was haben die Plättchen mit der Gefäßwandabdichtung zu tun?

Mit der letzteren Frage beschäftigt sich neuerdings die Kapillarmikroskopie; allerdings bisher ohne eindeutiges Ergebnis. Man ist geneigt, anzunehmen, daß die Thrombocyten sich an durchlässige als an geschädigte Gefäßwände zufolge ihres Haftvermögens anlegen und (allenfalls durch Mikrogerinnung) die Wandlücken verschließen. Der Plättchenverbrauch soll bei diesem, natürlich multiplen Vorgang ein so hoher sein können, daß es trotz normaler bzw. vermehrter Thrombocytenbildung im Knochenmark zur Thrombocytopenie oder sogar zur Thrombopenie kommt. Dann

wird die anfänglich rein angiopathische auch noch zur thrombogenen Purpura.

Ich glaube, daß auf solche Weise, also sekundär anaphylaktische und toxische Thrombocytopenien entstehen und daß wohl ausschließlich Fremdkörper (Bakteriaemie) zu rein haematogener Plättchenverminderung, d. h. zu einer solchen im strömenden Blut zu führen vermögen.

Das verwirrende Ineinandergreifen verschiedenster Ursachen beim Zustandekommen von Blutungen zeigt die Sepsis. Toxische Gefäßwandschädigung hat vermehrten Thrombocytenerverbrauch zur Folge, allfällige Bakteriaemie intravasalen Plättchenzerfall, außerdem kommt eine toxische Schädigung der Plättchenbildung im Knochenmark hinzu und auch die Milz kann in später zu schildernder Weise die Thrombopenie noch fördern.

Die noch nicht ganz klar erwiesene Gefäßdichtung durch die Blutplättchen gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man sich vor Augen hält, daß zwischen Gefäßwandlockerung bzw. Gefäßwandlücke und Gefäßwandwunde in der vorliegenden Frage ja nur ein gradueller Unterschied besteht. Es wird also die Blutstillung im Grundsätzlichen in gleicher Weise an Wandveränderungen wie an Wandverletzungen ablaufen. Die Blutstillung in Wunden ist leicht zu studieren. Trotzdem war es bislang nicht möglich, sie in all ihren Einzelheiten aufzuklären. Man glaubt, daß die Blutplättchen, welche sich mit den Leukocyten im Randstrom der Gefäße bewegen, bei der Berührung mit der veränderten bzw. verletzten Gefäßwand an der Wundfläche hängenbleiben. Die Milieuänderung führt zur Agglutination der Plättchen und damit zu ihrem raschen Zerfall. Dabei werden aktive Substanzen frei, welche den fermentativen Gerinnungsprozeß einleiten. Die ersten Fibrinfäden setzen an den zugrunde gegangenen Plättchen an und bilden im weiteren den Gerinnungspfropf, der sich durch Zusammenziehung (durch Retraktion) festigt.

Das klingt alles klar und einfach, ist es aber nicht!

Ich habe nicht über das Gerinnungsproblem zu sprechen und muß mich daher auf einige Einzelheiten beschränken, welche die Plättchen im Gerinnungsvorgang betreffen. Das Problem der Gerinnung in vivo beginnt nicht erst bei der Blutstillung, sondern bereits bei der Bereitschaftsreaktion mit ihrer Ausschüttung von Adrenalin, mit ihrer Erhöhung des Blutzuckerspiegels, mit ihrer Hautgefäßkontraktion, kurz mit all ihren vegetativen Reflexen, die nicht nur rasche Blutstillung, sondern auch schnelle Gerinnung für den Fall einer Verletzung vorbereiten. Wir wissen ja, daß durch Adrenalin eine Plättchenvermehrung in den peripheren Gefäßen hervorgerufen wird, und daß das Adrenalin die Gerinnung beschleunigt. Wir wissen, daß ebenso der Traubenzucker zu einer Plättchenvermehrung führt, angeblich auch zu einer

Plättchenschädigung, die schnellen Zerfall und damit raschere Gerinnung zur Folge hat.

Die Blutzuckerspiegelerhöhung zeigt, daß auch die Leber Anteil an der Blutgerinnung nimmt. Ich will nicht sprechen von den Arbeiten, welche zu zeigen versuchen, daß die Plättchen ein glykolytisches Ferment enthalten; nicht von den Gerinnungsstörungen bei Ikterus und anderen Erkrankungen des Leberparenchyms; auch nicht davon, daß das Fibrinogen hauptsächlich in der Leber gebildet wird, und daß das Heparin auch bei der Gerinnungsbildung durch seine Wirkung auf das Bluteiweiß eine Rolle spielt. Das für die Gerinnung so wichtige Fibrinogen ist ein Globulinkörper. Globulinvermehrung aber soll durch Erhöhung der Agglutinationsfähigkeit der Plättchen zu Thrombosebereitschaft führen, Albuminvermehrung hingegen Blutungen begünstigen.

Es erübrigt noch, auf die Agglutination mit einigen Worten einzugehen, da sie ja zeitlich mit dem Beginn der Gerinnung zusammenfällt, die Gerinnung einleitet. Die Plättchenagglutination erfolgt in isotonischer Kochsalzlösung zwischen pH 3,5 und 4,5 und wird — wie *Jürgens* nachwies — durch Säuerung beschleunigt, durch Alkalisierung gehemmt. Es kommt eben schon jede Änderung der elektrischen Ladung der Plättchen bzw. ihrer Umgebung einer Funktionsstörung gleich, welche entweder die Gerinnung fördert oder Blutungsbereitschaft hervorruft.

Nach *Arnetz* sind es — wie bereits berichtet — die hyalomerreichen Thrombocyten, welche besonders leicht und gut agglutinieren. Die pathologischen Riesenthrombocyten sind diesbezüglich meist funktionelle Zwerge. Das liegt wohl daran, daß solche Plättchen besonders widerstandsfähig sind gegenüber den Einflüssen, welche ihren physiologischen Zerfall in der Milz vorbereiten. Deshalb pflegt man bei essentieller Thrombopenie auch nur wenige, dafür aber durchweg sehr resistente Plättchen im strömenden Blut anzutreffen. Damit glaube ich zur Genüge gezeigt zu haben, wie verwickelt das Gerinnungsproblem sich auch vom Gesichtspunkte der Plättchenforschung aus darbietet.

Die Frage, wie es kommt, daß trotz der großen Bedeutung der Plättchen im ganzen Blutstillungs- und Blutungsbereitschaftsproblem bei fast völligem Fehlen der Plättchen keine Zeichen eines Blutungsübels auftreten oder die Gerinnungszeit in den Grenzen der Norm bleibt — diese Frage führt wieder zurück zu den Blutungsübeln und ihren Ursachen.

Das Fehlen von Plättchen ohne haemorrhagische Diathese kann nur so erklärt werden, daß nicht nur die Gefäßreaktion eine ausgezeichnete ist, sondern daß die von den Plättchen stammenden Gerinnungsstoffe durch Gewebsfibrinogen und Cephalin aus den Endothelien und dem Cytoplasma anderer Zellen ersetzt werden. Nach *Roskam* kann dabei sogar die Retraktivität des Blutkuchens eine gute sein, trotzdem doch die

Plättchen sonst das feste Gerüst des Gerinnsels zu bilden pflegen. Normale Gerinnungszeit bei Thrombopenie mag einerseits auf die eben erwähnte Weise zustande kommen oder dadurch, daß bei hochgradigem Plättchenzerfall Thrombocyten-Cytozym frei im Blutplasma kreist.

Die andere Frage, wie es kommt, daß trotz normaler Plättchenzahl ein Blutungsübel, allenfalls mit Gerinnungsstörung, auftritt, ist in gleicher Weise von den Gefäßen und von den Plättchen aus zu erklären. Als rein angiopathische Blutungsübel sind neben der Peliosis rheumatica die Purpura Henoch, vielleicht auch die anaphylaktoide Purpura und der Skorbut zu nennen.

Thrombogene Blutungsübel mit normaler Plättchenzahl sind durch Funktionsstörungen der Plättchen bedingt, welche entweder zu mangelhafter Gerinnung und dadurch zu starken Nachblutungen führen oder zu mangelhaftem Wundverschluß infolge schlechter oder aufgehobener Plättchenagglutination. Dabei dürften aber stets auch Gefäßstörungen mit einer Rolle spielen, die das Wegschwemmen des manchmal nicht einmal so schlaffen Gerinnungspfropfes erleichtern. Schließlich kann starker oder völliger Fibrinogen- oder Thrombinmangel die Gerinnung verhindern. Auch bei diesen Blutungsübeln liegen die Dinge nicht so einfach wie es scheint. Ich erwähne als Beispiel die Haemophilie, welche ausschließlich wegen ihres klaren Erbganges gegen die Pseudohaemophilie scharf abgegrenzt werden kann. Bei der Bluterkrankheit ist es nicht allein die Gerinnungsverzögerung, denn es gibt Fälle mit fast normaler Gerinnung. Fibrinogen fehlt nicht, wohl aber scheint die Thrombinbildung der Plättchen oder die Thrombogenbildung im Plasma mangelhaft zu sein. Auch ungenügende oder von den Thrombocyten zu langsam in Freiheit gesetzte Thrombokinase wird als Ursache der Haemophilie bezeichnet. Jedenfalls ist das Wesen der Haemophilie noch ebenso ungeklärt wie das Wesen der Blutgerinnung selbst.

Wir wissen, das es vererbte, angeborene und erworbene Funktionsstörungen der Plättchen gibt. Aber wie sie erworben werden, darüber ist noch sehr wenig bekannt. Am ehesten sind diesbezügliche wegweisende Aufschlüsse zu erwarten von dem Studium der Thrombopenien, welche ebenfalls vererbt, angeboren und erworben sein können. Von diesem Gesichtspunkte aus gewinnt nicht nur die angeborene, symptomlose Thrombopenie einerseits und der von der Mutter auf das Neugeborene übertragene Morbus Werlhof andererseits besondere Bedeutung, sondern auch die wichtige Rolle, welche die Milz bei der Entstehung der Thrombopenien spielt.

Dieses Organ ist nicht nur der Plättchenfriedhof, sondern es steht auch in enger, anscheinend hormonaler Wechselbeziehung zum Ursprungsort der Plättchen, dem Knochenmark. Ich erinnere — im Hinweis auf die Schillingsche Thrombocytenabstammungslehre — an die bekannten Ein-

flüsse der Milz auf die Erythropoese und die Jolly-Körper nach Milzexstirpation. Zweierlei splenogene Thrombopenien kennen wir. Die eine entsteht infolge vermehrter Plättchenzerstörung in der Milz, die andere infolge hormonaler Hemmung der Plättchenbildung. Die Thrombopenie infolge Ausschwemmungshemmung hat ihr Gegenstück etwa in der alenkaemischen Myelose.

Vor kurzem kam mir ein derartiger Fall unter, der im peripheren Blut nur eine mäßige Monocytose und eine Thrombocytose zeigte, während das Knochenmark das typische Bild der chronischen Myelose mit reichlich Megakaryocyten darbot.

In ähnlicher Weise wie hier die Granulocyten und ihre Vorstufen mögen gelegentlich die Blutplättchen im Mark zurückgehalten werden.

Die Hemmung der Plättchenbildung ist jedoch sicherlich der häufigere Vorgang. Meist ist schon die Reifung der Megakaryocyten gestört durch eine in der Milz nachweisbare Substanz, welche auf diese Zellen toxisch wirkt. Daß aber alle megakaryotoxischen Thrombopenien nur auf dem Umweg über die Milz entstehen, ist trotz der Erfolge der Milzexstirpation unwahrscheinlich.

Wesentliche Bedeutung kommt ferner der Milz als Organ des Plättchenabbaues zu. Bei der thrombocytolytischen Thrombopenie pflegt die Milz angestopft zu sein mit den dem Untergang verfallenen Plättchen. Aber auch bloße Hypersplenie kann bereits zu vermehrtem Thrombocytenabbau führen. Daß diesem eine Vorbereitung der Plättchen, etwa im Sinne einer Resistenzverminderung, vorangeht (und zwar auch in der Milz), dürfte außer Zweifel stehen. Die Befunde, welche eine Resistenzhöhung an den Plättchen des Milzvenenblutes ergaben, müssen wohl in dem Sinne aufgefaßt werden, daß eben gelegentlich nur die resistentesten Plättchen unzerstört die Milz durchlaufen können.

Unter Umständen kann aber die Milz, dieses Organ mit dem Januskopf, auch aus ihren Vorräten reichlich zerfallsbereite und daher zur Blutstillung besonders geeignete Plättchen ausschwemmen.

Als Beweis für die Beziehungen zwischen Blutplättchen und Milz wird der durchschlagende Erfolg der Splenektomie bei den thrombopenischen Blutungsübeln herangezogen. Zunächst entfernte man die Milz bei jenen Fällen, in welchen man gesteigerten Plättchenabbau in diesem Organ annehmen konnte. Der Erfolg war ausgezeichnet. Er war aber auch ausgezeichnet, wenn am herausgenommenen Organ sich keine Spur einer vermehrten Thrombocytolyse nachweisen ließ. Das waren dann eben die Fälle, in welchen mit der kranken Milz das Hemmnis für die normale Plättchenbildung im Knochenmark entfernt war. Die Knochenmarkpunktion aber schied hier wieder eine Reihe von Blutungsübeln aus, so daß

man der Milzexstirpation auch noch einen Einfluß auf die Kapillaren zuschreiben muß. Das beweisen überdies durch Milzentfernung geheilte Thrombopenien, bei welchen durch diesen Eingriff kein oder kein wesentlicher Anstieg der Plättchenzahl zu erreichen war.

Daß die entfernte Milz in bezug auf den Plättchen- und Erythrocytenabbau durch das Reticuloendothel anderer Organe, vor allem der Leber ersetzt wird, bedarf keiner eingehenderen Erwähnung.

Das genauere Studium der Erfolge der Splenektomie, der Milzarterienunterbindung und der Röntgenbestrahlung der Milz ergibt mancherlei interessante Einzelheiten, auf die einzugehen es an Zeit mangelt. Ich möchte nur das eine anzweifeln, daß die allfällige Minderwertigkeit der nach der Milzexstirpation in Massen ausgeschwemmten Plättchen durch eine funktionelle „Überalterung“ derselben bedingt sei. Ich glaube eher, daß sie zu langsam „altern“, zu langsam funktionsreif werden, denn die Hauptaufgabe der Plättchen liegt doch darin, daß sie zerfallen.

Zum Schlusse muß ich noch auf die wichtige Beobachtung *Naegelis* hinweisen, daß bereits während der Milzexstirpation die Plättchenzahlen in die Höhe gehen und daß der an sich große Eingriff trotz der Blutungsbereitschaft ohne schweren Blutverlust zu verlaufen pflegt. Das deutet darauf hin, daß mit den bisher besprochenen Beziehungen zu Knochenmark, Milz und Leber die Plättchenfrage noch keineswegs erschöpft ist.

Zwei Tatsachen führen uns weiter: einmal die Kette Milz-Plättchen-Adrenalin und dann die Veränderungen der Plättchenwerte im weiblichen Sexualzyklus.

Daß die Hormone in Plättchenfragen ein gewichtiges Wort mitzureden haben, zeigt der Einfluß der Milz auf die Plättchenbildung und die bereits erwähnten Zusammenhänge zwischen Adrenalin und Gerinnung bzw. Blutstillung. Wir wissen auch, daß nicht nur die Adrenalininjektion, sondern jeder Reiz, der zu vermehrter Adrenalinsekretion führt, eine Plättchenausschwemmung sowie periphere Thrombocytenvermehrung zur Folge hat. Dieser Plättchenanstieg nach Adrenalin und gewissen anderen Injektionen (Milch, Milzextrakt usw.) bleibt nach der Milzexstirpation aus. Demnach wirkt das Nebennierenhormon über die Milz.

Dasselbe wird von manchen auch bezüglich der Sexualhormone behauptet. *Bankow* aber fand nach Ausschaltung der Sexualdrüsen langdauernde Plättchenabnahme, die durch Injektion von Sexualhormonen zu beheben war. Ob nun die bekannten Zahlenschwankungen der Plättchen im Menstruationszyklus und in der Gestationsperiode sowie die damit im Zusammenhang stehenden Blutungsübel mit Thrombopenie auf Hypo- oder Hyperfunktion der Ovarien zurückzuführen sind, ist noch strittig.

Wie schwierig die Beurteilung der Wirkung nicht nur der verschiedenen Hormone ist, zeigt der erfolgreiche Versuch, mit Vitamin A den Werlhof beim Kleinkind zu behandeln, wobei sich dann herausstellte, daß nicht das Vitamin, sondern sein Vehiculum, das Sesamöl, die wirksame Substanz war!

Man muß sich darüber klar sein, daß bei jedem Eingriff und bei jeder Einfuhr differenter Substanzen das mit innersekretorischen Drüsen in enger Wechselbeziehung stehende vegetative Nervensystem in individuell verschiedenem Grade die Plättchenzahl beeinflussen kann. Ich verweise diesbezüglich neuerdings darauf, daß bereits die einfache Blutentnahme zu peripherer Vermehrung der Plättchen führen kann. Die Thrombocytensteigerung nach Operationen ist ebenfalls bekannt; sie scheint von der Größe der Wundhöhle, also von der Resorption von Blut, Wundserum und nekrotischem Gewebe abhängig. Die Häufung der postoperativen Thrombosen besonders bei Kranken mit an sich hohen Plättchenzahlen wird glaubwürdig damit begründet, daß sehr oft nach größeren chirurgischen Eingriffen Injektionen von Traubenzucker gegeben werden, dessen gerinnungsfördernde Wirkung bereits früher erwähnt wurde.

Zur Plättchenzunahme in der Peripherie genügen sogar schon bloße Erwärmung, passive Bewegung (Massage), aktive Bewegung (Arbeit), ja, sogar bloße Lageänderung. Ich hatte bei meinen diesbezüglichen Versuchen den Eindruck, daß die Höhe des Ausschlages von der vegetativen Empfindsamkeit des Untersuchten abhängt.

Wir begegnen hier den gleichen Erscheinungen, wie *Müller* sie für die weißen Blutkörperchen beschrieb und *Hoff* eingehenden Studien unterzog. Nur sind bei den Leukocyten mit ihren verhältnismäßig niederen Zahlen und ihrem qualitativen Bild die Veränderungen leichter zu erkennen und zu beurteilen als bei den labilen Blutplättchen, deren labile Zahlen bereits normalerweise starken, z. T. periodischen oder schubweisen Verteilungsschwankungen unterliegen. Wie die Leukocyten, so reagieren auch die Thrombocyten in positiven und negativen Phasen, woraus sich manche Widersprüche des Schrifttums erklären lassen. Die auseinandergehenden Befunde über Plättchenvermehrung einerseits und -verminderung andererseits in der Verdauung scheinen sich aber als durch die Art der zugeführten Nahrung bedingt aufzuklären.

Die Einwirkungen des vegetativen Nervensystems und die der Hormone auf die Blutplättchen sind kaum von einander zu trennen. Beide müssen als zusammengehörige Zweckreaktionen angesehen und von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet und studiert werden. Darauf weist auch die an sich unvorstellbare Tatsache hin, daß Blutungsübel durch psychische Traumen entstehen können und psychisch beeinflussbar sind. Ich wähle als Beispiel wiederum die psychisch-

vegetative Bereitschaftsreaktion: sie ist gekennzeichnet durch Sympathikuserregung und Adrenalinwirkung, also durch Acidose, Herzbeschleunigung und dadurch Wärmesteigerung, Eiweißabbau, Erhöhung des Blutzuckerspiegels, Überwiegen des Ca über das K usw., alles Vorgänge, welche erfahrungsgemäß auch eine Erhöhung der Blutplättchenzahl zur Folge haben und solcherart eine rasche Blutstillung im Falle einer Verletzung gewährleisten.

Das Ineingreifen von vegetativen und hormonalen Einflüssen mit ihren Auswirkungen auf Milz, Reticuloendothel und Knochenmark erschwert an sich schon die Forschung nach den Ursachen für die Änderungen der Plättchenzahlen. Die Beurteilung solcher bei verschiedenen Krankheitszuständen wird noch weitgehend erschwert durch die eingangs erwähnten Schwierigkeiten der Plättchenzählmethoden und ihre weit auseinandergehenden Ergebnisse. So ist z. B. die erhebliche Thrombocytenverminderung bei der Anaemia perniciosa eine allgemein anerkannte Tatsache. *Horwitz* jedoch behauptet auf Grund von Zählungen nach der Methode *Hoffmann-Flößner*, daß bei dieser Krankheit die Plättchen vermehrt sind, aber nur ihre kleinen labilen Formen, die bei anderen Zählmethoden nicht erfaßt werden. Solche in der Methodik liegende Widersprüche finden sich im Schrifttum vielfach, so daß es dringend geboten erscheint, Thrombocytenzahlen, wenn schon nicht den Normwert der Zählmethode, so doch den Vermerk beizufügen, ob die angegebene Zahl eine Vermehrung oder eine Verminderung gegenüber der Norm bedeutet. Was die Perniciosa anlangt, möchte ich nur erwähnen, daß in der Leberremission auch die Plättchenwerte normal werden können.

Bei dieser Krankheit scheint mir die Thrombocytopenie myelogen zu sein. Ich fand nämlich, daß die durch die Perniciosa-Achylie hervorgerufene Stoffwechselstörung in gleicher Weise bei der achylischen Chloranaemie anzutreffen ist.

Bei der achlorhydrischen Anaemie sind aber die Plättchenzahlen stets normal.

Die erwähnte Störung liegt wohl im Lipoidstoffwechsel und ist dieselbe, welche bei Krebskranken die *Freund-Kaminerschen* Reaktionen positiv werden läßt.

Der Krebs an sich beeinflusst die Blutplättchen nicht.

Das zeigen am besten jene seltenen, verhältnismäßig gutartigen Fälle, welche trotz massenhafter Knochenmarkmetastasen besonders in Wirbeln und Rippen ein normales Blutbild zeigen. Ich selbst konnte im Markpunktat eines solchen Falles mit reichlich Thrombocyten im peripheren Blut keine abnorme Zellzusammensetzung finden.

Auch von anderer Seite wurde mehrfach über Plättchenvermehrung beim Carcinom berichtet, selbst wenn bereits eine toxische Anaemie bestand.

Ähnlich liegen die Berichte beim Lymphogranuloma malignum. Die von mir festgestellte Thrombocytose scheint

tatsächlich im Frühstadium häufig zu sein. Thrombocytopenie kann meist als Zeichen dafür angesehen werden, daß bereits eine Toxikose eingetreten ist.

Was die Leukaemien anlangt, so ist über die auffälligen Befunde *Arnets* zu berichten, welcher bei Lymphadenosen Plättchenvermehrung und bei chronischen Myelosen häufig Plättchenverminderung fand.

Für Fälle mit Komplikationen ist das bekannt. Aber auch ich selbst sah in letzter Zeit eine chronische Myelose ohne jede Komplikation mit sehr hohen Leukocytenzahlen, aber fast ohne Plättchen. Es bestand keine haemorrhagische Diathese, doch ging die Kranke an einer mächtigen Kleinhirnblutung, die ohne ersichtliche Ursache eingetreten war, zugrunde. Im Knochenmark fehlten Megakaryocyten fast völlig. Es war also — um mit der italienischen Schule zu sprechen — eine hyperplastische leukaemische Myelose mit einer aplastischen thrombopenischen verbunden.

Die sogenannten Reticuloendotheliosen sind wie die akuten Leukaemien thrombopenisch, sofern sie als akute Mesenchymreaktionen verlaufen. Die chronischen Formen zeigen meist nur wenig verminderte Plättchenwerte, am deutlichsten der *Morbus Gaucher*.

Reticuloendotheliose ist ein Sammelbegriff, unter dem eine Reihe verschiedener Krankheiten zusammengefaßt ist, ein Sammelbegriff, wie es seinerzeit die Pseudoleukaemie war. Er geht wie diese bereits seiner Aufklärung und Auflösung entgegen. Schlimmer steht es diesbezüglich mit den beiden Sammelnamen „Monocytenangina“ und „Agranulocytose“. Sie sind m. E. deshalb nicht glücklich gewählt, weil sie zu viele Möglichkeiten offen lassen, allerlei bekannte und unbekannte Krankheitsbilder zusammenzuwerfen und durcheinander zu bringen. Das erkennt man an den Thrombocytenbefunden des Schrifttums. Bei keiner anderen Krankheit gehen die Befunde über Plättchenzahlen so weit auseinander, als bei der Agranulocytose, und doch kann man leicht feststellen, daß jene Fälle, welche dem reinen Bilde der von *Werner Schulz* beschriebenen Krankheit entsprechen, ausschließlich die Granulopoese betreffen und daher normale Plättchenwerte aufweisen.

Es ist tatsächlich oft nicht leicht, die Begriffe Granulocytopenie, Agranulocytose, Aleukie, Panmyelophthase voneinander zu trennen, da die Krankheitsbilder ineinander auch fortschreitend übergehen können. Die italienische Schule trennt besser. Sie spricht in solchen Fällen von entweder reinen hypoplastischen bzw. aplastischen Markaffektionen (Myelosen), wenn nur die Leuko-, Erythro- oder Thrombopoese betroffen ist, von gemischten, wenn zwei davon, und von totaler (globaler), wenn alle drei gestört sind. Die totale aplastische Myelose entspricht demnach unserer Panmyelophthase, die aplastische, thrombopenische Markaffektion (Myelose) der essentiellen myelogenen Thrombopenie.

Die wenigen Beispiele aus der allgemeinen Pathologie zeigen ebenso wie die Plättchenphysiologie und die Blutungs-  
übel, wie sehr noch alles, was die Plättchen betrifft, im  
Fluß ist.

Das dritte Formelement des Blutes, die kleinen Plättchen,  
sind tote Gebilde. Trotzdem stellen sie einen Mikrokosmos  
für sich dar durch ihre vielfachen Beziehungen und mannig-  
fachen Wechselbeziehungen im ganzen Makroorganismus  
Mensch. Sie führen uns tief hinein in jene ungeschriebenen,  
geheimnisvoll zielsicheren Gesetze, denen nachzuspüren unser  
Bestreben, unsere Aufgabe ist, deren Mythos aber in unse-  
rem Wissen nicht erreichbaren Höhen liegt.

#### Diskussion:

*K. Voit:* Zur Frage der Abstammung der Thrombocyten ist  
zu bemerken, daß es gelingt, mit der Nuclealreaktion einwand-  
frei Thymonucleinsäure in den Blutplättchen nachzuweisen.  
Damit ist sichergestellt, daß sie echte Kernsubstanz enthalten  
und somit ihre Entstehung aus dem ausgestoßenen Kern der  
jugendlichen Erythrocyten (*Schilling*) sehr wahrscheinlich.  
Untersucht man regenerative Blutbilder auf ihr Verhalten  
zur Nuclealreaktion, so kann man nicht selten den Kern  
während seines Austritts aus dem roten Blutkörperchen  
beobachten. Er erleidet bei der Ausstoßung keinen Verlust  
an Thymonucleinsäure. Eine intrazelluläre Auflösung konnte  
chemisch niemals nachgewiesen werden.

*Viktor Schilling:* Die erythrogene Theorie wird fast  
niemals richtig wiedergegeben. Eine Ausnahme bildet  
die Darstellung *Hittmairs* im Handbuch mit *Hirschfeld* und  
im heutigen Referat. Ich selbst habe überall (Leitfaden „Das  
Blutbild“; Handb. d. Physiologie, Bd. 6, Teil 2 u. a.) beide  
Theorien objektiv dargestellt und Vorzüge und Ein-  
wände gleichmäßig angegeben. Bei aller Objektivität muß  
ich feststellen:

a) Die *Wrightsche* Megakaryocyten-theorie in  
ihrer Urform ist biologisch, phylogenetisch und haematolo-  
gisch indiskutabel. Möglich wären erst die Modifikationen  
von *Downey*, *Guglielmo* u. a., die eine Entleerung von Kern-  
substanz in das Protoplasma und dann eine innerliche  
Bildung von einigen Hundert Blutplätt-  
chen mit plötzlicher Entleerung nach Erreichung der Reife  
annehmen. Phylogenetisch ist der Übergang des kernhal-  
tigen roten Blutes niederer Tiere in kernloses Blut unerklärt  
und die Ersetzung der Thromboplasten (Spindelzellen) durch  
die Megakaryocyten beim Säuger ein seltsamer Sprung der  
Entwicklung. Physiologisch verhalten sich die angeblich selb-  
ständigen kernhaltigen Thromboplasten ganz wie die „kern-

losen“ Protoplasmaplättchen, wieder eine seltsame Parallele.  
Der ganze Beweis stützt sich auf die färberische Ähnlichkeit  
von Protoplasmafetzen der Riesenzellen mit zerstör-  
ten (!) Ausstrichblutplättchen.

b) Für die erythrogene Theorie sprechen:

1. Die Darstellbarkeit der Blutplättchen als erythrocyten-  
anliegende kernfärbige und kernartige Gebilde. Allerdings  
bedarf es dazu der Schnellfixation des lebendigen Blutes un-  
mittelbar aus dem Gefäß (s. Abb. zum Referat *V. Schilling*,  
S. 193/194). Diese Bilder knüpfen morphologisch an die  
immer kleiner, dunkler und exzentrischer werdenden ältesten  
Normoblastenkern.

Damit wäre die Entkernungsfrage gelöst.

2. Das normale oder erythroregenerative Knochenmark  
enthält im Punktatbilde niemals Beweise für eine zell-  
innere Karyolyse. Es enthält aber ebenfalls keine Beweise  
für wirkliche Kernausstößung, die sich nur an geschädigten  
Stellen zeigt. Der einzig vorstellbare Modus der Entker-  
nung ist, wenn unsere Normoblastenauffassung als obligate  
Vorstufe jedes Erythrocyten zu Recht besteht, die ferment-  
tative Karyolyse bis zur restlosen Aufsaugung des rand-  
ständigen Kernes. Im Foniopräparat lassen sich die  
Übergänge von absolut chromatinhaltig bis zu farblos bei  
Anaemien leicht zeigen. Mit Vitalfärbung erkennt man ver-  
einzelt Normoblastenkern, die sich plötzlich tiefviolett (Bril-  
lantkresylblau) gegenüber der blassen Farbe der meisten  
Kerne färben, was für starke chemische Umstimmung  
spricht. Die Chromatinolyse ist leicht verfolgbar vom Ery-  
throblasten bis zum Normoblasten. Die schnellfixierten  
Blutplättchen erscheinen im Erythrocyten als Bläschen  
mit tiefgefärbtem flüssigem Inhalt bei Giemsa-  
färbung, außerhalb der Erythrocyten aber meistens als  
„Schatten“ davon, zartwandige, helle Bläschen mit ge-  
ringen Chromatinresten. Diese Darstellung der Plättchen  
kann durch die Riesenzelltheorie überhaupt nicht erklärt  
werden.

Phylogenetisch ist diese Entkernung die einfache Fort-  
setzung der kernhaltigen roten Blutbildung. Da die Spindel-  
zellen der Vögel, Reptilien und Amphibien bei Schnell-  
fixation genau wie ovale Hb.-freie Erythrocyten mit über-  
reifem Erythrocytenkern erscheinen und Jugendformen  
von ihnen unbekannt sind, würde der Thromboplast der  
niederer Tiere genau die gleiche physiologische Stelle als  
alternder Kern einnehmen, jedoch zellgebundener wie der  
als „Blutplättchen“ alternde, abstoßbare Normoblastenkern;  
die Übereinstimmung ihrer Funktionen ist  
dann selbstverständlich, nur daß beim Säuger  
infolge Fortentwicklung zur besseren Funktion der Erythro-  
cyt schließlich kernlos überlebt.

**Rohr:** Bei der Streitfrage nach der Plättchengenese müssen unseres Erachtens zwei Hauptfragen in den Vordergrund gestellt werden: 1. Von welcher Mutterzelle stammen die Blutplättchen ab? 2. Enthalten die Blutplättchen Kernsubstanz oder nicht?

Was die letztere Frage anbetrifft, ist heute festzuhalten, daß der Nachweis von Kernsubstanz in den Plättchen sich einwandfrei erbringen läßt. Außer der färberischen Darstellung mit der *Feulgenschen* Nuclealfärbung, was in letzter Zeit besonders von *Voit* bearbeitet wurde, haben wir mit *Koller* zusammen nachweisen können, daß die Plättchen einen hohen Puringehalt aufweisen, der ungefähr einer gewöhnlichen kernhaltigen Zelle entspricht. Diese Feststellung deckt sich nicht mit der *Wrightschen* Lehre.

Einen wesentlichen Beitrag zur Genese der Plättchen liefert das Studium des menschlichen Knochenmarks. Dabei trifft man nicht selten Megakaryocyten an, wo der Kern von großen Plättchenschwärmen umgeben ist. Solche Formen erwecken den Eindruck einer explosiven, zeitlich beschränkten Entstehungsweise aus den Megakaryocyten. Bei gewissen Thrombopenien fehlen diese Formen entweder vollständig oder es ist eine Plättchenbildung nur unvollständig vorhanden. Die Blutplättchen finden sich im Megakaryocytenplasma nur als kleine Gruppen, bei chronischen Formen von *Werlhoff* lassen sich eigenartige plättchenähnliche Kernabschnürungen nachweisen, die darauf hinweisen, daß bei solchen Zuständen die Plättchenbildung stark verlangsamt vor sich geht. Nach Splenektomie konnten wir zweimal die Normalisierung der Plättchenbildung nachweisen (Demonstration von Abbildungen). Diese Beobachtungen sprechen im Sinne der *Wrightschen* Plättchentheorie, wobei allerdings eine Ergänzung der alten Lehre notwendig ist, indem nicht nur das Protoplasma, sondern auch der Megakaryocytenkern an der Bildung beteiligt ist.

**V. Schilling:** Die Gegenbeweise *Rohrs* lassen sich aufklären:

1. Die im Hyalomer in Riesenzellen gefundenen einzelnen und gehäuften Blutplättchen betrachte ich als phagocytiert, wie in anderen Megakaryocyten Erythrocyten oder Leukocyten gefunden wurden.

2. Die Häufung um einen nackten Teilkern einer Riesenzelle erkläre ich in Analogie mit dem *Riekenberg*schen Phänomen der Agglutination von Blutplättchen um absterbende Trypanosomen; man findet hier auch andere Kerne.

3. Das Fehlen der Kernsubstanz im Säugetiererythrocyten ist selbstverständlich, nachdem der Plättchenkern heraus ist; ebenso hinweisend ist der gute Nucleingehalt im Plättchen für die erythrogene Theorie, d. h. für Herkunft vom Normoblastenkern.

Diskussionsvorträge:

Dr. KARL-AD. SEGCEL, Leipzig

## Morphologische Darstellbarkeit und klinische Bedeutung des Porphyringehaltes der Erythrocyten

Betrachtet man in einem Luminiszenzmikroskop eine Suspension von Erythrocyten in isotonischer Salzlösung, so sieht man bei Normalen außer der Blaugraufloreszenz der Leukocyten nichts Besonderes oder nur ganz selten ein schwach rot aufleuchtendes Scheibchen. Anders ist das bei Anaemiefällen, wo man gelegentlich eine große Zahl von Erythrocyten bräunlichrot bis strahlend hellrot aufleuchten sieht. Verfolgt man die Erscheinung näher, so lassen sich diese fluoreszierenden Erythrocyten zahlenmäßig feststellen; auf diese Art und Weise sieht man bei bestimmten Krankheiten ganz typische Abläufe im Auftreten und Verschwinden solcher fluoreszierenden Zellen.

Solche Krankheiten sind:

1. Die Anaemia perniciosa. Im unbehandelten Stadium fehlen die fluoreszierenden Erythrocyten; nach Leberbehandlung sieht man eine einige Tage nach dem Einsetzen der Retikuloocytenkrise auftretende krisenförmige Vermehrung dieser Zellen, die dann später wieder zur Norm abfallen.

2. Bei akuten beträchtlichen Blutungsanämien findet man häufig eine spontan einsetzende Retikuloocytenkrise; an diese schließt sich eine einige Tage später einsetzende krisenartige Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten an, die aber häufig nicht spontan, sondern erst nach Eisenbehandlung wieder zur Norm abfallen.

3. Bei chronischen Blutungsanämien findet man in der Regel einen normalen Retikuloocyten Spiegel, aber erhöhte Werte der fluoreszierenden Erythrocyten. Unter Eisenbehandlung steigen hier häufig die Retikuloocyten noch einmal krisenartig an, während die fluoreszierenden Erythrocyten unter Eisenbehandlung stets zur Norm abfallen. (Demonstration typischer Kurven für diese drei Krankheitszustände.)

Eine unmittelbare spektroskopische oder spektrographische Identifizierung der fluoreszierenden Substanz ist nicht möglich, da die Fluoreszenz zu rasch verlischt. Bestimmt man aber nach dem Vorgehen von *Hijmans van den Bergh* und *Grotepass* chemisch das in den Erythrocyten vorhandene Protoporphyrin, so findet man stets ein Parallelgang der Vermehrung des Protoporphyrins und der fluoreszierenden Erythrocyten (Absorptionsbande des erhaltenen

protoporphyrinhaltigen Extraktes wurde stets spektroskopisch kontrolliert).

Bei Normalen ergaben eigene Untersuchungen einen durchschnittlichen Protoporphyringehalt der Erythrocyten von 12  $\gamma$ /100 ccm Blut (oder auf die Erythrocytenmasse bezogen von 30  $\gamma$ /100 ccm Erythrocytensubstanz; auf die Erythrocytenzahl bezogen ergibt sich ein durchschnittlicher Gehalt von  $2,5 \gamma \cdot 10^{-11}$  pro Erythrocyt). — Bei Anaemia perniciosa liegen die Protoporphyrinwerte im unbehandelten Stadium sehr niedrig; im Stadium der Vermehrung der fluoreszierenden Erythrocyten steigen sie stark an (besonders deutlich auf die Erythrocytensubstanz bzw. auf die Erythrocytenzahl bezogen), um am Ende der Behandlung wieder auf hochnormale Werte abzusinken (Demonstration einer Beispielkurve und einer Tabelle mit den Gesamtergebnissen). — Bei Anaemien nach Blutverlust sieht man ebenfalls ein Parallelgehen von Protoporphyringehalt der Erythrocyten und der Zahl der fluoreszierenden Erythrocyten (Demonstration einer Beispielkurve und einer Tabelle mit den Gesamtergebnissen).

Auch bei anderen Krankheitszuständen wurde eine Vermehrung des Protoporphyrins in den Erythrocyten nur dann gefunden, wenn auch die fluoreszierenden Erythrocyten vermehrt werden (Vermehrung z. B. bei Ikterus haemolyticus, Purpura rheumatica, essentieller hypochromer Anaemie, Bleivergiftung; fehlende Vermehrung bei Nierenanaemie, idiopathischer Porphyrinurie. Demonstration einer Tabelle mit den Ergebnissen). Wichtig ist der Hinweis, daß Steigerungen der Koproporphyrinurie ganz unabhängig von einer Vermehrung der Protoporphyrinaemie verlaufen können (extrem hohe Koproporphyrinurie und Protoporphyrinaemie bei Bleivergiftung; fehlende Protoporphyrinvermehrung in den Erythrocyten bei stark gesteigerter Koproporphyrinurie in Fällen von idiopathischer Porphyrinurie).

Der mikroskopische Nachweis eines vermehrten Gehaltes eines Blutes an fluoreszierenden Erythrocyten kann also angesehen werden als morphologischer Ausdruck eines erhöhten Protoporphyringehaltes der Erythrocyten. Solche Erhöhungen kommen demnach vor:

1. Als Phase einer spontanen oder medikamentös bedingten Blutregeneration (Anaemia perniciosa, akute Blutungsanaemie).

2. Bei Eisenmangelanaemien (chronische Blutungsanaemie, essentielle hypochrome Anaemie).

3. Bei Krankheitsfällen, bei denen eine Erhöhung des Regenerationsniveaus der Erythrocyten auch anderweitig schon bekannt war (Ikterus haemolyticus, Bleivergiftung).

Damit zeigt sich, daß der Vermehrung des Protoporphyrins in den Erythrocyten ein ganz gesetzmäßiger Verlauf zukommt und daß der Nachweis dieser Vermehrung ebensosehr

diagnostische wie therapeutische Bedeutung hat. Wenn auch die innerhalb weniger Minuten durchzuführende mikroskopische Bestimmung bisher noch durch die umständliche Apparatur gehemmt ist, so wird es doch gelingen, das Nachweisverfahren auch für sichtbares Licht auszubauen. Die Befunde sind damit geeignet, einiges Licht auf die noch vielfach unbekanntem Einzelvorgänge zu werfen, die bei der Haemoglobinsynthese im Organismus vor sich gehen. Das Auftreten von Protoporphyrin in den Erythrocyten ist danach ein durchaus nicht seltenes Vorkommnis, sondern fast als Ausdruck eines im Organismus schon irgendwie vorgebildeten Ablaufmechanismus zu betrachten, der in Funktion tritt, wenn plötzlich große Haemoglobinmengen gebildet werden müssen. Gleichzeitig lassen sich die Befunde in Beziehung bringen zu der Frage der Indikation und Wirkungsweise der Eisentherapie. Vor allem scheint es geboten, diese Protoporphyrinvermehrung zu vergleichen mit den Befunden Heilmeyers über den Eisenspiegel im Serum; es sieht wohl in erster Linie so aus, als ob in den meisten Fällen die Kurvenabläufe der Protoporphyrinvermehrungen ein negatives Abbild der Bewegungen des Eisenspiegels darstellen. Alles in allem sprechen die angegebenen Untersuchungen dafür, daß in einem erheblichen Teil der Fälle das Protoporphyrin als eine Zwischenstufe im Haemoglobinaufbau zu betrachten ist, mithin für die synthetische Theorie des Protoporphyrinstoffwechsels.

Dr. med. et phil. J. HÜHNERFELD,  
Telgte, St. Rochushospital

## Über das Haematoporphyrin-Nencki in physiologischer und pharmakologischer Hinsicht

Da auf Grund der Forschungen von *Hühnerfeld* über die therapeutischen Eigenschaften des Haematoporphyrin-Nencki dieser Farbstoff heute in ausgedehntem Maße arzneiliche Anwendung findet und angesichts der Häufigkeit, mit der besonders bei den melancholischen und endogen-depressiven Erkrankungen seine günstige Wirkung auch von den zahlreichen Nachuntersuchern *Hühnerfelds* bestätigt wurde, erschien es wünschenswert, das Verhalten des Haematoporphyrins im menschlichen Körper näher zu erforschen. In Zusammenarbeit mit *W. Häcker* wurde unter Leitung von *O. Schumm* die Porphyrinkonzentration im Blut von 21 mit Haematoporphyrin behandelten Kranken bestimmt. Außerdem wurden Harn und Faeces auf ihren Porphyringehalt untersucht.

Es wurde die Aufgabe gestellt:

1. Die Resorptionsverhältnisse des Haematoporphyrin-Nencki bei peroraler und intramuskulärer Anwendung zu erforschen.
2. Die Ausscheidungsverhältnisse zu untersuchen, wobei auch auf eine etwaige Umwandlung des Haematoporphyrin-Nencki in eine andere Porphyrinart geachtet werden sollte.
3. Sollte nochmals geprüft werden, ob im Hinblick auf die Krankheitsbilder der Porphyrinurie irgendwelche Bedenken bestehen, Haematoporphyrin in den von *Hühnerfeld* angegebenen Dosen therapeutisch zu verwenden, wenn auch in der klinischen Anwendung bisher Schädigungen, die auf die Behandlung mit diesem Farbstoff hätten zurückgeführt werden können, nicht festgestellt worden sind.

Die Ergebnisse waren:

1. Im Harn sämtlicher Kranken konnte weder Haematoporphyrin noch Haematerinsäure (Protoporphyrin) in spektrographisch nachweisbaren Mengen beobachtet werden.
2. In den Faeces fanden sich wechselnde Mengen von Haematoporphyrin, woraus geschlossen werden darf, daß der größte Teil dieses Farbstoffes beim Menschen wieder ausgeschieden wird. Für eine Umwandlung des Haematoporphyrins in ein körpereigenes Porphyrin, insbesondere in Haematerinsäure, haben sich keine sicheren Anhaltspunkte ergeben.
3. Sowohl bei peroraler wie bei intramuskulärer Anwendung tritt Haematoporphyrin nur in höchst geringen Mengen in die Blutbahn über. Unter den 21 Kranken konnte im Serum in 8 Fällen ein Porphyringehalt nachgewiesen werden, der im Durchschnitt weniger als 10  $\gamma$ /o betrug; das bedeutet den hundertsten Bruchteil der Porphyrinkonzentration, die *O. Schumm* bei *Günthers* Fall von kongenitaler Porphyrie (Fall *Petry*) beobachtet hat. Der Porphyringehalt der Blutkörperchen, der in 12 Fällen untersucht wurde, ergab bei 11 Fällen einen positiven Befund und konnte auf 2 bis 17  $\gamma$ /o geschätzt werden. Bei der Ortsbestimmung des Violettstreifens wurden aber häufig Werte ermittelt, die angenähert

auf Haematerinsäure passen. Legt man die für den Gehalt der menschlichen Erythrocyten ermittelten Werte für Haematerinsäure zugrunde, so ist der vorgefundene Porphyringehalt keineswegs erhöht, so daß gefolgert werden darf, daß nach der Haematoporphyrinbehandlung in den Blutkörperchen durchweg höchstens geringste Spuren von Haematoporphyrin vorhanden gewesen sein können. Mengen, die gewöhnlich unter dem Haematerinsäuregehalt blieben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die in der klinischen Behandlung beobachtete Ungefährlichkeit des Haematoporphyrin-Nencki in den von *Hühnerfeld* angegebenen Dosen eine überzeugende Erklärung in den vorliegenden Ergebnissen, besonders der Blutuntersuchungen, findet.

### Diskussion:

*Heilmeyer* weist auf die besondere Bedeutung der *Seggelschen* Befunde für die Frage der Eisenmangelanaemien hin. Der Porphyrineinschluß tritt in all den Fällen auf, in denen auch ein Eisenmangel im Serum chemisch nachweisbar ist. Das ist offenbar nur so zu deuten, daß die Zelle die Haemoglobinsynthese bis zur Porphyrinbildung treibt, daß aber der letzte Schlußstein nicht mehr eingefügt werden kann, weil das Material dazu mangelt. Ein völlig anderes Geschehen liegt bei der Porphyrie vor. Hier handelt es sich offenbar um eine Abwegigkeit des Porphyrinstoffwechselchemismus.

Zu den Befunden von *Hühnerfeld* wird auf die chemische Abwandlung des Haematoporphyrins, die sich bei der chemischen Darstellung vollzieht, hingewiesen, was die Nichtumwandlung in körpereigene Porphyrine vielleicht erklärt.

## Referat:

Prof. Dr. WERNER SCHULTZ, Berlin

## Aplasien mit besonderer Berücksichtigung der haemorrhagischen Diathese

Für eine zusammenfassende Betrachtung der Aplasien des haematopoetischen Apparates ist es notwendig, von Symptomenkomplexen, von Syndromen auszugehen. Die klinische Haematologie recurriert bei der Definition dieser Syndrome auf die einzelnen haematopoetischen Teilsysteme. Die hauptsächlich in Frage kommenden sind der erythrocytäre, der neutrophile, der eosinophile, der lymphatische, der retikulo-endotheliale und der Plättchenapparat. Jeder dieser Apparate kann für sich allein oder in Kombination mit anderen Systemen erkranken, ohne daß die Richtung, in welcher sich diese Erkrankung vollzieht, die gleiche zu sein braucht.

Die vollkommenste Aplasie des haematopoetischen Apparates wird durch die

### aplastische Anaemie

(haemorrhagische Aleukie) dargestellt, bei welcher sich Anaemie, Agranulocytose, Alynphocytose und Thrombopenie im kreisenden Blute miteinander kombinieren. Die Anaemie ist seinerzeit von Ehrlich als aplastisch bezeichnet, weil die erwartete Umwandlung des Fettmarkes der langen Röhrenknochen in sogenanntes lymphoides Mark fehlte und ebenso kernhaltige rote Elemente, die Zeichen der Regeneration, im kreisenden Blute vermißt wurden.

Morphologisch bieten die Erythrocyten bei der aplastischen Anaemie verhältnismäßig wenig Besonderes. Der Färbeindex pflegt um 1 zu sein. Erwartungsgemäß sollten Retikulocyten fehlen. Dies ist aber durchaus nicht immer der Fall, und würde tatsächlich jede Erythrogenation fehlen, wie dies die Bezeichnung des Krankheitszustandes besagt, so müßte jede Erkrankung von fortschreitender aplastischer Anaemie in schätzungsweise 3 bis 4 Wochen zum Tode führen, was auf der Basis der Anaemie nicht der Fall zu sein pflegt.

Der Knochenmarkbefund, der für typisch gilt, ist das sog. „leere Mark“, man findet nur Fettzellen, vereinzelte einkernige Zellen, meist von Lymphocytencharakter. In anderen Fällen erhebt man überraschenderweise den Befund eines zellreichen Markes (Schulten), (Anémie maligne intermédiaire, Chevallier). In solchen Fällen muß man mit Reifungs- bzw. Ausschwemmungshemmungen rechnen. Die haemorrhagische Aleukie kann also vom Gesichtspunkte des Markes aus gesehen, sowohl „plastisch“ wie „aplastisch“ verlaufen.

Auf mögliche Irrtümer bei Auswertung der Sternalpunktion macht in einer neueren beherrigenswerten Arbeit v. Domarus aufmerksam. Er fand in einem tödlich auslaufenden Fall von aplastischer Anaemie bei der Sternalpunktion reichlich Erythroblasten und ein etwa der Norm entsprechendes weißes Knochenmarkbild, während die Obduktion im wesentlichen Fettmark der Röhrenknochen und nur einzelne Blutbildungsherde, wie im Sternum, ergab. Umgekehrt zeigte in einem in Genesung ausgelaufenen Fall die Sternalpunktion Fettmark mit nur ganz vereinzelt einkernigen Zellen. Der Wert der Sternalpunktion wird nicht unwesentlich dadurch beeinträchtigt, daß, wie Helpap in einer ergänzenden Arbeit feststellte, unter 32 hierauf untersuchten Brustbeinen acht inhomogenes Mark darboten. Nimmt die anaemische Komponente des Krankheitsbildes die Führung an sich, so entwickeln sich die Organfolgen, welche für den schweren Erythrocytenmangel charakteristisch sind.

In anderen Fällen treten die Folgeerscheinungen des Granulocytomangels in den Vordergrund und beherrschen mehr oder weniger das Krankheitsbild. Die Symptomatologie der „reinen“

### Agranulocytose

ist bekannt. Ihre Grundlage ist eine allgemeine Irresistenz zahlreicher Gewebe gegenüber toxischen oder infektiös-toxischen Einflüssen. Sie dokumentiert sich in einer pathologischen Neigung zu Nekrosen und entzündlichen Prozessen in erster Linie im Bereiche der Schleimhäute des Intestinaltraktes, auch besonderer Umschlagstellen (Vaginaleingang, Praeputium, Anus), ferner der äußeren Haut und innerer Organe. Auch Sooransiedlungen im oberen Abschnitt des Intestinaltraktes sind häufig beobachtet. Mikroskopische Untersuchungen zeigten Nekroseherde in inneren Organen, wie Leber, Milz, Knochenmark, ferner auch in den Tonsillen. Letztere Feststellung zeigt, daß die Mandelnekrose auch bei der aplastischen Anaemie ihren Weg von innen nach außen nehmen kann. Die symptomatologisch reine Agranulocytose zeigt keine Augenhintergrundveränderungen. An Hautläsionen scheinen Erytheme, Bläschen und Nekrosen ebenfalls auf agranulocytärer Basis entstehen zu können. Der Tod an Agranulocytose erfolgt meist an Pneumonie.

Knochenmarkuntersuchungen an der Leiche und Sternalpunktionen haben ergeben, daß in den sogenannten aplastischen Fällen von Agranulocytose ein völliger Defekt der granulierten Zellen, der Neutrophilen und Eosinophilen vorliegt. Aber dies braucht nicht notwendigerweise der Fall zu sein. Nach der neueren Zusammenstellung von Rohr findet man auch Agranulocytosen mit unreifem myelo- und promyelocytärem Mark und gelegentlicher Markhyperplasie und

schließlich Fälle, bei denen nur die ausschwemmungsfähigen Neutrophilen im sonst myeloisch wenig veränderten Knochenmark fehlen. Neben Fällen von Reifungshemmung (Maturationsarrest) kommen Fälle vor, bei denen eine Art Blockade die physiologische Ausfuhr zirkulationsfähiger Neutrophiler hemmt.

Schon früher konnten wir feststellen (*Schnaase*), daß im Gegensatz zu normalem menschlichen Knochenmark aplastisches Agranulocytosemark auf der Agarplatte nicht proteolysiert. Indessen kann es sich in Mischversuchen mit proteolysierendem Eiter gelegentlich (*Loek*) zeigen, daß durch die Aufschließung von Enzymvorstufen eine gesteigerte Proteolyse Platz greift. In der Regel hemmt aber in Mischversuchen das Agranulocytosemark die Proteolyse von Eiter. Lymphocyten hemmen die Proteolyse durch Leukocyten.

Eine Teilerscheinung der Agranulocytose ist die Fibrinopenie im Blute, die bei mir *Poegel* mit 0,08 und 0,1 g<sup>o</sup>/o feststellte. Der Mangel an Fibrinogenabscheidung als reaktiver Vorgang ist besonders von *Merklen*, *Géry* und *Israel* bei Benzolvergiftung betont. *Erwin Risak* von der Klinik *Eppingers* betont ausdrücklich, daß die Fibrinopenie nicht zwangsläufig zu einer haemorrhagischen Diathese führt.

Es hat sich nun gezeigt, daß die klinisch markanten Agranulocytosesymptome von dem Fehlen Neutrophiler im kreisenden Blute abhängig sind. Der Gedanke also, daß eine hormonale Fernwirkung vom Knochenmark aus die Intaktheit der Gewebe garantiert, scheint nicht haltbar. Es bedarf eines Zirkulierens der Neutrophilen, und wir müssen annehmen, daß hierbei außer den antibakteriellen Eigenschaften der Neutrophilen andere physiologische Funktionen derselben eine Rolle spielen, die ausschließlich bei der Durchströmung der Gewebe zur Geltung kommen. Bei dem Antagonismus des lymphatischen Apparates gegenüber dem myeloischen ist es verständlich, daß besonders Schleimhautpartien mit Anhäufung größerer Lymphocytenmassen einen günstigen Boden für Nekrosen abgeben.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der septische Zustand, welcher sehr bald eintritt, auf dem fehlenden allgemeinen Gewebsschutz beruht. Die Resultate zahlreicher bakteriologischer Forschungen ergeben als eingebrochene Keime ein jeweils verschiedenes Bild eingebrochener banaler Erreger der Mundrachenhöhle, des Darms oder der Haut, bis einschließlich zum Gasödemerreger, was bei Agranulocytose beschrieben ist.

Was die Pathogenese des Granulocyten-defektes im kreisenden Blute betrifft, so sind verschiedene Entstehungsmöglichkeiten vorhanden. Ein

toxisches Agens kann durch aktive Zerstörung des Granulocytenmutterbodens (Granulophthise) die Leukocytenproduktion zerstören. Eine andere Möglichkeit ist eine leukoklasische Krise im kreisenden Blute, etwa analog der Erythroklastie beim Schwarzwasserfieber. Auch eine Kombination beider Vorgänge ist möglich. Es wird behauptet, daß analog der Chininwirkung bei Malariakranken unter anderen Voraussetzungen auch eine Agranulocytose nach Chinin möglich sein soll. Versuche, eine Leukocytenirresistenz bei Agranulocytose nachzuweisen, blieben bisher aus technischen Gründen nicht genügend kritikfest.

Die Ursache der Agranulocytose ist in einem Teil der Fälle völlig dunkel. Aber in der Mehrzahl gelingt es heute, den Zusammenhang aufzudecken. Als seltene Ursache ist die Gravidität genannt. Symptomatische Agranulocytosen auf infektiös-toxischer Basis werden aufgeführt im Zusammenhang mit Sepsis, Grippe, Typhus, Pneumonie, Tuberkulose, Lymphogranulomatose. Besonders zu erwähnen sind Typhusvaccinekuren und Impfmalaria. Eine weitere Gruppe bilden die sogenannten hypersplenischen Formen: Kala-Azar, Malaria milz, Milztuberkulose; letzterer Fall ist auf meiner Abteilung in einer Dissertation von *Mielke* behandelt. *Ragiot* sah in Cochinchina bei einem Anamiten mit Malaria milzvergrößerung zwei Blutkrankheitsperioden, die eine agranulocytäre, die andere myeloischer Natur. Auch beim Carcinom ist eine agranulocytäre Reaktion möglich. In einem Falle lag *Bothriocephalus latus* vor (*B. v. Bonsdorff*).

Die häufigsten Fälle beruhen auf der Basis medikamentös-toxischer Einflüsse. Hauptsächlich stehen zur Diskussion: Salvarsan, Mesuroil, Sanoecrysin, Solganal, Neostibosan, Dinitrophenol, Amidopyrin und deren Zusammensetzungen. Erwähnt werden ferner Cinchophen (Phenylchinolin-carbonsäure) und Chinin.

Bei den genannten Mitteln liegen die Verhältnisse zum Teil so, daß nach längerem Gebrauch oder nach wiederholten Kuren, also nach Aufnahme großer Dosen, ein plötzlicher Zusammenbruch des Knochenmarkes erfolgte, oder aber in anderen Fällen lag eine primäre Überempfindlichkeit des Patienten vor, derart, daß sich schon nach kleinen Dosen und kurzem Gebrauch agranulocytäre Symptome bemerkbar machten. In Analogie zur Anaphylaxie hat man das schädlich wirkende Mittel als Allergen aufgefaßt. Es darf aber nicht aus dem Auge verloren werden, daß eine solche Analogisierung nur zum Teil berechtigt ist. *Arneft* findet, daß die nach seinen Grundsätzen durchgeführte morphologische Analyse gegen Anaphylaxie spricht. Die Agranulocytose-empfindlichkeit gegenüber einem Mittel pflegt mehr oder

weniger spezifisch zu sein und sich nicht gleichzeitig auf andere der angeführten Noxen zu erstrecken.

Die detailliertesten Kenntnisse besitzen wir über die Wirkung des Amidopyrins bei Agranulocytosefällen. Auf der Basis dieses Mittels ließ sich bei experimenteller Darreichung kleiner Dosen in Stundenversuchen der krisenartig eintretende Neutrophilendefekt im kreisenden Blute nachweisen. Ähnliche Eigenschaften, wie das Pyrimidon, besitzen auch andere Pyrazolonderivate, welche dem Amidopyrin nahestehen. Die ersten Mitteilungen stammen von *Videbeck, Costen, Watkins, de Vries, Madison* und *Squier*.

Versuche über die Amidopyrintoleranz bei Rekonvaleszenten von Agranulocytose ergaben schwere von Allgemeinerscheinungen begleitete Leukocytenstürze. Nach näherer Differenzierung von *Plum* und *B. v. Bonsdorff* zeigten die stark reduzierten Neutrophilen ausgeprägte Linksverschiebung und Degeneration der Segmentkernigen. Die Eosinophilen waren herabgesetzt oder fehlten, ebenso die Monocyten. Auch die Zahl der Lymphocyten war absolut herabgesetzt.

Es ist aber zweifellos nicht so, daß eine Gruppe, etwa die Benzolgruppe, für sich den entscheidenden Punkt bildet. Auch die Verbindungen der Schwermetalle als solche, wie im Sanocrysin die Goldverbindung, sind von Bedeutung.

Gehen wir noch einmal zur Blutmorphologie der Agranulocytose zurück, so ist der völlige oder fast völlige Defekt der neutrophilen und eosinophilen Granulocyten im kreisenden Blute bei unveränderten Erythrocyten und Plättchen das wesentliche. In einer besonderen Arbeit über das qualitative Thrombocyten- und Leukocytenblutbild bei der agranulocytären Reaktion fand *Arneft* die Plättchen in ihrer morphologischen Bewegung nicht verändert oder zunehmend negativ (rechtsverschoben), die Lymphocyten rechtsverschoben, ebenso die Eosinophilen, die Neutrophilen linksverschoben.

Es muß bemerkt werden, daß auf der Basis der vorher aufgeführten, insbesondere der medikamentös-toxischen Schädlichkeiten zahlreiche Varianten im Blute vorkommen. Zunächst findet man nicht selten bei scharfer Reduktion der Leukocytenzahl morphologische subleukämische Befunde im Sinne einer Myelocytose oder Myeloblastose. Insbesondere in der Rekonvaleszenz der Agranulocytose ist beim Wiederauftreten der Leukocyten eine Linksverschiebung der Neutrophilen bis zum Auftauchen von Myelocyten keine Seltenheit. Weiterhin ist zu bemerken, daß bei einer großen Zahl der angeführten Noxen medikamentös-toxischer Art besonders bei den Salvarsanpräparaten, ferner beim Sanocrysin u. a. außer rein agranulocytären Symptomenkomplexen auch Kombinationen in der Richtung auf Anämie und Thrombopenie vorkommen. Wir stehen damit vor der Tatsache, daß aus gleicher Ursache bei verschiedenen Individuen ganz verschiedene Symptomenkomplexe resultieren.

Eine markante Rolle in der Reihe der Aplasien spielt der Plättchenapparat. Wir halten die Blutplättchen nach *J. H. Wright* heute für Abschnürungsprodukte der Mega-

karyocyten. Der dauernde Defekt der Plättchen im kreisenden Blute verursacht die

*Werlhofsche Krankheit,*  
die Purpura haemorrhagica.

Diese ist charakterisiert durch spontane und traumatische Blutungen der äußeren Haut, der Schleimhäute und der inneren Organe, eine Empfindlichkeit der Gefäße gegen Stauung, Schlag, Druck, Zug, Saugwirkung usw. Morphologisch zeigen die Plättchen beim Werlhof eine Reihe von Abweichungen: Rundliche Riesenplättchen, wurstförmige Plättchen, Plättchenanisocytose, auch Mikroplättchen, ferner Anomalien in Protoplasma: Fehlen der Azurgranulation u. a.

Der Werlhof kommt zustande, wenn die Megakaryocyten im Knochenmark fehlen. Aber auch bei abnormer Zerstörung der Plättchen kann es zur „thrombolytischen“ Purpura kommen.

Das Entstehen der haemorrhagischen Diathese auf der Basis des Thrombocytendefektes im kreisenden Blut ist dauernd Gegenstand der Diskussion. Der Dualismus der Rollen von Gefäßwand und Gefäßinhalt hat historisch mit den Blutplättchen nichts zu tun. Schon bei *Thomas Willis* (*Opera omnia*, Tomus prior, Genevae, 1680), werden „vitium sanguinis“ und „culpa vasorum“ gegeneinander abgewogen. Meine Arbeitshypothese ist folgende: Die Symptomatologie des Werlhof beruht auf einer allgemeinen Blutgefäßschädigung, und diese kommt zustande durch das Fehlen der kreisenden Thrombocyten infolge Ausfalls einer physiologisch-chemischen Funktion derselben, die vermutlich mit dem Stoffwechsel der Gefäße zusammenhängt.

Diesem Standpunkt steht derjenige anderer Autoren entgegen, ich nenne neuerdings *Lenngenhager*, welche die Gerinnung in den Vordergrund schieben, die Rolle der Plättchen mechanisch fassen und den entscheidenden Punkt in der Bildung der Plättchenagglutinate sehen, deren Fehlen beim Werlhof die verlängerte Blutungszeit bedingen soll.

Den Anhängern der Plättchenverklebungstheorie ist zunächst zu entgegnen, daß die mechanische Rolle der Plättchen für eine Erklärung der spontanen Purpuraerscheinungen, Hautblutungen, Vibices usw., nicht in Frage kommt, so daß mindestens 2 Hypothesen erforderlich sind.

Wie geht die  
normale kapillare Blutstillung  
beim Gesunden

vor sich?

Nach vollzogenem Einstich in die Haut kommt es unmittelbar zur Verklebung bzw. Kontraktion der durchschnitt-

lichen Kapillarenden. Alsdann schließt sich unter aktiver Erweiterung der Kapillaren die Blutung an. Die Blutropfen vergrößern sich rasch und fallen dann in der Größe bis zum Aufhören der Blutung nach 2 bis 3 Minuten langsam ab. Während des Schwächerwerdens der Blutung findet eine Umleitung des Blutes von den durchschnittenen Gefäßstümpfen fort in kollaterale Gefäßbezirke statt: Autonome Umstellung, Selbststeuerung. Unter psychischem Einfluß können die schon kleiner gewordenen Tropfen wieder größer werden. Nach *Gauger* beginnen bei Hypnotisierten Nadelstichwunden erst bei Beendigung der Hypnose zu bluten.

Der geschilderte Vorgang stellt den Kardinalablauf der Blutstillung dar. Alles andere, Plättchenagglutination und Thrombusbildung, Blutgerinnung, Schorfbildung, kommt erst zur Geltung, wenn sich die Blutstillung ganz oder beinahe vollzogen hat. Die geschilderte Anschauung gründet sich, abgesehen von eigenen Feststellungen, auf den experimentellen Ergebnissen von *Magnus, Stegemann, Herzog, Roskam*. Bei 0° Kälte fanden wir bei der Untersuchung im Freien die Plättchenagglutination ausgezeichnet, die Ohrblutungszeit verzögert, die Ohrblutgerinnungszeit erst nach Beendigung der Blutung einsetzend. Bei hohen Temperaturen sind Blutungs- und Gerinnungszeit beschleunigt. Läßt man unter Wasser bluten, so ändert sich die Blutungszeit nicht wesentlich.

Während nun in der Norm die Vorgänge des aktiven Gefäßschlusses und der Koagulation zeitlich zusammenstimmen, fallen

die Vorgänge beim Werlhof auseinander. Hier kann eine Stichwunde stunden-, selbst tagelang bluten, während die Blutkoagulation ausgezeichnet ist. Die Situation ist wie bei einer Quelle im Winter mit kleiner Strömung und großem Eiswall: Bei fortwährendem Blutfluß kommt es zu großen pilzartigen Koagulis in der unmittelbaren Umgebung.

Neuere experimentelle Erfahrungen schienen nun geeignet, die Auffassung zu stützen, daß neben der Blutkoagulation der Plättchenagglutination in der Tiefe der Wunde, also einem mechanischen Moment die entscheidende Rolle zuzuweisen ist. Untersuchungen mit dem Kapillarthrombometer nach *Morawitz* und *Jürgens* ergaben, daß beim Werlhof die Thrombosezeit verlängert ist, wie verständlich wegen Mangels an Plättchen, während bei der aaländischen Bluterkrankheit eine Unterfunktion der Plättchen angenommen ist.

Demnach hinge die Blutstillung weniger vom zeitlichen Ablauf der Blutkoagulation ab als vom mechanischen Verhalten der Plättchen. Die sehr interessanten Feststellungen sind

bestechend! Nichtsdestoweniger stehen bemerkenswerte Tatsachen entgegen. Insbesondere der Umstand, daß nach erfolgreicher Milzexstirpation nach anfänglichem Plättchenanstieg eine erneute Thrombopenie auftreten kann, ohne daß Blutungen zu beobachten sind. Auch *Jürgens* betont dementsprechend immer wieder, daß eine Gefäßbeteiligung bei allen haemorrhagischen Diathesen besteht.

Ich fasse zusammen: Die allgemeine Purpuraaussaat und die sonstigen haemorrhagischen Phänomene beim Werlhof stellen einen Komplex verschiedener voneinander mehr oder weniger unabhängiger Gefäßstörungen dar. Die Spontanblutungen in die Gewebe können nur durch eine Endothelläsion verursacht sein, eine Haemangiome (*Roskam*). Die abnorm lange Blutung nach außen, die Hyperhaemorrhagie, Haemorrhoe (*M. B. Schmidt*) beruht auf einer Störung der Selbststeuerung. Das Stauungsphänomen geht nicht parallel mit der Blutungsempfindlichkeit der Haut gegen mechanische Insulte. Kurz, wir haben es mit einem Komplex von Störungen zu tun, der sich in dieser Vollständigkeit nur beim Werlhof findet. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß sich auch bei unvernünftiger Plättchenzahl unter anderen Voraussetzungen, insbesondere bei septischen Zuständen, jedes Einzelsymptom des haemorrhagischen Werlhofkomplexes entwickeln kann. Die Dinge liegen also offenbar so, daß für das physiologische Verhalten der Gefäße, insbesondere der Kapillaren, die Gegenwart zirkulierender Blutplättchen erforderlich ist. Je nach dem Grade der individuellen Empfindlichkeit wird jeder intensive Plättchenmangel zum Werlhof führen. Aber auch ohne Plättchenmangel kann auf dem Wege andersartiger Gefäßschädigung jedes Einzelsymptom der Werlhofschen Krankheit produziert werden.

Die aplastische Anaemie erhält ihren letzten charakteristischen Stempel als

#### Panmyelophthie

durch die Thrombopenie.

Als bekannte Ursachen der Panmyelophthie, welche sich zum Teil mit den bei der Agranulocytose aufgeführten decken, kommen in Frage außer Bestrahlungsschäden (Röntgen, Radium): Benzol, Arsenobenzol, Goldpräparate, Kollargol, Ziegenmilch, ferner Sprue, Schwarzwasserfieber, Typhus, Carcinom, Bothriodcephalus, Osteosklerose, osteomalacische Myelose, Knochenmarktumoren. Tetrachlor

Kohlenstoff und Trichloräthylen werden in der Ursachenreihe der Panmyelophthie neuerdings von *H. G. Matthes* aufgeführt. Es mag darauf hingewiesen werden, daß die Erkrankungen durch die Halogenkohlenwasserstoffe der Fettreihe neuerdings in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen sind. Es handelt sich um industriell wichtige Stoffe, die als Lösungs-, Extraktions-, Entfettungsmittel usw. in großem Umfange Verwendung finden.

Bei Leukaemie, insbesondere der akuten myeloischen Leukaemie, können unter einseitiger Wucherung der myeloischen Stammzellen der Leukocyten- und Plättchenapparat zum Erliegen kommen. Da jedes System selbständig für sich reagiert, können die letzteren Vorgänge den erstgenannten vorausgehen und den scheinbaren Übergang einer Krankheit in die andere vortäuschen. Es ist aber auch ein Wechsel der Reaktionsform möglich.

Während die Defekte der drei genannten haemopoetischen Systeme markante klinische Symptome zeitigen, sehen wir über den Defekt der Lymphocyten weniger klar. *Grote* und *Bernhard Fischer-Wasels* haben einen Fall von totaler Alynphocytose beschrieben mit einem Lymphocytendefekt im Blute und mit einem Versagen der Lymphocytenbildungsstätten. Es handelt sich um einen Fall von chronischen Durchfällen mit allmählich sich steigender Kachexie mit Ascites und Oedemen. Die Atrophie des lymphatischen Systems ist aber wahrscheinlich Spätfolge einer Dünndarmstenose und gibt daher keinen Aufschluß über den Defekt des lymphatischen Systems an sich.

Bei der

#### Behandlung der Aplasien

sind nacheinander zu betrachten: der anaemische Teilfaktor, die Agranulocytose und die Thrombopenie. Die selbstverständliche Voraussetzung der Behandlung einer aplastischen Anaemie ist die sofortige Beseitigung des ursächlichen Faktors, wenn er ermittelt ist. Bezüglich der Anaemie als solcher gelten Bluttransfusionen als das wirksamste Mittel. Weder Eisen, noch Arsen, noch die bei pernicioser Anaemie wirksamen Leberpräparate besitzen hier eine entscheidende Bedeutung. Nichtsdestoweniger ist beispielsweise ein Versuch mit oraler Lebertherapie kein Fehler, nachdem wir darüber unterrichtet sind, daß das bei Perniciosa wirksame Prinzip der Leber von dem bei sekundärer Anaemie wirksamen verschieden ist.

Bei Agranulocytose sind ebenfalls Bluttransfusionen, gemessen am äußeren klinischen Eindruck, nicht unwirksam befunden, wenn auch im allgemeinen eine direkte Wirkung auf die Blutleukocytenzahl nicht zu erkennen ist. Über bemerkenswerte Erfolge mit Eigenbluttherapie bei Agranulocytose, die schon von *Nipperdey* empfohlen war, berichtet neuerdings *Sakurai* an der Hand von sechs erfolgreich behandelten Fällen, von denen man annahm, daß sie durch Salvarsan verursacht waren.

Die Reizbestrahlung des Knochenmarks mit einem Zwanzigstel der Hauteinheitsdosis ist weiter im Gebrauch, jedoch im Erfolg schwer zu beurteilen. Auch Einzeldosen von Neosalvarsan sind gelegentlich versucht, aber natürlich nur in solchen Fällen, in welchen dieses Mittel als ursächlicher Faktor der Agranulocytose nicht in Frage kommt. Als weitere Leukocytenreizmittel sind in Anwendung gebracht: Milch, Omnadin, Adenin, Guanin, Adrenalin, Nucleotrat. Das letztere Mittel entspricht dem zuerst in Amerika hergestellten Pentose-Nucleotid K 96. Lebertherapie kann sowohl in der Form der Frischleber als der Leberpräparate versucht werden. Der Beweis für eine Wirkung der Leber auf den leukocyten Apparat läßt sich leicht bei pernicioser Anaemie erbringen, bei welcher diese Medikation die für Perniciosa typische Rechtsverschiebung nach *Arnetz* in der Richtung zur Norm korrigiert.

Einer ausführlichen Besprechung bedarf die Blutungs-bereitschaft beim Werlhof. Von allgemeinen Maßnahmen ist bekanntlich beim einfachen Werlhof die Herausnahme der Milz das souveräne Mittel. Von anderer Seite ist an Stelle der Entfernung der Milz die Unterbindung der Milzarterie mit angeblich gleich günstigen Erfolge vorgenommen. Auf die aplastische Anaemie kann der Vorschlag eines solchen Eingriffs im allgemeinen nicht übertragen werden, nur gelegentlich z. B. bei Benzolvergiftung war die Milzexstirpation wirksam. Der beinahe momentan auftretende Erfolg beim Werlhof ist eine Besserung der Blutungs-bereitschaft und ein Wiederanstieg der Plättchenzahl. Als ein bei essentieller Thrombopenie wirksames Mittel wird das Adrenalin genannt, dessen tägliche Applikation in der Dosis von 1 mg gelegentlich die Milzexstirpation überflüssig gemacht haben soll. Der Anwendung des Adrenalins steht indessen entgegen, daß bei bestehender Blutungstendenz am Applikationsorte nicht unerhebliche Haematome auftreten können. Ein weiteres Mittel, welches darauf hinzielt, die verminderte Plättchenzahl in die Höhe zu treiben, ist das Phenyl-drazinum hydrochloricum. *E. Jacobson* empfahl die Darreichung von 0,1 pro die per os. Die Erfolge sind jedenfalls wechselnd.

Eine andere Frage ist die direkte Behandlung der Blutungserscheinungen selbst, weniger der Haemangiose als speziell der Haemorrhoe. Theoretisch unbegründet sind alle solche Mittel, von denen angenommen wurde, daß sie, intravenös appliziert, die Blutgerinnungszeit verbessern. Solche Versuche sind gegenstandslos, da die Blutkoagulation beim Werlhof entweder nicht gestört oder eher beschleunigt ist. Prinzipiell muß gesagt werden, daß bei lokaler Anwendung warme Applikationen günstiger sind als kalte, da Kälte unter physiologischen Verhältnissen die

Blutungszeit verlängert. Unter dieser Voraussetzung ist gegen die lokale Verwendung von Lösungen von Coagulen und Clauden nichts einzuwenden. Als das örtlich wirksamste Prinzip muß immer wieder Tamponade, die Kompression, bezeichnet werden. Bei Zahnfleischblutungen muß man sich gegebenenfalls durch eine Hilfsprothese (Kautschukprothese) oder dergleichen helfen. Zuweilen führt die Verschorfung mit dem Ätzstift zum Ziel. Immer wieder fällt es auf, daß bei örtlicher Anwendung von defibriniertem Blut, von Serum und dergleichen, Erfolg gesehen wird, wenn es zur Infiltration des Gewebes kommt. Man gewinnt den Eindruck, daß hier weniger das Mittel an sich, als die Art der Applikation, ein mechanischer Gefäßschluß durch vermehrten Druck im Gewebe, das wirksame darstellt. Die schon früher angeführte intravenöse Bluttransfusion hat zweifellos auch den Wert eines direkten Blutstillungsmittels.

Zur Beseitigung der Blutungsbereitschaft ist außer der Milzexstirpation auch die Röntgenbestrahlung der Milz angewandt. Indessen muß man im Falle der aplastischen Anaemie der Röntgenbestrahlung der Milz mit Vorsicht begegnen, und es ist sogar mit der Möglichkeit zu rechnen, daß infolge weiteren Plättchenrückgangs die Blutungsneigung gesteigert wird. Die angeblich blutstillenden Wirkungen des Calciums schweben theoretisch mehr oder weniger in der Luft. Der Nachweis eines gefäßdichtenden Einflusses ist keine genügende Unterlage. *Jürgens* fand keine nennenswerte Einwirkung auf die Thrombosezeit nach Injektion von Calciumverbindungen, Clauden oder Gelatine. Dagegen kann man sich vorstellen, daß Calciumlösungen, intravenös appliziert, ebenso wie 10 proz. Kochsalzlösungen in der Dosis von 5 bis 10 ccm, eine direkte Gefäßwirkung im blutstillenden Sinne bei Haemorrhoe entfalten. *Stryphon* ist als dem Adrenalin nahestehendes Gefäßmittel verwendbar.

Auch auf diätetischem Wege ist versucht worden (*Jürgens*), die Blutungsbereitschaft bei essentieller Thrombopenie zu beeinflussen. Hiernach ist wahrscheinlich gemacht, daß saure Kost der Blutungsbereitschaft entgegenwirkt: Fleischkost wurde mit Zugabe von reichlich Ammoniumchlorid in der täglichen Dosis von 5 bis 6 g in Kapseln verabreicht. Nach *Jürgens* gehen Haut- und Schleimhautblutungen zurück, die Plättchenzahl steigt an und die Blutungszeit verkürzt sich ebenfalls.

Auch die Vitaminbehandlung der essentiellen Thrombopenie, wie der Purpuraerkrankungen überhaupt, ist Gegenstand reichlicher Diskussion gewesen. Beim Werlhof sind von *Lorenz* und anderen nach intravenöser Applikation von Vitamin C günstige Erfolge gesehen. *Rusznjak* und seine Mitarbeiter neigen indessen der Ansicht zu, daß reine

Ascorbinsäure in Fällen von Purpuraerkrankungen unwirksam ist. Zitronensaft und Paprikauszüge gelten bei vaskulärer Purpura als therapeutisch wirksam, und zwar, wie die ungarischen Autoren meinen, auf der Basis der Gegenwart eines besonderen Permeabilitätsvitamins (Vitamin P). Nach der Analyse handelt es sich um das Glykosid eines Flavons. Aber die ungarischen Autoren halten die in Frage stehende Substanz bei der thrombopenischen Purpura für kaum wirksam.

Diese Erfahrung bestätigt ebenfalls die herrschende Ansicht, daß die aplastische Anaemie, wenigstens unter unseren europäischen Bedingungen, nicht in den Kreis der Avitaminosen gehört.

#### Diskussion:

*Sack:* Bei den haemorrhagischen Diathesen brauchen wir ein zuverlässiges Verfahren zur Prüfung der Gefäßzerreißlichkeit. Eine solche Methode, durch die quantitativ-kurvenmäßig die Gefäßverletzlichkeit bestimmt werden kann, wird beschrieben. Es kann gezeigt werden, daß nach Heilung eines Skorbutfalles die Gefäßfestigkeit zunimmt; nach Histamingabe tritt eine erhöhte Gefäßzerreißlichkeit auf. Besonders interessant ist, daß nach Blutegelansetzen die Hautkapillaren an Festigkeit zunehmen.

*Chevallier* (verspätet eingegangen) s. S. 243.

*Bock:* Die günstige Bluttransfusionswirkung bei Agranulocytose ist 1. eine allgemeine, 2. durch Leukocytenersatz zu erklären. Letzteres wird am besten durch Transfundierung von Leukaemieblut erreicht. Bericht über eine sehr schwere Agranulocytose bei 41jähriger Stenotypistin (drei Tage langes Fehlen aller Granulocyten im Blut; Sternalpunktat — auch im Schnitt zweimal nachgewiesen — höchstgradig zellarm (Retikulumzellen-, Myeloblastenmark); hohes Fieber, Pneumonie, Zahnfleischnekrosen), die durch 14 Leukaemiebluttransfusionen (von einer chronischen Myelose mit 200 000 Leukocyten stammend) geheilt wurde. Der Granulocytenverschleiß ist viel größer als bisher angenommen, die Leukocytenbilanz wurde erst nach Übertragung von Leukocytenmengen, die 250 Normaltransfusionen entsprechen, positiv. Wie nachträglich festgestellt, hat *Schittenhelm* schon 1936 einmal Leukaemieblut erfolgreich auf Agranulocytose übertragen.

*Gänsslen:* macht darauf aufmerksam, daß die Panmyelophthise auch einen chronischen Verlauf nehmen kann. Beim einzelnen Krankheitsfall kann man dann eine erste

chronische unter Umständen sich über Jahre hinziehende Phase und eine zweite 6—12 Wochen dauernde zum Tode führende akute Phase unterscheiden. Es wird über einen Fall berichtet, der 5—6 Jahre in den Frankfurter Universitätskliniken stationär und ambulant beobachtet wurde und zuletzt in 6—8wöchigem akutem Verlauf seiner Krankheit erlag. (Aus seiner Vorgeschichte ist bemerkenswert, daß er früher Malaria hatte und im Laufe der letzten Jahre wegen einer juckenden Hauterkrankung in enormem Übermaß schmerzstillende Mittel und Schlafmittel einnahm). Diese Kenntnis ist wichtig, weil in der chronischen Phase die Aussichten für die Behandlung nicht so hoffnungslos sind wie in den mit akuten Krankheitserscheinungen einhergehenden letzten Wochen. Beobachtungen unter den jugendlichen Arbeiterinnen einer Gummischuhfabrik zeigten, daß solche Einbrüche in das Blutsystem durch Bluttransfusionen, Campolon, Eisen, vitaminreicher Kost usw. zu beheben sind. Gleichzeitig müssen natürlich die Gefährdeten aus dem gefährlichen Arbeitsraum entfernt werden. Die Nachwirkungen dauern recht lange, und es kann zu wiederholten Rückfällen kommen.

Eigene Beobachtungen bestätigen die Ausführungen von *Schultz*, wonach Tetrachlorkohlenstoff und Trichloräthylen zu Panmyeloplithise führen können.

*Schulten*: betont, daß trotz einzelner Übergänge und Zwischenformen die Mehrzahl aller aplastischen Bluterkrankungen sich zwanglos unter die Gruppen essentielle Thrombopenie, Agranulocytose und aplastische Anaemie einreihen lassen, wobei bei der letzteren fast immer auch eine Verminderung der Leukocyten und Thrombocyten vorhanden ist. Man spricht deswegen wohl besser von Panmyelopathie. Die Fälle werden sehr häufig mit Perniciosa verwechselt und werden dann als leberrefraktäre perniciose Anaemien gewertet. Im unbehandelten Stadium ist die Differenzierung im Sternalpunktat meist sehr leicht. — Es ist sicher, daß Agranulocytose durch Medikamente der Aminobenzolgruppe verursacht werden kann, nur über die Häufigkeit dieses Vorkommens kann man streiten. Es handelt sich dabei sicher nicht um eine eigentliche Vergiftung, sondern um eine erworbene oder seltener angeborene Überempfindlichkeit, die spezifisch nur gegen das eine Medikament gerichtet ist. Therapeutisch haben sich am besten wiederholte kleine bis mittelgroße Bluttransfusion bewährt.

Schluß der Sitzung: 13.30 Uhr.

12. Mai, 15.15 Uhr

#### 4. Sitzung

Vorsitz: Prof. Dr. *Schulten*

Beisitzender: Priv.-Doz. Dr. *Lauda* (Österreich)  
Priv.-Doz. Dr. *Zih* (Ungarn)

Referat:

Prof. Dr. FERDINAND HOFF, Würzburg

### Dynamik der Leukocytenregulation

Die junge Wissenschaft der Haematologie, welche eigentlich erst in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts begründet worden ist, war zunächst eine rein morphologische Wissenschaft. Der große Fortschritt der letzten Jahrzehnte besteht darin, daß die Forschung begonnen hat, die physiologischen Gesetzmäßigkeiten zu ergründen, welche den Veränderungen der morphologischen Verhältnisse zugrunde liegen. Aus der Statik der für eine Krankheit charakteristischen Veränderungen des Blutbildes gelangte man zu der Dynamik dieser Blutbildveränderungen und zu der Analyse ihrer Ursachen.

Wenn mir die Aufgabe zugefallen ist, über die Dynamik der Leukocytenregulation zu berichten, so sehen wir hier ein Gebiet vor uns, das mit dem gesamten großen Gebiet der vegetativen Regulationen des Organismus innig verknüpft ist. Es wird mir nur möglich sein, die wichtigsten der hier vorliegenden Wechselbeziehungen und aus der großen Zahl der Einzelergebnisse nur die schon deutlich erkennbaren gesetzmäßigen Zusammenhänge herauszuheben.

Schon *Virchow* schrieb in seiner Zellulärpathologie, daß man aus der Form der Leukocyten ihr Alter erschließen könne und daß die gleiche neutrophile Zelle in ihrer Jugend einen großen unegliederten Kern, im Alter eine Segmentierung dieses Kernes aufweise. Auch *Ehrlich* wußte, daß auf der Höhe der Leukocytose vor allem junge Knochenmarkzellen vermehrt ins Blut geworfen werden. Die gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten bei akuten fieberhaften Erkrankungen, welche bis zum Höhepunkt des Krankheitsbildes mit neutrophiler Leukocytose und Ausschüttung junger Knochenmarkzellen, bei Fieberabfall mit Leukocytenverringerng und relativer Lymphocytose einhergeht, wurde schon frühzeitig von *Ehrlich*, *Türk*, *Pappenheim* und *Naegeli* erkannt. Die genauere Analyse dieses biologisch so außerordentlich wichtigen Vorganges verdanken wir der modernen Erforschung des feineren qualitativen Blut-

bildes, den Kernverschiebungsstudien von *Arneht* und *Schilling*. *Schilling* hat auch darauf hingewiesen, daß zwischen der ersten Phase der Leukocytose mit neutrophiler Linksverschiebung sowie Verringerung der Eosinophilen und der Schlußphase des Leukocytenabfalls mit relativer Lymphocytose und Anstieg der Eosinophilen eine monocytäre Zwischenphase eingeschaltet ist.

Von dieser uns allen geläufigen gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten bei akuten fieberhaften Erkrankungen als der biologisch wichtigsten Leukocytenbewegung wollen wir ausgehen. Es ist von grundsätzlicher Bedeutung, daß es sich bei dieser Reaktion nicht um eine in spezifischer Weise nur bei infektiösem Fieber auftretende Leukocytenveränderung des weißen Blutbildes handelt, sondern um eine unspezifische Reaktionsweise, mit der der Organismus auf zahlreiche Gleichgewichtsstörungen seines vegetativen Regulationssystems reagiert. Wir können diese gesetzmäßige Reaktionsweise nicht nur bei vielen Infektionskrankheiten beobachten, sondern auch bei sportlichen Anstrengungen und bei schwerer Muskelarbeit, im Zusammenhang mit der Menstruation, infolge von Narkose und Operationen, bei Schwitzbädern und anderen Hyperthermiemaßnahmen, bei der Einwirkung von körperfremden Reizstoffen, insbesondere bei der Reizkörpertherapie und der Behandlung mit künstlichem Fieber. Auch körpereigene Zellzerfallsproduktevermögen, wenn sie in unphysiologischer Weise in größeren Mengen in den Kreislauf gelangen, die gleiche gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten auszulösen. Das eindrucksvollste Beispiel scheint mir hier die paroxysmale Haemoglobinurie zu sein, bei der durch den Eintritt des Haemoglobins der zerfallenden Erythrocyten in das Plasma nicht nur Fieber mit Schüttelfrost, sondern die gesamte gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten in ganz derselben Weise auftritt wie etwa bei dem Fieber einer Angina oder eines Malariaanfalls. Abb. 1 zeigt eine solche Beobachtung und läßt gleichzeitig erkennen, daß zusammen mit der Veränderung des weißen Blutbildes noch andere vegetative Regulationsänderungen ablaufen, nämlich ein Anstieg des Blutzuckers, des Blutdrucks und eine acidotische Verschiebung der Alkalireserve. Es ist von großer Wichtigkeit, daß man die Änderung des Blutbildes nur als eine Teilerscheinung einer viel tiefer greifenden Gesamtreaktionsänderung im Organismus begreift, auf die wir noch häufiger zurückkommen müssen.

Wenn man auch nie vergessen soll, daß diese gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten eine unspezifische Reaktion auf ganz verschiedenartige Reize darstellt, so ist das

Auftreten dieses Phänomens bei Infektionskrankheiten am Krankenbett doch von größter praktischer Bedeutung. Für das Verständnis dieser Erscheinungen ist es wesentlich, daß es im Experiment gelingt, durch Einspritzung von leben-

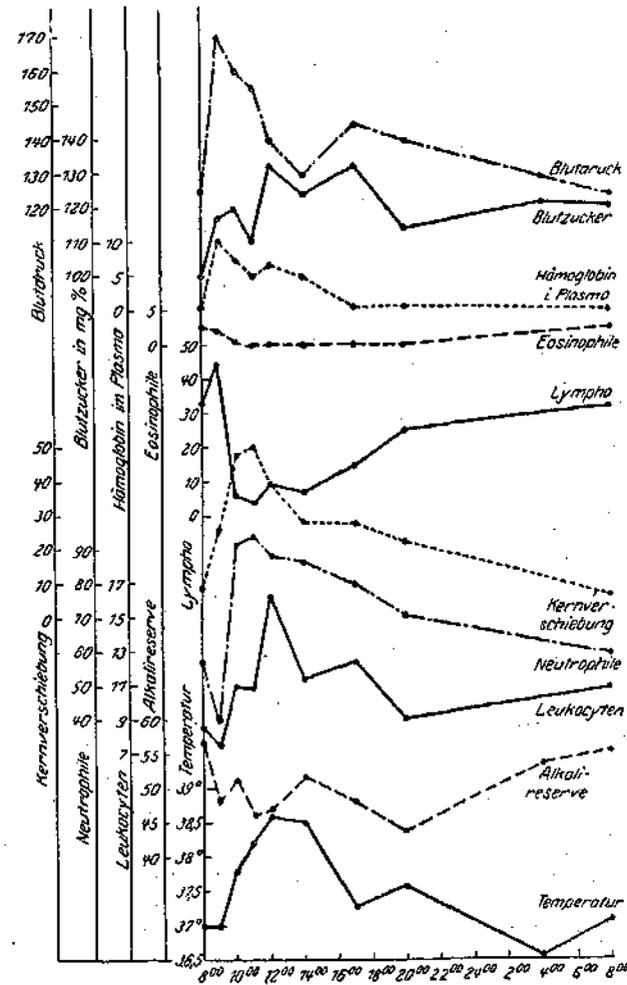


Abb. 1. Blutveränderungen bei einem Anfall von paroxysmaler Haemoglobinurie (nach Hoff und Kels: Dtsch. Arch. klin. Med., 1928, 160).

den Erregern, aber auch durch die Einspritzung von aus abgetöteten Erregern gewonnenen Bakterienstoffen diese typischen Reaktionen hervorzurufen. Abb. 2 zeigt eine solche gesetzmäßige Reaktion der Leukocyten durch Einspritzung von Bakterienstoffen am Menschen, und wir sehen darauf wiederum zahlreiche gleichzeitig ablaufende sonstige Reaktionen, in denen man unschwer die Ähnlichkeit

mit den vorher bei der paroxysmalen Haemoglobinurie gezeigten Änderungen erkannt.

Wir wissen aber, daß der Organismus nicht immer bei fieberhaften Infektionskrankheiten mit dieser typischen gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten reagiert, sondern daß auch erhebliche Abweichungen von dem gewöhnlichen

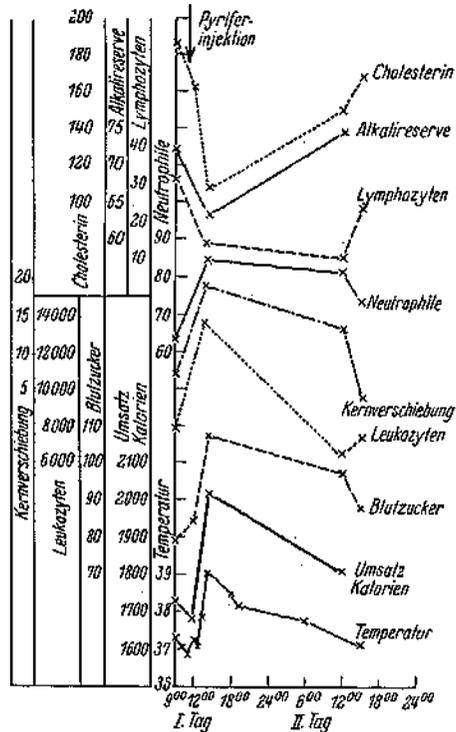


Abb. 2. Blutveränderungen nach Einspritzung von Bakterienstoffen (Pyripher) beim Menschen (nach Hoff: Klin. Wschr., 1934, 519).

Ablauf am Krankenbett beobachtet werden können, insbesondere dann, wenn eine Infektionskrankheit, z. B. eine Pneumonie, nicht in gewöhnlicher Weise günstig abläuft, sondern mit Komplikationen einhergeht. Auch für diese abweichenden Abläufe gibt das Experiment Erklärungen. Es lassen sich ungefähr alle am Krankenbett vorkommenden infektiösen Blutveränderungen experimentell durch geeignete Abwandlungen der Dosierungen der Bakterienstoffe und der Intervalle ihrer Anwendungen herbeiführen. So konnten wir ganz willkürlich durch Massierung besonders großer Dosen experimentell im Blut und im Knochenmark das Bild der Agranulozytose hervorrufen und auf der anderen Seite durch ein anderes Injektionsschema, bei dem die Reinjektion jeweilig zur Steige-

rung der vorhandenen Leukocytose benutzt wurde, leukaemieähnliche Leukocytosen mit 200 000 und mehr Zellen und massenhafter Ausschwemmung von Myelocyten und Myeloblasten. Abb. 3 möge ein Beispiel einer experimentell herbeigeführten leukaemieähnlichen Leukocytose geben. Natürlich handelt es sich bei diesen hochgradigen Veränderungen nicht nur um Einflüsse auf das peri-

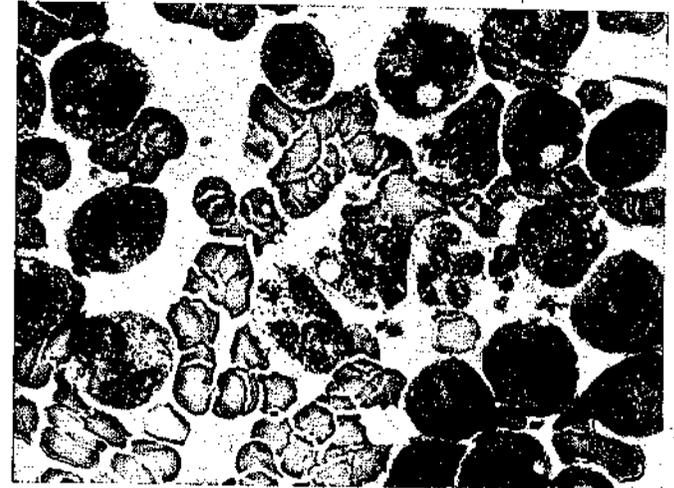


Abb. 3. Durch Bakterienstoffe experimentell beim Kaninchen hervorgerufene leukaemieähnliche Leukocytose (nach Hoff: Z. exp. Med., 1929, 67).

pherische Blutbild, sondern auch auf die blutbildenden Organe. Wenn man länger dauernde Leukocytosen im Experiment herbeiführt, so kommt eine hochgradige Zellvermehrung im Knochenmark zustande, die nicht nur die Leukocyten und ihre Vorstufen, sondern auch sehr deutlich die Knochenmarkkriesenzellen betrifft. Abb. 4 möge das belegen.

Es wurde wiederholt hervorgehoben, daß gleichzeitig mit der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten auch zahlreiche andere vegetative Regulationsänderungen ablaufen. Wir müssen die Beziehungen dieser anderen Verschiebungen zu den Änderungen des weißen Blutbildes nunmehr untersuchen. Es besteht zunächst die Möglichkeit, daß diese gleichzeitigen Veränderungen untereinander unabhängig durch gemeinsame übergeordnete Einflüsse entstehen. Wir werden derartige übergeordnete Einflüsse noch kennenlernen. Ferner besteht aber auch die Möglichkeit, daß andere Änderungen der chemischen oder physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Blutes ursächlich für die Veränderungen des weißen Blutbildes von Bedeutung sind oder wenigstens dabei mitwirken.

Hier wollen wir zunächst auf die Verschiebungen im Säurebasenhaushalt eingehen. Wir haben oben eine große Reihe verschiedenartiger Zustände erwähnt, die zu der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten führen können. Das gemeinsame dieser sonst so verschiedenartigen Zustände besteht nun darin, daß in der Phase der Leukocytose mit myeloischer Tendenz und Linksverschiebung eine acidotische Stoffwechselrichtung besteht, während in der Phase des Leuko-

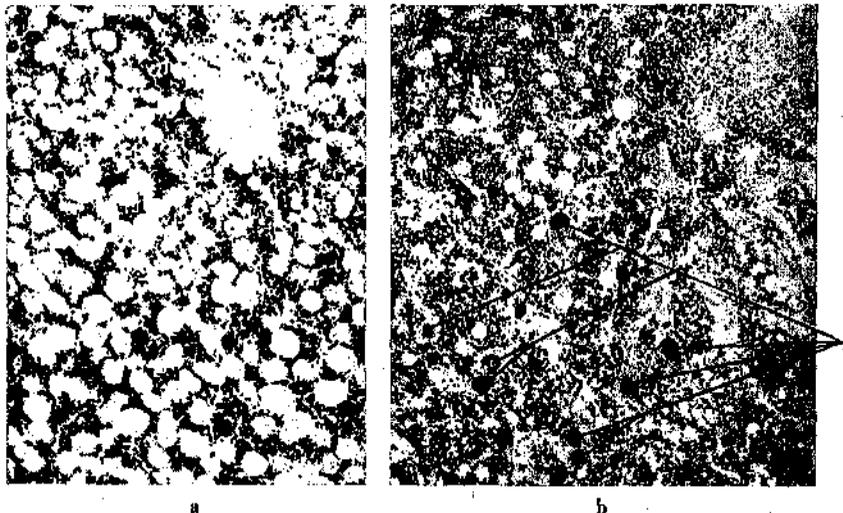


Abb. 4a. Normales Knochenmark aus dem Oberschenkelknochen eines Kaninchens.

Abb. 4b. Durch Bakteriestoffe beim Kaninchen herbeigeführte Knochenmark-Hyperplasie (nach Hoff: Z. exp. Med., 1929, 67).  
Hinweislinien: Knochenmarksriesenzellen.

cytenabfalls mit relativer Lymphocytose eine alkalotische Stoffwechselrichtung vorhanden ist. Wir haben vor nunmehr 11 Jahren zeigen können, daß hierbei keine zufällige Gleichzeitigkeit zweier Ereignisse, sondern ein kausaler Zusammenhang besteht. Es gelingt nämlich auch beim gesunden Menschen, durch experimentell herbeigeführte Acidose, z. B. durch Salmiakacidose, eine Leukocytenvermehrung mit Linksverschiebung im Blute herbeizuführen, während eine alkalotische Umstimmung in der Regel mit niedrigeren Leukocytenzahlen und relativer Lymphocytose einhergeht. Maßgebend für diese Zusammenhänge sind nicht die absoluten Werte der Einstellung des Säurebasenhaushaltes, sondern die Verschiebungsrichtung. Eine acidotische Verschiebungsrichtung führt zu Leukocytose mit myeloischer Tendenz,

eine alkalotische Verschiebungsrichtung zu Leukocytenabfall mit lymphatischer Tendenz. Besonders deutlich sind diese Zusammenhänge an dem klassischen Beispiel der Acidose, der Diabetesacidose, zu erkennen. Bei schwerer Diabetesacidose kann ohne jede Komplikation durch Infekt oder Fieber eine hochgradige Leukocytose, manchmal bis zu 60 000 oder

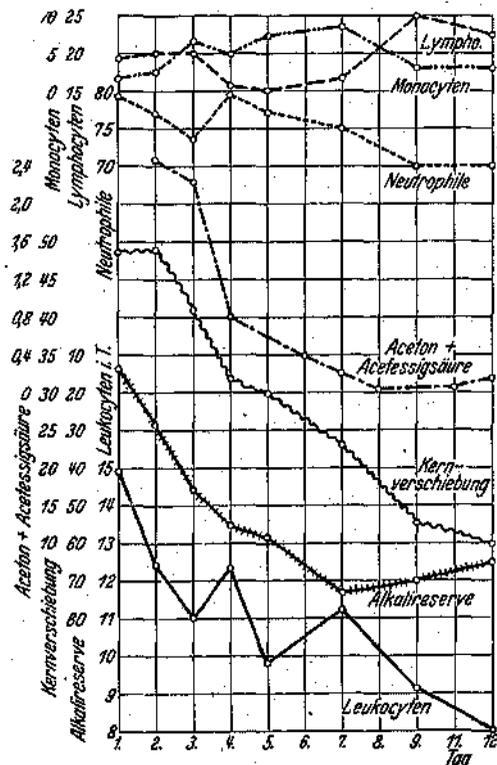


Abb. 5. Beziehungen zwischen Bluthild und Diabetesacidose (nach Hoff: Fol. Haematol., 1930, 42).

70 000 Zellen mit stärkster Linksverschiebung wie etwa bei einer septischen Infektionskrankheit bestehen, welche parallel mit dem Abfall der Acidose in Leukocytenabfall mit lymphatischer Tendenz übergeht. Abb. 5 mag hierfür ein Beispiel geben. Wir haben auch sonst bei zahlreichen anderen Veränderungen im Säurebasenhaushalt zugleich mit der quantitativen Bestimmung dieser Veränderungen die Verschiebungen des weißen Blutbildes in Reihenuntersuchungen verfolgt und hierbei mit großer Regelmäßigkeit einen weitgehenden Parallelismus zwischen den Änderungen des Säurebasenhaushaltes und des weißen Blutbildes feststellen können, welcher auch auf Grund zahlreicher so gewonnener Kurven durch die

mathematische Korrelationsmethode in überzeugender Weise nachgewiesen werden konnte, wie ich a. a. O. gezeigt habe. Diese Ergebnisse sind von zahlreichen anderen Autoren, welche sich systematisch unter Benützung quantitativer Methoden mit diesem Problem befaßt haben, bestätigt worden (*Joslin, Root und White, Allan, Barner, Schilling, Földes und Sherman, Polak Daniels, Heinsheimer, Esser u. a.*).

Die Beziehungen der Acidose zur Leukocytose spielen, wie wir noch sehen werden, auch bei der lokalen Entzündungsleukocytose eine hervorragende Rolle. Nach den Untersuchungen von *Schade* ist die lokale Entzündung durch eine hochgradige Acidose ausgezeichnet, deren Intensität mit der Stärke der Entzündung parallel geht. Auch im Gebiet der lokalen Entzündung bestehen enge Beziehungen zwischen dem Grad der Entzündungsacidose und der lokalen Ansammlung der neutrophilen Leukocyten. Die heißen Abszesse haben sowohl die stärksten Acidosewerte als auch die stärkste Ansammlung neutrophiler Leukocyten, während in dem Gebiet der chronischen Entzündung und der kalten Abszesse entsprechend den niedrigeren H-Ionenkonzentrationen geringere Leukocytenzahlen und vorwiegend Lymphocyten angefundener werden.

Von der Betrachtung des Säurebasenhaushaltes aus ist es nur ein Schritt, auch auf die Veränderungen des Mineralhaushaltes einzugehen, da dieser mit dem Säurebasenhaushalt in engster Wechselbeziehung steht. Aus diesem großen Gebiet, das ich a. a. O. ausführlicher dargestellt habe, kann ich bei diesem kurzen Bericht nur auf die Bedeutung des Calciums eingehen. Wir wissen durch die Untersuchungen von *Rona* und *Takahashi*, daß die Ionisation des Calciums und damit die biologische Wirkung desselben von dem Säurebasenhaushalt abhängt, insofern die Acidose mit einer vermehrten Calciumionisation, die Alkalose mit einer Verringerung derselben einhergeht. Dementsprechend sind auch am Krankenbett parallele Verschiebungen, welche Säurebasenhaushalt, Calciumhaushalt und Leukocytenregulation gemeinsam umfassen, nachweisbar. Am deutlichsten sind diese Zusammenhänge bei der parathyreopriven Tetanie zu erkennen, welche außer einer hochgradigen Herabsetzung des Calciums und einer Alkalose regelmäßig mit niedrigen Leukocytenzahlen und relativer Lymphocytose einhergeht, was nach den vorher erwähnten Regeln verständlich ist. Wenn man bei solchen Kranken, etwa durch Salmiakzufuhr, eine künstliche Acidose herbeiführt, so führt diese durch eine vermehrte Calciumionisation zu einem Aufhören der Krämpfe, und gleichzeitig tritt eine Leukocytenvermehrung mit myeloischer Tendenz ein. Hierfür gibt die Abbildung 6 ein Beispiel.

Die gleichen Zusammenhänge sind auch unter der Wirkung des Epithelkörperhormons nachweisbar,

welches ja stark in den Calciumhaushalt eingreift. Abb. 7 zeigt die Untersuchungsergebnisse bei parathyreopriver Tetanie des Menschen unter der Wirkung von Epithelkörperhormon. Wir finden gleichzeitig mit dem Anstieg des Calciums und dem Auftreten einer Acidose (Alkalireserve) die typische gesetzmäßige Reaktionsfolge der Leukocyten. Wiederum ist auf die Ähnlichkeit dieses Kurvenverlaufes mit den vorher von uns gezeigten Beispielen der Reaktions-

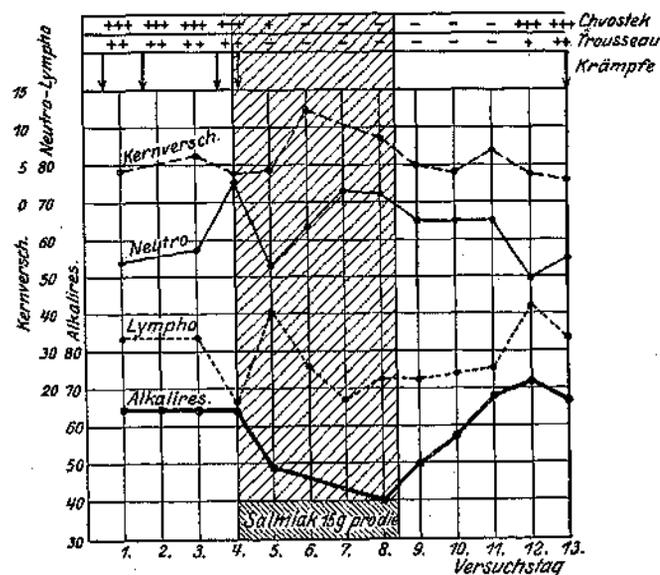


Abb. 6. Verhalten der Leukocyten und der Alkalireserve bei Säurebehandlung einer parathyreopriven Tetanie (nach Hoff: Erg. inn. Med., 1928, 33).

abläufe bei bakterieller Leukocytose und Leukocytose bei paroxysmaler Hämoglobinurie hinzuweisen.

Die Wirkung des Epithelkörperhormons auf das Blutbild hat uns bereits in das Problem der Abhängigkeit der weißen Blutzellen von den Hormonen hineingeführt. Die hier vorliegenden interessanten Verhältnisse können nur gestreift werden, da ihre Besprechung allein den Raum dieses Referates überschreiten würde. Anscheinend haben alle Hormone auch für die Zusammensetzung des Blutbildes eine Bedeutung. Besonders die Hormone der Schilddrüse und der Nebennieren sind offenbar für die ordnungsmäßige Funktion des Knochenmarks unentbehrlich. Die Untersuchungen von *Borchardt* haben gezeigt, daß die bakterielle Leukocytose ohne diese Hormone nicht mehr genügend zustande kommt. Wir wissen auch vom Krankenbett, daß die Unterfunktion der Schilddrüse, das Myxoedem, nicht nur mit mangelhafter Bildung von Erythrocyten, manchmal mit schweren Anaemien einhergehen kann, sondern auch mit

einer Unterfunktion des myeloischen Leukocytenapparates. Selbst an der einzelnen Zelle ist oft noch diese Funktionsstörung durch eine Schädigung der Oxydasereaktion erkennbar. Solche Organismen reagieren auf Infektionskrankheiten nur sehr mangelhaft mit ihren weißen Blutzellen. Auch bei sonstigen Insuffizienzständen des Knochenmarks, z. B.

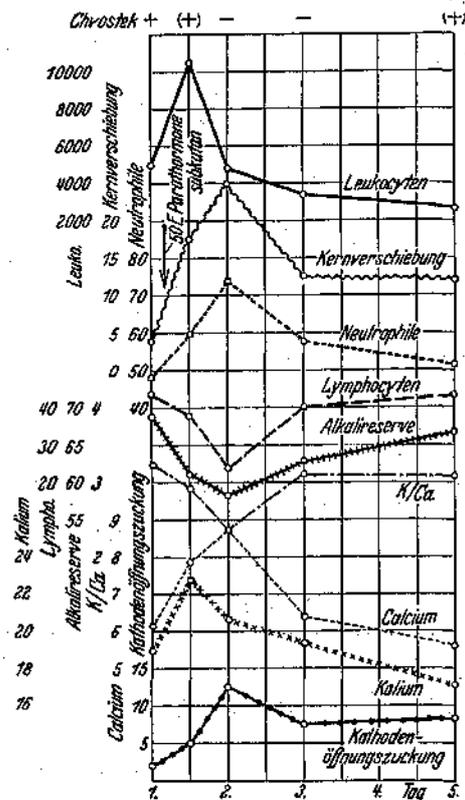


Abb. 7. Blutveränderungen unter dem Einfluß von Epithelkörperhormoneinspritzung bei parathyreopriver Tetanie (nach Hoff: Fol. Haematol., 1930, 42).

Agranulocytose und Panmyelophthise, hat man durch die Anwendung von Thyroxin, Adrenalin und Cortin manchmal günstige therapeutische Ergebnisse, die aus den geschilderten Zusammenhängen heraus wohl verständlich sind, gesehen. Auch die Hypophyse und die Keimdrüsen haben eine Bedeutung für das weiße Blutbild. Ich verweise auf das basophile Adenom des Hypophysenvorderlappens von Cushing, welches nicht nur mit Polyglobulie, sondern auch nach eigenen Beobachtungen mit Leukocytose und Linksverschiebungen bis zu den Myelocyteneinhergehen kann, andererseits auf manche Unterfunktionszustände der Hypophyse, welche niedrige Leukocyten-

zahlen und relative Lymphocytose aufweisen. Ähnliche Beziehungen sind bei Erkrankungen der Keimdrüsen nachweisbar.

Im Zusammenspiel der vegetativen Regulationen stehen die Hormone in inniger Wechselwirkung mit dem vegetativen Nervensystem. Schon deshalb ist auch ein Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Leukocyten wahrscheinlich. Falta hat schon vor Jahren hervorgehoben, daß die Erregung des sympathischen Systems oft mit Leukocytose, Neutrophilie und Abfall der eosinophilen Zellen einhergeht, während parasymphatikotonische Erregungszustände häufig eine Lymphocytose und Eosinophilie aufweisen. Wenn es nun auch keine Menschen gibt, die immer nur im Sinne einer Sympathikotonie oder Parasympathikotonie reagieren, wie es Eppinger und Hess postuliert haben, so kann doch kein Zweifel darüber bestehen, daß bei jedem Menschen zeitweilig sympathikotonische oder parasymphatikotonische Erregungszustände im Vordergrund stehen und daß es auch Krankheitszustände gibt, bei denen ein Übererregungszustand eines dieser Systeme oder wenigstens eines Teiles desselben klinisch im Vordergrund steht. In der Tat sind dabei nun derartige Zusammenhänge mit dem Blutbild oft am Krankenbett nachweisbar. Der Fieberzustand und der Zustand schwerer körperlicher Anstrengung zeigen ein Überwiegen des Sympathikus und gleichzeitig eine Leukocytose mit Linksverschiebung, ebenfalls die angiospastischen Krisen der angioneurotischen Diathese und der Nebennierenmarktumoren, die zweifellos als sympathikotonisch anzusprechen sind. Umgekehrt gehen zahlreiche Zustände, bei denen klinisch ein parasymphatikotonischer Reizzustand zu erkennen ist, mit niedriger Leukocytenzahlen, relativer Lymphocytose und Eosinophilie einher. Wir verweisen auf anaphylaktisch allergische Zustände, Asthma, Heufieber, Colitis mucosa und auf den anaphylaktischen Schock. Der innige Zusammenhang der neutrophilen Leukocytose und Linksverschiebung mit sympathikotonischen Erregungszuständen geht auch aus den experimentellen Sympathikusreizungen von Filinski und den Untersuchungen über die Knochenmarkreizwirkung des Adrenalins von Schön hervor. Andererseits konnte durch experimentelle Vagusreizung Leukocytenabfall und Eosinophilie hervorgerufen werden (Filinski, Tinel und Santenoise, Hajos, Nemeth und Enyedy).

Wenn man in dieser Weise Beziehungen zwischen Sympathikotonie und neutrophiler Leukocytose, zwischen Parasympathikotonie und Lymphocytose mit Eosinophilie feststellen kann, so erhebt sich die Frage, ob auch über-

geordnete Zentren des vegetativen Nervensystems bei diesem Zusammenhang zwischen vegetativer Innervation und Blutbild eine Rolle spielen. Wir haben bereits vor 10 Jahren die Auffassung vertreten, daß von vegetativen Zentren im Zwischenhirn eine Steuerung des weißen Blutbildes ausgeht, da so oft Blutbildveränderungen parallel mit anderen vegetativen Regulationsänderungen ablaufen, deren Abhängigkeit vom Zwischenhirn, wie z. B. beim Fieber, keinem Zweifel unterliegt. Diese Auffassung fand eine Stütze durch die 1928 in der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin von Rosenow und mir mitgeteilten Ergebnisse. Rosenow berichtete unter Hinweis auf meine Darstellung der zentralnervösen Regulation des Blutes, daß es ihm gelungen sei, beim Tiere durch experimentelle Reizung des Hirnstammes hochgradige Leukocytose herbeizuführen, und in der gleichen Sitzung teilte ich mit, daß es nicht nur beim Tier, sondern auch beim Menschen gelingt, durch den Reiz der Luftfüllung der Hirnventrikel zentralnervös ausgelöste Leukocytosen herbeizuführen. Ferner konnte ich gemeinsam mit von Linhardt zeigen, daß auch bei der durch Bakterienstoffe auslösbaren Leukocytose übergeordnete nervöse Zentren mitwirken, da man durch Halsmarkdurchschneidung die bakterielle Leukocytose bei der sonst wirksamen Versuchsanordnung aufheben kann.

Diese Lehre von der zentralnervösen Beeinflussung des weißen Blutbildes hat einen starken Widerhall und vielseitige Bestätigung gefunden. Um nur die wichtigsten Arbeiten anzuführen, nenne ich die Untersuchungen von Ginzberg und Heilmeyer sowie Wossidlo in Deutschland, von Riccitelli, Foà und Roizin in Italien, von Urra, Baena und Parejo in Spanien, von Muto und Dohi, Komiya sowie Sakurai in Japan, von Besouglou, Pavlonsky, Fesenko, Tschernikof und Ermiche in Rußland. Wir wissen heute, daß bei verschiedenartigen Herderkrankungen im Zwischenhirn starke Veränderungen des weißen Blutbildes auftreten können, insbesondere gehen akut einsetzende Erkrankungen in der Umgebung des 3. Ventrikels mit hochgradigen Leukocytosen und oft mit dem typischen Ablauf der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten einher, genau so wie eine fieberhafte Infektionskrankheit, auch wenn keinerlei infektiöser Prozeß vorliegt. Es ist nun besonders bemerkenswert, daß hierbei auch wiederum zahlreiche andere vegetative Regulationsänderungen gleichzeitig ablaufen, wie wir sie in ganz ähnlicher Weise bei der früher besprochenen gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten erwähnt haben. Wir haben diesen Gesamtvorgang als „vegetative Gesamtschaltung“ bezeichnet. Ein Beispiel, wie es infolge Luftfüllung der Hirnventrikel beobachtet wurde, geben wir in Abb. 8 wieder. Bei dieser vegetativen Gesamt-

umschaltung ist sehr häufig eine Anfangsphase mit Leukocytose und Linksverschiebung, Abfall der Eosinophilen. Fieberanstieg, Blutdrucksteigerung, Blutzuckeranstieg und manchmal Glykosurie, Umsatzsteigerung, Acidose sowie Änderungen der Blutmineralstoffe und des Blutcholesterins nachweisbar, während in einer Schlußphase alle diese Verschiebungen in entgegengesetzter Richtung sich wieder zum

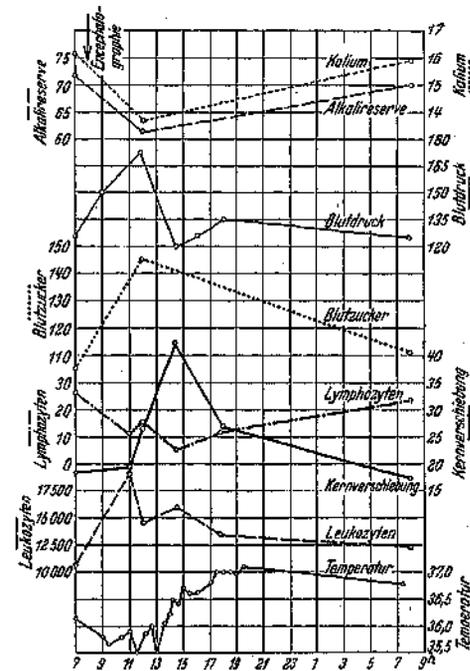


Abb. 8. Blutveränderungen infolge Luftfüllung der Hirnventrikel beim Menschen (nach Hoff: Dtsch. Ges. inn. Med., 1933).

Ausgangswert hin oder gar noch über diesen hinaus bewegen (Temperaturabfall, Leukocytenabfall mit relativer Lymphocytose, Blutzuckerabfall, Alkalose usw.). In der Anfangsphase besteht ein Übergewicht des Sympathikus, in der Schlußphase ein Übergewicht des Parasympathikus. Da die vegetative Gesamtschaltung bei akuten Fieberzuständen und auch bei der experimentellen Injektion von Bakterienstoffen mit derjenigen bei zentralnervöser Reizung eine sehr weitgehende Übereinstimmung aufweist, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die akute bakteriell ausgelöste Gesamtschaltung über das Zwischenhirn zustande kommt. Hierfür sprechen besonders unsere schon erwähnten Untersuchungen mit von Linhardt, daß die bakteriell ausgelöste Leukocytose durch Halsmarkdurchschneidung aufgehoben werden kann, und die Untersuchungen von Grafe und Freund,

nach denen auch das infektiöse Fieber sowie die Umsatzsteigerung über das Zwischenhirn zustande kommt.

Nach Besprechung der wichtigsten bei der Regulation des weißen Blutbildes mitwirkenden Einzelfaktoren kehren wir nun noch einmal zu unserem Ausgangspunkt zurück: Zu dem biologisch so außerordentlich wichtigen Abwehrvorgang der infektiösen Leukocytose. Zu ihrem Zustandekommen sind reaktionsfähige blutbildende Organe, insbesondere die Mitwirkung der Hormone der Schilddrüse und der Nebennieren erforderlich. Auch darf keine Lähmung des Knochenmarks durch allzu große Mengen der Bakterienstoffe vorliegen, wie es bei der Agranulocytose der Fall ist. (Beiläufig möchte ich bemerken, daß bei der klinischen Agranulocytose wahrscheinlich nicht nur die Schwere der Infektion, sondern auch allergische Überempfindlichkeitserscheinungen eine Rolle spielen können.) Wenn nun bei einem reaktionsfähigen Organismus plötzlich größere Mengen von Bakterienstoffen in den Kreislauf gelangen, so kommt es über die zentralnervösen Einrichtungen im Zwischenhirn zu der schnellen Gesamtschaltung mit Schüttelfrost, Fieber und gesetzmäßiger Reaktionsfolge der Leukocyten. Neben dieser zentralnervösen Auslösung der Leukocytose spielt nach unseren Untersuchungen auch noch eine humorale Auslösung ohne Beteiligung der übergeordneten Zentren eine Rolle, wie ja auf dem Gebiet der vegetativen Regulationen ziemlich durchgehend das „Prinzip der doppelten Sicherung“, in dem nervöse und humorale Faktoren sich gleichwirkend ergänzen können, durchgeführt ist. Wir konnten nämlich feststellen, daß auch nach Halsmarkdurchschneidung durch länger dauernde Anwendung von großen Gaben von Bakterienstoffen und auch durch künstlich herbeigeführte Acidose noch eine Knochenmarkreizung und Leukocytenvermehrung im Blut herbeigeführt werden kann. Diese unterscheidet sich aber von der schnell einsetzenden reflektorischen zentralnervös ausgelösten Leukocytose durch ein viel langsames und geringeres Ansteigen der weißen Blutzellen.

Ich halte es für wahrscheinlich, daß bei lang hingezogenen chronischen Infektionen diese humorale Reizung des Knochenmarks durch die dauernd zirkulierenden Bakterienstoffe und Zellzerfallsprodukte an der Vermehrung der Leukocyten im strömenden Blut wesentlich beteiligt ist, während die akuten dramatisch ablaufenden Blutreaktionen etwa des Malariafiebers, des initialen Schüttelfrostes der Pneumonie oder der Angina oder der pyelitischen Fieberzacken vorwiegend zentralnervös ausgelöst sind.

Die mobilisierten Leukocyten spielen wahrscheinlich schon innerhalb der Bluthahn bei den Abwehrvorgängen eine Rolle, denn wir wissen durch die Befunde von Wright und Wolf, daß bestimmte Immunitätsleistungen des Blutes an die

Leukocyten gebunden sind. Die wesentlichste Aufgabe fällt aber den Leukocyten im Entzündungsherd zu.

Wir haben versucht, auch hierüber ein Urteil zu gewinnen. Wenn man in unmittelbarer Nähe eines Eiterherdes, in dem ja massenhaft Leukocyten angesammelt sind, z. B. in der Nähe eines Panaritiums oder einer Phlegmone, das „lokale Blutbild“ untersucht, so ist man überrascht, daß man nur verhältnismäßig geringe Veränderungen findet. Einzelheiten haben wir a. a. O. beschrieben. Wir konnten nun über das lokale Verhalten der Leukocyten im Entzündungsgebiet dadurch ein Urteil gewinnen, daß wir an der Spitze des Ohres von Kaninchen einen Terpentinsabsatz hervorriefen und dann in Reihenuntersuchungen regelmäßig das Blutbild der zuführenden Arterie und der abfließenden Vene dieses Ohres untersuchten und mit den gleichen Werten des nicht entzündeten Ohres verglichen. Hierbei fanden wir zunächst, daß auf der Höhe der Entzündung das arterielle Blut beider Ohren natürlich eine Leukocytenvermehrung aufwies; daß aber zwischen dem Entzündungsohr und dem Kontrollohr kein Unterschied der Leukocyten in der Volumeneinheit des Arterienblutes bestand. Man findet in der Literatur manchmal die Auffassung, daß dem Entzündungsgebiet schon durch die Arterien vermehrt Leukocyten zuströmen, in Anlehnung etwa an den Begriff des „Blutgefühls“ von Bier. Das trifft nicht zu und ist auch eigentlich nicht vorstellbar, denn auch von den stärksten chemotaktisch wirksamen Stoffen kann man sich nicht denken, daß sie über die Arterien in Richtung gegen den schnellen Blutstrom wirkend Leukocyten anlocken. Dagegen fanden wir bei gleicher Zufuhr der Leukocyten in den Arterien deutliche Unterschiede der Leukocytenzahlen in den Venen beim Vergleich des entzündeten Ohres mit dem Kontrollohr. Auf Abb. 9 zeigt die ausgezogene Linie die Leukocytenzahl in der Vene des entzündeten Ohres, die unterbrochene Linie die höhere Leukocytenzahl in den Venen des Kontrollohres. Die Differenz zwischen diesen beiden Kurven bzw. die zwischen ihnen liegende Fläche gibt ein Maß dafür, wieviel Leukocyten auf dem Versuchsohr in das Entzündungsgebiet auswandern. Wenn man gleichzeitig das qualitative Blutbild untersucht, bekommt man auch ein Urteil darüber, welche Blutzellen hierbei auswandern. Auf Abb. 9 ist zu sehen, daß zunächst eine Auswanderung der Granulocyten zustande kommt. Wenn wir unsere sämtlichen Untersuchungen zugrunde legen, so besteht der Eindruck, daß danach zeitweilig eine vermehrte Monocytenauswanderung einsetzt und daß schließlich Lymphocyten in den Entzündungsherd einwandern, sobald die Entzündung

abklingt. Es besteht hier also eine weitgehende Übereinstimmung mit der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten im zirkulierenden Blut, und dieses Ergebnis stimmt auch gut mit den histologischen Resultaten im Entzündungsgebiet überein, wie sie vor Jahren von Löhlein und Schridde und in letzter Zeit durch Ehrlich erhoben wurden.

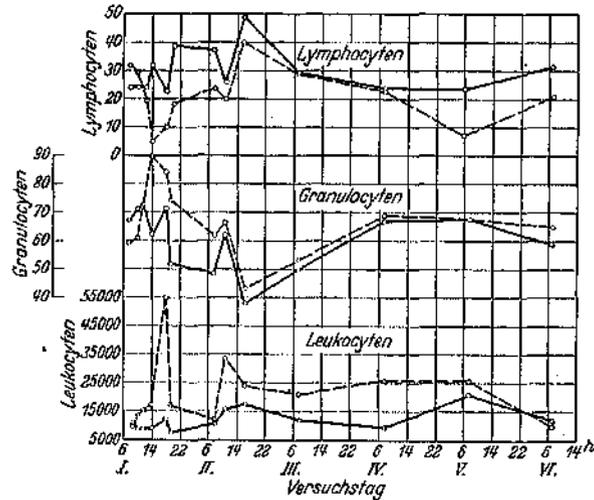


Abb. 9. Blutbild im Venenblut der Kaninchenohren.

— Versuchsohr mit lokaler Entzündung.

..... Kontrolllohr.

(Nach Hoff: Z. klin. Med., 1935, 129).

Bei dieser Auswanderung der Leukocyten spielen zweifellos chemotaktische Vorgänge eine Rolle. Es ist von großem Interesse, daß gerade die im Entzündungsgebiet vorhandenen oberflächen-aktiven Stoffe, insbesondere die sauren Stoffwechselprodukte der entzündlichen Acidose, eine hochgradige Aktivierung und gesteigerte chemotaktische Beweglichkeit der Leukocyten herbeiführen (Schade und Mayr, Häbler und Weber, Feringa, Gräff u. a.). Auch die lokale Hyperthermie der Entzündung spielt hierbei eine Rolle, da mit der Temperatursteigerung die Leukocytenbeweglichkeit zunimmt (Mc. Cutcheon, Lewis und Webster, v. Philipsborn). Ferner wirkt bei diesem Aufmarsch der Leukocyten im Entzündungsgebiet der Einfluß der lokalen Entzündungssäure auf das örtliche Gefäßsystem mit. Wir wissen durch die Untersuchungen von Fleisch, Aßler und Lehmann, daß die im Bereich der akuten Entzündung vorhandenen Acidosegrade eine Vasodilatation herbeiführen. Als Folge dieser Vasodilatation kommt eine Stromverlangsamung und Randstellung der Leukocyten zustande, so daß diese die Gefäßwand gewissermaßen austapezieren. Die physika-

liche Grundlage dieser Ansammlung der Leukocyten an den Wänden wurde bereits vor 70 Jahren durch Schklarewski geklärt. Hiernach stellen sich bei Stromverlangsamung von in Röhren strömender Flüssigkeit die schwersten suspendierten Teile im Axialstrom ein, während die leichtesten an die Wände gehen. Die Leukocyten sind, wie jede Blutsenkungsreaktion zeigt, leichter als die Erythrocyten und gelangen deshalb infolge der im Entzündungsgebiet eintretenden Stromverlangsamung an die Gefäßwände, wo sie infolge ihrer Klebrigkeit haften bleiben. Die Klebrigkeit einer kolloidalen Masse vermehrt sich mit Verringerung der Oberflächenspannung, und diese Verringerung der Oberflächenspannung tritt wieder durch die oberflächenaktiven sauren Stoffwechselprodukte des Entzündungsherdes ein. Mit dieser Haftung der Leukocyten an den Innenwänden der Gefäße erklärt es sich vielleicht, daß wir bei unseren Untersuchungen des lokalen Blutbildes in allernächster Nähe eines Eiterherdes öfter geringere Leukocytenzahlen fanden als in weiterer Entfernung.

In dieser Weise wird durch einen lokalen Entzündungsherd teils auf humoralem Wege, teils durch plötzlichen Einbruch größerer Mengen von Bakterienstoffen ins Blut auch auf zentralnervösem Wege eine Ausschüttung der Leukocyten ins Blut herbeigeführt, und durch die physikalisch-chemischen Veränderungen im Bereich der Entzündung werden hier die Leukocyten abgefangen und chemotaktisch in das Entzündungsgebiet hineingeführt. Auf diese Weise können wir uns wenigstens eine ungefähre Vorstellung von der Dynamik der Leukocytenabwehrreaktion sowohl im Blut wie im Entzündungsherd machen.

Hiermit sind die wichtigsten der heute erkennbaren Gesetzmäßigkeiten der Regulation des weißen Blutbildes besprochen. Im Rahmen meines Berichtes mußte ich auf die Darstellung mancher Einzelfragen, die nach meiner Meinung weniger wichtig sind, verzichten. So bin ich nicht auf die Abhängigkeit der Leukocyten von allgemeinen Vasomotorenreaktionen eingegangen, welche unter dem Gesichtspunkt der Verteilungsleukocytose, besonders in den Arbeiten von E. F. Müller, eine große Rolle spielen. Nach meiner Überzeugung hat diese vasomotorische Verteilungsleukocytose, abgesehen von kurzdauernden Schockzuständen, am Krankenbett keine große Bedeutung, insbesondere sind alle Veränderungen der Leukocytenzahlen, die gleichzeitig erhebliche Verschiebungen des qualitativen Blutbildes mit stärkerer Linksverschiebung aufweisen, nicht als vasomotorische Verteilungsleukocytosen anzusehen, sondern als echte Reaktionen der blutbildenden Organe. Ich habe diese Ansicht a. a. O. begründet. Auch konnte ich nicht ge-

nauer auf den im Beginn der gesetzmäßigen Reaktionsfolge der Leukocyten oft zunächst auftretenden kurzdauernden Leukocytensturz eingehen, der möglicherweise durch eine Verteilungsänderung, vielleicht aber auch im Sinne von *Loewit* und *Wallbach* durch einen Leukocytenzerfall bedingt ist. Auch hier muß ich auf meine ausführlichen Darstellungen verweisen.

Es konnte mir nur darum zu tun sein, die großen Zusammenhänge der Dynamik der Leukocytenregulation darzustellen. Wir haben gesehen, daß hier jede einseitige Darstellung auf Grund einzelner Untersuchungsergebnisse, wie wir sie in der Literatur häufig finden, den Verhältnissen nicht gerecht wird. Die Regulierung des weißen Blutbildes ist nicht allein abhängig von dem Einfluß der Infektionserreger und Bakterienstoffe, oder von zentralnervösen Regulations-einrichtungen und dem vegetativen Nervensystem, oder von Hormonen und physikalisch-chemischen Veränderungen der Säfte. Wir haben vielmehr das Blutbild als das Resultat aller dieser im einzelnen variablen Faktoren anzusehen, die alle untereinander in inniger Wechselwirkung stehen. Gleichzeitig müssen wir die Änderungen des weißen Blutbildes als nur einen wichtigen Teilvorgang begreifen, der regelmäßig mit zahlreichen gleichzeitig ablaufenden anderen vegetativen Regulationsvorgängen einhergeht. Bei einer solchen Betrachtung ist die Haematologie nicht mehr eine rein morphologisch orientierte Spezialwissenschaft, sondern ein organisches Glied im Rahmen einer klinischen Gesamtbetrachtung.

#### Schrifttum

Ausführliche Literaturangaben in folgenden Arbeiten des Vorfassers: *Erg. inn. Med.*, 1928, 33. — *Z. exp. Med.*, 1929, 67, 615. — *Erg. inn. Med.*, 1934, 44. — *Z. klin. Med.*, 1935, 129, 137 u. 154. — *Fortschr. Neur.*, 1936, 8, 299.

#### Diskussion:

*Denecke*: Zu der Bemerkung von *Gänsslen* möchte ich sagen, daß wir im Ruhrgebiet eine rasche Vermehrung der Lymphocyten schon seit 1934 beobachten. Im Klima hat sich in dieser Zeit nichts geändert. Die Ernährung ist durch den Abbau der Arbeitslosigkeit eher besser geworden. Ich vermute, daß es sich um große periodische Schwankungen des weißen Blutbildes handelt, deren erstes Auftreten wir 1917 bis 1921 in ganz Europa sahen.

*Gänsslen*: macht auf regionäre Verschiedenheiten des normalen weißen Blutbildes aufmerksam. Während z. B. in Tübingen die normalen Werte den Angaben der Lehrbücher

entsprechen, besteht in Frankfurt eine gewisse Neigung zu Leukopenie und Lymphocytose. In 40 bis 50 % wird die untere Leukocytenengrenze von 6000 unterschritten. Die Lymphocytenzahl ist außerordentlich vermehrt, die Hauptschwankungsbreite liegt nicht zwischen 20 bis 25 %, sondern zwischen 20 bis 50 %. Der Lymphocytensmittelwert beträgt etwa 32 %.

Bei mir selbst, bei Familienangehörigen und bei Mitarbeitern konnte ich die Umstellung auf das hiesige Blutbild beobachten. In einem Experimentum crucis konnte ich erst kürzlich anlässlich der Berufung eines anderen Tübinger Kollegen nach Frankfurt diese Blutbildumwandlung erneut bestätigen. Die Ursache dieser regionären Verschiedenheiten wird in geographisch-klimatischen Bedingungen gesucht.

*Alder*: Schwankungen der Leukocytenzahlen, wie sie zwischen Tübingen und Frankfurt angegeben werden, kommen auch in der Schweiz vor, und zwar zwischen Zürich und Aarau. Während wir in Zürich 7000 Leukocyten und 20 bis 25 % Lymphocyten als normal ansehen, beträgt die Normalzahl in Aarau 5000 bis 6000 Leukocyten mit 30 % Lymphocyten. Beachtenswert sind auch temporäre Verschiedenheiten. An Föhntagen finden wir eigentliche Leukopenien. Wahrscheinlich beruhen die klimatischen und meteorologischen Leukocytenschwankungen auf Einflüssen, die am vegetativen Nervensystem angreifen.

#### HOFF: Schlußwort.

Die Beobachtungen von *Gänsslen* über regionäre Verschiedenheiten des weißen Blutbildes sind von großem Interesse. Es gibt auch starke regionale Verschiedenheiten im Vorkommen von Blutkrankheiten. So sind z. B. ganz besonders hochgradige Leukaemien in Ostpreußen sehr viel häufiger als in Franken. Man könnte hierbei an Unterschiede des Erbgutes der Bevölkerung denken. Bei den Beobachtungen *Gänsslens* sind auch Ernährungsunterschiede zu erwägen. Es sei erinnert an die Kriegslymphocytose, die wahrscheinlich mit dem Mangel an acidotisch wirksamen Nahrungsmitteln in der Blockadezeit zusammenhing, da gleichzeitig eine Alkalose nachweisbar war. Schließlich kommen auch klimatische Einflüsse in Betracht. Vortragender konnte beobachten, daß an Tagen mit Gewittern oder sonstigen starken atmosphärischen Störungen erhebliche Schwankungen des weißen Blutbildes auftraten.

## Diskussionsvorträge:

Dr. habil. S. THADDEA, Berlin

## Nebennierenrinde und Leukocytenregulation

Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Zusammensetzung des Blutbildes ist bereits früher Gegenstand eigener experimenteller und klinischer Untersuchungen gewesen<sup>1)</sup>. Mit vollständiger Regelmäßigkeit kommt es bei experimenteller und klinischer Nebenniereninsuffizienz zu eindeutigen Veränderungen der morphologischen und physikalisch-chemischen Blutzusammensetzung, nämlich zu einem Anstieg des Haemoglobingehaltes des Blutes und der Anzahl der roten Blutkörperchen, zu einer Erhöhung der Blutviscosität bei Konstanterhaltung des Gesamteiweißgehaltes sowie zu einer Verlangsamung der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Diese Veränderungen, die durch Plasmaverlust infolge von Kapillarschäden (*Swingle, Eppinger*) bedingt sind und als Anzeichen einer erheblichen Bluteindickung angesehen werden müssen, lassen sich durch Zufuhr des fehlenden Nebennierenrindenhormons weitgehend beheben.

Einige Fragen sind aber noch ungelöst. So bleibt strittig, ob und welche Bedeutung die Nebennierenrinde für die Leukocytenregulation hat. Nach dieser Richtung hin sind somit die mitzuteilenden Versuche ausgeführt worden. Ziel unserer gemeinsam mit *Beelig* durchgeführten Untersuchungen war also, die physiologische Beeinflussung des weißen Blutbildes durch hormonale Substanzen (Adrenalin, Insulin) bei Gesunden und Kranken mit gestörter Nebennierenrindenfunktion (Morbus Addison, Nebennierenüberfunktion) zu beobachten. Zur Bestimmung der Gesamtzahl und Prozentualrelation der Leukocyten diente die gebräuchliche Methodik. Das Blut wurde in den Adrenalinversuchen der Fingerbeere, in den Insulinversuchen der ungestauten Cubitalvene entnommen. Die untersuchten Trockenpräparate wurden mit May-Grünwald-Giemsa gefärbt. Zur Differentialzählung wurden stets 300 bis 400 Zellen ausgezählt. Aus Gründen der Raumersparnis werden hier aus jeder Untersuchungsreihe nur wenige Kurven mitgeteilt. Die Untersuchungen sind natürlich an zahlreichen Menschen durchgeführt worden und sind immer gleichsinnig ausgefallen. Wir haben in die entsprechenden Kurven stets die absoluten Werte der einzelnen Leukocytenarten eingetragen, da sich hierdurch das Bild wesentlich übersichtlicher gestaltet.

Von den vielseitigen Wirkungen des Adrenalins, des Produktes des Nebennierenmarkes, auf den Organismus interessierte im Zusammenhange mit der hier zu erörternden

Frage sein Einfluß auf das weiße Blutbild. Da die Angaben über die nach Adrenalin auftretenden Veränderungen des weißen Blutbildes und über seinen Einfluß auf die blutbereitenden Organe noch umstritten sind, prüften wir zunächst das Verhalten der weißen Blutzellen nach subkutaner Adrenalininjektion am Gesunden (vgl. Abb. 1).

Wie Abb. 1 zeigt, ergeben die an vier organisch Gesunden beiderlei Geschlechts und verschiedenen Alters ausgeführten Untersuchungen als das konstanteste Symptom eine Steigerung

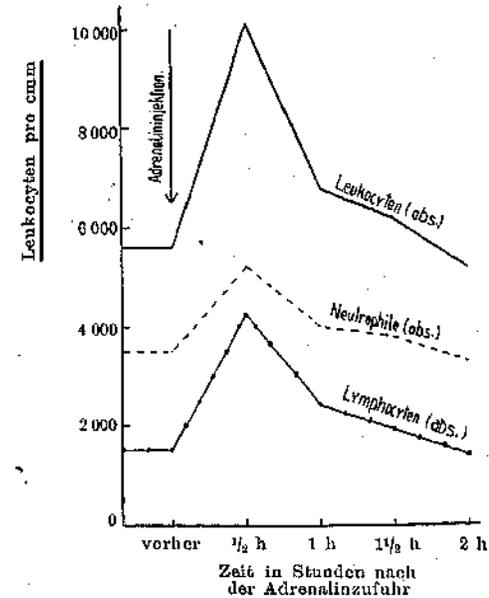


Abb. 1. Das weiße Blutbild vor und nach subkutaner Injektion von 1 mg Adrenalin bei Normalpersonen (Mittelwerte).

der absoluten Leukocytenzahl, die gewöhnlich nach 30 Minuten den Höhepunkt erreicht. Die absolute Zunahme der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen beträgt etwa 80%. An der Vermehrung der Gesamtleukocyten sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *Walterhöfer*<sup>2)</sup> sowohl Lymphocyten wie neutrophile Leukocyten beteiligt. In keinem Falle zeigten die Segmentkernigen — im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Frey*<sup>3)</sup> und *Billigheimer*<sup>4)</sup> — eine initiale Senkung oder auch nur ein Konstantbleiben ihrer absoluten Zahl. Für gewöhnlich ist der Anstieg der Lymphocyten zahlenmäßig höher als der der neutrophilen Leukocyten. Diese Adrenalinleukocytose beruht nicht auf einer ungleichmäßigen Verteilung, sondern auf einer wirklichen Vermehrung der weißen Zellen im Blute (*Walterhöfer*<sup>2)</sup>). Es besteht eine wirkliche Leukocytose, wie sie in gleicher Weise auch von anderen Substanzen (z. B. *Pilocarpin*) ausgelöst

wird. Infolge der Flüchtigkeit der Adrenalinwirkung kommt es bei der Adrenalinleukocytose keineswegs zu einer Neubildung, sondern lediglich zur Ausschwemmung der in den haematopoetischen Organen (Knochenmark, lymphatisches System) liegenden reifen Zellen (Naegeli<sup>5</sup>, Walterhöfer<sup>2</sup>).

Diese eigenartigen Umstellungen des weißen Blutbildes nach Adrenalinzufuhr gaben uns Veranlassung, die Einwirkung des Adrenalins auf das weiße Blutbild Addisonkranker vor und nach Rindenhormonbehandlung zu verfolgen. Der in Abb. 2 wiedergegebene Versuch zeigt, daß bei unbehandelten Addisonpatienten die Leukozytenreaktion auf Adrenalin sich grundsätzlich von der Reaktion des Gesunden unterscheidet.

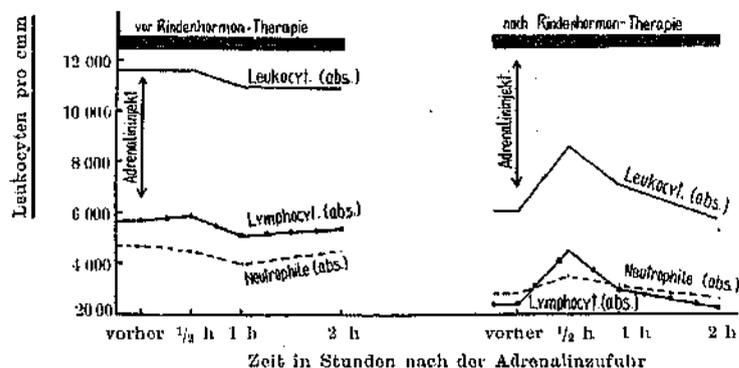


Abb. 2. Subkutane Adrenalinwirkung (1 mg) auf das weiße Blutbild beim Morbus Addison vor und nach Rindenhormontherapie.

Die in Abb. 2 graphisch dargestellten Ergebnisse lassen bei einer unbehandelten Addisonkranken die typische Erscheinung der Adrenalinwirkung, nämlich die Leukocytose, vollständig vermissen. Die Kurven der Lymphocyten und Neutrophilen bleiben an der Adrenalinreaktion gleichfalls ganz unbeteiligt oder machen nur ganz unbedeutende regellose Schwankungen. Offenbar ist dieses Verhalten des weißen Blutbildes durch Ausfall der Nebennierenfunktion infolge tuberkulöser Zerstörung dieses lebenswichtigen Organs bedingt. Diese klinisch gewonnenen Befunde stimmen mit tierexperimentellen Untersuchungen von Borchardt<sup>6</sup> gut überein, der bei nebennierenlosen Tieren nach Adrenalininjektion ebenfalls keinerlei Zeichen einer Leukocytose nachweisen konnte. Unsere Versuchsergebnisse stellen vor allem eine Ergänzung der Befunde von Bittorf<sup>7</sup> dar, der gleichfalls bei Addisonkranken nach Injektion von artfremdem Eiweiß und anderer Reizmittel nur eine geringfügige Leukocytose feststellen konnte.

Durch zielbewusste Rindenhormonbehandlung gelingt es, bei Addisonkranken eine nahezu normale Adrenalinleuko-

cytose mit entsprechender Reaktion der Lymphocyten und Neutrophilen hervorzurufen (vgl. Abb. 2). Es fällt auf, daß bei der bisher unbehandelten Patientin der Leukozytenanstieg nach subkutaner Adrenalininjektion ausbleibt, während die gleiche Addisonkranke nach erfolgreich durchgeführter Rindenextraktbehandlung eine deutliche Adrenalinleukocytose aufweist. Der Vergleich beider Kurven zeigt ferner, daß nach Rindenhormonbehandlung das zahlenmäßige Verhalten der Lymphocyten und Neutrophilen ganz den oben dargestellten Ergebnissen bei Gesunden entspricht.

Von besonderem Interesse sind unsere klinischen Beobachtungen, soweit sie den Einfluß der Cysteinzufuhr auf den

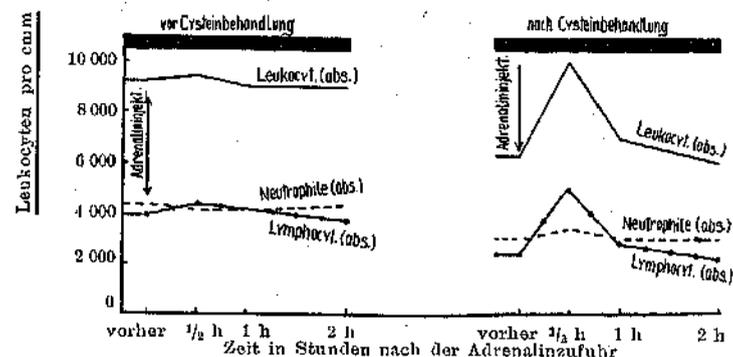


Abb. 3. Subkutane Adrenalinwirkung (1 mg) auf das weiße Blutbild beim Morbus Addison vor und nach Cysteintherapie.

Ablauf der Adrenalinleukocytose betreffen. Die Möglichkeit der ausgezeichneten Beeinflussung der Addisonschen Krankheit durch die Cysteintherapie (Thaddea<sup>8</sup>, Løye und Thaddea<sup>9</sup>) veranlaßte uns, den Einfluß des Adrenalins auf das weiße Blutbild Addisonkranker vor und nach Cysteinbehandlung zu untersuchen. Die hormonähnliche Wirkung des salzsauren Cysteins, das in der Nebennierenrinde besonders stark angereichert ist und bekanntlich eine wichtige katalytische Rolle bei den anaeroben Reduktions-Oxydationsvorgängen spielt, beruht anscheinend darauf, daß das Cystein die aktive Form des Rindenhormons vor der Inaktivierung durch oxydative bzw. fermentativ bedingte Vorgänge im Organismus zu schützen vermag.

Aus Abb. 3 geht hervor, daß unsere Addisonkranken vor Beginn der Cysteintherapie im Zustand der schweren Krise auf die Adrenalininjektion überhaupt nicht reagiert; die absolute Zahl der Gesamtleukozyten, der Segmentkernigen sowie der Lymphocyten bleibt nach Adrenalin völlig unverändert. Nach wirksamer intramuskulärer Cysteinbehandlung (täglich 0,2 g) finden wir hingegen nach Adrenalinzufuhr — entsprechend unseren Versuchen an Gesunden

bzw. mit Rindenhormon behandelten Addisonpatienten — eine deutliche Beeinflussung des weißen Blutbildes (vgl. Abb. 3).

Unsere Ergebnisse weisen unzweideutig auf die wichtige Rolle eines intakten Nebennierenapparates für den ungestörten Ablauf der Adrenalinleukocytose hin. In einer weiteren Versuchsanordnung hielten wir es für angebracht, die Wirkung des Adrenalins auf das weiße Blutbild bei einem Krankheitsfall von

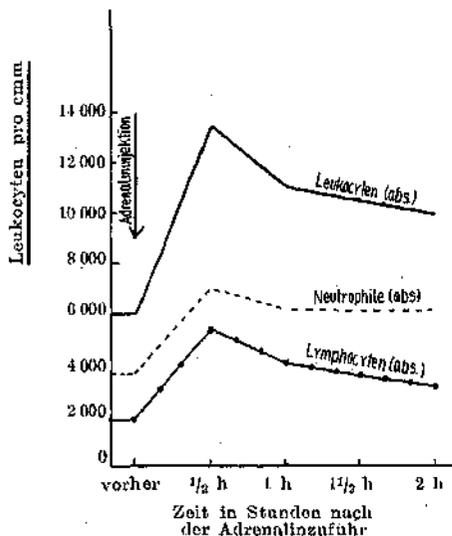


Abb. 4. Subkutane Adrenalinwirkung (1 mg) auf das weiße Blutbild bei übermäßiger Nebennierenfunktion.

**Nebennierenrindendadenom** (adipöse Frau von 20 Jahren mit gestörter Keimdrüsenfunktion und Hirsutismus) zu studieren, und zwar mit der Fragestellung, ob und in welchem Ausmaße sich die hier bestehende übermäßige Funktion der Nebennieren im Ablauf der Adrenalinleukocytose offenbart bzw. von den bei Gesunden beobachteten ähnlichen Erscheinungen abweicht (vgl. Abb. 4).

Bei der Analyse der in Abb. 4 dargestellten Kurven fällt uns in erster Linie der hohe Anstieg der absoluten Zahlen der Gesamtleukozyten, der polymorphkernigen Leukozyten und der Lymphocyten auf. Bei absoluter Berechnung beträgt der Anstieg der Gesamtleukozytenzahl etwa 120%; derartig hohe Werte haben wir bei Versuchen an Gesunden nie beobachtet. Im Gegensatz zu den Beobachtungen an Normalpersonen sind bei unserer Patientin, die klinisch das Krankheitsbild des Nebennierenrindendadenoms bot, die Ausgangswerte der weißen Blutzellen nach zwei Stunden noch nicht

erreicht. Wir stellen somit fest, daß bei Nebennierenüberfunktion nach Adrenalingabe eine besonders intensive Leukocytose auftritt.

Ausgehend von der Kenntnis, daß der menschliche Organismus nach Insulinzufuhr mit Hilfe der Adrenalinegenregulation eine zu starke Senkung des Blutzuckerspiegels verhindert, lag der Gedanke nahe, unsere bisherigen Ergebnisse durch Untersuchungen der Einwirkung intravenös verabreichten Insulins (15 E.) auf das weiße Blutbild, und zwar an Gesunden und Kranken mit gestörter Nebennierenrindenfunktion, zu ergänzen. Auf Grund der vergleichenden Untersuchungen von Kugelmann<sup>10)</sup> kommt im Mechanismus der Insulinwirkung eine überragende Rolle der reaktiven Adrenalinausschüttung zu. Für die Schwere der hypoglykämischen Erscheinungen ist daher nicht die Größe der Insulingabe, sondern vielmehr die gegen die Blutzuckersenkung wirkende gesteigerte Adrenalinbildung von maßgebender Bedeutung.

Wir haben zunächst an vier Gesunden das Verhalten des weißen Blutbildes nach intravenöser Zufuhr von 15 E. Insulin studiert. Hierüber finden sich im Schrifttum wenig einheitliche Angaben. So berichten einige Autoren<sup>11)</sup> von einer Lymphopenie, andere Forscher<sup>12)</sup> <sup>13)</sup> von einer Leukocytose. Török<sup>14)</sup> findet einen leichten Abfall der Leukozyten, Neumann<sup>15)</sup> sowohl Vermehrung als auch Verminderung der Leukozyten nach Insulin, während Stockinger und Kober<sup>16)</sup> im Verlauf der Insulinreaktion zusammen mit einem absoluten Lymphocytenanstieg das Auftreten einer neutrophilen Leukocytose beobachteten. Kugelmann<sup>10)</sup> beschreibt nach Eintritt der Insulinhypoglykämie Hyperleukocytose mit ausgesprochener Lymphocytose. Diese stark divergierenden Befunde über die zahlenmäßige Zusammensetzung des weißen Blutbildes bei Insulinreaktionen veranlassen uns, unsere eigenen, bei Gesunden erhobenen Ergebnisse hier mitzuteilen.

Das eindrucksvollste Ergebnis der intravenösen Insulineinspritzung bei vier Normalpersonen ist eine ausgesprochene, ungefähr 40 Minuten nach der Injektion auftretende absolute Zunahme der Gesamtleukozytenzahl um etwa 80% mit absoluter Vermehrung der Lymphocyten (um etwa 150%). Die Anzahl der Neutrophilen läßt dagegen keine wesentliche Änderung nach Insulingabe erkennen. Die Ausgangswerte sind 90 Minuten nach der Insulinzufuhr noch nicht erreicht (vgl. Abb. 5). Diese Insulinhyperleukocytose mit ausgesprochener Lymphocytose, die erst nach Eintritt der Hypoglykämie erfolgt, muß auf Grund der klinischen Untersuchungen von Kugelmann<sup>10)</sup> als Adrenalineffekt, d. h. als gegenregulatorische Wirkung des sympathico-adrenalen Systems, aufgefaßt werden.

Ein grundsätzlich hiervon abweichendes Verhalten zeigen unbehandelte Addisonkranke. Wie aus Abb. 6 ersichtlich ist, tritt beim Morbus Addison eine erkennbare Insulinreaktion der Gesamtleukocytenzahl überhaupt nicht auf. Ebenfalls fehlt hier die Lymphocytose. Es muß angenommen werden, daß gerade bei der Addisonschen Krankheit nach Insulinverabreichung die reaktive Adrenalinausschüttung fehlt. Trotz

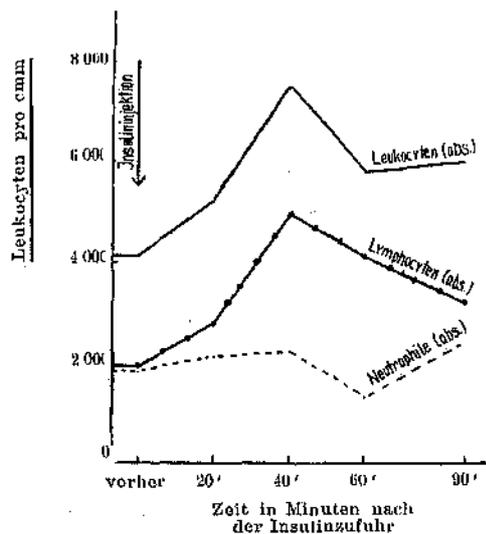


Abb. 5. Verhalten des weißen Blutbildes nach intravenöser Insulinzufuhr (15 E.) bei Gesunden (Mittelwerte).

deutlichen hypoglykämischen Zustandes kann somit bei unbehandelten Addisonkranken die Hyperleukocytose und Lymphocytose ausbleiben.

Im Gegensatz hierzu weisen mit Rindenhormon oder mit salzsaurem Cystein behandelte Addisonkranke als Zeichen einer guten gegenregulatorischen Adrenalinwirkung eine deutliche Insulinreaktion (Hyperleukocytose mit entsprechender Lymphocytose) auf. (Vgl. Abb. 6 und 7.)

Besondere Beachtung verdient die Insulinreaktion bei einem Krankheitsfall von Nebennierenrindend adenom (vgl. Abb. 8). Aus dem Kurvenablauf der verschiedenen Leukocytenarten (absolute Zunahme der Gesamtleukocytenzahl um 100% und der Lymphocyten um 370%) ergibt sich, daß hier durch die Insulineinspritzung eine viel stärkere kompensierende Adrenalinbildung mit den bekannten Auswirkungen auf das weiße Blutbild ausgelöst wurde als bei Gesunden.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lehren eindeutig, daß besondere funktionelle Zustände des Nebennierensystems (Morbus Addison, Nebennierenüberfunktion) den Ablauf und das Ausmaß der Leukocyten-

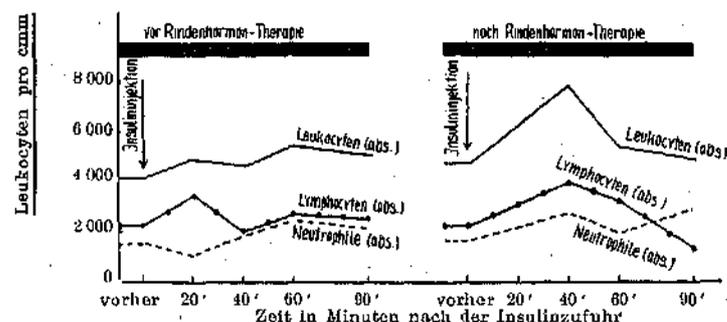


Abb. 6. Intravenöse Insulinwirkung (15 E.) auf das weiße Blutbild beim Morbus Addison vor und nach Rindenhormonbehandlung.

reaktion auf Adrenalin bzw. Insulin beeinflussen können. Es ist daher sehr wahrscheinlich, daß neben der Berücksichtigung des Funktionszustandes und der Reaktionsbereitschaft der Zellbildungsstätten auch die Nebennierenrinde gleichsam als Regulationseinrichtung für den Ausfall der Adrenalin-

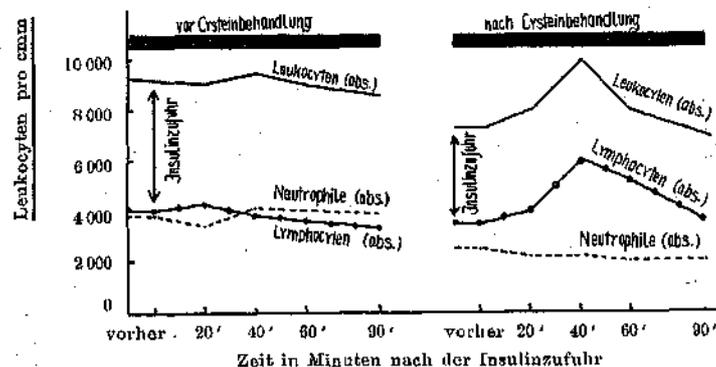


Abb. 7. Einfluß intravenöser Insulinzufuhr (15 E.) auf das weiße Blutbild beim Morbus Addison vor und nach Cysteinbehandlung.

und Insulinreaktion der Leukocyten von grundsätzlicher Bedeutung ist. Aus unseren klinischen Beobachtungen geht hervor, daß der Mechanismus der Leukocytenregulation auf den Adrenalin- bzw. Insulinreiz hin bei Unterfunktionszuständen der Nebennierenrinde (Morbus Addison) viel unvollständiger funktioniert als bei Gesunden; durch Zufuhr des fehlenden Nebennierenrindendinkretes oder des salzsauren Cysteins lassen sich diese Störungen weitgehendst beheben. Unsere Ergebnisse bei übermäßiger Funktion der

Nebennieren lassen andererseits darauf schließen, daß hierbei der Regulationsmechanismus sich viel stärker und sinnfälliger auswirkt als bei Normalpersonen. Wir glauben, durch unsere klinisch-experimentellen Untersuchungen einen neuen Beitrag für hormonale Regulierung und Beeinflussung des weißen Blutbildes geliefert zu haben.

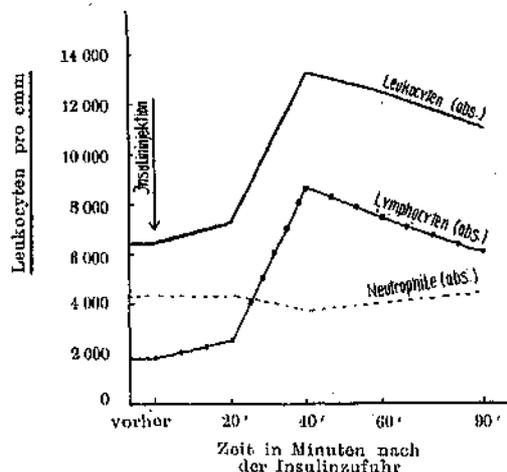


Abb. 8. Intravenöse Insulinwirkung (15 E.) auf das weiße Blutbild bei übermäßiger Nebennierenfunktion.

#### Schrifttum

- <sup>1)</sup> S. Thaddea u. D. Albers: *Klin. Wschr.*, 1937, 448. — <sup>2)</sup> G. Walterhöfer: *D. Arch. klin. Med.*, 1921, 135, 208. — <sup>3)</sup> W. Frey: *Z. exp. Med.*, 1914, 2, 38. — <sup>4)</sup> E. Billigheimer: *D. Arch. klin. Med.*, 1921, 136, 1. — <sup>5)</sup> O. Naegeli: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, Berlin 1931. — <sup>6)</sup> W. Borchardt: *Arch. exp. Path.*, 1929, 139, 47. — <sup>7)</sup> A. Bittorf: *Die Pathologie der Nebennieren und der Morbus Addisonii*, Jena 1908. — <sup>8)</sup> S. Thaddea: *Verh. Ges. Verdgskrh.*, 1936; *Zbl. inn. Med.*, 1937, Nr. 12/13. — <sup>9)</sup> H. Loge und S. Thaddea: *Klin. Wschr.*, 1936, 1512; *Virchows Arch.*, 1937, Bd. 300. — <sup>10)</sup> B. Kugelmann: *Klin. Wschr.*, 1931, 59. — <sup>11)</sup> Boden, Determann und Wankell: *Klin. Wschr.*, 1926, 1761. — <sup>12)</sup> Levine, Victor und Kolars: *Zit. nach Kugelmann*. — <sup>13)</sup> O. Klein und H. Holzer: *Z. klin. Med.*, 1927, 106, 360. — <sup>14)</sup> G. Török: *Wien. klin. Wschr.*, 1925, 1187. — <sup>15)</sup> A. Neumann: *Wien. klin. Wschr.*, 1925, 1265. — <sup>16)</sup> W. Stockinger und K. Kober: *Klin. Wschr.*, 1931, 389.

Dr. E. UNDRITZ, Orselina-Locarno

## Neue Ergebnisse von Blut- und Knochenmarkuntersuchungen bei Vollträgern und beim Teilträger der Pelger-Huëtschen Varietät

Fundierung einer polyphyletischen Einteilung der Blutzellen

Das Mark der Vollträger ist klinisch ausgedrückt „psendomyelocytär“, ähnlich wie das Blut eine hohe „Pseudokernverschiebung“ aufweist. Die Ursache dafür ist die besondere, nur zu grobscholliger Pyknose neigende Struktur des Kernchromatins der Neutrophilen, wodurch eine große Anzahl von Kernen unsegmentiert bleibt. Die Pelger-Myelocyten entsprechen nach ihrer regenerativen Bedeutung ungefähr den gewöhnlichen Jugendlichen. Die Pelger-Jugendlichen den gewöhnlichen Stabkernigen und die Pelger-Stabkernigen den gewöhnlichen Segmentkernigen. Ausgezählt wurden zwei Präparate von *Stodtmeister*, ein Präparat von *Stahel* und ein Präparat von *Undritz*, alle von verschiedenen Individuen verschiedener Familien. Die Auszählungsergebnisse sind einander sehr ähnlich. Bei dem einzigen Teilträger ist im Blut ein ständiges Vorhandensein von einer Pelger-Zelle auf vier gewöhnliche Neutrophile bei mehrfachen Untersuchungen im Verlauf von anderthalb Jahren festgestellt worden. Im Knochenmark ist dasselbe Verhältnis vorhanden, wobei die Pelger-Zellen analog den gewöhnlichen die stärkere Verschiebung im Verhältnis zum Blutbilde mitmachen. Daraus kann geschlossen werden, daß die Pelger-Zellen neben den gewöhnlichen überall im Knochenmark gebildet werden. Auf Grund der scharfen Trennung von Pelger-Zellen und gewöhnlichen beim Teilträger der *Pelger*-schen Varietät, vor allem aber auf Grund der phylogenetischen, entwicklungsgeschichtlichen, physiologischen und pathologischen Tatsachen, wird für den erwachsenen gesunden Menschen eine „polyphyletische Einteilung der Blutzellen“ vorgeschlagen. Es werden folgende Systeme voneinander unterschieden, die einzeln, trotz ihrer zum Teil gemeinsamen Bildungsstätte, betrachtet werden müssen: das megalocytäre, das normocytäre, das neutrophilocytäre, das eosinophilocytäre, das basophilocytäre, das megakaryocytäre, das monocytäre, das lymphocytäre, das retikuläre System. Das Knochenmark des erwachsenen Menschen ist eine Sammelbildungsstätte verschiedener Systeme, bei gewissen Tieren können alle möglichen anderen Kombinationen vorkommen. Die Bildungsstätten sind daher von sekundärer Bedeutung für eine Systemeinteilung. Ohne Vorbehalte sollten auch die erythropoetischen Systeme mit in einer Einteilung berücksichtigt werden, das megalocytäre des

Embryo und das normocytäre. Die Knochenmarkpunktionen haben ein weiteres System abgrenzen lassen: das Retikulumsystem, von dem wahrscheinlich ein Teil der großen Plasmazellen (Türksche Reizformen) abstammen. In „Systeme“ sind nur solche Zellgruppen zusammenzufassen, die dem Reifegrade nach einander folgen, wie z. B. die Myeloblasten neutrophilgenetischer Tendenz, die neutrophilen Promyelocyten, neutrophilen Myelocyten, neutrophilen Metamyelocyten usw. ein System bilden. Es ist bekannt, daß die Systeme manchmal parallel, oft aber auch andersartig reagieren. Es ist bekannt, daß beim erwachsenen gesunden Organismus der Nachschub von schon vollständig charakterisierten und differenzierten Zellen erfolgt, z. B. bei den verschiedenen Granulocyten von den entsprechenden Myelocyten. Will man die Vorstufen dieser Zellsysteme beurteilen, so genügen morphologische Gesichtspunkte nicht mehr. Es ist noch nicht eindeutig erwiesen, ob die Blutzellen ursprünglich nur von Mesenchymzellen abstammen, es ist möglich, daß auch Ectoderm- und Entoderm-partien dabei mitbeteiligt sind. Indifferente Mutterzellen gibt es beim gesunden Organismus nicht, da sie, cvtl. durch Organisatoren, schon spezifisch zur Ausbildung nur ganz bestimmter Zellsysteme gerichtet werden. Man muß also gerade auf diese Verhältnisse der Organisator- und Regulatorfaktoren in dem sogenannten „indifferenten“ Zellstadium mehr Gewicht legen als auf die Morphologie. Die Keimzelle ist ein Komplex von morphologischem Substrat und ganz genau gerichteten Potenzen, Organisatoren, Regulatoren gleichzeitig, die im gesunden erwachsenen menschlichen Organismus durch die Differenzierungen optimal verkörpert werden, weswegen man scharf zwischen einzelnen Organen und Systemen unterscheiden kann und muß. In der Integrität des Individuums finden sich alle diese Systeme und Organe wieder zu einer Einheit zusammen, wie sie potentiell in der Keimzelle vorhanden wären. Für pathologische Zustände sind diese Fragen noch viel zu wenig erforscht. Chaotische Bedingungen können in diesem Gebäude der optimalen Differenzierungen des Individuums alle möglichen Störungen und Kurzschlüsse hervorrufen.

Der Gedanke dieser polyphyletischen Einteilung der Blutzellen liegt schon lange in der Luft und ist vom Verfasser 1923 in engerem Kreise in Dorpat ausgesprochen worden und 1934 in der „Schweiz. med. W.“ veröffentlicht worden. Hausmann ist auf Grund seiner Studien nach privater Mitteilung an den Vortragenden zu denselben Auffassungen gelangt, und auch Parkes Weber hat ein Jahr später (1935) in den „Folia Haematologica“ eine ähnliche Einteilung, allerdings in Organe, gegeben. Der Vortragende bevorzugt die Bezeichnung „Systeme“, da ein Organ aus verschiedenen Systemen bestehen kann, ein System dagegen einheitlich ist, selbst wenn es sich in verschiedenen Organen vorfindet.

Dr. H. LUDTMANN, Münster

## Eine weitere deutsche Familie mit Pelgerscher Kernanomalie

Zu dem vorausgegangenen Vortrage von Undritz möchte ich hinzufügen, daß ich im vergangenen Jahre eine weitere Familie als Träger der Pelgerschen Kernanomalie entdeckt habe. Die Beobachtung ging aus von einer Patientin, die wegen eines unspezifischen Darminfektes in die Klinik aufgenommen wurde. Es handelte sich, wie die späteren Nachforschungen ergaben, um ein Mitglied einer in Ostfriesland bodenständigen Familie mit neun Vollträgern im Alter von 9 bis zu 83 Jahren. Es liegt eine dominante, nicht geschlechtsgebundene Vererbung in drei Generationen vor.

Der von einem Familienmitgliede erhobene Markbefund entspricht im wesentlichen, abgesehen von einer größeren Zahl von Promyelocyten, dem von Undritz angeführten. In diesem Zusammenhange möchte ich besonders auf die Gestaltung und Entwicklung der Chromatinschollen aufmerksam machen, die sich in den Myelocyten als rundliche Anhäufungen resp. Klumpen vorfinden. Bei fortschreitender Pyknose erfahren sie dergestalt eine Veränderung, daß sie sich insbesondere in der Kernperipherie deutlich strecken, kantig werden und zwischen sich Chromatinklücken erscheinen lassen. Dadurch erhalten die Kerne neben ihrer sonstigen besonderen Form ein charakteristisches Aussehen, das ich als scheckig bezeichnen möchte. Der Kenner wird sie nicht mit „jugendlich-regenerativer Verschiebung“ verwechseln.

Die Markbilder beweisen mit Sicherheit, daß die Pelger-Struktur nicht im peripheren Blute entsteht, sondern im Knochenmark in den eindeutig als Pelger-Zellen erkennbaren Vorstufen vorgebildet ist. Das ist auch ein Beweis für die von V. Schilling vertretene Ansicht, daß die funktionelle histologische Gestaltung und nicht nur der Reifezustand des Knochenmarkes und die Ausschwemmung jüngerer Zellen (Arnetz) für die Erscheinungsform der peripheren Blutzellen mitmaßgebend ist.

Bei meinen Untersuchungen stellte sich heraus, daß die Pelger-Individuen eine brünette Haarfarbe aufwiesen, während die übrigen Familienmitglieder durchweg, bis auf wenige Ausnahmen, hellblondes Haar hatten. Auf Grund dieser Beobachtung in diesem speziellen Fall muß eine einseitige Koppelung angenommen werden, so daß die Pelgersche Kernanomalie nicht ohne eine bestimmte Haarfarbe auftritt, wohl aber die Haarfarbe ohne die Blutveränderung vorkommt.

Wenn die Pelger-Vollträger von einer Infektion befallen werden, so verstärkt sich, wie von verschiedenen Autoren

festgestellt wurde, die Kernverschiebung der neutrophilen Granulocyten in erheblichem Maße.

Dadurch, daß zwei Fälle bekannt geworden sind, bei denen mit großer Wahrscheinlichkeit ein rezessiver Erbgang vorliegt (Zündel, Stahl), schränkt sich die forensische Bedeutung der Pelgerschen Varietät, auf die V. Schilling als erster aufmerksam gemacht hat, insofern ein, als nur solche Fälle in positivem Sinne bewertet werden können, die in der Descendenz die Pelgersche Kernanomalie aufweisen.

Abschließend ist zu sagen, daß die Kenntnis der hier behandelten Blutanomalie insbesondere von praktischem Werte und Interesse in symptomatischer und prognostischer Hinsicht ist, da sie bei Unkenntnis als pathologisches Symptom für Infektion mißdeutet werden kann, ihre Träger aber sich in den meisten Fällen als gesund erwiesen haben.

A. ALDER, Aarau

## Über eine konstitutionelle Granulationsanomalie der weißen Blutkörperchen

Im letzten Winter wurde ein Mädchen auf unsere Scharlachabteilung eingewiesen, das ein besonderes, bisher noch nicht beschriebenes Blutbild zeigte. Die neutrophilen Zellen fielen durch eine dichte, schwarze, Kern und Protoplasma überdeckende Granulation auf. Sie war wesentlich stärker als die bei Infektionskrankheiten vorkommende toxisch-infektiöse oder pathologische Granulation. Die Eosinophilen wurden anfänglich für Basophile gehalten, da nur basophile Granulationen vorhanden waren. Auch die Lymphocyten und Monocyten enthielten einige abnorme Granula. Die Eigenart des Befundes legte die Annahme nahe, daß es sich um eine Konstitutionsanomalie handle. Wir ließen die Eltern und vier Geschwister kommen und konnten bei einem Bruder gleiche Veränderungen feststellen. Das Mädchen überwand ihren Scharlach, der durch eine Otitis kompliziert war. Das Blutbild blieb aber über Monate gleich und hat sich, wie auch dasjenige des Bruders, bisher nicht verändert. Die wesentlichen Befunde sind folgende:

Haemoglobin- und Erythrocytenbildung	normal
Leukocytenzahl	8000—12 000
Neutrophile	58—70 %
Eosinophile	2—9 %
Basophile von den Eosinophilen nicht abzugrenzen	
Monocyten	1—4 %
Lymphocyten	20—27 %
Plasmazellen	1—2 %
Myelocyten und Metamyelocyten	1—4 %

### Neutrophile:

Größe durchschnittlich 13,3 Mikron.

Kern meist hufeisenförmig oder mit 2 bis 3 Segmenten.

Gute Trennung in Oxy- und Basichromatin.

Protoplasmafärbung nicht erkennbar.

Granulation grob, dicht, alles überdeckend, in allen Zellen gleich.

### Eosinophile:

Größe durchschnittlich 14 Mikron.

Kern meist mit zwei großen runden Segmenten, fast nur aus Oxychromatin bestehend, dem Basophilenkern im Bau entsprechend.

Protoplasma, wo erkennbar, grau, wabig.

Granulation groß, rund, von verschiedener Korngröße, tief schwarzblau. In einigen Zellen daneben einige grünliche blässere Granula.

#### Basophile:

Nicht sicher abzugrenzen.

#### Monocyten:

Größe durchschnittlich 13,5 Mikron.

Kern rund oder gelappt.

Protoplasma schiefergrau.

Granula fein azurophil, daneben aber in einigen Zellen größere, den Neutrophilengranula ähnliche gröbere Granulationen.

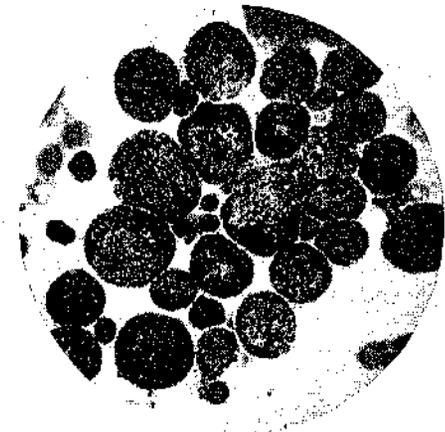
#### Lymphocyten:

Typus 1 : 7,8 Mikron große nacktkernige Zellen mit typischem Kern und Protoplasma.

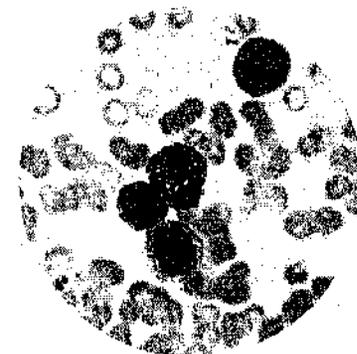
Typus 2 : 9,4 Mikron große ähnlich aussehende Formen, doch enthält das Protoplasma einige feine Azurgranula. Manche Zellen zeigen außerdem große tiefblaue Granula, die von einem hellen Hof umgeben sind.

**Knochenmark:** Zellreiches Mark. Verhältnis zwischen Granulocyten und erythropoetischem Anteil ungefähr 4 : 1. Das Bild wird von Promyeloocyten beherrscht, die dicht granuliert sind. Die Vorstufen der „Eosinophilen“ sind im Mark große Myelocyten mit tief blauschwarzen Granulationen. Myeloblasten und Megakariocyten unverändert. Retikulumzellen nicht vermehrt.

Um sich ein Bild der Art der vorliegenden Granulation zu machen, wurden Färbungen mit gepufferten Lösungen vorgenommen. Die neutrophilen Granula lassen sich am besten bei einer pH-Konzentration von 6 bis 7 darstellen. Bei toxisch-infektiösen Prozessen kommt sie schon bei pH 4,5 heraus, während die normale Granulation bei dieser Konzentration noch nicht gefärbt werden kann. Bei unseren Untersuchungen erschien die normale Granulation bei dieser Konzentration 5,4, die der Konstitutionsanomalie bei 5,0 pH. Es handelt sich also um eine basophile Granulation. Wie *Mommsen* zeigte, ist die normale „neutrophile“ Granulation im Grunde basophil. Der isoelektrische Punkt liegt um 6,0. Bei der vorliegenden Anomalie liegt er wesentlich tiefer. Man hat in dem Falle eine Reifungsstörung mit Auftreten einer jungen Granulation vor sich. Sie äußert sich nicht nur in der Granulation der neutrophilen und eosinophilen Zellen, sondern auch in der Linksverschiebung und im Vorhandensein junger unreifer Zellen im Blute. Im gleichen Sinne spricht das durch Sternalpunktion nachweisbare Promyeloocytenmark.



Knochenmark.  
Gruppe von eosinophilen und neutrophilen  
Promyeloocyten.  
(May-Grünwald-Giemsa-Färbung)



Blut.  
Oben ein Neutrophiler, in der  
Mitte ein Eosinophiler, darunter  
ein Neutrophiler und ein  
Monocyt.

Eine Ursache für die Reifungsstörung der Granulation war nicht aufzufinden. Die genaue körperliche Untersuchung ergab einen vollkommen normalen Organbefund; die Geschwister fühlten sich gut und unterschieden sich nicht von den übrigen. Änderungen des Blutbefundes traten während der mehrmonatigen Beobachtung nicht ein. Es muß daher eine konstitutionelle Reifungsstörung angenommen werden. Ob eine starke Inzucht in der Familie bei der Entstehung eine Rolle spielt, ist nicht zu entscheiden.

Der Fall dürfte für die Beurteilung mancher haematologischer Fragen über die Herkunft der Zellen usw. von Bedeutung sein.

## Referat:

Doz. Dr. WALTER KIKUTH, Wuppertal-Elberfeld

## Blutparasiten und neue Wege ihrer Bekämpfung

Blutparasiten im engeren Sinne sind diejenigen Mikroorganismen, die als obligate Blutschmarotzer im Plasma oder in den korpuskulären Blutelementen ihre Lebens- und Entwicklungsbedingungen finden. Nicht hierher gehören alle diejenigen Infektionserreger, die vorübergehend in den Blutkreislauf eindringen bzw. ihn bei einer Allgemeininfektion überschwemmen, wie es bei den verschiedenen Arten von bakterieller Sepsis vorzukommen pflegt. Auch die als ultravisibel bezeichneten Vira gehören nicht zu den Blutparasiten. Wenn wir von den im Lymphsystem sich vorfindenden Filarien, die ihre Larven als Mikrofilarien ins Blut aussenden, und den in den Becken- und Mesenterialvenen schmarotzenden Schistosomen absehen, so kommen als eigentliche Blutparasiten nur einzelne Arten von Protozoen, Spirochaeten und die von *V. Schilling* als bakteroid bezeichnete Gruppe der endoglobulären Parasiten, die Bartonellen, in Frage. Ob die Spirochaeten einschließlich der *Recurrentispirochaete* noch zu den obligaten Blutparasiten gehören, ist diskutabel, da sie außer in dem Blutkreislauf auch in den verschiedenen Organzellen, in Hirn- und Leberparenchym nachgewiesen werden können.

Das gilt auch von den Bartonellen, die zwar im Tierreich als Krankheitserreger verbreiteter sind, als allgemein bekannt ist, die jedoch in der menschlichen Pathologie außer bei dem Oroyafieber bzw. der *Verruga peruviana*, einer ausschließlich auf Peru beschränkten Infektionskrankheit, keine Rolle spielen.

Ich werde mich deshalb bei meiner Betrachtung auf die Blutprotozoen beschränken, die ja als Erreger bösartiger und weit verbreiteter tropischer Krankheiten allgemein bekannt sind. Diese Krankheiten gehören zu den gefürchtetsten und gefährlichsten Seuchen und haben unersetzliche Opfer an Blut und Gut gefordert. In manchen Ländern sind sie das größte Hindernis einer sich entwickelnden Zivilisation. Es ist den Erkenntnissen der Tropenmedizin und den Fortschritten der Therapie zu verdanken, daß eine Gefahr in diesem Umfange heute nicht mehr besteht. Nachdem diese Krankheiten epidemiologisch, aetiologisch, klinisch und pathologisch wissenschaftlich erfaßt worden waren, konnte auch die Bekämpfung dieser Seuchen erfolgreich in Angriff genommen werden.

Es ist nicht zuviel, wenn ich behaupte, daß wir heute alle durch Blutprotozoen hervorgerufene Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier mit ganz wenigen Ausnahmen mit Sicherheit heilen können, wenn wir die Behandlung rechtzeitig und sachgemäß durchführen.

Man wird mich mit Recht fragen können, was denn an diesen Behandlungsmethoden neu sei. Eine Malaria könne man bereits seit 250 Jahren mit Chinin heilen, seit über 15 Jahren wisse man, daß die afrikanische Schlafkrankheit, die früher durch Arsenpräparate zu beeinflussen war, durch Bayer 205 geheilt werden könne und daß die in der Regel mit dem Tode endende innere Leishmaniose oder Kala-Azar bereits seit 20 Jahren einer erfolgreichen Antimontherapie zugänglich sei.

Und trotzdem sind auf allen diesen Gebieten gerade in den letzten Jahren ganz grundlegende Fortschritte erzielt worden, sei es, daß es sich um neue chemotherapeutische Mittel handelt, die die spezifische Therapie wirksamer gestalten, sei es, daß mit den bereits vorhandenen Mitteln auf Grund neuer Erkenntnisse eine rationellere Anwendung möglich ist. Auch die Problematik des Wirkungsmechanismus, auf die bei dieser Betrachtung nicht verzichtet werden kann, insbesondere die Frage, ob ein chemisches Mittel direkt oder indirekt auf die Parasiten wirkt, hat in letzter Zeit auf Grund intensiver, experimenteller Forschung eine weitgehende Wandlung der bisherigen Anschauung erfahren. Da ich mich selbst ausschließlich experimentell mit diesen Fragen beschäftigt habe und klinisch keine persönlichen Erfahrungen besitze, werden meinen Betrachtungen in erster Linie die experimentellen Ergebnisse zugrunde liegen, die jedoch durch die Erfahrungen der Klinik, durch die therapeutischen Erfolge am Krankenbett ihre Bestätigung gefunden haben.

Bei der Auffindung neuer, chemischer, wirksamer Substanzen ist dem biologischen Modellversuch besondere Bedeutung beizumessen. Nur durch eine sogenannte biologische Analyse im Testversuch ist es möglich, aus der großen Anzahl neuer synthetischer Präparate den therapeutischen Wert einer Substanz zu erkennen und sie für die klinische Prüfung am Krankenbett zu empfehlen. Beim Modellversuch stoßen wir jedoch auf die ersten Schwierigkeiten, da die bei dem Menschen vorkommenden Parasiten nicht immer das gleiche Krankheitsbild bei den Laboratoriumstieren hervorrufen oder für sie gar nicht pathogen sind. Die Malariaparasiten des Menschen lassen sich auf Tiere überhaupt nicht übertragen, und die Trypanosomen, die Erreger der Schlafkrankheit, die Leishmanien, die Erreger der Kala-Azar, rufen bei den Tieren,

die für diese Parasiten empfänglich sind, Krankheitsbilder hervor, die, was den klinischen Verlauf und die Pathologie anbetrifft, mit den eigentlichen beim Menschen vorkommenden Krankheitssymptomen nur eine geringe Übereinstimmung aufweisen. Man wird deshalb auf Analogieschlüsse angewiesen sein, und es wird immer ein kühner Schritt bleiben, wenn dem Kliniker auf Grund experimenteller Forschung ein Präparat übergeben werden soll, der dann am Krankenbett ein Urteil über den Wert oder Unwert des Präparates zu gewinnen hat.

Bei meiner Betrachtung werde ich mich an die Einteilung von V. Schilling halten, der die Blutparasiten in intraplasmatische, endoleukocytaire und endoglobuläre einteilt, obwohl diese Einteilung, wie wir sehen werden, nicht in jeder Weise befriedigt und Übergänge von der einen Art zur anderen vorzukommen pflegen.

Zu den intraplasmatischen Parasiten gehören beim Menschen nur die *Trypanosomen*. Und zwar handelt es sich um zwei Variationsarten, das *T. gambiense* und das *T. rhodesiense*, die immunbiologisch zu unterscheiden sind, klinisch verschieden verlaufende Krankheitsbilder hervorrufen und auch therapeutisch verschieden zu beeinflussen sind.

Überträgt man Trypanosomen auf Mäuse, so wird das Blut in kürzester Zeit von ihnen überschwemmt. Es kommt zu einer Art von „Trypanosomensepsis“, an der die Tiere schnell zugrunde gehen, falls die Behandlung nicht rechtzeitig einsetzt. Schon kleine Dosen trypanozid wirkender Farbstoffe, kleinste Dosen von Arsenpräparaten und der hundertste Teil einer gut vertragenen Dosis Bayer 205 genügen, um eine sichere und komplette Heilung bei den mit Trypanosomen infizierten Mäusen zu erzielen. Völlig anders liegen jedoch die Verhältnisse bei der Schlafkrankheit. Hier ist die Blutinfektion zwar das Primäre, jedoch nicht das Ausschlaggebende. Solange sich die Trypanosomen im Blutkreislauf befinden und noch nicht in das Zentralnervensystem eingedrungen sind, lassen sich die Trypanosomen mit Leichtigkeit durch Bayer 205 zum Verschwinden bringen. Solche Kranken können mit Sicherheit gerettet werden. Haben jedoch die Trypanosomen bereits im Zentralnervensystem schwere morphologische Veränderungen und nervöse Störungen hervorgerufen, so wird man nicht immer mit Bayer 205 einen Erfolg erwarten können. Ich lasse es dahingestellt, ob das Versagen von Bayer 205 in solch fortgeschrittenen Fällen durch die Größe seines Moleküls bedingt ist, also durch das Unvermögen, die Gehirnliquorschranke zu durchdringen, wie vielfach angenommen wird, oder ob hier andere Verhältnisse zugrunde liegen, wie z. B. irreparable pathologisch-anatomische Veränderungen. Eine gewisse Ähnlichkeit ist in dieser Beziehung zwischen Schlafkrankheit und progressiver Paralyse vorhanden; die, wie bekannt, auch nicht

allein durch Salvarsan zu beeinflussen ist. Es wird behauptet, daß in dieser Hinsicht das Arsenpräparat Tryparsamid dem Bayer 205 überlegen sei und noch in manchen fortgeschrittenen Fällen Heilung bzw. klinische Besserung erzielt. Jedoch ist die Gefahr einer Opticusschädigung damit verbunden. Man wird deshalb nach dieser Richtung hin große Vorsicht walten lassen müssen.

Aber noch ein anderer Umstand macht die Arsenbehandlung gefährvoll. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die Trypanosomen bei unzuverlässiger Arsenbehandlung mit Leichtigkeit eine Arsenfestigkeit erwerben können (zwar läßt sich experimentell nachweisen, daß eine Bayer-205-Festigkeit ebenfalls erzeugt werden kann, aber sie spielt praktisch keine Rolle, weil sie eine viel größere Zeitspanne zu ihrer Entwicklung beansprucht), so daß die Parasiten selbst durch hohe Dosen nicht mehr zu beeinflussen sind. Eine solche Arsenfestigkeit bei Trypanosomen ist schon lange bekannt gewesen und als Studienobjekt einer direkten Wirkung chemotherapeutischer Mittel immer wieder herangezogen worden. Über das rein theoretische Interesse, das man diesem Phänomen entgegenbrachte, ist man jedoch früher nicht herausgekommen. Praktische Bedeutung hat die Arznei- bzw. Arsenfestigkeit der Trypanosomen in letzter Zeit erst dadurch bekommen, daß es York, Murgatroyd und Hawking gelang, eine solche in vitro unabhängig vom Wirtsorganismus zu erzeugen und ferner den Beweis zu erbringen, daß die einmal erworbene Arsenfestigkeit durch Generationen hindurch vererbbar bleibt und selbst durch die Fliegenpassage nicht mehr verlorengeht. Diese Feststellungen sind auch von anderen Forschern bestätigt worden. In letzter Zeit wurde namentlich von Westafrika über eine immer größer werdende Anzahl arsenresistenter Trypanosomenstämme berichtet. Ob in allen diesen Fällen eine erworbene Arsenfestigkeit zugrunde liegt oder ob hier andere Ursachen mitsprechen (das *T. gambiense* läßt sich im allgemeinen sehr viel besser durch Arsenpräparate beeinflussen als *T. rhodesiense*), wage ich nicht zu entscheiden.

Die Arsenfestigkeit der Trypanosomen galt von jeher als ein experimentell gesicherter Beweis der direkten Wirkung chemotherapeutischer Substanzen. Inzwischen können auch andere, experimentell gesicherte Unterlagen für eine solche Auffassung herangezogen werden. York, Murgatroyd und Hawking, von Jancso, Hassko, Fischl, Singer und Oesterlin gelang es mit zum Teil untereinander abweichender Methodik nachzuweisen, daß die therapeutische Wirkung der chemischen Substanzen von ihrer Verankerung an die Erregerzellen abhängig ist, die entweder durch chemische Affinitäten oder physikalische Grundlagen bedingt sein kann. Es ist dabei

nicht notwendig, anzunehmen, daß die wirksame Substanz die Parasiten direkt abtötet, sondern höchstwahrscheinlich ist es so, daß die Parasiten in ihren vitalen Lebensbedingungen so geschädigt werden, daß sie den Abwehrmaßnahmen des Organismus zum Opfer fallen. Die Heilung ist demnach ein komplexer Vorgang, der durch chemische Mittel eingeleitet und durch die Mitarbeit des Organismus vollendet wird.

Das gilt nicht nur für Trypanosomen, sondern auch für alle anderen durch Protozoen hervorgerufenen Krankheiten, die mit Hilfe chemischer Mittel geheilt werden.

Neben seinem therapeutischen Wert besitzt das Bayer 205 durch seine geradezu einzigartige vorbeugende Wirkung einen ganz besonderen Wert als Bekämpfungsmittel der Schlafkrankheit. Diese Wirkung beruht auf der Eigenschaft des Bayer 205, nach intravenös verabreichter Dosis noch monatelang im Blutkreislauf zu verweilen. Erst vor kurzem hat Duke bei Eingeborenen, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt hatten, den Beweis erbringen können, daß Personen, denen 1 g Bayer 205 intravenös verabreicht wurde, bis zu drei Monaten und darüber hinaus von hoch infizierten Tsetsefliegen gestochen werden können, ohne zu erkranken.

Bei straffer Organisation müßte es also möglich sein, mit Hilfe dieser vorbeugenden Maßnahmen die Seuchenherde einzudämmen und mit der Zeit ganz auszurotten.

Das Problem der Bekämpfung der Schlafkrankheit scheint mir von medizinischer Seite gelöst zu sein, es bedarf nur der Durchführung in der Praxis durch organisatorische Maßnahmen.

Zu den endoleukocytären Protozoen gehören die Leishmanien, die Erreger der Kala-Azar oder der inneren Leishmaniose. Die Leishmanien liegen meist vereinzelt oder in Mengen in den Histiocyten. Sie sind leicht durch Leber- bzw. Milzpunktion nachzuweisen und finden sich bei schwerer Infektion auch im strömenden Blut.

Die durch die Leishmanien hervorgerufene innere Leishmaniose, die hauptsächlich in den indischen Provinzen Assam, Bengalen und Madras endemisch vorkommt, ist auch über weite Gebiete Chinas verbreitet. Sie kommt auch bei Kindern in den Mittelmeerländern vor. Sie gehört zu denjenigen schweren Infektionskrankheiten, die unbehandelt fast regelmäßig zum Tode führen. Klinisch ist sie gekennzeichnet durch eine eigenartige dunkle Verfärbung der Haut, unregelmäßiges Fieber, hochgradige Leber- und Milzschwellungen, Haut- und Schleimhautblutungen, pneumonische und dysenterische Erscheinungen.

Während man früher dem verhängnisvollen Verlauf der Infektion keinen Einhalt bieten konnte, änderte sich die Situation völlig, als 1912 das Antimon als spezifisches Heilmittel erkannt wurde. Es ist in der Form des Brechwein-

stein (Tartarus stibiatus) von Di Christina und Caronia mit Erfolg bei Kindern angewandt und kurz darauf von Rogers und Muir in die Therapie der Kala-Azar in Indien eingeführt worden. Diese epochale Entdeckung führte im folgenden zu weiteren Verbesserungen der Antimontherapie. Das Neostibosan (p-Aminophenylstibinat des Diäthylamin, von H. Schmidt, synthetisch hergestellt) erwies sich klinisch als das wirksamste fünfwertige Antimonpräparat (Napier, Mullick). Bis zu 95 % aller Kranken konnten selbst im vorgeschrittenen Stadium geheilt werden, und zwar in der verhältnismäßig kurzen Zeit von acht bis zwölf Tagen.

Für mich ist die Heilung der Kala-Azar mit synthetischen Antimonpräparaten eines der schönsten Beispiele einer sich in der Praxis auswirkenden therapeutischen Forschung. Aber auch auf diesem Gebiet ist in jüngster Zeit ein weiterer Fortschritt zu verzeichnen. H. Schmidt gelang es, eine fünfwertige Antimonverbindung synthetisch herzustellen, die sich in meinen Versuchen chemotherapeutisch im Test bei ausgezeichneter Verträglichkeit im Vergleich zum Neostibosan als wertvoller erwies. Als Testversuch dienten im vorliegenden Fall mit Leishmanien infizierte Hamster, die einzige Tierart, die sich regelmäßig mit diesen Protozoen infizieren läßt (Smyle, Young, Mayer) und bei der man, wie bereits Roehl im Gegensatz zu amerikanischen und englischen Autoren nachweisen konnte, Antimonpräparate gut auf ihre therapeutische Wirkung prüfen kann. Das genannte neue Präparat ist unter dem Namen Solustibosan auf breiter Basis bei Kala-Azar-kranken Patienten von Struthers und unabhängig von ihm von Yates in China geprüft worden. Die Hoffnungen, die man auf die gute Verträglichkeit des Solustibosan auf Grund der pharmakologischen Ergebnisse von Weese und der sicheren und schnellen therapeutischen Wirkung bei den mit Leishmanien infizierten Hamstern setzen konnte, haben sich in der Praxis voll und ganz erfüllt. Es ist anzunehmen, daß die Behandlungsdauer eine weitere Verkürzung erfahren wird. Bei der größeren Wirtschaftlichkeit und gleichzeitig leichteren Anwendbarkeit werden auch von hygienischer Seite Anforderungen erfüllt werden können, die man an ein Mittel stellen muß, um durch Massenbehandlung der Senche Herr zu werden.

Gerade bei der Antimontherapie ist die Frage einer direkten bzw. indirekten Wirkung chemischer Substanzen auf die in den Histiocyten sich befindenden Leishmanien ganz besonders schwer zu beantworten. Eine eindeutige Antwort wird man auch heute noch nicht geben können. Eine stimulierende Wirkung auf das Retikuloendothel, das ja bekanntlich als Hauptabwehrorgan bei allen durch Protozoen hervorgerufenen Krankheiten angesehen wird, ist sicherlich vorhanden. Jedoch allein dadurch wird man die Wirkung nicht erklären können, da alle anderen therapeuti-

schen Mittel, die eine viel stärkere Aktivierung der Abwehrkräfte des Retikuloendothels hervorrufen, die Parasiten nicht beeinflussen. Bisher unveröffentlichte Ergebnisse experimenteller Versuche, die von *Ermen* an mit Leishmanien infizierten Hamstern durchgeführt wurden, lassen die Vermutung zu, daß neben der allgemeinen stimulierenden Wirkung der Antimonpräparate auf das Retikuloendothel auch eine direkte auf die Parasiten vorhanden sein könnte. Es wird weiterer experimenteller Versuche bedürfen, ehe man die einzelnen Phasen des Wirkungsmechanismus der Antimonpräparate übersehen kann.

Von besonderem Interesse sind für uns die endoglobulären Protozoen, die in den roten Blutkörperchen schmarozenden Malaria Parasiten. Die Malaria gehört zu den verbreitetsten Krankheiten der Erde, die seit geschichtlichen Zeiten eine unheilvolle Rolle im Leben der Völker gespielt hat und noch heute als eine schwere Geißel der Tropen angesehen werden muß.

Ich erinnere nur an die sich im Winter 1934/35 abspielende, in der zivilisierten Welt Aufsehen erregende Malariaepidemie auf Ceylon, bei der innerhalb von fünf Monaten bei einer Bevölkerung von 5 $\frac{1}{2}$  Millionen Menschen etwa 1 $\frac{1}{2}$  Millionen an Malaria erkrankten und fast 100 000 daran starben.

Wie wir wissen, besitzen wir im Chinin ein von der Natur geschaffenes, gut wirksames Mittel, das mit Erfolg bereits 250 Jahre vor der Entdeckung der Malariaparasiten therapeutisch angewandt wurde und auch heute noch ein geschätztes Heilmittel in der Allgemeinmedizin darstellt. Infolge der bekannten Nebenwirkungen, die besonders nach längerem Gebrauch unangenehm in Erscheinung treten, wie Ohrensausen, Abgespanntheit, körperliches Unbehagen und Kopfschmerzen, und die lebensgefährlichen Komplikationen, wie Chininidiosynkrasie und Schwarzwasserfieber, die selbst durch kleinste Chiningaben verursacht werden können, ist Chinin auch aus folgenden Gründen kein optimales Malaria bekämpfungsmittel. Es ist nicht imstande, bei der Malaria tropica die Geschlechtsformen, die wegen ihres Aussehens auch Halbmonde genannt werden, zu vernichten. Sie rufen zwar beim Menschen keine krankhaften Erscheinungen hervor, dienen aber den malariaübertragenden Mücken, den Anophelen, als Infektionsquelle, da sie noch längere Zeit nach der klinischen Heilung mit Chinin im Blutkreislauf nachgewiesen werden können. Mit anderen Worten: es ist trotz intensiver Chininbehandlung, die sich über mehrere Wochen hinreckt, nicht möglich, den Entwicklungszyklus der Malariaparasiten zwischen Mensch und Mücke mit Sicherheit zu unterbrechen. Der Hoffnung *Robert Kochs*, die Malaria auf dem Wege einer allgemeinen Chininbehandlung wesentlich einzudämmen und eventuell sogar auszurotten, ist

darum die Erfüllung in der Praxis versagt geblieben. Ferner dauert eine erfolgreiche Chininkur verhältnismäßig lange, was namentlich bei Eingeborenen, wenn überhaupt durchführbar, mit großen Schwierigkeiten verbunden ist. Begnügt man sich mit einer kürzeren Kur, die neuerdings empfohlen wird, so sind die Heilerfolge weniger gut. Aber selbst bei einer optimal durchgeführten Chininkur von mehreren Wochen sind Rezidive, besonders bei der Malaria tertiana, in 50 % und darüber zu erwarten.

Man wird verstehen, daß auf medizinischer Seite eine immer größer werdende Skepsis gegen die Malariabekämpfung mit Chinin sich gezeigt hat und daß man sich immer mehr den Mückenbekämpfungsmaßnahmen zuwandte, die von *Ronald Ross* vertreten und begründet worden waren. In der Tat hat man mit diesen Methoden in den verschiedensten Teilen der Welt beachtenswerte Erfolge erzielt. Diese Erfolge lassen sich jedoch nicht verallgemeinern, dazu sind die örtlichen Verhältnisse zu verschieden. In letzter Zeit hat sich die sogenannte „Speciesassanierung“, die mit den Namen von *Stackett*, *Missiroli*, *Rodenwaldt* und *Swellinggrebel* verknüpft ist, und auf besonderen Kenntnissen der Lebensbedingungen der hauptsächlich für die Malariaübertragung in Frage kommenden Anophelesarten beruht, immer mehr durchgesetzt. Trotzdem läßt sich auch diese Methode nicht überall mit dem gleichen Erfolg durchführen. Das Bestreben, die Behandlung der Malaria durch chemische Mittel wirksamer zu gestalten, ist deshalb verständlich.

Es war nicht leicht, diesen Weg zu beschreiten, da entsprechende Testversuche nicht vorhanden waren (die Parasiten der menschlichen Malaria lassen sich bekanntlich nicht auf Tiere übertragen). Erst als die Vogel malaria (*P. relictum*) von *Roehl* als Testversuch herangezogen und vervollkommenet wurde, waren die Voraussetzungen für die Lösung dieses Problems gegeben. Das von *Schulemann*, *Schönhöfer* und *Wingler* synthetisch hergestellte Plasmo chin war das erste auf diesem Gebiete gefundene Malariaheilmittel. *Mühlens* und *Roehl* erkannten unabhängig voneinander die einzigartige gametozide Eigenschaft des Plasmo chin, die Halbmonde der Malaria tropica zu vernichten, die vom Chinin gar nicht oder nur sehr unvollkommen beeinflußt werden. Die Amerikaner *Barber* und *Komp* zeigten dann, daß schon kleine Plasmo chin Dosen imstande sind, die Halbmonde, ohne sie zu vernichten, für die Weiterentwicklung unschädlich zu machen. Später haben dann die Italiener *Giovannola* und *Jerace* gefunden, daß eine einzige, gut vertragene Dosis von 0,02 g Plasmo chin die Entwicklungsfähigkeit der Geschlechtsformen von *P. falciparum* in den Mücken auf die Dauer von sieben Tagen aufhebt. Ich glaube, auf die Bedeutung dieser einzigartigen Eigenschaft des Plasmo chin nicht näher eingehen zu müssen. Sie ist allgemein

anerkannt und hat die Malariabekämpfung auf völlig neue Grundlagen gestellt. Gleichzeitig möchte ich aber meine Überzeugung zum Ausdruck bringen, daß wir gerade in dieser Beziehung nur am Anfang einer weiteren Entwicklung stehen.

Und noch eine andere wichtige Eigenschaft hat das Plasmochin, die dem Chinin nicht zukommt und die besonders für die Praxis wichtig ist. Diese Eigenschaft läßt sich im Tierversuch nicht reproduzieren. Es fehlt auch heute noch die wissenschaftliche Erklärung dafür. Bei der Malaria tertiana, die bekanntlich eine große Neigung zu Rezidiven hat, setzt das Plasmochin die Rezidivrate stark herab, namentlich, wenn es in Kombination mit einem gegen die ungeschlechtlichen Formen wirksamen Malariaheilmittel gegeben wird.

In anderer Hinsicht aber enttäuschte das Plasmochin. Es erwies sich bei der Behandlung der Malaria tropica gegen die Schizonten als therapeutisch nahezu unwirksam.

Die spezifische gametozide Eigenschaft des Plasmochin einerseits und die schizontozide des Chinin andererseits, die bei der Behandlung der Malaria tropica so eindeutig in Erscheinung tritt, konnte vorläufig bei der Vogelmalaria nicht erkannt werden. Plasmochin und Chinin zeigen im Tierversuch keine prinzipiellen, sondern nur quantitative Unterschiede. Der chemotherapeutische Modellversuch mußte, wollte man ein dem Chinin sinngemäß wirkendes Präparat finden, weiter ausgebaut und ergänzt werden. Unter Hinzuziehung der Haemoproteusinfektion der Reisfinken (es handelt sich hier ebenfalls um Blutprotozoen, bei denen im Blutkreislauf nur die Gameten zu finden sind, während die Schizonten ihren Entwicklungszyklus in den Endothelzellen durchmachen) ist es mir gelungen, den Testversuch so auszubauen, daß es möglich ist, im Laboratorium Präparate mit plasmochinähnlicher von solchen mit chininähnlicher Wirkung zu unterscheiden. Sinngemäß wie Chinin verhält sich bei dieser Versuchsanordnung das von *Miegsch* und *Mauss* synthetisch hergestellte *Atebrin*.

Auf die Bedeutung der *Atebrin-Plasmochin-Behandlung* in der Praxis werde ich hier auch nicht näher eingehen. Das muß dem Kliniker überlassen bleiben, der auf diesem Gebiet über eigene Erfahrungen verfügt. Nach den Aussagen von *Mühlens* ist die Malariabehandlung mit den synthetischen Mitteln nahezu auf einem Höhepunkt angelangt. *Atebrin* und *Plasmochin* ergänzen sich in ausgezeichneter Weise. Es kann nicht nur jeder einzelne klinische Fall geheilt, sondern auch die Infektionsquelle verstopft werden. Die Behandlungszeit ist von mehreren Wochen auf sieben bis zehn Tage verkürzt. Unter besonderen Umständen kann man sich schon mit einer fünftägigen Behandlung begnügen. Die Zahl

der Rezidive wird im Vergleich zum Chinin auf ein Minimum gesenkt. Das *Atebrin* wird anstandslos bei den so gefürchteten Komplikationen, wie Schwarzwasserfieber und Chininidiosynkrasie, vertragen und wirkt unter Umständen lebensrettend.

Damit sind aber die Mittel zur Bekämpfung der Malaria-Parasiten keineswegs erschöpft. Das Problem der direkten Schutzwirkung ist auch heute noch ungelöst. Früher hatte man geglaubt, durch vorbeugende Chinineinnahme die durch den Mückenstich eindringenden Malariaparasiten gleich zu Beginn ihrer Entwicklung zu vernichten. Das ist jedoch nicht möglich. *W. York* und *Macfie* haben den exakten experimentellen Beweis erbringen können, daß Chinin kausalprophylaktisch unwirksam ist. Große Chinindosen, die während der Inkubationszeit gegeben werden, sind ohne Einfluß auf den Infektionsverlauf. Trotzdem vermag eine zweckmäßig und konsequent durchgeführte Chininprophylaxe die Zahl der Malariaerkrankungen und Todesfälle herabzusetzen, weil sich die Einnahme des Chinin bei den vorbeugenden Maßnahmen nicht auf die Inkubationszeit beschränkt, sondern sich auf eine längere Zeitspanne erstreckt. Mit anderen Worten, es wird eine Art von Therapie getrieben. Wir sprechen deshalb von einer klinischen Prophylaxe im Gegensatz zu einer erwünschten Kausalprophylaxe. Das beste Beispiel für solch eine klinische Prophylaxe sind die vorbeugenden Maßnahmen im italienischen Heer während des abessinischen Feldzuges, der trotz der Größe des Expeditionskorps kaum Malariafälle zu verzeichnen hatte.

Im Sinne einer kausalen Prophylaxe haben auch die synthetischen Mittel *Atebrin* und *Plasmochin* enttäuscht. Auch sie sind kausal, d. h. gegen die Sichelkeime unwirksam. Sie scheinen dagegen, wie die bisherigen Erfahrungen zeigen, auf dem Gebiete der klinischen, d. h. symptomatischen Prophylaxe, dem Chinin überlegen zu sein. Das Ziel, ein kausalprophylaktisches Mittel zu finden, bleibt bestehen. Die kausalprophylaktische Unwirksamkeit der Malariaheilmittel hat *James* und *Shute* erstmalig auf den Gedanken gebracht, daß die Sporozoiten, wenn sie durch den Mückenstich in den Organismus gelangen, nicht, wie *Schaudinn* es annahm und wie es bisher allgemein vertreten wurde, in die roten Blutkörperchen eindringen und sich dort in die uns bekannten Ringformen umwandeln, sondern daß sie, sobald sie in den Organismus gelangen, die Blutbahn verlassen und in uns noch nicht bekannten Zellen ein Zwischen- bzw. Latenzstadium durchmachen, bis sie schließlich am Ende der Inkubationszeit wieder in den Kreislauf gelangen, in die Erythrocyten eindringen und als die uns bekannten Ringformen in Erscheinung treten. Dieser Gedanke ist auch von anderen Forschern aufgenommen und weiterentwickelt worden. Erst kürzlich haben

sich *Missiroli*, *Raffaele* und *Ruge* ausführlich zu diesem Thema geäußert.

Daß diese Theorie große Wahrscheinlichkeit für sich hat, bestätigt eine ganze Reihe von experimentellen Beobachtungen, auf die ich nicht näher eingehen kann. Vieles findet so zwanglos seine Erklärung. Nicht nur die Unwirksamkeit der Malariaheilmittel während der Inkubationszeit, sondern auch das Auftreten der Rezidive, die selbst nach einer optimalen Behandlung auftreten können, wären unter diesem Gesichtspunkt leichter zu verstehen. Die aus den Sporoziten entstandenen Stadien würden dem Angriff der Chemotherapeutika entzogen sein. Die Malariaparasiten wären demnach keine rein endoglobulären Protozoen, wenn sie auch in anderen Zellen zur Entwicklung kämen. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Feststellung der Amerikaner *Huff* und *Bloom* (1935), daß bei dem unter dem Namen *P. elongatum* bekannten Vogelmalariastamm der Entwicklungszyklus sowohl in den roten Blutkörperchen als auch in weißen Blutzellen seinen Verlauf nimmt. Unabhängig von ihnen fand *Raffaele* in Rom Entwicklungsphasen von *P. relictum* der Vogelmalaria in Zellen des Retikuloendothels, und schließlich konnten erst kürzlich *James* und *Tate* bei dem von *Brumpt* entdeckten Hühnermalariastamm, *P. gallinaceum*, eine Schizogonie in den Zellen des Retikuloendothels feststellen. Inzwischen haben auch *Kikuth* und *Mudrow* pigmentlose Schizogoniformen bei *Pl. cathemerium* nachweisen können.

Aus meinen Darlegungen hat man bereits entnehmen können, daß die Annahme einer direkten Wirkung der Malariaheilmittel sehr wahrscheinlich ist. Das Chinin, Atebrin und Plasmodin wirken auf die Entwicklungsphasen der Malariaparasiten ganz verschieden. Eine Anzahl exakter Versuche bei der Vogel- und Affenmalaria und Beobachtungen an der menschlichen Malaria haben für eine solche Auffassung weitere Beiträge geliefert. Jedes Mittel besitzt außerdem für sich einen charakteristischen Angriffspunkt.

Das Chinin z. B. greift die ungeschlechtlichen Formen der *Malaria tropica* an und ist ohne Einfluß auf die Geschlechtsformen, während der Fall beim Plasmodin genau umgekehrt liegt. Sinngemäß, wie das Chinin, wirkt das Atebrin, wobei bei beiden Präparaten der Einfluß auf die sich teilenden bzw. auf die bei der Teilung entstehenden Formen (Merozoiten) am stärksten ist. Gegen die eindringenden Sichelkeime sind alle drei Präparate unwirksam.

Ferner beobachtete *Lourie*, daß unter dem Einfluß von Chinin der Zeitpunkt der Parasitenteilung (Sporulation) verzögert und die Zahl der neu entstehenden Individuen vermindert wird, was bei einer immunbiologischen Abwehrreaktion des Organismus nicht zutrifft. Bei fortschreitender Immunisierung wird eine immer größer werdende Anzahl von Parasiten vernichtet.

Bei Affenmalaria (*P. knowlesi*) sahen *Nauck* und *Malamos* nach Chinin- und Atebringaben morphologische Veränderungen an den Parasiten, die für jedes Präparat charakteristisch waren und die im biologisch ablaufenden Heilungsprozeß bei den Parasiten nicht zu beobachten waren. Bei Atebrin treten eine Verwischung der Konturen, Veränderungen der Färbbarkeit und eine Pigmentverklumpung auf, die gleichzeitig mit einer Ausstoßung des Pigments verbunden sind und zur Auflösung der Parasiten führen. Ähnliche Vorgänge nach Atebrinbehandlung sind erstmalig von *James* und *Shute* bei der menschlichen Malaria beobachtet worden. Nach Chinin dagegen kommt es nur zu einer Schrumpfung und Verdichtung des Protoplasmas. *Fischl* und *Singer* zeigten, daß das Atebrin von den Malariaparasiten elektiv gespeichert wird.

Wir haben gesehen, daß bei den durch Blutparasiten hervorgerufenen Krankheiten gerade in den letzten Jahren mit Hilfe experimenteller Forschung wesentliche Fortschritte in der Praxis bei den Bekämpfungsmaßnahmen erzielt worden sind. Neue biologische Kenntnisse konnten gewonnen werden, die wiederum für weitere Arbeit anregend waren. Weiterbauend auf dem bisher Erreichten können wir getrost vertrauen, daß wir auch in Zukunft zu einer weiteren Entwicklung der spezifischen Therapie kommen werden.

#### Zur Diskussion aufgefordert:

Im Anschluß an die Ausführungen *Kikuths* sprach *Ermen*, Düsseldorf, über Versuche, die er mit dem dreiwertigen Fuadin und dem fünfwertigen Neostibosan bei gesunden und mit K.A. infizierten Hamstern durchgeführt hat, indem er den Tieren während der Dauer von fünf Wochen zweimal wöchentlich eine pro kg Körpergewicht berechnete Menge der Präparate subkutan verabreichte. 24 Stunden später wurden die Veränderungen der weißen Blutzellenwerte im Blutausschlag, wozu das Blut aus der peripheren Blutbahn durch Kupieren des Schwanzes gewonnen wurde, bestimmt. Außerdem wurde nach der IV. Injektion eine Untersuchung  $\frac{1}{2}$  Stunde post injectionem durchgeführt. Der Autor brachte zahlreiche Bilder und Kurven und kam dann zum Schluß seiner Ausführungen aus den angeführten Veränderungen des Blutbildes und den nicht zu erörternden Befunden zu der Schlußfolgerung, daß ein Ansteigen der Histiocytenwerte während der Antimonisierung mit fünfwertigem Antimon bei K.A.-Erkrankung nicht — wie bisher vertreten wurde — Ausdruck einer Verschlechterung des Krankheitsgeschehens ist, sondern eine Reaktion auf das Neostibosan. Vielmehr muß man annehmen, daß den großen mononukleären Zellen in ihrer Gesamtheit eine bedeutende Rolle bei der Zerstörung der Parasiten zukommt.

Desgleichen ließ sich zeigen, daß die verschiedene intensive Wirkungsweise der drei- und fünfwertigen Antimonpräparate bei K.A.-Erkrankung von dem prozentualen Antimon-gehalt abhängig ist und daß neben der stimulierenden Wirkung der Präparate auf das R.E.S. eine schädigende direkte Einwirkung des Antimons auf die Parasiten angenommen werden muß. Es muß jedoch weiteren Versuchen überlassen bleiben, diese Auffassung und die Auswertung derselben weiter auszuarbeiten.

EDM. SERGENT und L. PARROT, Pasteur-Institut, Algerien

## Die klinischen und parasitären Anfälle

Die Erkrankungen durch Blutparasiten (Malaria, Trypanosomen usw.) bieten ein günstiges Beobachtungsfeld für das analytische Studium des „Anfalls“, definiert als „das Auftreten oder Wiederauftreten krankhafter Vorgänge“. In der Tat kann man bei diesen parasitären Erkrankungen leicht die verschiedenen Phasen des Kampfes verfolgen, die sich entweder in dem angegriffenen Organismus oder bei den angreifenden Mikroben abspielen. In gleichem Maße wie die klinische Beobachtung dem Verlauf der krankhaften Vorgänge nachgeht, die die Reaktion des Organismus hervorrufen, erlaubt die mikroskopische Untersuchung des in der Peripherie kreisenden Blutes, sich Tag für Tag hinsichtlich des Auftretens und der Vermehrung der Keime, ihres triumphierenden Umsichgreifens oder aber ihres Verschwindens auf dem Laufenden zu halten.

Wir nennen einen „klinischen Anfall“ die Gesamtheit der klinischen Symptome, unter denen das Fieber am bezeichnendsten und am leichtesten festzustellen ist, und wir nennen einen „parasitären Anfall“ die Überschwemmung des Blutes mit Mikroben, die durch das Mikroskop aufgezeigt wird. In der fortlaufenden graphischen Darstellung der Anfälle bei den Infektionskrankheiten nimmt man als gemeinsame Abszisse die Monatstage. Für den klinischen Anfall trägt man die klassische Höhe der Körpertemperaturen als Ordinate ein, für den parasitären Anfall wird die größte Zahl der bei einer Untersuchung im Blut gefundenen Parasiten eingetragen. Diese Parasitenzahl wird ermittelt entsprechend ihrem Verhältnis zur Zahl der roten Blutkörperchen, und zwar entweder errechnet durch mikroskopische Untersuchung oder nach der Zeit, zu der die Untersuchung stattfand.

Die Krise, die aus der Verteidigung des Organismus gegen den Angriff der Mikroben entsteht, kann sich auf drei verschiedene Arten lösen: a) durch den Triumph der Mikrobe, also durch den Tod des Organismus; b) durch den Triumph des Organismus, der vollständig keimfrei wird mit nachfolgender Resistenz gegenüber jeder neuen Infektion durch eine Mikrobe der gleichen Gattung (wahre Immunität); c) durch eine gemischte Lösung, eine Art physiologischen Kompromisses, als dessen Folge beide Antagonisten überleben; die Mikrobe vegetiert in Form abgeschwächter Virulenz, der Zustand wird als latente Infektion bezeichnet; der Organismus duldet die Mikrobe ohne eine noch sichtbare Reaktion. So lange die latente Infektion dauert, aber nur so lange diese dauert, kann sich keine andere Mikrobe derselben Art mehr im Organismus entwickeln. Es ist, als ob

das Vorhandensein der ersten Mikrobe, die die Infektion gesetzt hat, die Vermehrung einer neu hinzukommenden ausschliesse. Das haben wir „das Gesetz des Vorranges“ genannt (1935). Wir haben im Jahre 1924 zusammen mit *A. Donatien* diese Resistenz gegenüber neuen Infektionen, die auf der latenten Infektion beruht und mit dieser aufhört, die „Verwahrung oder Sicherung“ genannt. Im Verlaufe einer latenten Infektion kann das Virus, das in den Geweben oder im Blute „schläft“, beim Versagen der Abwehr des Organismus erwachen, sich von neuem vermehren und, das Gleichgewicht durchbrechend, einen neuen Anfall hervorrufen. Es ist dies der Rückfall, der gewöhnlich dieselben klinischen und parasitären Merkmale zeigt wie der „Anfall der ersten Invasion“, jedoch weniger schwer ist.

Es kann aber ein anderer Fall eintreten, auf den wir die Aufmerksamkeit lenken möchten. Es ist dies das Vorkommen des reinen „parasitären Anfalles“, mit im allgemeinen unbemerkter mäßiger Vermehrung der Parasiten ohne irgendein krankhaftes Symptom, ohne klinischen Anfall. Da weder eine fieberhafte noch sonst irgendeine krankhafte Reaktion vorhanden ist, scheint dieser Anfall dem Bazillenträger keinerlei Nachteil zu bringen. Vom Gesichtspunkt des Individuums aus ist er nicht schädlich. Vom Gesichtspunkt der Gesamtheit aus dagegen stellt er eine verborgene Gefahr dar. Im Augenblick jedes parasitären Anfalles wird der Bazillenträger eine an Virus überreiche Quelle der Ansteckung wirbelloser Überträger.

Abschließend ist zu sagen, daß es von großem Vorteil ist, in der Beschreibung von Anfällen infektiöser Krankheiten möglichst immer zwischen klinischem und parasitärem Anfall zu unterscheiden. Ebenso ist es statthaft, zwischen klinischer und parasitärer Heilung zu unterscheiden, die bei Krankheiten, die wahre Immunität hinterlassen, zusammenfallen, bei Krankheiten ohne wahre Immunität dagegen voneinander getrennt sind. Vom Gesichtspunkt der allgemeinen Prophylaxe aus kann man andererseits die Gefahr des parasitären Anfalles in der Form des Rückfalles und ohne klinischen Anfall für die Ausbreitung von Epidemien nicht genug betonen, ebenso wie die entsprechende Notwendigkeit, sich auf scheinbare klinische Heilung, die Bazillenträger zeigen können, nicht zu verlassen.

Prof. K. v. NEERGAARD, Zürich

## Gibt es obligate Parasiten im menschlichen Blut?

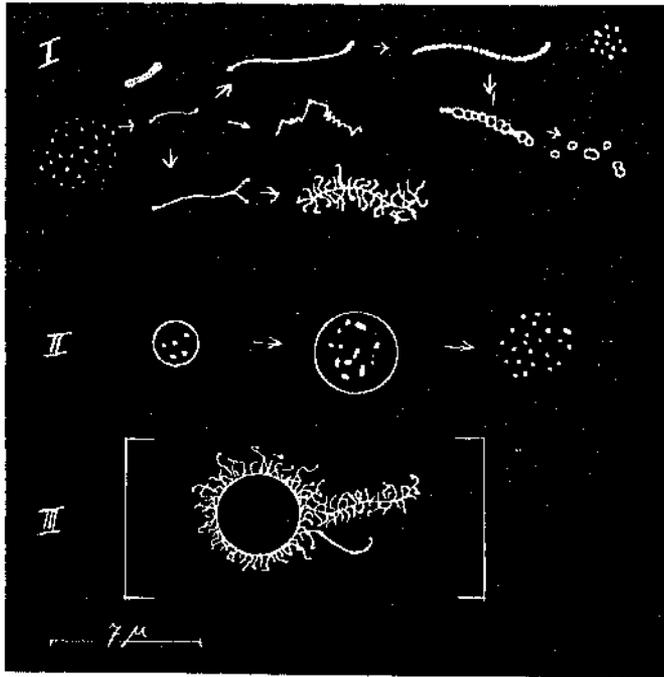
Ausgehend von den bekannten Beobachtungen früherer Autoren über das Vorkommen von Blutfäden, Pseudospirochaeten u. a. wurden seit Jahren eingehende Untersuchungen angestellt, ob die bisher vorherrschenden Deutungen der Erscheinungen als Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen zu Recht bestehen.

Mit Hilfe der modernsten Hilfsmittel der Ultramikroskopie und Einhaltung exakter optischer Arbeitsbedingungen konnte, wie in einer früheren Arbeit näher ausgeführt (Zschr. f. d. ges. exp. Med., 1933, 91, 729), zunächst der Nachweis geleistet werden, daß noch eine Reihe weiterer Gebilde im Blut vorkommen, die früher nicht beobachtet wurden. Ihre Kenntnis und die Beobachtung der Entwicklungsvorgänge der einzelnen Formen ist aber unerlässlich für die Beurteilung des Gesamtproblems. Eine Übersichtstafel sei hier wiedergegeben, um einen Einblick in den Formenreichtum zu geben.

Es wurde nun in neueren eingehenden Untersuchungen die Frage zu fördern gesucht, welcher Natur diese Gebilde sind. Es handelt sich um drei Möglichkeiten: Zerfallsprodukte von Körperzellen; kolloide Entmischungsformen; Lebewesen. Die Untersuchungen wurden hauptsächlich an dünnen Nativpräparaten menschlichen Blutes vorgenommen.

Das Ergebnis ist kurz folgendes. Es gibt morphologisch interessante und eigenartige Formen, die als Zerfallsprodukte vor allem der Erythrocyten aufzufassen sind. Es gibt daneben kolloid-chemisch entstehende Entmischungsfiguren. Beide haben für uns recht beschränktes Interesse. Es gibt aber daneben eine dritte Art von Formen, wie sie in der Tafel dargestellt sind, die weder als Zerfallsprodukte noch kolloid-chemisch zu verstehen sind. Es spricht alles in allem vieles dafür, daß es sich hier um eine besondere Art Lebewesen handelt. Die Formen, die wir hier sehen, kennen wir weder als Bestandteile lebender noch absterbender Zellen. Ein Teil dieser Gebilde, vor allem die spirochaetenähnlichen Formen (I, zweite Reihe) zeigen zweifellos Eigenbewegung, die weder als Folge Brownscher Molekularbewegung noch sonstwie physikalisch-chemisch zu erklären ist. Neben anderen Gründen ist die Erklärung, daß es sich hier um Lebewesen handelt, in jüngster Zeit vor allem durch Befunde von Turner (Council for Scientific and Industrial Research, Bulletin Nr. 93, Melbourne, 1936) gefestigt worden. Er hat

beim Rinde einen *Borelomyces peripneumoniae* gezüchtet und rechnet ihn zu den Schizomyeeten. Der Formenkreis ist nun ein ganz außerordentlich ähnlicher, derart, daß besonders komplizierte Formen, wie die Nester von Symplassen, in den Kulturen genau gleich aussehen wie gewisse Formen im menschlichen Blut. Daß es sich hier um ein bloßes Spiel des Zufalls handelt, erscheint recht unwahrscheinlich. Auf Grund der Turnerschen Befunde konnten weiterhin bei den Gebilden im menschlichen Blut Entwicklungen von einer



Form zur anderen festgestellt werden, die bisher nicht bekannt waren.

Wenden wir die Turnerschen mikrobiologischen Ausdrücke auf unsere Beobachtungen an, so würde es sich bei den Körnchen (I) um Sporen handeln, die zu Mycelfäden auswachsen. Diese können sich streptoförmig unterteilen und wieder zu Sporen zerfallen. Es können dadurch aber — im Mikroskop direkt beobachtet — die eigenartigen Pseudospirochaeten (I, zweite Reihe) mit lebhafter, zuckender Eigenbewegung entstehen. Es können ferner durch seitliche Sprossung roßschweifartige Gebilde (I, dritte Reihe) entstehen. Aus den feinen Streptoketten können einzelne Sporen auswachsen zu kokkenähnlichen Formen (wie I, zweite Reihe rechts), ja, zu stäbchenförmigen Gebilden. Bei den von mir „Flimmerringe“ benannten Gebilden (III) han-

delt es sich wahrscheinlich bei dem strukturlosen Ring um Teile von Blutkörperchenschatten, bei dem Fädchenbesatz um die gleichen Mycelfäden wie I usw. Es wäre also nur eine besonders günstige Entwicklungsmöglichkeit hier anzunehmen. Wichtiger sind die von Turner als Symplassen bezeichneten Gebilde (II), die in ganzen Nestern auftreten können und deutlich zu unterscheiden sind von Erythrocyten, in denen beim Zerfall auch Körnchen entstehen können.

Wenn auch der definitive Beweis, daß es sich bei diesen Gebilden, die in jedem Blut vorkommen — darin darf kein Grund gegen die parasitäre Natur mehr erblickt werden —, um Lebewesen handelt, noch nicht geleistet ist, so ist diese Arbeitshypothese einstweilen doch als die gegebene zu verfolgen, bis die Entscheidung pro oder contra endgültig gefällt ist. Vielleicht wird die bisher noch nicht versuchte Züchtung doch einmal mit Spezialnährböden gelingen. Die parasitäre Natur deshalb abzulehnen, weil sie affektiv auf Widerstände stößt, da sie unseren bisherigen Vorstellungen widerspricht, ist unzulässig. Die kolloid-chemische Erklärung stößt auf nicht geringere Schwierigkeiten und bedeutet nur eine Flucht vor unbequemen Schlüssen, die dazu noch, konsequent weiterverfolgt, vielleicht zu viel weiteren Umstellungen in unserem Denken zwingen würden, wie die Annahme von Lebewesen.

Die ausführliche Arbeit erscheint in den Folia Haematolog.

#### Diskussionsvortrag:

Prof. Mühlens: Vorführung ausgezeichneter

#### Lehrfilme über Blutparasiten

vom Hamburger Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten.

Sitzungsschluß: 19.00 Uhr.

Der Abend vereinigte die Teilnehmer zu einer

#### Festvorstellung

in den reservierten Städtischen Kammerspielen mit anschließendem

#### Gesellschaftsabend

in den historischen Räumen des Zivilkubs.

## 3. Tag

14. Mai, 9.15 Uhr

## 5. Sitzung

Vorsitz: Prof. Dr. W. Schulz (Berlin)

Beisitzer: Dr. Robb-Smith (Großbritannien)

Dr. Kikushi (Japan)

Dr. Ulpts (Nordamerika)

## Referat:

Professor Dr. VICTOR SCHILLING, Münster

## Die Pathologie der Erythrocyten

M. H.! Eine Trauerbotschaft ist eingetroffen. Infolge eines Todesfalles in seiner engeren Familie hat unser verehrter Meister Professor Dr. Ferrata, der Vorsitzende der Italienischen Gesellschaft für Haematologie, die bestimmte Zusage zu der weiten Reise nach Münster zurückziehen müssen, und mir bleibt die Aufgabe, ohne Vorbereitungen an seiner Stelle zu diesem Thema, an dessen Bearbeitung er selbst einen so wertvollen Anteil gehabt hat, hier vor Ihnen sprechen zu sollen. So mag der besondere Anlaß es rechtfertigen, wenn ich einleitend zunächst der sympathischen Persönlichkeit Ferratas in seiner Abwesenheit gedenke!

Es war die erste Zeit der beginnenden internationalen Haematologie, als sich, angezogen durch die lebhaft diskussion der haematologischen Fragen an der Krausschen Klinik Ferrata als häufiger Gast in Berlin einfand und mit seiner Impulsivität hineinwarf in den Kampf um die neuen Ideale. Ein winziges Häuschen, das Krebsforschungslaboratorium, neben der II. Med. Klinik der Charité, das man einst für den alten Leyden erbaut hatte, eigentlich nur drei kleinste, aber zum Mikroskopieren gut geeignete Räume, wurde oft der Schauplatz dieser Diskussionen direkt am Präparat; die neuen Befunde wurden sofort von der Meisterhand der Zeichnerin Lisbeth Krause fixiert und erschienen dann umgehend in den kurz zuvor gegründeten *Folia haematologica*, der ersten Spezialzeitschrift unserer Wissenschaft. 1907 im IV. Bande gibt Ferrata bereits eine Übersicht „über den klinischen Wert der jüngsten Untersuchungen über die roten Blutkörperchen.“ In der 5. und 6. Sitzung der im Dezember 1908 gegründeten Berliner Haematologischen Gesellschaft sahen wir unter den Gästen Adolfo Ferrata, Parma, als ein Symbol der beginnenden Geltung der damals noch hart um ihre Existenz ringenden Blutforschung. In der 7. Sitzung, am 22. Juli 1909, ergriff er selbst das Wort mit

Erläuterungen zu einer Demonstration der Kurloffschen Körperchen und der basophilen Punktierung der Erythrocyten, deren Kernabkunft er damals noch mit südlicher Lebhaftigkeit und schönen Versuchen und Präparaten verteidigte. Im gleichen Jahre noch ging seine große Arbeit über die klinische und morphologische Bedeutung der vitalfärbbaren Substanz und die basophile Punktierung der Erythrocyten (Fol. haem. Bd. IX) ein und wenig später folgte eine Untersuchung über die Vorstufen der Granulocyten (mit Tissot, Fol. haem. IX, eing. 2. Jan. 1910). Hiermit war die umfassende Betrachtung umrissen, mit der sich von da an Ferrata unermüdet der Entwicklung der Haematologie widmete. Noch der gleiche Band IX bringt Arbeiten über die basophilen Substanzen der Erythroblasten (mit Boselli) und (eine der bekanntesten Arbeiten) über die Cabotschen Ringkörper, die azurophilen Granulationen und die azurophile Polychromasie (mit Viglioli). Dann fand er in Negreiros-Rinaldi den Mitarbeiter, der mit ihm die ganze Ahnenreihe der Erythrocyten hinauf bis zu den lymphocytären Vorstufen selbst im Embryo erforschte, fruchtbare Ergebnisse, die er in seiner Morphologie des normalen und pathologischen Blutes (1912) und Negreiros-Rinaldi in der tafelfreichen Monographie über die normale und pathologische Morphologie des roten Blutkörperchens (Neapel 1916) niederlegten. Die hervorragenden Tafeln zeigen dem Leser die ganze Entwicklungsgeschichte der roten Zellen von völlig „weißen“ Lymphococyten in Nestern bis zu den mit den letzten pathologischen Kernresten, Cabot-Ringen und Azurstäubchen beladenen pathologischen Endstadium. Nur ganz Weniges ist in allen späteren Jahren der Blutforschung hinzugekommen, aber der Name Ferrata hat sich an andere Entdeckungen geknüpft, von denen ich hier nur seine Lehre von den Haemohistoblasten erwähnen will, die heute den Namen „Ferrata-Zelle“ ihm zu Ehren tragen. Vielleicht ist es tragisch, daß auch dieser letzte Beweis einer „unitarischen“ Auffassung des Stammbaumes der Blutzellen sich durch die eifrige Arbeit seiner Schüler wieder wandelte zu einer Dreiteilung, da sich die gleiche endotheloide Zellform als Zwischenstufe in allen drei Leukocytensystemen (und bei den Erythroblasten) feststellen ließ, aber seine Beobachtung war ein großer Schritt wieder vorwärts gegen das letzte Dunkel, das noch heute die Urzellen des Blutes umgibt.

Gerade Ferratas Arbeiten waren es, die, wie Zusätze von Pappenheim zu fast jeder seiner Veröffentlichungen zeigten, die Kernfragen der Erythropoese, mit der wir hier uns hier allein beschäftigen wollen, zur Diskussion stellten und den Reichtum der Erscheinungsformen in den pathologischen Zellen enthüllten. Mit der Feststellung der azurophilen Polychromasie (Ferrata und Viglioli) und azurophilen Punktierung (Naegeli), die als ein Übergang zwischen dem purpur-

roten Kern und den blauen basophilen Punkten bei Giemsa-färbung oder als ein gesuchtes Mittelglied der Umwandlung begrüßt wurden, war in Wirklichkeit ihre Verschiedenheit erwiesen, denn es ergab sich bald, daß die rote azurophile Polychromasie und Punktierung wirklich karyogen, daher auch purpurn, waren — sie finden sich nur bei pathologischer Karyolyse —, während die echten Jugendsubstanzen des Erythrocyten von Anfang an blau erscheinen und so bis zu den Verklumpungen als basophile Punktierungen bleiben. Pappenheim bewies diese Parallelen mit feinsten Färbemethoden, Verfasser führte sie morphologisch durch. Heute dürfen wir wohl sagen, daß die Lehre von der karyogenen Abstammung der basophilen Punktierung der Geschichte der Haematologie angehört und daß die Umgestaltung von embryonalen oder z. B. bleigeschädigten Polychromatischen im Brutschrank usw. in die kolloidalen Verklumpungsbilder, die eben die basophile Punktierung bedeuten, leicht auch experimentell zu erweisen ist. Nicht ganz gelöst ist die Herkunft der Cabot-Reifen. Sind es Membranen karyolysierter Erythroblastenkerne? Sind es vielleicht Umrandungen jenes Glaskörpers, den ich selbst als innersten Teil der roten Blutscheibe beschrieben habe? Oder sind es Strukturen, die den Chromosomen, den Mitochondrien angehören? Bei der *Verruga peruviana* brachte man sie in Beziehung zu den merkwürdigen Stäbchen und Körnchenkettchen, die unter den schwersten Erscheinungen einer ganz rapiden Anaemisierung in zahlreichen, teilweise megalocytären Erythrocyten bei dieser merkwürdigsten Krankheit auftauchten. Erst Martin Mayer, Hamburg, löste dieses Rätsel, als er nachwies, das ähnliche Stäbchen und Körnchen die Ursache waren der von Lauda zuerst als infektiös erkannten tödlichen Anaemie cutmilzter Ratten; er nannte sie Barton zu Ehren, der sie bei der *Verruga* als erster für Parasiten bestimmt erklärt hatte, „*Bartonella muris rattii*“. Eben beschrieben, hat die ungeheuer rasch arbeitende Forschung heute schon eine große Reihe von Bartonellen bei den Tieren entdeckt; genannt seien die *Bartonella muris musculi* (Verfasser), die *Bartonella canis* (*Kikuth*); sie stehen den früher bekannten „Grahamellen“ nahe und dem neuen „*Eperythrozoon coccoides*“ (Verfasser, *Dinger*) der weißen Maus, ebenfalls schon vielfach bei anderen Tieren bestätigt. Sie bilden eine große Gruppe anscheinend auf den Erythrocyten beschränkter „Erythroparasiten“, die die Eigentümlichkeit haben, als harmlose Symbionten in vielen Tieren zu leben, aber auf Milzherausnahme hin sich gewaltig zu vermehren und vielfach schwerste tödliche Anaemien hervorzurufen. (Übersicht bei *Kikuth*.) Reiht sich ihnen auch das zarte, im Dicken Tropfen besonders auffindbare Stäbchen, mein „Erythronit“ an, der hundertprozentig bei An-

aemia perniciosa gefunden wird, aber auch bei anderen echten Blutkrankheiten in etwas anderen Formen, selten auch bei scheinbar Gesunden auftreten kann? Oder gehört dieses wirklich in den Formenkreis jener obenerwähnten Cabot-Ringe bzw. zu den Centrosomen? Die Antwort steht noch aus.

Mein Schüler Schröder hat auf beifolgendem Schema (Abb. 2) zu zeigen versucht, wie sich nach seiner Ansicht die pathologischen Strukturen ableiten von dem „Vollständigen

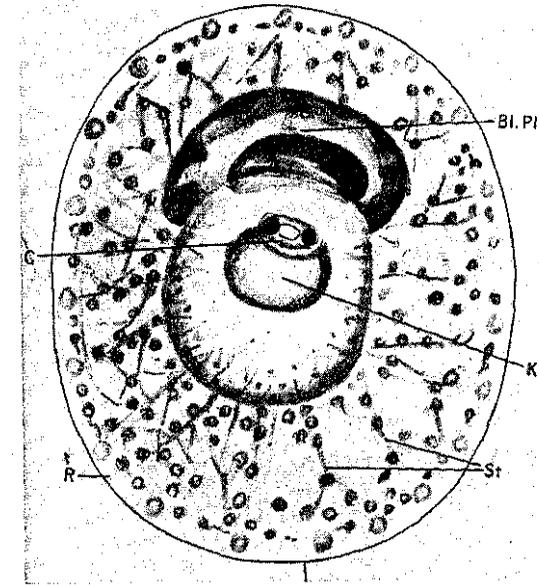


Abb. 1. Vollständiger Erythrocyt (nach Verfasser):

BI.PI. — Plättchenkern; C — Centrosom; K — Kapselkörper, Centrotheka, liegend im „Glaskörper“ (Archosphäre); St — Stroma; R — Raum unter der Membran.

Erythrocyten“ Verfassers, d. h. der Vorstufe mit allen Zellorganen (Abb. 1).

Merkwürdiger noch ist das Ungelöstsein der Frage der Entkernung der Roten. Die meisten Histologen schweigen ganz darüber bzw. wiederholen die alten Ansichten von der intrazellulären Kernauflösung, obgleich man in den schönsten Knochenmarkpunktionspräparaten bei Giemsa-färbung niemals die notwendigen Zwischenstufen finden oder von der Kernausstößung nur in geschädigten Präparaten oder bei toxischen Anaemien überzeugende Bilder sehen kann. Irgendwie muß der gekernete Erythroblast diesen schwerverdaulichen Körper in einem organischen Reifungsprozeß loswerden, oder unsere ganze Lehre von der Entstehung der Kernlosen aus Kernhaltigen ist falsch. Ver-

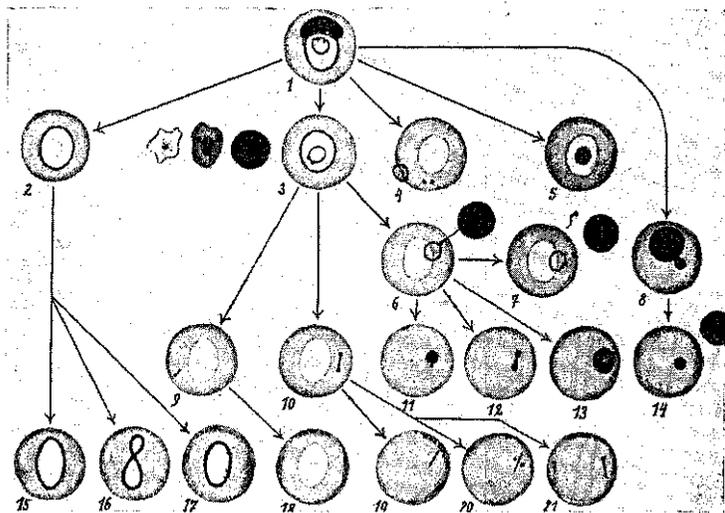
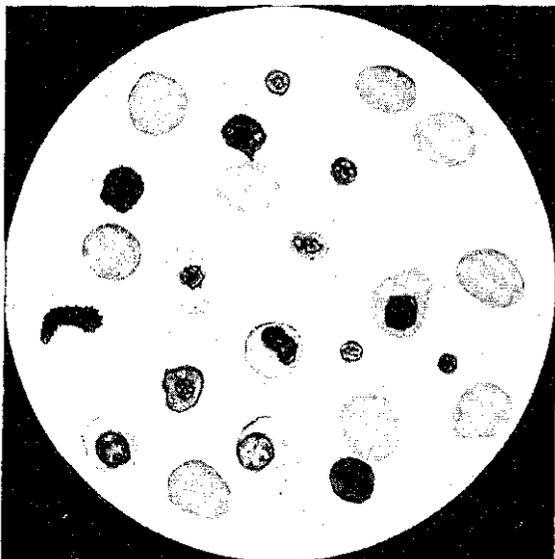


Abb. 2. Entwicklung der pathologischen Erythrocytenstrukturen aus 1 (Schema nach Schröder; aus Fol. haem., 1932, 48, 1).

2, 15—17 Glaskörper und Ringformen; 6—8 Entkernung; 11—14 Kernkugelbildung; 10, 19—21 Ableitung der Erythrocyten vom Centrosom.



Ab. 3. Übergänge vom Normoblastenkern bis zum Riesenblutplättchen bei Morbus Werlhof (Aquarell)

fasser glaubt gerade für diese schwer verständliche Frage die einzig mögliche Lösung in seiner Lehre von der erythrocytogenen Entstehung der Blutplättchen gefunden zu haben. Der Kern wird pyknotisch, innerlich verflüssigt, verkleinert

und exzentrisch gelagert, dabei fermentativ gewandelt, wie alle Eiweißsubstanz, die der Körper lösen will, und dann bleibt schließlich als Rest jene kleine etwas chromatinhaltige Bläschen, gefüllt mit Plastin und letzter azurophiler Kernsubstanz, das wir „Blutplättchen“ nennen (Abb. 3). Mittels einer momentanen Schnellfixation des Venenblutes (Abb. 4) konnte in der Tat Verfasser die Blutplättchen als dunkle kernartige Gebilde, den Erythrocyten ein- oder aufliegend, darstellen (Abb. 5). Siehe dazu auch die Diskussion zum Vortrag Hittmair (Blutplättchen) S. 114.



Abb. 4. Schnellfixationsapparat für Fixierung fließenden Venenblutes in Sekundenbruchteilen mit Jod-Sublimat conc.

Was aber sind jene selteneren pathologischen Produkte des Erythrocyten, jene „Schüffner-Tüpfelung“ bei Malaria tertiana, die „Maurerflecken“ bei Malaria tropica? Umgewandeltes Haemoglobin, Eiweiß der Stützsubstanz oder eigene sichtbar werdende Strukturen? Wir finden alle Meinungen vertreten, keine bewiesen.

Wieder problematisch sind jene schon von Ehrlich beschriebenen „haemoglobinaemischen Innenkörper“, stark lichtbrechende, resistente Körper, die bei den Anilin-, den Amido- und Nitro-Vergiftungen geradezu spezifisch auftauchen in den Erythrocyten, während das ganze Blut eine tiefe Schokoladenfärbung annimmt. Sie sind wertvolle Wegweiser zur Erkennung solcher Vergiftungen. Sind es einfache Stromateile oder liegt auch hier eine bestimmte

Struktur zugrunde, ein Zellorgan, das erkrankt, eine andere chemische Affinität erhält und daher so überraschend vital-färbbar wird? Trotz einiger entgegenstehender Meinungen sind es sicher keine Kernreste, Nukleole, sondern im Gegenteil Produkte erst der kreisenden Erythrocyten, während sie im Mark noch fehlen (Abb. s. Verfasser, Z. f. klin. Med., 1928, Bd. 108, 709, Innenkörperanaemie).

Was sind „Kernkugeln“? Sicher Kernreste, wertvoll als Symptom der Milzschädigung oder des Milzausfalles nach Splenektomie, aber welche Beziehungen haben sie zum „Rauddörnchen“ Weidenreichs, einem Zentrosom, dem sie fest verbunden sind? Zweifellos entstehen sie nicht,

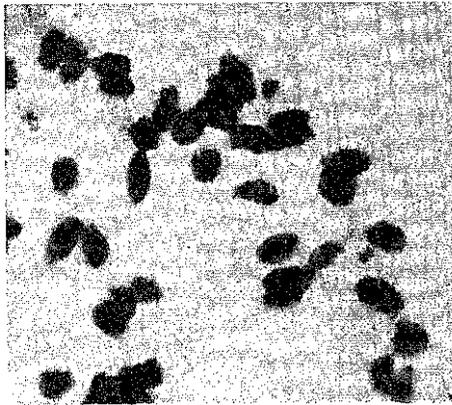


Abb. 5. Fixiertes Blutflöckchen bei Anaemie; Blutplättchen kernartig an den Erythrocyten.

wie *Jolli-Stini* meinten, als einfache Reste des jeweils größeren Kernteiles, der hinausgeht. Vielleicht sind es die aufgekugelten Chromatinbalken, die bei einer Mitose zwischen den Tochtersternen übrig bleiben, vielleicht sind es besondere Kernverbindungen eben mit dem Zentrosom (Verfasser).

Diese verwirrende Fülle der Erscheinungen bedurfte einer Ordnung. Wie sollte man sonst die neuen Parasiten abgrenzen, denn alle diese Partikelchen haben ihre Glanzzeit in der irrtümlichen Beschreibung als Parasiten einst erlebt? Wie soll man sich vorstellen, daß diese Menge in den kleinen Köfferchen verpackt werden kann, das ein Erythrocyt vorstellt, der mit ihnen durch die Blutbahn reist?

Hierfür stellte Verfasser die Theorie des „vollständigen Erythrocyten“ auf, die bisher noch wenig Bearbeiter\*) gefunden hat (Abb. 1). Alle pathologischen Strukturen, bis auf eingewanderte Parasiten, sind auch in der

\*) Eine experimentelle Bestätigung der Gesamtstruktur trug *Ulpts*, New York, auf der Tagung vor; s. S. 196.

normalen Zelle vorhanden, denn sie sind Attribute jeder Körperzelle, oft nur sehr schwer darstellbar. Karyogen sind die azurophilen Kerntrümmer, die Kernkugeln, vielleicht die Cabot-Ringe zum Teil. Plasmogen sind die polychromen tiefblauen Substanzen der jugendlichen Erythrocyten, die alte Polychromasie und ihre modernere Erscheinungsform, die „Netzstruktur“, sowie ihre pathologische Abart, die basophile Punktierung. Der „Sphäre“ oder dem „Archoplasma“ entstammen die Glaskörper, die Innenkörper, die Zentrosomen (Doppelpunktchen), vielleicht die Cabot-Ringe zum Teil, die Erythrokonten usw. Aus dem Kapselkörper entstehen durch Resistenzerhöhung und chemische Veränderung bei der Met-Hb-Vergiftung die „haemoglobinaemischen Innenkörper“. All diese Strukturen gehören zu dem dritten Zellbereich, dem intermediären zwischen Kern und Plasma in der Kernbucht.

Möge diese kurze Zusammenstellung nur zeigen, daß wir um Probleme auch in der morphologischen Haematologie noch gar nicht verlegen zu sein brauchen. Auch ein *Ferrata* hat uns noch manches Rätsel übrig gelassen, das für die jungen Haematologen noch viele Siegespreise verheißt!

#### Schrifttum

Die wichtigsten Arbeiten über die feinere Morpho- und Pathologie des Erythrocyten sind vom Verfasser zusammengestellt in dieser Wochenschrift, 1933, Bd. VII. S. 509, 551, und 1934, Bd. VIII, S. 1439. Die grundlegenden Arbeiten *Ferratas* und seiner Schule sind im Text zitiert.

Diskussionsvortrag:

R. ULPTS, U.S.A.

## Zur Frage der Erythrocytenstruktur

Ich möchte Ihnen kurz innerhalb 10 Minuten über einige interessante Beobachtungen berichten. *Schillings* Arbeiten über Blutplättchen haben es sehr wahrscheinlich gemacht, daß diese aus den Erythrocyten hervorgehen. Bei Beobachtungen in vivo schienen sich schon bei geringer Stase im Blutgefäß kleinere Körper von den Erythrocyten zu trennen. Der Gedanke lag nahe, daß es sich dabei um Blutplättchen handelte, die sich auf den geringsten Reiz hin von den Erythrocyten lösten. Er versuchte daher diesem ungemein schnell eintretenden Trennungsvorgang zuvorzukommen. Es gelang ihm, Präparate herzustellen, aus deren Studium im einzelnen er zusammenfassend seinen idealen Erythrocyten postulierte.

Diese bemerkenswerten Befunde sind bisher experimentell nicht aufgegriffen worden. Daher suchte ich durch meine in den Freiherrlich v. *Romberschen* Privatlaboratorien ausgeführten Studien tiefer in diese Geheimnisse einzudringen.

Es galt durch besonders ausgearbeitete Versuchsbedingungen, die Erythrocyten möglichst in ihrem ungestörten intravaskulären Zustande zu fixieren.

Dabei konnten recht interessante Stadien festgehalten werden, die bei Blutentnahme in der üblichen Art bei demselben Tier unmittelbar vorher nicht erhalten werden konnten. Ich zeige Ihnen Original-Lichtbilder in sehr starken Vergrößerungen\*).

Idealer Erythrocyt. 1. Dieser Erythrocyt stammt von einem durch Bluten anaemisierten Kaninchen. Das Präparat ist nach *Giems*a gefärbt. Man beachte den scharf abgegrenzten, ungefärbten zentralgelegenen Anteil, dem drei voneinander getrennte, stärker gefärbte Körperchen aufsitzen.

2. Bezeichnet man den ersten Erythrocyten als von der Seite gesehen, so bietet sich dieser als von oben gesehen dar. Er stammt von einem phenylhydrazinvorbehandelten Meerschwein. Das Präparat ist nach *Gordon* versilbert. Diese Vakuole hier ist identisch mit *Schillings* Glaskörper.

3. Bei diesem Erythrocyten hat man den Eindruck, als ob die Masse der dem Glaskörper aufsitzenden Körnchen geringer ist als in dem vorigen. Auch dieses Präparat stammt von einem phenylhydrazinvorbehandelten Meerschwein, nach *Gordon* versilbert. Die im Erythrocyten enthaltenen Gebilde haben eine verschieden starke Tendenz, aus dem

\*) Die Bilder waren zur Wiedergabe im einfachen Druck ungeeignet. Sie werden voraussichtlich in den Fol. haem. erscheinen.

Mutterkörper auszutreten. Der Glaskörper scheint sich am längsten im Erythrocyten zu halten. Er ist stärker lichtbrechend und nimmt Färbung und Versilberung nach unserer Technik gewöhnlich nicht an. Nach anderer Technik färbt er sich stärker als der übrige Erythrocyt. Die vorwiegend zentrale Lage der Vakuole sowie die Form der Erythrocyten in Aufschwemmung ist wohl dafür verantwortlich, daß die meisten Autoren sie noch für eine Delle halten. Wie schon *Schilling* hervorhob, kann der Glaskörper schwellen, und dann wird es deutlich, daß dieses vermeintliche Cavum konvex ist.

4. Ich habe alle Stadien von 1 bis 20  $\mu$  linearen Durchschnitte beobachtet, auch dieses Präparat von einem phenylhydrazinvorbehandelten Meerschwein stammend ist nach *Giems*a gefärbt. Diese stark gequollenen Glaskörper lassen den nun relativ kleinen Erythrocyten als Halbmond imponieren. Halbmonde fand ich nicht nur bei schweren Anaemien, Kalar-Azar usw.,

5. sondern auch bei Kindern unter 10 Jahren im Staate New York, bei denen kein klinischer Befund vorlag.

6. während einer Serie von Untersuchungen an prolongiert giemsagefärbten Ausstrichen.

*Cabot*-Ring. 7. Schrumpfung des überdehnten Glaskörpers führt zu Gebilden, die mit denen in der Literatur als *Cabotsche* Ringe bezeichneten große Ähnlichkeit haben. Dieses Präparat stammt von einem ph-h-vorbehandelten Meerschwein, nach *Gordon* versilbert.

8. Diese Vakuole hier beginnt zu schrumpfen. Die hier noch im Erythrocyten liegende hat schon die gewöhnliche *Cabot*-Form. Hier liegen auch zwei Ringe frei.

Plättchen. 9. Im Gegensatz zu den Vakuolen scheint eine andere Art Innenkörper besonders schnell aus dem Erythrocyten auszutreten.

10. Nach den festgehaltenen Stadien schein der Austritt in ähnlicher Weise zu erfolgen, wie bei den Amöben das Ausstoßen von Verdauungsschlacken, d. h. das Ektoplasma zieht sich von dem auszustoßenden Körper zurück.

11. In diesem Falle birgt der sich zurückziehende Plasmazipfel mehrere Gebilde.

12. In diesem von einer unvorbehandelten Maus stammenden Präparat läßt sich wieder eine Fünftteilung feststellen. Leider liegen in diesem Präparat die Gebilde nicht in einer Ebene. Es ist nach *Giems*a gefärbt. Man sieht hier 1. Hb.-haltigen Teil, 2. den in diesem Falle gefärbten Glaskörper, 3. eine kleine Kappe diesem aufsitzend, 4. einen intensiv gefärbten, fast rechteckig anmutenden Körper, der eben den Erythrocyten verläßt und 5. ein weniger stark gefärbtes Körnchenpaar.

13. Auf dieser besonders weich gemachten Aufnahme beachte man, daß diese freiliegenden Körnchen, die ich für Plättchenkerne halte, so schnell fixiert worden sein müssen,

daß noch keine nennenswerte Menge Plasma als *Schillings* „Spitzenkrause“ um die Plättchen koaguliert wurde. Diese Zellen hier haben noch ihren Plättchenkern und kein Hyalomer.

14. Besonders überraschend aber war das Auffinden solcher Figuren.

15. Es handelt sich hier zweifellos um Teilungsfiguren von intraerythrocytärem Material.

16. diese traten nicht einmal vereinzelt auf, sondern bis zu 14 in einem Felde.

17. Auch konnte das intraerythrocytäre Material in allen möglichen Stadien und Vorstadien

18. beobachtet werden.

19. und 20.

Schluß: Die Figuren 1 bis 13 entsprechen der Theorie des vollständigen Erythrocyten als einer modifizierten Zelle.

Figuren 14 bis 20 bedürfen weiterer Untersuchungen; diese Strukturen gehören nicht zu den von *Schilling* beschriebenen.

#### Diskussion:

*Denecke*: Als wichtigstes Argument für die karyogenetische Natur der polychromatischen oder reticulocytären Substanz ist die Tatsache angeführt worden, daß kernhaltiges Vogelblut und polychromatisches Sägerblut eine bedeutende Sauerstoffzehrung nach *Morawitz* zeigen, die kernlosen reifen Blutscheiben des Sägerblutes aber nicht. Ich konnte mit Hilfe der reversiblen Haemolyse zeigen, daß die Atemfähigkeit, wahrscheinlich das Atemferment von *Warburg* mit der Haemoglobinlösung allein, ohne Stromatabeimengung übertragbar ist auf andere Stromata nicht atmender Erythrocyten. Die Atmung ist also nicht an den Kern geknüpft und mithin kein Beweis für die Karyogenese der polychromatischen Substanz.

#### Referat:

Prof. Dr. E. MEULENCRACHT, Kopenhagen

## Theorie der perniziösen Anaemie und ihre Behandlung

*Castles* allgemein anerkannte Hypothese über die Pathogenese der perniziösen Anaemie geht, wie bekannt, auf folgendes hinaus: Im Magen des normalen Individuum wird ein Stoff von enzymatischer Natur abgesondert, der aus oder in Verbindung mit gewissen Nahrungselementen einen Stoff (oder mehrere Stoffe) entwickelt, der im Darm resorbiert, hauptsächlich in der Leber, aber auch anderswo abgelagert und von hier aus an das Knochenmark und an das Zentralnervensystem abgegeben wird, zu deren Funktionen dieser Stoff bzw. diese Stoffe notwendig sind. Beim Menschen entsteht die perniziöse Anaemie, wenn der enzymatische Stoff im Magen fehlt.

#### Schema



Die Hypothese umfaßt also drei Stoffe oder drei Prinzipie:

1. ein Prinzip, das von den Magendrüsen abgesondert wird, den Magenfaktor oder *Castles* „intrinsic factor“,

2. ein Prinzip, das aus der Nahrung stammt, den Nahrungsfaktor oder *Castles* „extrinsic factor“ und

3. ein fertiges Prinzip, das sich in der Leber vorfindet, den Leberfaktor. Ob die einzelnen Prinzipie eine Mehrheit an Stoffen umfassen, ist heute noch eine offene Frage.

Von zwei Seiten, nämlich von *Morris* und Mitarbeitern und kürzlich noch von *Greenspon*, hat sich gegen die *Castles* Hypothese ein Einspruch erhoben, doch sind diese Angriffe, die darauf hinausgingen, den Nahrungsfaktor für überflüssig zu erklären, als zurückgewiesen zu betrachten. Ich möchte in diesem Zusammenhang namentlich auf eine 1936 erschienene Arbeit von *Castle* hinweisen. Meiner Meinung nach ist die *Castles* Hypothese auch heute noch vollkommen feststehend.

Noch keines der drei Prinzipie ist chemisch identifiziert. Ich werde kurz zusammenfassen, was wir über die Natur der drei Prinzipie wissen.

#### Das Leberprinzip

Das Leberprinzip ist relativ thermostabil, es erlaubt eine kurzdauernde Erwärmung bis auf 100°. Eine Isolierung desselben ist bereits 1927 und 1930 von *Cohn* und Mitarbeitern in Boston durch Fraktionierung der Leber begonnen worden, und man kam damals soweit, das wirksame Prinzip in einer kleinen Fraktion der Leber, einer Fraktion, die eiweißfrei war, darzustellen. Seither sind die Versuche, dieses wirksame Prinzip zu isolieren und zu identifizieren, von den besten Chemikern und den tüchtigsten Klinikern fortgeführt worden, aber sehr viel weiter ist man damit nicht gekommen. Ich möchte die wichtigsten Untersuchungen, die bisher gemacht wurden, anführen, und zwar: *Gänsslen, Dakin und West, Ungley, Davidson und Wayne, Dakin, Ungley und West, Laland und Klem, Strandell, Poulsson und Shartum-Hansen, Ungley, Wilkinson.*

*Laland* und *Klem* kamen mit der Fraktionierung so weit, daß sie schließlich eine aktive Fraktion erhielten, bei welcher 0.2 mg einer Lebermenge von 100 g entsprachen; mit 2 mg dieser Fraktion konnte man bei klinischen Versuchen typische und kräftige Retikuloeytreaktionen und Remissionen erzielen (*Strandell*).

*Cohn* und Mitarbeiter betrachteten das aktive Prinzip als eine Aminobase, *Dakin, Ungley* und *West* erhielten als Schlußprodukt ein Peptid, *Strandell, Poulsson* und *Shartum-Hansen* bekamen durch Hydrolyse ihrer Schlußprodukte Imido-Stickstoff und Aminosäuren.

Wir können zusammenfassend sagen: Das Leberprinzip ist ziemlich thermostabil. Es dürfte eine ziemlich einfache Verbindung mit einem relativ kleinen Molekül sein. Chemisch ist es nicht identifiziert.

#### Das Nahrungsprinzip

(*Castles* „extrinsic factor“)

Der Nahrungsfaktor ist thermostabil (*Strauss* und *Castle* 1932); er erlaubt Autoklavierung bei 15 Pfund Druck während 5 Stunden.

Der Nahrungsfaktor wurde mit Hilfe von *Castles* Inkubationsversuch nachgewiesen:

1929 in Rindfleisch . . . . .	von <i>Castle</i> und <i>Townsend</i>
1934 in Eiern . . . . .	von <i>Singer</i>
1934 in Eiern . . . . .	von <i>Müller</i> und <i>Rhoads</i>
1932 in autolyzierter Hefe . . . . .	von <i>Strauss</i> und <i>Castle</i>
1933 in Reiskleie . . . . .	von <i>Castle</i>
1934 in alkoholischem Hefeextrakt . . . . .	von <i>Ungley</i> und <i>James</i>
1934 in Reiskleie . . . . .	von <i>Miller</i> und <i>Rhoads</i>
1933 in Weizenkeimen . . . . .	von <i>Castle</i>
1934 in Leber . . . . .	von <i>Reimann</i>
1935 in Leberextrakt „Fraktion C“ . . . . .	von <i>Fouts, Helmer</i> und <i>Zerfas</i>

Man ersieht aus dieser Aufstellung, was hervorgehoben werden muß, daß die Leber neben dem fertigen antianaemischen Prinzip, dem Leberfaktor, auch noch das Vorstadium zu diesem, den Nahrungsfaktor, enthält.

Man ersieht weiter, daß der Nahrungsfaktor in einer Reihe von Medien vorkommt, denen u. a. gemeinsam ist, daß sie den B-Vitamin-Komplex enthalten. Man hat sich darum besonders mit diesem Komplex beschäftigt, und *Castle* und Mitarbeiter meinten eine Zeitlang, daß der Nahrungsfaktor mit dem B<sub>2</sub>-Vitamin identisch sei. Untersuchungen von *Lassen* und *Lassen* mit Hilfe des *Castleschen* Inkubationsversuches und B<sub>2</sub>-Vitamin-Präparationen ergaben jedoch, daß dies nicht der Fall sein konnte; doch hat *Castle* vor kurzem mit Recht hervorgehoben, daß diese Untersuchungen noch einmal unter geänderten Versuchsbedingungen angestellt werden müssen, weil man jetzt (*Grennspon*) weiß, daß Inkubationsversuche, bei denen die Inkubation bei saurer Reaktion mehr als zwei Stunden angehalten hat, nicht ausschlaggebend für die Beantwortung der Frage sind, ob der Nahrungsfaktor in dem untersuchten Medien vorkommt, weil er unter solchen Versuchsbedingungen zerstört worden sein kann.

Wir können es so zusammenfassen: Das Nahrungsprinzip („extrinsic factor“) ist thermostabil. Es wurde in verschiedenen Medien nachgewiesen, die unter anderem das gemeinsam haben, daß sie den B-Vitaminskomplex enthalten. Es hat sich jedoch bisher nicht als ein besonderer Teil dieses Komplexes identifizieren lassen und ist vorläufig chemisch undefiniert.

#### Das Magenprinzip

(*Castles* „intrinsic factor“).

Ich möchte hier den Magenfaktor eingehender behandeln. Der Magenfaktor repräsentiert ja nach *Castles* Theorie bei der perniziösen Anaemie das, was fehlt, und er nimmt daher eine besonders zentrale Stellung in der Pathogenese der Krankheit ein.

Vom Magenfaktor wissen wir nach *Castles* Versuchen, daß er im Magensaft beim normalen Menschen vorhanden ist. Inwiefern er bei den Perniciosapatienten gänzlich fehlt oder ob es nur eine quantitative Frage ist, scheint mir zweifelhaft. Es liegen Versuche von *Goldhamer* über das Verhältnis zwischen dem Volumen des Magensaftes bei Perniciosapatienten und bei dessen antianaemischer Wirkung vor, nach welchen zu schließen wäre, daß ein absoluter Mangel nicht vorliegt, sondern daß dieser nur ein quantitativer ist.

Vom Magenfaktor wissen wir ferner, daß er enzymatisch Natur ist, weil er nicht aus sich heraus aktiv ist, sondern es nur durch seine Einwirkung auf den Nahrungsfaktor wird. Er ist, wie andere Enzyme, sehr thermolabil; er darf nicht sehr lange über 45° erwärmt werden, und auch

in anderer Hinsicht zeigt er, wie *Wilkinson* nachgewiesen hat, Ähnlichkeit mit Enzymen.

Die äußerst wichtige Frage, welche Drüsenelemente bei dem normalen Individuum den Magenfaktor absondern und die also scheinbar bei Patienten mit perniziöser Anaemie nicht funktionieren, hat man von verschiedener Seite zu klären versucht. Ich nenne Untersuchungen von *Henning* und *Stieger*, *Henning* und *Brugsch*, *Sharp* und Mitarbeitern, *Guzeit* und *Hermann*, in welchen verschiedene Teile des Schweinemagens bezüglich ihrer antianaemischen Wirkung geprüft wurden. In den Ergebnissen dieser Untersuchungen macht sich aber ziemlich große Unsicherheit geltend; nicht selten widersprechen sie sich, was vermutlich zum großen Teil einer ungenügenden Berücksichtigung des besonderen Baues des Schweinemagens zuzuschreiben sein dürfte. *Henning* und *Brugsch* glaubten jedoch schließen zu dürfen, daß der Antrumteil der aktivste sei.

Ich habe mit meinen Mitarbeitern eine Reihe von Arbeiten über die Frage gemacht und werde mir erlauben, dieselben hier zu referieren.

#### Der Bau des Schweinemagens

Der Schweinemagen hat einen eigentümlichen Bau, auf den natürlich bei Anstellung der Versuche Rücksicht genommen werden muß.

Die Fundusdrüsen unterscheiden sich deutlich von den anderen Drüsentypen durch ihre Belegzellen und Hauptzellen. Dagegen besteht große Ähnlichkeit zwischen den sogenannten Kardiadrüsen, den Pylorusdrüsen und den Brunnerdrüsen; die Drüsenzellen selbst sehen ganz gleichartig aus; vom histologischen Gesichtspunkt aus sind sie als identisch anzusehen. Die Zellen der *Brunnerschen* Drüsen sind von den Zellen in den Pylorusdrüsen auch nicht zu unterscheiden, sie haben das gleiche große, klare, helle Protoplasma, dieselbe Netzzeichnung und die gleichen, etwas basalgestellten Kerne. Sieht man sich im Mikroskop ein einzelnes Drüsenlumen an, so ist man in der Tat außerstande, zu sagen, ob man sich im unteren Mucosaabschnitt am Pylorus oder in der Submucosa des Duodenum befindet, also, ob man einer Pylorusdrüse oder einer *Brunnerschen* Drüse gegenübersteht.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, was auch früher bekannt war, daß das Kardiadrüsengebiet die obere Partie des Magens, das Fundusdrüsengebiet die Mittelpartie des Magens, das Pylorusdrüsengebiet den übrigen Magen umfaßt. Das Pylorusdrüsengebiet setzt sich im *Brunner-Drüsengebiet* im Duodenum fort (Abb. 1).

Unser Versuchsplan war nun der: Von den histologisch verschiedenen Drüsengebieten wurden Präparate hergestellt und dann auf ihre antianaemische Aktivität bei

perniziöser Anaemie geprüft. Das Material für die Versuchspräparate wurde nach beigefügtem Schema (Abb. 2) herausgeschnitten. Das Material wurde bei niedriger Temperatur getrocknet, entfettet und pulverisiert (Abb. 2).

Aus dem Duodenum wurden Partien 5 bis 15 cm unterhalb des Pylorus entnommen.

Bevor ich zur Besprechung der klinischen Versuche übergehe, möchte ich sagen, daß man nachweisen kann, daß

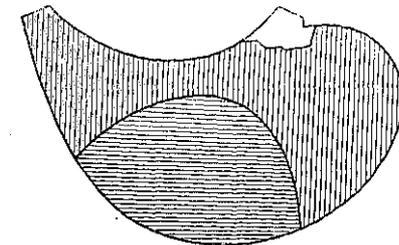


Abb. 1.

Schema der topographischen Verteilung der verschiedenen Drüsentypen im Schweinemagen.

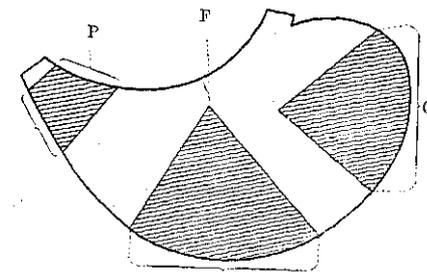


Abb. 2.

Unser Schema für das Ausschneiden des Versuchsmaterials.

Pepsin und die Labfermente in den Präparaten vom Fundusdrüsengebiet sehr reichlich, in den Präparaten vom Kardiadrüsengebiet und dem Pylorusdrüsengebiet nur in ganz geringer Menge vorhanden sind.

Ferner kann man nachweisen, daß die Magenschleimhaut des Schweines nach Histamininjektion unmittelbar vor der Schlachtung positive Kongoreaktion im Fundusdrüsengebiet, aber nicht in den übrigen Gebieten zeigt.

Ich kann auf diese Untersuchungen hier nicht näher eingehen, aber sie zeigen mit hinreichender Sicherheit, daß Pepsin (Lab) und Salzsäure von den Fundusdrüsen, und nur von diesen produziert werden, und daß daher schon in dieser Beziehung das Fundusdrüsengebiet als eine Einheit an-

gesehen werden muß, die von dem übrigen Magen funktionell verschieden ist.

Das ist des weiteren in Versuchen aus dem Carlsberg-Laboratorium von *Linderstroem-Lang* und Mitarbeitern (1934) gezeigt worden. Ferner konnten sie widerspruchlos feststellen, daß Salzsäure von den Belegzellen, Pepsin von den Hauptzellen produziert wird.

#### Klinische Versuche

Unsere letzte Veröffentlichung von 1936 (Z. klin. Med., 1936, Bd. 130, S. 468) brachte 28 Versuche mit den verschiedenen Fraktionen. Dazu sind später noch Versuche mit dem Duodenumpulver gekommen, und da die Behandlung mit Pyloruspulver die Normalmethode in Dänemark geworden ist, liegt auch hier ein bedeutendes Erfahrungsmaterial vor. Ich will diese Versuche hier nicht in ihren Einzelheiten durchgehen und verweise im übrigen auf die vorliegenden Publikationen.

Die Versuche sind folgendermaßen zusammenzufassen: Das die Belegzellen und die Hauptzellen enthaltende Fundusgebiet erwies sich in sämtlichen Fällen als therapeutisch inaktiv.

Das die typischen klaren Pyloruszellen enthaltene Pylorusdrüsengebiet erwies sich in allen Fällen therapeutisch stark aktiv.

Das Duodenum, das die mit den Pylorusdrüsen histologisch identischen *Brunnerschen* Drüsen enthält, erwies sich therapeutisch aktiv. Die Aktivität scheint allerdings hier etwas schwächer zu sein als im eigentlichen Pylorusdrüsengebiet, was möglicherweise einem geringeren Inhalt an „extrinsic factor“ zuzuschreiben sein dürfte. (Duodenum besitzt nur eine ganz papierdünne Muskelschicht.) (Vgl. Späteres.)

Das sogenannte Kardiadrüsengebiet zeigte sich therapeutisch aktiv, aber nur in geringem Grade. Dieses ließe sich nach Berechnungen durch die geringe Drüsenmenge pro Flächeninhalt erklären.

Man kann aus den Versuchen den Schluß ziehen, daß der antianaemische Faktor im Schweine-magen aus den Zellen der Pylorusdrüsen produziert wird, die — beim Schwein — auf eigentümliche Weise in das sogenannte Kardiadrüsengebiet hinaufgehen und in Gestalt der *Brunnerschen* Drüsen in das Duodenum und in den obersten Teil des Dünndarmes reichen. Ich habe für dieses ganze Drüsensystem den Namen „Pylorusdrüsenorgan“ vorgeschlagen. Die in diesem Drüsensystem inbegriffenen Zellen sind jedenfalls in bezug ihrer antianaemischen Aktivität als funktionell identisch zu betrachten.

Es ist wohl anzunehmen, daß auch beim Menschen der antianaemische Faktor im Pylorusdrüsensystem produziert wird, doch darf nicht vergessen werden, daß die große Ausdehnung desselben etwas für das Schwein Spezielles ist; beim Menschen hat das Pylorusdrüsensystem eine weit geringere Ausdehnung (Abb. 3).

Die Versuche haben physiologische Bedeutung. Durch sie wird dem Pylorusdrüsensystem eine Funktion gegeben. Bekanntlich war es bisher schwierig, den Pylorusdrüsen mit den speziellen Pylorusdrüsenzellen eine solche zuzuerkennen. Nach den vorliegenden Versuchen scheint es erwiesen, daß die Pylorusdrüsen die Träger einer speziellen sekretorischen

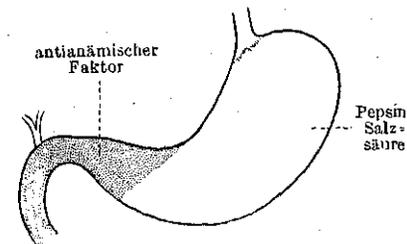


Abb. 3.  
Schematische Darstellung der Ausdehnung des Pylorusdrüsenorgans beim Menschen.

Funktion sind und daß sie einen Stoff absondern (*Castles* „intrinsic factor“), der essentiell ist für Blut und Nervensystem und notwendig zur Erhaltung des Lebens. Ferner zeigen die Versuche, daß die Pylorusdrüsen von den Fundusdrüsen deutlich funktionell zu trennen sind, indem die Salzsäure-Pepsin-(Lab-)Produktion an die Fundusdrüsen, die Produktion des antianaemischen Faktors an die Pylorusdrüsen gebunden ist.

Die Versuche haben ferner noch für das Verständnis der perniziösen Anaemie beim Menschen Bedeutung. Wenn sich das Pylorusdrüsenorgan nach den Versuchen als die Produktionsstelle des antianaemischen Faktors im Magen herausstellte, so war a priori auch zu erwarten, daß dieses Organ bei *Perniciosa* atrophisch sei oder aus anderen Gründen nicht funktioniert. Nun liegt bei der perniziösen Anaemie bekanntlich eine Atrophie und damit eine sekretorische Insuffizienz des Magens vor; inwiefern aber die Atrophie in Wirklichkeit des Pylorusdrüsengebiet und das Gebiet der *Brunnerschen* Drüsen umfaßt, ist noch nicht genügend klargelegt. Von *Bloch* und *Faber* wurden bei ihren berühmten histologischen Untersuchungen (1900) über den Verdauungskanal bei der perniziösen Anaemie allerdings die *Brunnerschen* Drüsen relativ intakt gefunden, aber etwas Eingehen-

deres wird darüber nicht gesagt, und man scheint diesem Punkt keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt zu haben. Es bietet sich also offenbar in der histologischen Untersuchung des Pylorusdrüsenorgans bei Patienten mit perniziöser Anaemie eine wichtige pathologisch-anatomische Aufgabe, und diese Untersuchung wäre am besten sowohl von qualitativer wie von quantitativer Seite vorzunehmen. Wir arbeiten momentan an dieser Aufgabe, und obgleich sich die Arbeit noch im Anfangsstadium befindet, so kann ich heute doch schon gewisse Angaben machen.

Ich habe 8 Mägen von Patienten mit perniziöser Anaemie, die an der Krankheit selbst oder an komplizierenden Leiden gestorben sind, gesammelt. Die Mägen sind nach der von *Faber* und *Bloch* angegebenen Methode sofort nach Eintreten des Todes mit intraabdominalen Formalineinspritzungen fixiert. Dadurch wird das Material vor postmortalen Veränderungen geschützt, die sonst eine histologische Untersuchung unmöglich machen würden.

Bei allen diesen Untersuchungen sind nun schwere gastritische Veränderungen mit Atrophie der betreffenden Drüsenelemente konstatiert worden, aber die histologischen Veränderungen sind am stärksten in dem salzsäure- und pepsinproduzierenden Fundusteil und bedeutend schwächer oder überhaupt nicht nachweisbar in dem Pylorusdrüsen- und speziell dem *Brunnerschen* Drüsengebiet.

Der Fundusteil zeigt konstant schwere interstitielle und glanduläre Veränderungen mit Atrophie oder totalem Verschwinden der Belegzellen mit den Hauptzellen, im Pylorusdrüsengebiet und speziell dem *Brunnerschen* Drüsengebiet treten hingegen weniger ausgesprochene oder gar keine interstitiellen Veränderungen auf. Die Drüsen haben im großen ganzen die Form und Gestalt behalten und die betreffenden Drüsenzellen scheinen unversehrt, also in der Tat ein ganz anderer Befund, als ich erwartet hatte.

Wir sehen also, daß die Veränderungen hauptsächlich in dem salzsäure- und pepsinproduzierenden Teil des Magens auftreten, wogegen das Pylorusorgan, das nach unseren Untersuchungen als der Teil, der den antianaemischen Faktor produziert (*Castles* „intrinsic factor“), angesehen werden muß, relativ intakt zu sein scheint. Das war überraschend, scheint aber als eine Tatsache gelten zu müssen.

Es ist nun die Frage, ob dies der Auffassung, daß der antianaemische Faktor vom Pylorusdrüsenorgan produziert wird, widerspricht. Ich glaube, daß es nicht der Fall ist. Erstens stützt sich diese Auffassung auf die therapeutischen Versuche mit den verschiedenen Fraktionen des Schweinemagens. Die Beweiskraft dieser Versuche erscheint mir als

sicher. Ferner wäre es möglich, daß eine quantitative histologische Untersuchung des Pylorusdrüsenorgans bei Patienten mit perniziöser Anaemie zeigen wird, daß, selbst wenn die qualitativen Veränderungen gering oder überhaupt nicht nachweisbar sind, doch eine quantitative Reduktion des Organes vorhanden ist; so ähnlich wie es bei Diabetes in der Bauchspeicheldrüse der Fall ist, wo erst die quantitativ angelegte Untersuchung zeigt, daß die Pankreasinseln atrophiert und die Gesamtmenge sowohl an Zahl wie an Ausdehnung reduziert ist. Eine solche quantitative Untersuchung des Pylorusdrüsenorgans versuchen wir jetzt an den zur Verfügung stehenden Mägen durchzuführen, doch stößt diese Untersuchung auf große Schwierigkeiten. Eine normale Vergleichsbasis ist vorläufig geschaffen worden.

Bis auf weiteres haben wir uns abwartend zu verhalten. Immerhin mag angedeutet werden, daß selbst bei einem anatomisch intakten oder wenig angegriffenen Pylorusdrüsenorgan mit der Möglichkeit einer Insuffizienz desselben gerechnet werden muß. Es könnte teils die Sekretmenge funktionell herabgesetzt sein, und ich möchte in diesem Zusammenhange an die früher erwähnten Versuche *Goldhamers* erinnern, die zeigten, daß gerade das Volumen an Magensaft bei Patienten mit perniziöser Anaemie reduziert wird während die antianaemische Aktivität des Magensaftes pro Volumeneinheit unverändert ist; teils könnte auch eine relative Insuffizienz entstehen, durch das rasche Hindurchgehen des Mageninhaltes aus dem achylischen Magen und dadurch, daß der Nahrungsfaktor in dem von der Salzsäure- und Pepsinverdauung unbeeinflussten Darminhalt für den enzymatischen Magenfaktor schwer zugänglich war, so daß die Produktion des fertigen Faktors quantitativ reduziert wurde.

Für eine nähere Diskussion dieser Möglichkeiten ist jedoch der gegenwärtige Zeitpunkt noch nicht reif. Es scheint die Sache komplizierter zu sein, als man erwartet hätte.

Ferner will ich nicht unerwähnt lassen, daß *Schemensky* gezeigt hat, daß auch Schweinedickdarpulver eine gewisse antianaemische Aktivität besitzt und daß auch *Uotila* bewiesen hat, daß Schweinedünndarpulver eine gewisse antianaemische Aktivität besitzt. Dann erhebt sich natürlich die Frage: Bedeuten diese Versuche, daß der antianaemische Faktor, den wir vom Magen her kennen, auch im Darm produziert wird, oder bedeuten sie, daß das fertige antianaemische Prinzip, das wir von der Leber kennen, außer in Leber, Niere, Gehirn, auch im Darm gespeichert wird — es wird ja doch hier resorbiert.

Weitere Untersuchungen über Thermolabilität und Thermostabilität des antianaemischen wirksamen Prinzips im Darm werden die Frage entscheiden können, und es ist mir bekannt, daß *Uotila* solche Untersuchungen unternimmt.

## Die Behandlung der perniziösen Anaemie.

Die heutige Behandlung der perniziösen Anaemie war bekanntlich zu Anfang auf der reinen Empirie aufgebaut. Die theoretische Grundlage und das Verständnis kamen erst später.

Nach unserm heutigen theoretischen Wissen scheint man die Behandlung von Perniciosapatienten ebensogut auf dem fertigen Prinzip, dem Leberfaktor, wie auf den Mutterprinzipien, dem Nahrungsfaktor und dem Magenfaktor basieren zu können.

Wie die Behandlung vom praktischen Standpunkt erfolgen soll und ob man sie auf dieses oder jenes Prinzip basiert, das wird in wesentlichem Grade von den äußeren Umständen und namentlich von der Kostenfrage abhängig sein.

Ich werde die Formen der Behandlung, die in Anwendung gebracht werden, in Kürze, durchgehen.

Es scheint sich im Augenblick in der Mehrzahl der Länder eine Bewegung zugunsten der Injektionsbehandlung mit konzentriertem Leberextrakt geltend zu machen. Diese Bewegung scheint in dem Maße um sich gegriffen zu haben, als die Reinigung und die Konzentrierung der zur Injektion bestimmten Präparate Fortschritte gemacht hat. Die Fraktionierung der Leberpräparate ist heute so weit, daß z. B. *Strandell, Poulsen* und *Shantung-Hansen* ein Schlußprodukt erhielten, bei dem 0,35 mg = 100 g Leber entsprach und bei welchem 0,7 mg bei einer einzigen Injektion eine maximale Retikuloeytreaktion gab. Innerhalb gewisser Grenzen ist jedoch eine größere oder kleinere Konzentrierung des aktiven Stoffes von keiner entscheidenden Bedeutung dafür, ob die Injektionsbehandlung in der Praxis vorzuziehen sein wird.

Daß die Injektionsbehandlung mit Leberextrakt ein absolutes Indikationsgebiet bei nicht behandelten schweren Fällen von perniziöser Anaemie hat, wo es sich darum handelt, einen raschen Erfolg zu erzielen, ist zweifellos. Dasselbe gilt von den verhältnismäßig wenigen Fällen, wo sich resorptive Schwierigkeiten bei der peroralen Behandlung zeigen. Das Schwergewicht muß jedoch auf die Dauerbehandlung gelegt werden, und hier scheint es mir sehr zweifelhaft, ob die Injektionsbehandlung der peroralen Behandlung gegenüber Vorzüge aufzuweisen hat. Ich habe bisher von ihr Abstand genommen und habe auch vorläufig die Absicht, es so zu halten. Abgesehen davon, daß die Depotbehandlung eines Stoffes, von dem anzunehmen ist, daß er normalerweise gleichmäßig produziert wird, für unbiologisch gelten muß, möchte ich behaupten, daß die Be-

handlung der großen Masse von Patienten sich leichter mit einer kleinen täglichen Dosis peroral durchführen läßt als mit wöchentlichen oder selbst monatlichen intramuskulären Injektionen. Die Injektionsbehandlung wird meiner Meinung nach in höherem Maße zu Experimentiererei oder zu Saumseligkeit verleiten, sie wird Kontrolle und ständige Arztbesuche erheischen, was wieder Ungelegenheit und Ausgaben bedeutet. Ich pflege es in folgendem Vergleich auszudrücken: „Ein Mann, der sich täglich rasiert, hat keine Mühe mit dem Rasieren und ist stets gut rasiert; aber ein Mann, der sich nur einmal in der Woche rasiert, hat mit dem Rasieren große Mühe, und er ist doch immer schlecht rasiert.“

Die perorale Behandlung mit Leberextrakt (*Cohns* Fraktion G) läßt sich leicht durchführen, sie ist effektiv, vorausgesetzt, daß man sie mit konstanten und hinreichend großen Dosen durchführt, so daß man auf wirklichen Schutzdosen steht. Aber in diesem Fall wird die Behandlung sehr kostspielig. Gestützt auf Nachuntersuchungen, die ich angestellt habe (*Klin. Wschr.*, 1933, H. 12, 1163), bin ich zu der Ansicht gekommen, daß man bei der peroralen Leberbehandlung auf einen Leberextrakt, der bis zu 400 bis 500 g Leber pro Tag entspricht, hinaufgehen muß, wenn man die Patienten vor Rückfällen von Anaemie oder Auftreten von spinalen Symptomen bewahrt wissen will. Aber das ist kostspielig. In Dänemark, wo das Preisniveau niedriger liegen dürfte als in den meisten anderen Ländern, müßten wir bei solchen Dosen von Leberextrakt mit einer jährlichen Auslage von 700 bis 800 Kronen pro Patient rechnen. Das verleitet die Patienten zum Unterdosieren, um dadurch zu sparen, und damit hat man die Gefahr einer Entwicklung von spinalen Symptomen. Es ist richtig, daß man individualisieren kann; dies verlangt aber Sorgfalt und ärztliche Kontrolle, also neue Ausgaben, und ich halte es aus psychologischen Gründen als richtig, für alle Patienten die Dosis so hoch anzusetzen, daß eine wirkliche Schutzdosis erreicht wird.

Die Einführung der Magenpräparate bedeutete ökonomisch einen Fortschritt, insofern sie billiger waren. Ich habe mich bereits früher (*Klin. Wschr.*, 1933, H. 12, 1163) darüber geäußert, daß die Einführung der getrockneten Magenpräparate in der Therapie in Dänemark bedeutete, daß nun die drohende Gefahr, die über unseren Perniciosapatienten hing, beseitigt war, denn sie konnten jetzt mit 20 g Magempulver (*Ventriculin Mco.*, hergestellt aus totalem Magen) auf einer Schutzdosis von bedeutender Sicherheit und mit herkömmlichen Preisen gehalten werden. Die Ausgaben bei der Magenbehandlung mit 20 g *Ventriculin* pro Tag betragen in Dänemark 200 bis 250 Kronen im Jahr, so daß die Untersuchung, an der Dosis aus ökonomischen Gründen zu sparen,

geringer ist und auch in der Praxis tatsächlich eine ganz untergeordnete Rolle gespielt hat.

Noch weitere Vorteile bietet meiner Auffassung nach die Behandlung mit Magenpräparaten, die aus dem Pylorusteil hergestellt sind, in welchem, wie nachgewiesen, der antianaemische Faktor lokalisiert ist. Unser dänisches Präparat „Pylorin Mco.“ aus dem Pylorusteil des Schweinemagens hergestellt und sowohl Mucosa wie Muskelsubstanz enthaltend, hat so ziemlich dasselbe Aussehen und den gleichen Geschmack wie unser aus totalem Magen hergestelltes Ventriculin, aber die Konzentrierung ist hier eine größere, so daß dieselbe Wirksamkeit bei einem geringeren Volumen erzielt wird. Ich schätze, daß man bei einem Pyloruspulver mit einem Drittel des aus Totalmagen hergestellten Pulver auskommt. Wir haben jedoch die Dosierung etwas höher angesetzt, d. h. mit 10 g Pyloruspulver (Pylorin Mco.) pro Tag. Von den 2000 bis 3000 Perniciosapatienten in Dänemark wird jetzt ein wesentlicher, vielleicht der größte Teil mit 10 g Pylorin behandelt. Diese Behandlung kostet 200 bis 300 Kronen jährlich pro Patient, und wir halten sie damit für so gut geschützt, daß sie keine ärztliche Kontrolle brauchen oder nur der Sicherheit halber einmal oder zweimal im Jahre zum Arzt gehen. Es ist meine Überzeugung, daß diese Art der Behandlung, also mit einer täglichen Dosis, peroral gegeben, reichlich dosiert und gleichartig für alle, volkswirtschaftlich gesehen, die zuverlässigste und die billigste Methode ist, um die Behandlung der Perniciosapatienten eines Landes zu organisieren.

Ich möchte schließlich noch bemerken, daß ich mir vorstellen könnte, daß der nächste Schritt bei der Perniciosabehandlung die Einführung von Kombinationspräparaten sein wird. Dieser Weg ist bereits eingeschlagen worden. Die theoretische Grundlage ist hier natürlich auch Castles Nachweis, daß das fertige antianaemische Prinzip (der Leberfaktor) zwei Mutterprinzipie hat, nämlich den enzymatischen Ventrikelfaktor und den Nahrungsfaktor. Durch Kombination dieser zwei Mutterprinzipien und dadurch, daß ihnen Gelegenheit gegeben wird, aufeinander einzuwirken, sind die theoretischen Möglichkeiten für eine Bildung oder Produktion des fertigen Prinzipes vorhanden.

Dies geschieht in der Tat, wenn man getrocknetes Magenpulver verabreicht, weil in diesem neben dem enzymatischen thermostabilen Magenfaktor auch eine bestimmte Menge des thermostabilen Nahrungsfaktors vorhanden ist. Daß es sich so verhält, ist von Castle nachgewiesen worden. Daß das Mischungsverhältnis bei diesen beiden Faktoren in dem getrockneten Magenpulver optimal sein sollte, muß aber vornehmlich als zweifelhaft betrachtet werden — das wäre ja

eigentlich gar nicht zu erwarten —, und man könnte erwarten, daß eine potenzierte Wirkung erreicht werden würde, wenn dem Magenpulver Konzentrate des Nahrungsfaktors zugesetzt würden.

Dies ist von Castle schon 1932 angeregt worden, da er als Quelle des Nahrungsfaktors autolytisierte Hefe vorschlug.

Der Verdienst um die weitere Ausnützung dieses Gedankens gebührt indessen Reimann und seinen Mitarbeitern in Prag. Diese Forscher gingen von der Idee aus, daß die Leber neben dem fertigen antianaemischen Prinzip auch gleichzeitig die Vorstadien zu diesem enthalte, also das, was wir als den Nahrungsfaktor oder den „extrinsic factor“ bezeichnen. Um dies zu untersuchen, führten sie ihre Versuche auf dieselbe Art durch, wie Castle es bei seinen ursprünglichen Versuchen mit Magensaft und Muskelfleisch getan hatte, indem sie Histaminmagensaft von normalen Individuen auf rohe Leber einwirken ließen, aber in Mengen, die weit unter jenen Mengen an roher Leber lagen, die, allein verabreicht, eine Retikuloeytreaktion und eine Remission bei pernicioser Anaemie geben. Mit 20 g Leber pro Tag, vorher mit 20 ccm natürlichem Magensaft verdaut, erreichten sie eine Retikuloeytreaktion und eine Remission von gleicher Größe wie bei anderer adäquater Behandlung. Auf Grund einer Reihe von Versuchen meinten sie schließen zu dürfen, daß die Leberwirkung durch diese vorausgegangene Verdauung mit natürlichem Magensaft bis auf das 30fache erhöht würde, indem 20 g verdaute Leber dieselbe Wirkung hatten wie 200 bis 300 g Totalleber. Die Resultate sind von Walden und Cloves bestätigt worden.

Diese Versuche sind in keiner anderen Weise zu deuten, als daß die Leber eine reiche Quelle, die reichste, die wir bisher für den „extrinsic factor“ kennen, ist. In neuen Arbeiten haben Reimann und seine Mitarbeiter ihre Entdeckung durch die fabrikmäßige Herstellung eines Präparates, des „Hepamult“ verwertet, hergestellt durch Einwirkung der Magenschleimhaut von Schweinen auf Lebersubstanz mit darauffolgendem Trocknen. Aus ihren Versuchen geht im übrigen hervor, daß der in der Leber enthaltene „extrinsic factor“ bei der gewöhnlichen, nach Cohns Vorschriften vorgenommenen Leberextraktgewinnung sowohl in dem Leberextrakt (Fraktion G) (Walden und Cloves, Helmer, Fouts und Zervas) wie im Leberrückstand verteilt ist (Reimann und Wahra).

Es ist meine Überzeugung, daß das Verfahren Reimanns und seiner Mitarbeiter, durch welche der Magenfaktor („intrinsic factor“) und der Nahrungsfaktor („extrinsic factor“) unter für die Produktion des fertigen antianaemischen Präparates günstigen Verhältnissen zusammengebracht werden, den Weg für die Therapie der Zukunft weist, sei es, daß man

die Einwirkung vor der Eingabe vor sich gehen läßt, sei es, daß man sie einfach im Magen der Patienten durch gleichzeitige Eingabe vor sich gehen lassen will, und man wird in noch höherem Maße als früher sich veranlaßt fühlen, die Quellen zu suchen, wo die betreffenden zwei Muttersubstanzen in der konzentriertesten Form zu finden sind. Was den Magenfaktor anbelangt, so ist zu erwarten, daß das Pylorusdrüsenorgan, wie ich es benannt habe, d. h. die Pylorusdrüsen und die *Brunnerschen* Drüsen, die konzentrierteste Quelle sind und auch weiter bleiben werden. Mit Bezug auf den Nahrungsfaktor („extrinsic factor“) scheint die Leber vorläufig die konzentrierteste Quelle zu sein, doch gibt es auch andere Quellen, autolytierte Hefe u. a.

*Henning* und *Keilhack* haben bereits den Weg eingeschlagen, daß sie Patienten mit perniziöser Anaemie gleichzeitig Pyloruspulver und „extrinsic factor“ in Form von Pflanzenprotein (?) gegeben haben. Sie haben damit gute therapeutische Erfolg erzielt und die Kleinheit der Volumen hervorgehoben, mit denen man auskommen kann. Ich selbst habe in den letzten zwei Jahren mit ähnlichen Kombinationen von Pyloruspulver gearbeitet, mit Pylorin Mco. und Leber, wobei das Mischen in einer Tasse mit Wasser vorgenommen wurde, unmittelbar vor der Gabe an den Patienten. Damit wird also eine gegenseitige Einwirkung (Interaction) angestrebt, intraventrikulär oder intrainestinal. Die Leber ist in einigen Fällen als gewöhnlicher therapeutischer Leberextrakt (*Cohns* Fraktion G), in anderen Fällen als der bei der Fabrikation gewonnene Leberrückstand beigemischt. Dies hat den Vorteil, daß das sonst wertlose Abfallprodukt verwertet wird. Ich kann bestätigen, daß man durch diese Kombinationen eine bedeutende Potenzierung der Wirkung erreicht, die weit größer ist, als es einer einfachen Addition der Wirkungen entsprechen würde.

Diese Versuche zeigen mit hinreichender Deutlichkeit die Potenzierung und sie zeigen weiter, was, wie bereits früher erwähnt, auch zu erwarten war, daß der Inhalt an „extrinsic factor“ im Magenpulver oder Pyloruspulver und namentlich wahrscheinlich im Duodenumpulver, wo die Muskelfraktion so gering ist, nicht optimal, sondern, vom therapeutischen Standpunkt betrachtet, zu niedrig ist.

Vom gleichen therapeutischen Standpunkt aus wird man in der nächsten Zukunft mit Spannung abwarten, ob es gelingen wird, den Nahrungsfaktor zu identifizieren oder zumindest das Gebiet seines Auftretens einzukreisen. Mit dem reinen Stoff oder einem starken Konzentrat desselben in Händen wird man therapeutisch noch ein gutes Stück weiterkommen können.

## Diskussionsvorträge:

H. J. WOLF, WEBER und E. KRÖGER, Göttingen

## Experimentelle Ty-Anaemie

Durch Injektion von Typhustoxin gelingt es, beim Kaninchen eine schwere Anaemie hervorzurufen. Auf Behandlung mit Leberextrakten (*Pernämyl*, *Heprakton*, *Hepatopson*, *Campolon*) erfolgt eine Reticulocytenkrise mit nachfolgender Remission des Blutbildes (Anstieg von Haemoglobin, Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten). Die Reticulocytenkrise setzt 6 bis 10 Tage nach Beginn der Leberbehandlung ein. Eine Schutzwirkung gegen den Eintritt der Anaemie kommt den Leberextrakten nicht zu. Trotz einer 14 Tage vor der Typhustoxinbehandlung einsetzenden Leberbehandlung verursacht das Typhustoxin zunächst eine Anaemie, die dann, bei Fortdauer der Leberbehandlung, in typischer Weise reagiert.

Es gelingt nicht, durch Eiseninjektionen in Form von *Ceferron* oder durch Arsenbehandlung in Form von *Arsacetin*-injektionen mit gleicher Sicherheit ähnliche Reaktionen wie durch Leberbehandlung auszulösen.

SCHEMENSKY, Küstrin

## Die Bedeutung des Darmes für die Entstehung der Anaemie

Die Beobachtung von *Wolf* und *Reimann* eines Falles von sicherer pernicioser Anaemie (p. A.) mit erhaltener Salzsäuresekretion bei Vorhandensein des *Castleschen* Fermentes, für deren Entstehung sie eine Resorptionsstörung im Magendarmkanal nachweisen konnten, gibt mir Veranlassung, nochmal zur Frage der Resorptionsstörung im Darm bei der Entstehung von Anaemien überhaupt Stellung zu nehmen und hier besonders auf eine evtl. aussichtsreiche Therapie bei der *Colitis ulcerosa* erneut hinzuweisen.

Meine Erfolge mit peroralen Gaben pulverisiertem Schweinedickdarm bei der Behandlung der p. A., über die ich 1935 berichtete, ließen mich damals vermuten, daß entweder auch in der Dickdarmwand das Antiperniciosaprinzip enthalten sei oder aber eine Resorptionsstörung in der Dickdarmwand, als hauptsächlichstem Träger der Resorption, das im Magen gebildete Prinzip nicht dem Körper bzw. der Leber als Stapelorgan zuführen könnte.

Welcher der beiden Wege der richtige ist, oder ob aber beide Erklärungsmöglichkeiten zutreffen, habe ich bisher nicht klären können. Den einen Weg, den der Resorptionsstörung, aber glaube ich kann man wohl auf Grund der Prager Arbeit als sicher annehmen, zumindesten für die Fälle von Anaemien, bei denen der Darmkanal im Mittelpunkt des Geschehens steht. Hierzu gehört die *Colitis ulcerosa*, deren Krankheitsverlauf ja auch stets, falls ihre Heilung nicht gelingt, in ihrem Endeffekt mit einer mehr oder weniger starken Anaemie einhergeht. Nach meinen Erfahrungen mit meinem Dickdarmpräparat bei der p. A. und nach der Mitteilung von *Wolf-Reimann* sehe ich die Ursache für die Anaemie bei der *Colitis ulcerosa* in einer Resorptionsstörung des Dickdarms, sei es für den Antiperniciosafaktor oder aber auch für Stoffe, die der Giftwirkung in den Säften kreisender Stoffe entgegenwirken, wie z. B. für das Vitamin B<sub>2</sub>, C und D, die *Seydewitz* bei Anaemien wirksam fand. Ich habe deswegen schon damals vorgeschlagen, zur Behandlung der *Colitis ulcerosa* parenteral Leber- bzw. Magenpräparat zu geben, ebenso auch mein Dickdarmpräparat, das in wirksamer Injektionsform herzustellen mir bis heute allerdings noch nicht gelungen ist. Ich habe zwar ein Präparat herstellen lassen, das ohne Schaden zu injizieren ist, bei der p. A. hat es sich aber bisher als unwirksam erwiesen.

Der Hauptzweck meiner Bemerkung ist der, nochmals auf die vorgeschlagene Behandlung hinzuweisen, um so mehr, da

wir bis heute noch keine absolut wirksame kennen. Ich selbst habe leider bisher keine Gelegenheit gehabt, derartige Fälle in genügender Zahl zu behandeln. In die gleiche Richtung weisen übrigens auch die mit Torantil berichteten Erfolge, die auf seiner entgiftenden Wirkung beruhen sollen. Auch hier ist es bei den schweren Fällen die parenterale Injektion, die, soweit überhaupt, Erfolg brachten, auch hier handelt es sich um ein aus der Darmwand hergestelltes Präparat.

## I. DEDICHEN, Bergen (Norwegen)

## Leukocyten und Leberextrakt

Ich möchte gern ein paar Worte über die Beziehung zwischen Leberextrakt und Leukocyten sagen. Powers und Murphy haben bewiesen, daß intramuskuläre oder intravenöse Injektion von Leberextrakt bei Normalen eine erhebliche Leukocytose provoziert, die eine Steigerung von etwa 100% aufweist, wenn sie ihr Maximum nach vier bis sechs Stunden erreicht hat.

Diese Reaktion habe ich unter verschiedenen normalen und pathologischen Verhältnissen nachgeprüft und gefunden, daß sie eng mit der Funktionsfähigkeit der Leber im Zusammenhang steht, d. h. daß sie wahrscheinlich von einer ungestörten Leberfunktion abhängig ist.

Bei mehr als 100 Fällen von verschiedenen Lebererkrankungen habe ich die Brauchbarkeit dieser Reaktion als einer einfachen Leberfunktionsprüfung erweisen können.

Diese Verhältnisse weisen auf die Bedeutung der Leber für die Regulation der weißen Blutkörperchen hin. Bei akuten Lebererkrankungen, zum Beispiel dem Ikterus catarrhalis, findet man, wie bekannt, keine infektiöse Leukocytose, was man wahrscheinlich dadurch erklären kann, daß das Hormon, welches das Knochenmark zur Leukocytenproduktion stimuliert, durch die Lebererkrankung in der Leber blockiert bzw. gestört oder nicht umgewandelt wird. Das Knochenmark arbeitet bei einer zu kleinen Zufuhr dieses Hormons und das Resultat ist eine Leukopenie oder eine fehlende infektiöse Leukocytose. Ein direktes Knochenmarkstimulans, wie eine parenterale Milchinjektion, kann nicht, wie gewöhnlich, eine Leukocytose provozieren, da das Knochenmark zu einer Mehrleistung unfähig ist. Wir finden also genau dieselben Erscheinungen bei dem Ikterus catarrhalis wie sie Björn-Hansen für die Morbilli erwiesen hat, und man muß sich fragen, ob nicht die sogenannte „Knochenmarklähmung“ bei dieser sowie bei anderen Infektionskrankheiten, die mit einer Leukopenie einhergehen, durch eine Blockierung des leukocytoseprovozierenden Hormons in der Leber erklärt werden kann.

Bei der leichteren chronischen und der sogenannten latenten Leberschädigung kann man gleichfalls keine Leukocytose mit Leberextrakten herbeiführen. Das Knochenmark besitzt aber eine zufüglige Reservekraft, die, wenn sie nicht von einer schwereren Infektion in Anspruch genommen ist, eine kräftige Leukocytose nach einer direkten Stimulierung — einer Milchinjektion — auslösen kann.

Bei den schweren chronischen Leberleiden, z. B. bei Cirrhosen, findet man in einem gewissen Prozentsatz der Fälle

eine hyperchrome Anaemie, die ein Ausdruck dafür ist, daß das Knochenmark geschädigt worden ist, wahrscheinlich, weil es längere Zeit, vielleicht mehrere Jahre, bei einer geringeren Zufuhr des antianaemischen Prinzips aus der Leber gearbeitet hat. Diese Knochenmarkschädigung äußert sich auch in einer Leukopenie, die man nicht mit Leberextrakten beeinflussen kann; eine Milchinjektion kann unter diesen Umständen keine Leukocytose auslösen.

Man kann also sagen, daß sowohl das rote als das weiße Blutbild in engem Zusammenhang mit der Leber steht.

Auf der anderen Seite haben wir in dem Leberextrakt sowohl einen Stoff, der die Erythropoese beeinflusst, als auch einen Stoff, der eine Leukocytose auszulösen vermag.

Dreht es sich nun um einen einzigen Faktor, der die Eigenschaft hat, sowohl antianaemisch als Leukocytoseprovozierend zu wirken? Oder gibt es in dem Leberextrakt zwei differente Stoffe oder Komponenten: die eine mit isolierter Einwirkung auf das rote Blutbild, die andere mit Einwirkung auf das weiße Blutbild?

Um diese Frage zu beantworten, habe ich die verschiedenen konzentrierten Leberextrakte geprüft, die Laland und Klem hergestellt haben.

Laland hat neulich eine Substanz hergestellt, die stark antianaemisch ist, und zwar in Dosen von 2 mg fester Substanz, also ein sehr stark konzentriertes Präparat. Diese Substanz besitzt bei Gesunden keine Einwirkung auf die Leukocyten. Andererseits besitzt die Fraktion, die er bei der Herstellung des konzentrierten Präparates gewonnen hatte, eine ausgesprochene Wirkung auf die Leukocyten.

Eine Dosis von 0,7 mg fester Substanz von dieser Fraktion provoziert bei Menschen eine Leukocytose. Die Vermehrung der Leukocyten kann Werte von 10 000 bis 12 000 erreichen. Ich möchte in diesem Zusammenhang sagen, daß das Präparat Pentnucleotide in Dosen von 0,7 g, also das 1000fache, benutzt wird.

Damit ist das Vorkommen von zwei verschiedenen Komponenten der Leberextrakte mit elektiver Einwirkung auf das rote bzw. auf das weiße Blutbild erwiesen.

Die Leberextraktleukocytose als Ausdruck für die antianaemische Wirkung eines Leberextraktes, wie ich sie früher als eine Methode zur Standardisierung des Leberextraktes vorgeschlagen habe, kann damit nicht aufgehoben werden.

Was die Natur dieser Leukocytose provozierenden Substanz anbelangt, so ist die Substanz noch nicht chemisch analysiert worden, da das Präparat erst eben hergestellt ist. Doch ich kann soviel sagen, daß diese Substanz keine adrenalinähnliche Wirkung besitzt und keinen Einfluß auf Blutdruck oder Blutzucker hat.

Die minimalen Dosen, die man hier anwendet, scheinen mir auf eine hormonale Wirkung zu zeigen.

Inwieweit man dieses Präparat in sehr großen Dosen bei leukopenischen Zuständen mit Erfolg benutzen kann, habe ich noch nicht Gelegenheit gehabt, zu prüfen.

Ich möchte hervorheben, daß es sich um eine Steigerung der Werte der Leukozytenzahlen dreht, nicht um die absoluten Werte.

#### Diskussion zum Referat von *Meulengracht*

*Mark:* Die Ratten-Retikulocyten-Reaktion wurde von uns zuerst angegeben. Auch wurde von uns gezeigt, daß Perniciosa-Magensaft diese Reaktion nicht gibt. Da außer normalen Magensaft auch Leberextrakt, Magenextrakt, Extrakte aus Muskel, Milz und Dünndarm, ja sogar Aminosäuren eine positive Reaktion geben, so hielten wir uns nicht für berechtigt, darin eine spezifische Reaktion für den antianaemischen Faktor oder den *Castleschen* „Intrinsic factor“ zu sehen.

Man hat die Angabe von *Gaensslen*, daß nach Injektion des Magensaftes von Biermer-Kranken bei Ratten im Gegensatz zum normalen Magensaft keine Reticulocytenkrise auftritt, zu einer spezifischen Reaktion ausbauen wollen, indem die Ratten-Retikulocyten-Reaktion als Test zum Nachweis des *Castleschen* Prinzips angegeben wurde (*Singer*). Eine Überprüfung dieser Angabe gemeinsam mit *Hauke* an einem größeren Material der Breslauer Klinik bestätigte zwar das Fehlen der RRR bei Biermer-Kranken, ja, auch bei funikulären Myelosen nach *Biermer*, ergab aber auch bei einer Reihe von sicheren achlorhydrischen Anaemien negative RRR. Demnach darf vorerst eine Identität des *Castleschen* Ferments mit dem im Magensaft vorhandenen, eine RRR gebenden Stoffe, nicht mit Sicherheit angenommen werden.

*Henning:* Hinweis auf die Arbeit von *Henning* und *H. Brugsch* (1931), die den Nachweis erbrachte, daß der anti-anaemische Stoff vorwiegend im Antrum pylori gebildet wird. *Meulengracht* hat diesen Befund auf breiter Basis mit verbesserter Methodik bestätigt. Therapeutisch empfiehlt sich bei der Dauerbehandlung eine perorale Therapie. Die Verwendung des reinen Pylorusschleimhautpulvers erlaubt eine wesentliche Reduzierung der Menge, insbesondere, wenn man als extrinsic factor ein indifferent schmeckendes pflanzliches Eiweiß verwendet. Auf diese Weise läßt sich, wie gemeinschaftlich mit *Keilhack* gezeigt werden konnte, die Menge von wirksamem Antrumschleimhautpulver auf 3 bis 5 g reduzieren und ein von Organgeschmack freies Präparat herstellen.

*Gänsslen:* In der Frage der Leberbehandlung habe ich die Erfahrung gemacht, daß die Injektionsbehandlung die sicherste und wirksamste Art der Behandlung ist. Bei der Behandlung und Vorbeugung der Rückenmarkstörungen scheinen mir die peroralen Präparate, besonders die Magenpräparate, weniger geeignet. Nachdem ich zeigen konnte, mit welcher minimalen Campolondosen die Anaemie beseitigt werden kann, hat sich eine Konzentrierung des Präparates als überflüssig erwiesen und ist die Behandlung wesentlich vereinfacht und verbilligt worden. Für die Dauerbehandlung haben sich zwölf Einspritzungen zu 5 cem im Laufe eines Jahres als ausreichend erwiesen.

*Alder:* Wir geben bei uns der prophylaktischen Injektionsbehandlung der perniciosösen Anaemie den Vorzug. Sie ist einfacher, billiger und sicherer. Mit der peroralen Leberbehandlung kommt man nicht immer durch. Dies zeigt folgender Fall: Eine Kranke nahm während eines ganzen Jahres Leberpräparate ein, im ganzen für 1000 Schweizer Franken, ohne daß man eine Besserung erzielte. Eine Schachtel Compolon genügte, um das Blut innerhalb vier Wochen auf normale Zahlen zu bringen. Ob Leber peroral oder per injectionem gegeben werden soll, hängt von der Art der Erscheinungen ab. Ich unterscheide eine „fette“ und eine „magere“ Perniciosa. Die erstere zeigt keine Darmsymptome, die letztere hat Durchfälle mit allen Übergängen zur ausgesprochenen Sprue. Die fette Perniciosa reagiert auch auf perorale Behandlung, die magere kann aber wahrscheinlich die Leber nur ungenügend oder nicht resorbieren, so daß man sie einspritzen muß. Daher der Erfolg in dem genannten Falle.

Referat:

Dozent Dr. R. KLIMA, Wien

## Einteilung der Anaemien

Die Bemühungen um eine systematische Einteilung der Anaemien gehen schon auf viele Jahrzehnte zurück. Die Einteilung nach aetiologischen Gesichtspunkten in primäre und sekundäre Anaemien erwies sich als unhaltbar, und es wurde dann später eine Ordnung dieser Zustände auf Grund von Pathogenese, klinischen und haematologischen Merkmalen bevorzugt. Da die Kenntnisse über das Wesen noch gering waren und die klinischen und haematologischen Symptome nicht einheitlich bewertet wurden, wurden die Einteilungen immer unübersichtlicher und widerspruchsvoller. Die Erfolge in der Erforschung der Anaemien der letzten Zeit haben vielfach aufklärend gewirkt. Nach wie vor ist es jedoch nicht möglich, auf Grund nur eines einzigen der erwähnten Faktoren eine Einteilung der Anaemien durchzuführen; denn die gleichen Ursachen z. B. können verschiedene Anaemien zur Folge haben, wie z. B. gewisse Erkrankungen des Verdauungstraktes, die einmal zur perniziösen Anaemie, ein andermal zur hypochromen Anaemie führen. Auch die klinisch-haematologischen Merkmale allein sind dafür nicht geeignet, da hypochrome mikrocytäre Anaemien sowohl als Folge von ausgiebigen Blutverlusten als auch als Zeichen einer konstitutionellen Krankheit, der Chlorose, auftreten. Eine gewisse Gewähr für die allseitige Brauchbarkeit wird erst gegeben sein, wenn alle in Betracht kommenden Kriterien herangezogen und nur jene Anaemien als Einheiten anerkannt werden, die möglichst vielseitig abgrenzbar erscheinen, ohne Rücksicht darauf, ob das eine Mal das Schwergewicht für die Einordnung auf der Pathogenese, dem haematologischen Verhalten oder anderen Grundlagen beruhen wird. Allerdings wird man die Wertigkeit der einzelnen Faktoren sorgfältig abwägen müssen und z. B. bei klarliegender Pathogenese diese in erster Linie als Grundlage der Einordnung nehmen müssen. Ebenso werden aber pathognomonische, klinisch-haematologische Merkmale aus praktisch diagnostischen Erwägungen besonders zu würdigen sein, wie z. B. die Zeichen vermehrter Haemolyse und die Sphäromikrocytose beim familiären haemolytischen Ikterus. Man wird bei solchen kombinierten Einteilungsprinzipien bleiben müssen, bis die Erweiterung der Kenntnisse ein einfaches System ermöglicht.

Am besten abgrenzbar ist auf Grund der führenden pathogenetischen und klinisch-haematologischen Merkmale die perniziöse Anaemie, die aetiologisch nicht mehr als eine Einheit gelten kann, da verschiedene Grundkrankheiten, wie Bothriocephalusinfektion, Darmstenose u. a. neben der

kryptogenetischen Form als auslösende Ursachen bekannt sind. Die geschilderten Eigenheiten des Blut- und Knochenmarkbildes — besonders auf die Entwicklungsphasen der Megaloblasten wurde hingewiesen — ermöglichen zusammen mit den klinischen Befunden eine eindeutige Abgrenzung der Krankheit. Wirklich leberrefraktäre Fälle sind ungewein selten, und es wird sich zeigen müssen, ob die Aufstellung einer besonderen Anaemieform, der achrestischen Anaemie von *Israels* und *Wilkinson* berechtigt erscheint. Es soll Fälle geben, die bei vorhandenem Intrinsicfaktor im Magensekret und trotz fehlender Leberwirkung das Bild der perniziösen Anaemie bieten.

Ebenso ist der familiäre haemolytische Ikterus mit seinen klinisch-haematologischen Eigenheiten und seiner Vererbbarkeit in Verbindung mit anderen Konstitutionsanomalien als selbständige Anaemie anzusehen. Seine Abgrenzung vom erworbenen haemolytischen Ikterus ist aber nicht immer mit Sicherheit möglich. Eine Verwandtschaft damit zeigen die in der Kindheit auftretenden familiären Anaemien, wie die *Cooleysche* Anaemie, die mit einer mächtigen erythroblastischen Markreaktion, Skelettanomalien, Infantilisimus u. a. einhergeht, und vielleicht auch die familiäre Kinderanaemie von *Fanconi* mit Infantilisimus, Hodenatrophie u. a. Ebenso sind hier noch die Sichelzellenanaemie der Neger mit eigenartigen konstitutionellen Erythrocytenveränderungen und abnormer Haemolyse und vielleicht auch die konstitutionelle Ovalocytose, die allerdings nur in einem geringen Prozentsatz der Betroffenen zur Anaemie führt, zu nennen. Diese Anaemien können auf Grund eines gemeinsamen Merkmales als haemolytische Anaemien zusammengefaßt werden.

Die Anaemien der folgenden Gruppe, die hypochromen Anaemien oder Eisenmangelanaemien oder auch mikrocytäre Anaemien sind voneinander nicht so scharf abgrenzbar. Für zwei Krankheiten ist die Berechtigung dafür gegeben, für die achylische Chloranaemie und die Chlorose. Die erstere ist durch das klinische Bild, besonders die Magenstörungen, Glossitis und Leukopenie u. a. bis zu einem gewissen Grade der perniziösen Anaemie ähnlich und durch besondere Merkmale, wie Hohlnägel, Dysphagie (*Plummer-Vinson*) und die konstitutionellen Eigenheiten ausgezeichnet. Sie kann ebenso wie die Chlorose aus der Gruppe der hypochromen Anaemien als selbständige Form herausgehoben werden. Die Blutungsanaemien, die hypochromen Infektanaemien u. a. müssen schon den symptomatischen Anaemien zugezählt werden.

Die aplastische Anaemie ist, wie neuere Untersuchungen, insbesondere auch die Knochenmarkbefunde zei-

gen, wenig einheitlich. Ganz verschiedenartige Zustände, wie leukaemische Hyperplasien, Osteosklerose, Tumormetastasen und natürlich auch die fortschreitende fettige Degeneration des Markes führen zum Krankheitsbild der aplastischen Anaemie, gekennzeichnet besonders durch die fortschreitende, meist normochrome Anaemie, Leukopenie und Thrombopenie mit den daraus resultierenden Krankheitssymptomen. Sie fällt demgemäß auch unter den Begriff der haemorrhagischen Aleukie und Panmyelophthise. Ebenso wenig ist sie aetiologisch einheitlich, da auch die richtiggehende Aplasie des Markes durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann, z. B. durch Benzolintoxikation, Sepsis, Strahlenschädigung u. a. Gewisse Fälle zeigen allerdings ein recht einheitliches Gepräge, und es wird sich zeigen müssen, ob man sie wird als einheitliche Gruppe abgrenzen können. Neben den fortschreitenden aplastischen Anaemien kann man Fälle mit Verminderung der Erythropoese ohne die Progredienz der Anaemie, symptomatisch bei verschiedenen Krankheiten, wie bei Infektionen, endogenen und exogenen Intoxikationen u. a. vorkommend, nachweisen, die zum Unterschied von der aplastischen als aregeneratorische Anaemie bezeichnet werden.

Die symptomatischen Anaemien werden am besten nicht nur nach ihrer Grundkrankheit geordnet, da diese, wie am Beispiel der Carcinomanaemie und Schwangerschaftsanaemie gezeigt wird, in einer ganzen Reihe von verschiedenen Formen, wie hypochrome, perniciose, aregeneratorische u. a. vorkommen können. Zur Einordnung dieser Anaemien ist ebenfalls ihre Eigenart möglichst genau zu erfassen, wobei ja die auslösende Ursache mit zur Klassifikation herangezogen werden könnte, so z. B. als Chloranaemie nach Magenresektion, oder perniciose Anaemie in der Schwangerschaft, aregeneratorische Anaemie bei Niereninsuffizienz, Myxoedem u. a. Damit ist allerdings nicht gesagt, daß gewisse symptomatische Anaemien nicht auch ein einheitliches Gepräge haben können, wie an der Bleianaemie gezeigt werden kann, die im frühen Stadium als haemolytische Anaemie mit hypochromem Blutbild, basophiler Tüpfelung und Porphyrie, im Spätstadium durch Knochenmarkinsuffizienz in recht einheitlicher Art charakterisiert ist. Ebenso ließen sich auch noch andere symptomatische Anaemien, wie z. B. die Anaemien bei Lebercirrhosen, als makrocytäre haemolytische Anaemien mit ihren Besonderheiten genauer abgrenzen. Daraus ergibt sich, daß für den Kliniker und Haematologen nur jene Einteilung der Anaemien zweckmäßig zu sein scheint, die in gleicher Weise die Pathogenese und klinische und haematologische Eigenart umfaßt und vor allem auch die Vorgänge im Knochenmark berücksichtigt. Auf ein strenges System muß dabei vorläufig noch verzichtet werden.

Prof. Dr. L. HEILMEYER, Jena

## Die Eisenmangelanaemien

### Pathogenese und Therapie

Vor etwa 30 Jahren beschrieb *M. Benno Schmidt* bei weißen Mäusen erstmals ein Krankheitsbild, das er durch Fütterung eisenfreier Nahrung in der dritten Generation regelmäßig erhielt. Es bestand darin, daß diese Tiere im Wachstum zurückblieben, ein struppiges Fell mit kahlen Stellen aufwiesen, matt und kraftlos wurden und im Blute eine Anaemie aufwiesen, die durch starke Verminderung des Hb. bei geringerer Verminderung der Zellzahl gekennzeichnet war. Es fand sich also bereits die klassische Trias der Symptome, die wir in schweren Fällen von Eisenmangelkrankheit auch beim Menschen wiederfinden: 1. Bluterscheinungen, 2. Hauterscheinungen und 3. die allgemeine Schwäche (Eisenmangeladynamie).

*Martin Benno Schmidt* glaubte selbst nicht, daß ein Eisenmangelzustand beim Menschen vorkomme, da immer genügend Eisen in der Nahrung vorhanden sei.

Aber selbst die Entdecker der wichtigsten menschlichen Eisenmangelanaemie, der achylischen Chloranaemie, dachten an diese Ursache zunächst nicht. *Kaznelson, Reimann* und *Weiner*, die 1929 das Krankheitsbild der achylischen Chloranaemie aufstellten und die hervorragende therapeutische Wirkung des Eisens bei dieser Krankheit eingehend beschrieben, glaubten, daß es sich hierbei „um eine chronische Intoxikation des Magendarmtraktes handelt, die dieses Krankheitsbild und insbesondere die ... Schädigung des Knochenmarks hervorruft“. Die Wirkung des Eisens sahen diese Autoren zum Teil als eine lokale Wirkung auf den Magendarmkanal an, daneben komme noch eine Allgemeinwirkung des Eisens in Frage. Erst in den letzten Jahren taucht bei den Klinikern mehr und mehr der Gedanke auf, daß den auf Eisen besonders gut ansprechenden Anaemieformen ein Eisenmangelzustand zugrunde liegen könne. Ein endgültiger Beweis dafür war vor kurzem jedoch noch nicht erbracht. Hier mußte die physiologisch-chemische Forschung einsetzen, welche nicht nur das Bestehen eines Eisenmangelzustands in diesen Fällen erkennen ließ, sondern auch die Wege aufdeckte, die zu einem solchen Mangelzustand führen können. Damit gewinnt das vorliegende Problem auch eine allgemeine Bedeutung für die Entstehung von Mangelzuständen überhaupt.

Die methodischen Wege hierzu liegen teils auf der Heranziehung des Tierexperiments mit Bestimmung des Eisens in den Organen, teils auf mühsamen Bilanzversuchen beim Tier und beim Menschen. Zur Klärung der klinischen Verhältnisse diene vor allem die Erforschung des intermediären Eisenstoffwechsels durch Erfassung des zirkulierenden Serum-

cisens unter Ausscheidung des Haemoglobineisens. Da durch Heilmeyer und Plötner die Methodik der Serumeisenbestimmung heute zu einer relativ einfachen und absolut zuverlässigen ausgestaltet worden ist, möchte ich das Schwergewicht der folgenden Betrachtung auf die mit dieser Methode erhaltenen Ergebnisse legen. Da ich bei der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit auf methodische Fragen nicht eingehen kann, verweise ich auf meine eben erschienene Monographie über das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit, Jena 1937, und auf das auf der hiesigen Tagung aufgestellte Zeissche Pulfrichphotometer mit den zur Eisenbestimmung notwendigen Mikroküvetten. Große Reihenuntersuchungen an gesunden Menschen ließen erkennen, daß das zirkulierende Serumeisen unter physiologischen Verhältnissen in engen Grenzen schwankt. Es liegt jedoch ein deutlicher Geschlechtsunterschied vor, der für die Betrachtung pathologischer Erscheinungen nicht unwesentlich ist. Der Serumeisengehalt der Frau liegt im Mittel bei 90 mg<sup>0</sup>%, der des Mannes bei 120 mg<sup>0</sup>%. Das weibliche Geschlecht ist in bezug auf den Eisenstoffwechsel schlechter gestellt als der Mann, und wir sehen darin einen der wesentlichen Gründe für die größere Häufigkeit der Eisenmangelkrankung bei ersterem.

Der klarste und einfachste Vorgang, der zur

#### Eisenverarmung des Organismus

führt, beruht in Eisenverlusten nach außen in Form von ein- oder mehrmaligen Blutverlusten. Das Blut ist eines der eisenreichsten Organe, enthält es doch in 100 ccm rund 15 g Haemoglobin, das zu  $\frac{1}{3}$  0/0 aus Eisen besteht. 2 Liter Blutverlust bedeuten also einen Verlust von 1000 mg Eisen. Das ist ungefähr ebensoviel als der gesamte Eisengehalt der Leber beträgt, von dem aber nur ein geringer Teil als Depoteisen zum Neuaufbau des Blutfarbstoffs zur Verfügung steht. Man sieht also, daß ein großer Blutverlust nur bei gut gefüllten Eisendepots rasch wieder ersetzt werden kann. Sind die Eisendepots mangelhaft gefüllt oder sind aus anderen Gründen, die wir nachher noch kennenlernen werden, die vorhandenen Eisenvorräte nicht verfügbar, so wird die Regeneration mangelhaft und es entwickelt sich eine chronische Blutungsanaemie.

Betrachtet man die Bewegungen des Serumeisenspiegels im Gefolge eines größeren Aderlasses bei einem Gesunden, so sieht man zunächst einen steilen Absturz des Serumeisens, der weit über die auftretende Blutverdünnung hinausgeht und zeitlich etwa mit dem Einsetzen der ersten Regenerationserscheinung zusammenfällt (l. Retikulocytengipfel). Bereits am zweiten Tag steigt jedoch der Serumeisenspiegel wieder an, offenbar deshalb, weil aus den Eisendepots wieder neues Material nachgeliefert wird. Nach einigen Schwankungen

spielt sich der Serumeisenwert wieder auf normale Werte ein. Die Regeneration kommt in diesen Fällen gut in Gang; im Verlauf von etwa 14 Tagen sind die Blutwerte wieder zur Norm zurückgekehrt. Ganz anders liegen die Verhältnisse des Serumeisens dann, wenn die Regeneration ausbleibt und sich eine dauernde Anaemie nach einer größeren Blutung entwickelt. Der Serumeisenwert bleibt dann dauernd stark erniedrigt. Es fehlt die Nachlieferung von Depoteisen. Nur durch massive Eisenzulagen gelingt es, die Regeneration wieder in Gang zu bringen und den gesunkenen Eisenspiegel wieder auf normale Höhe zu heben. Also nicht durch eine Ermüdung oder Erlahmung der Knochenmarkzellen, sondern durch einen echten Mangel an wichtigsten Baumaterial wird das Markorgan zur genügenden Blutneubildung unfähig gemacht. Daß Rohstoffmangel auf die Dauer nicht nur zu einer quantitativen Verminderung der Fertigprodukte, in unserem Falle also der Erythrocytenproduktion, sondern meist auch zu einer qualitativen Verschlechterung der produzierten Ware führt, das ist allen bekannt, die Zeiten von Rohstoffknappheit im Kriege erlebt haben. Injiziert man bei einem Gesunden 10 mg ascorbinsaures Eisen intravenös, so bleibt der Eisenspiegel vom Ende der Injektion an mit nur wenig ab. Bei den Blutungsanaemien — und wie ich hinzufügen darf — bei allen Eisenmangelanaemien, verbleibt das Eisen viel kürzere Zeit im Serum und kehrt rasch wieder zum Ausgangswert zurück. Versuche von Whipple, Heath, Strauß und Castle sowie eigene Versuche haben gezeigt, daß das gesamte injizierte Eisen in Haemoglobin umgesetzt wird, sodaß kein Zweifel darüber bestehen kann, daß die Abwanderung des Eisens ins Knochenmark erfolgt. Das gesteigerte Eisenbedürfnis der chronischen Blutungsanaemien wurde von Reimann, Fritsch und Schiek in ausgezeichnet durchgeführten Bilanzversuchen erwiesen, welche zeigten, daß das peroral verabreichte Eisen in diesen Fällen zu ungefähr 50 0/0 retiniert wird, während bei Gesunden die gesamte Eisenmenge im Stuhl wieder erscheint. Die außerordentliche Eisenarmut der Depotorgane bei den chronischen Blutungsanaemien wurde durch Fontès und Thivolle, sowie von Whipple und Mitarbeitern im Tierexperiment festgestellt, welche bei durch Aderlässe anaemisch gemachten Hunden ein starkes Absinken des Nicht-Haemoglobineisens in Leber, Milz und anderen Organen feststellten.

Zu den chronischen Blutungsanaemien gehören auch manche

#### Wurmanaemien,

welche durch okkulte Blutungen ausgelöst sind. Hier ist vor allem die Hakenwurmanaemie zu nennen, bei welcher Cruz,

*Charvaria* und *Rotter* gezeigt haben, daß es nicht unbekannte Toxine sind, welche diese Anaemieform auslösen, sondern ein Eisenmangelzustand, wie durch mikrochemische Untersuchungen von Milz, Leber, Knochenmark und Lymphdrüsen bewiesen werden konnte.

Zu den Ursachen, welche durch Eisenverluste nach außen die Entstehung eines Eisenmangelzustandes herbeiführen, gehören neben den zahlreichen Blutungsmöglichkeiten aus dem Magendarmkanal, der Nase, der Niere oder der Lunge, vor allem auch die

#### menstruellen Blutungen.

Jede Menstruation stellt einen Eisenverlust von etwa 50 mg, in manchen Fällen bis zu mehreren 100 mg dar, der alle vier Wochen im Organismus ersetzt werden muß. Kommt hierzu irgendein anderer, einen Eisenmangelzustand bedingender Faktor, so wird diese Ersatzleistung unmöglich und es entwickelt sich eine Eisenmangelanaemie. Es ist wohl kein Zweifel, daß die große Bereitschaft der Frau, an Eisenmangelzuständen zu erkranken, auf die menstruellen Eisenverluste sowie auf die Eisenabgabe während der Schwangerschaft und Laktation zu beziehen ist. Bei jeder Eisenmangelanaemie hat sich deshalb die Anamnese eingehend mit der Größe der Menstrualblutung zu beschäftigen, und häufig genug deckt eine sorgfältige Befragung eine übermäßige Regelblutung als wichtige Grundlage in der Entstehung des Leidens auf. Es ist nicht unmöglich, daß die monatliche Regelblutung überhaupt die Ursache für den verminderten Eisenbestand und vielleicht auch für den verminderten Haemoglobin- und Erythrocytengehalt des weiblichen Geschlechts darstellt, zum letzteren tatsächlich nur in der Zeit zwischen der Pubertät und dem Klimakterium vorhanden ist.

Inwieweit neben Eisenverlusten in Form von Blutungen auch eine gesteigerte Ausscheidung von Eisen im Darm oder, besser ausgedrückt, ein Unvermögen des Organismus, Eisen zu stapeln, für die Genese von Eisenmangelanaemien in Frage kommt, ist noch unbekannt. Es wäre denkbar, daß bei der achylischen Chloranaemie auch ein solches Moment mitspielt. Es muß ferner noch daran gedacht werden, daß auch die Haut und ihre Anhangsgebilde einem ständigen Mauserungsprozeß unterworfen sind und auch dabei Eisen verlorengieht. Eine gesteigerte Ausscheidung durch den Harn kommt, sofern er haemoglobinfrei ist, nach eigenen sowie nach neueren Untersuchungen anderer Autoren (*Lingel* u. a.) nicht in Frage.

Wir kommen nun zu dem zweiten Punkt, der für die Entstehung eines Mangelzustandes in Betracht kommt. Ein Geldbeutel wird leer, nicht nur, wenn man zu viel ausgibt, sondern auch, wenn man zu wenig einnimmt. Wir kommen damit zum Begriff der alimentären Eisenmangelanaemie. Zwar hat *Lingel* gezeigt, daß

der menschliche Organismus in der Lage ist, seinen Eisenbestand auch bei kleinster Zufuhr von 0,9 mg pro die zu erhalten, indem er die Ausfuhr regulatorisch auf denselben Wert einstellt. Aber das gelingt nur, wenn keine besonderen Beanspruchungen anderer Art an den Eisenstoffwechsel gestellt werden. Da im Verlaufe längerer Zeiträume infolge Menstruation, Gravidität, Blutverlusten, Infekten, gesteigerter Blutbildung bei klimatischen Veränderungen immer einmal ein gesteigerter Eisenbedarf eintritt, so wird eine langdauernde eisenarme Ernährung allmählich doch zu einem Eisenmangelzustand führen. Die wichtigsten Eisenträger der Nahrung sind Blut, Fleisch und die grünen Blattgemüse. Da diese Ernährung teuer ist und die billigeren Nahrungsmittel, wie Kartoffeln, Reis, Mehl und Brot sehr eisenarm sind, tritt bei ärmeren Bevölkerungsschichten, besonders bei den Frauen, wie neuerdings *Fullerton* in England gezeigt hat, ein Eisenmangelzustand in Erscheinung, der sehr leicht unter der Einwirkung irgendwelcher anderer Eisenverausgabungen zu einer schweren Eisenmangelanaemie führen kann. Sehr häufig wird eine eisenarme Ernährung infolge diätetischer Maßnahmen durchgeführt. Dies gilt ganz besonders für die Ulcusdiät, die ja in den ersten Wochen nur aus Milch und Milchbreien besteht. Da gerade hierbei oft große Eisenverluste durch Blutungen vorausgegangen sind, so macht sich das besonders ungünstig bemerkbar und verhindert eine rasche Regeneration. Eine frühzeitige und reichliche Eisenzufuhr nach einer Ulcusblutung sollte man sich deshalb zur Regel machen. Auch bei der Nephritis wird häufig eine eisenarme Nahrung verabreicht, welche die Eisenverluste, die durch die Haematurie entstehen, nicht zu kompensieren vermag.

Vielleicht noch häufiger als beim Erwachsenen finden sich alimentäre Eisenmangelanaemien im Säuglingsalter. So ist nach den neuesten Untersuchungen von *Mackay* kein Zweifel, dessen Ansicht sich auch *Rominger* zu eigen macht, daß die Kuhmilchanaemie der Säuglinge eine echte Eisenmangelanaemie ist. Durch richtige Eisengaben ist diese Anaemieform mit Sicherheit zu heilen. Ebenso gelingt es im Tierversuch bei wachsenden Tieren leicht, mit reiner Kuhmilchernahrung eine hypochrome Anaemie zu erzeugen, die auf Ferroeisengaben heilt, nicht aber auf Ferrisen. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Ziegenmilchanaemie, welche oft eine hypochrome Anaemie ist, welche mit Ferroeisen heilt. Beide Anaemieformen heilen auch durch Frauenmilch. Da der Eisengehalt der Frauenmilch keineswegs größer ist als der der Kuh- oder Ziegenmilch, so müssen die Resorptionsbedingungen des Eisens in den verschiedenen Milchen verschieden sein. Tatsächlich hat sich zeigen lassen, daß das Eisen der Frauenmilch als Ferroeisen vorliegt, da sie 20- bis 40mal mehr Ascorbinsäure enthält als die Kuhmilch (*Rominger*). Mit dieser Feststellung kommen wir zu einem neuen Gesichtspunkt

in der Entstehung einer alimentären Eisenmangelanaemie, der darin liegt, daß es nicht ein Mangel an dem Material in der Nahrung selbst ist, sondern ein Mangel an Begleitfaktoren, welche für die Resorption wesentlich sind. Der wichtigste dieser Begleitfaktoren ist das Vitamin C, die Ascorbinsäure. So ist die Anaemie beim Skorbut nicht einfach durch die Blutungen bedingt, sondern entwickelt sich auch in Fällen, in denen es noch nicht zu Blutungen gekommen ist. Sie ist aber durch **Vitamin-C-Zufuhr** heilbar, ebenso durch Zufuhr von Ferroeisen. Neben dem C-Vitamin scheint bei der Coeliakie und verwandten Krankheitsbildern dem **B<sub>2</sub>-Komplex** eine die Eisenresorption fördernde Wirkung zuzukommen. Nach neueren Untersuchungen scheinen auch die **Pterine**, bestimmte Insektenfarbstoffe, die auch im Harn des Menschen nachgewiesen worden sind, eine Bedeutung für die Eisenassimilation zu haben.

Neben dem Fehlen bestimmter exogener Faktoren, welche die Eisenresorption und Verarbeitung mittelbar beeinflussen, ist es vor allem der endogene Zustand der Verdauungsorgane, von dem die Eisenaufnahme grundlegend abhängig ist.

Es ist heute eine vollkommen gesicherte Tatsache, daß die achylische Chloranaemie und die agastrische Anaemie eine echte Eisenmangelanaemie sind. *Fontès* und *Thivolle* haben im Tierversuch nach Herausnahme des Magens bei Hunden eine völlige Erschöpfung der Eisenreserven in Milz und Leber chemisch nachweisen können. Wie ich gemeinsam mit *Plötner* zeigen konnte, sind die Serumeisenwerte bei diesen Anaemieformen extrem erniedrigt.

Die Störung der Eisenresorption läßt sich im Versuch ausgezeichnet beweisen.

Diese Versuchsergebnisse zeigen uns aber auch, daß die Eisenresorptionsstörung keineswegs, wie man bisher annahm, durch das Fehlen der Salzsäure bedingt ist. Denn einesteils gibt es Fälle, welche noch Salzsäure sezernieren und trotzdem keine Spur von Eisenresorption erkennen lassen, andererseits kommt es trotz totaler Achylie zu guter Resorption. Wahrscheinlich erfolgt die Umwandlung des Ferrieisens in das Ferroeisen in den Zellen der Magenschleimhaut selbst, eine Tätigkeit, zu welcher eine geschädigte Schleimhaut nicht mehr fähig ist. Dabei kann die Salzsäureproduktion noch ungestört sein. Die Verhältnisse liegen hier also ähnlich wie bei der perniziösen Anaemie, bei der es ja auch eine ganz besondere Funktion der Magenschleimhaut ist, welche die Anaemieverhütung bewirkt.

Von besonderem Interesse waren die Eisenresorptionsversuche bei dieser Blutkrankheit. Möchte man doch zunächst annehmen, daß eine so schwer lädierte Schleimhaut, wie sie bei der Perniciosa absolut gesetzmäßig vorliegt, auch eine Eisenresorptionsstörung aufweist. In der Tat zeigt

eine Reihe von Fällen von perniziöser Anaemie, die wir inzwischen daraufhin untersucht haben, eine totale Eisenresorptionsstörung. Trotzdem ist der Serumeisenspiegel bei den unbehandelten Fällen stark erhöht. Die Ursache dafür liegt in dem gesteigerten Blutzerfall, der ständig Eisen freimacht, während das schlecht arbeitende Knochenmark, das nur wenige Zellen produziert, dementsprechend auch nur wenig Eisen braucht. Diese Sachlage wird in dem Augenblick eine völlig andere, wo unter dem Einfluß des Leberstoffs eine außerordentlich starke Blutneubildung und damit auch Haemoglobinproduktion einsetzt. Jetzt wird das angebotene Eisen verbraucht und die Eisendepots werden entleert. Der Eisenspiegel sinkt auf niedrigste Werte ab, und bald macht sich ein Eisenmangel im Knochenmark bemerkbar. Die Haemoglobinproduktion leidet Not und hinkt der Zellproduktion nach. Der anfänglich erhöhte Färbeindex sinkt jetzt auf unternormale Werte ab.

Aus der hyperchromen Anaemie ist eine hypochrome geworden. Nun stockt auch das anfängliche Tempo der Blutneubildung, besonders der Haemoglobinbildung, und erst durch Eisenzufuhr kommt allmählich die Blutneubildung in Gang. Die volle Klarheit dieses Vorganges wurde mir erst bei einem gemeinsam mit Oberstabsarzt Dr. *Kowalzig* beobachteten Falle, der besonders ausdrucksvoll dieses kombinierte Bild einer *Castle-Ferment-* und Eisenmangelstörung bot. Seitdem habe ich mehrere Fälle dieser Art gesehen, und es scheint diese Kombination nicht gerade selten zu sein. Das ist natürlich für die Therapie von großer Bedeutung. Diese Fälle erfordern zur Erzielung einer vollen Restitution unbedingt Eisenzulagen, wie dies ja schon von einigen Autoren gefordert worden ist.

Ähnliche Verhältnisse wie bei der achylischen Chloranaemie liegen bei manchen Magenoperierten namentlich bei großen Resektionen vor, ferner auch beim Krankheitsbild der *Sprue*, das im Beginn häufig mit einer hypochromen, in späteren Stadien durch Fehlen anderer Blutbildungskatalysatoren in ein hyperchromes Bild übergeht. Auch bei ausgedehnten Darmtuberkulosen, ferner beim Amyloid des Darms mögen ähnliche Eisenresorptionsstörungen vorliegen.

Wir kommen zu einem dritten Mechanismus der Entstehung eines Eisenmangelzustandes. Er beruht weder auf einer mangelhaften Einfuhr, noch auf einer gesteigerten Ausfuhr, sondern auf intermediären Verschiebungen innerhalb der Organsysteme, so daß ein relativer Mangel an anderen Orten, also in unserem Zusammenhang am Ort der Blutbildung, vorliegt. Man kann eben trotz eines genügenden Kapitals in wirtschaftliche Schwierigkeiten geraten, wenn die Gelder in Form von eingefrorenen Krediten festliegen. Dieser Zustand liegt im Organismus bei einer

### Infektionskrankheit

vor. Den Vorgang zeigt uns am besten das Experiment.

Injiziert man einem Menschen abgetötete Erreger, z. B. in Form des Pyrifers, in die Blutbahn, so kommt es zu den bekannten Abwehrreaktionen, von denen das auftretende Fieber für den Arzt am eindrucksvollsten ist. Gleichzeitig damit sinkt der Gehalt des Blutes an zirkulierendem Eisen auf tiefste Werte ab, und es dauert einige Tage, bis er allmählich seine ursprüngliche Höhe wieder erreicht. Genau dasselbe sehen wir bei jeder akuten Infektionskrankheit. Mit dem Ausbruch der Erkrankung stürzt der Eisenspiegel auf tiefste Werte ab und bleibt solange tief, als das fieberhafte Stadium andauert, um dann in der Rekonvaleszenz wieder normale Werte zu erreichen. Dieser Ablauf ist so gesetzmäßig, daß wir aus dem Verhalten des Eisenspiegels auf neuauftretende Komplikationen schließen können.

Das letztere Verhalten kann ich besonders schön an einem Fall von Pneumonie zeigen. Mit der Entfieberung stieg gesetzmäßig der Eisenspiegel an. Er kehrte jedoch nicht ganz zu normalen Werten zurück, sondern sank vielmehr nach drei Tagen neuerdings ab, obwohl die Temperaturen inzwischen wieder normal geworden waren. Nach acht Tagen begannen auch die Temperaturen wieder anzusteigen und nach weiteren zwei Tagen wurde klinisch ein metapneumonisches Exsudat erkennbar. Erst mit dessen Abheilung kehrte der Eisenspiegel zur Norm zurück. *Thoenes* und *Aschaffenburg* haben diese Erscheinung erstmals bei Kindern mit Scharlach und Diphtherie beobachtet. Sie glaubten, daß beim Infekt die Blutmauserung vermindert sei und deshalb weniger Eisen anfallt. Ich konnte jedoch zeigen, daß bei jeder schweren Infektionskrankheit der Blutzerfall in der Regel gesteigert ist, am stärksten bei der Malaria. Trotzdem kommt es bei dieser nicht zu der sonst regelmäßigen Vermehrung des Serumeisens, weil das aus dem Haemoglobin freigewordene Eisen unter dem Zwange des Infekts an andere Stellen des Organismus abwandert. Bei der Malaria läßt sich das massenhaft abgewanderte Eisen im retikuloendothelialen System nachweisen. Es erscheint deshalb wahrscheinlich, daß das Eisen im Augenblick des Infekts vom Retikuloendothel benötigt wird, vielleicht zur katalytischen Aktivierung der Abwehrprozesse. Die Folge dieser anderweitigen Bindung des Eisens macht sich in einer Störung der Blut- und besonders der Haemoglobinbildung bemerkbar. Es tritt die bekannte sekundäre hypochrome Infektanaemie in Erscheinung. Sie heilt nach Überwindung des Infekts meist rasch ab. Bei chronischen Infekten dagegen können nur große Eisendosen eine Besserung des Blutbildes herbeiführen. Ein ähnliches Verhalten wie beim Infekt liegt bei Tumoren sowie bei der Lymphogranulomatose und manchen Fällen der Leukaemie vor.

Betrachten wir am Schluß unserer pathogenetischen Übersicht die Möglichkeiten der Entstehung eines Eisenmangelzustandes an einem Schema, das auf Grund des Studiums der Serumeisenbewegungen bei klinischen Fällen sowie im Expe-

riment gewonnen worden ist (siehe Monographie *Heilmeyer und Plötner*, Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit).

Die Pfeile zeigen die Zu- und Abströmung des Eisens, während das Serum selbst natürlich nur Durchgangsstraße ist. Dem Knochenmark strömt das Eisen aus dem Serum zu, das seinerseits wieder das Material durch Resorption von Nahrungseisen und aus den großen Depots im RES erhält. Ein Mangelzustand kann also eintreten durch Verminderung der Resorption aus dem Darm oder durch gesteigerte Ausscheidung, wobei auch die Verluste durch Haut und Haare sowie vor allem durch Blutungen einzuschließen sind. Beim Infekt dagegen strömt das Eisen aus dem Blute in das RES und in Teile des übrigen Körpergewebes ein, wodurch es dem Hb.-Neubau entzogen wird. Mit der Abheilung des Infekts wird es wieder frei und steht dem Knochenmark zur Verfügung.

Die Möglichkeit, Eisenmangelzustände durch chemische Bestimmung des Serumeisens nun mit Sicherheit zu erkennen, wirkt sich auch klärend auf die Symptomatologie der Eisenmangelanaemien aus. Wir können jetzt feststellen, wie häufig ein bestimmtes Symptom tatsächlich mit Eisenmangel verknüpft ist. Dabei ergab sich, daß das wichtigste Symptom, die Hypochromie, in dreiviertel aller Fälle von Eisenmangel vorliegt. Es fehlt begreiflicherweise bei den akuten Blutungsanaemien und bei vielen Carcinomanaemien. Umgekehrt wiesen 20 Anaemien verschiedenster Genese, die keinen Eisenmangel im Blute zeigten, nur in fünf Fällen eine geringe Erniedrigung des Farbeindex auf. Die Hypochromie kommt also auch bei Nichteisenmangelanaemien vor; aber doch nur in sehr geringem Grade und Umfang. Man ersieht daraus, daß es auch andere Störungen der Hb.-Bildung gibt, wobei allerdings die Eisenmangelstörung die wichtigste ist. Ein Irrtum ist es, zu glauben, daß die Mikrocytose ein häufiges oder sogar wesentliches Symptom der Eisenmangelanaemie sei. An *Price-Jones*-Kurven verschiedener schwerer Eisenmangelanaemien konnte ich ebenso häufig eine geringe Rechts- wie Linksverschiebung erkennen.

Ein 90/oiges Symptom ist dagegen die Plano-cytose, die sich am besten durch Berechnung des sphärischen Indexes (d. i. das Verhältnis vom Kreis- zum Dickendurchmesser) zu erkennen gibt.

Entsprechend der geringen Haemoglobinfüllung sind also die Eisenmangelerythrocyten abnorm dünne Plättchen.

Nun zum Schluß noch einige Worte zur

#### Therapie.

Wir können sie in eine kausale und in eine Substitutionstherapie trennen. Die Kausaltherapie hat die Beseitigung aller Ursachen des Eisenmangelzustandes an-

zustreben, also die Aufdeckung und Verhinderung von Blutungen, Beseitigung von Magendarmstörungen, Zuführung von Vitaminen, welche die Eisenresorptionsstörungen beheben, Zuführung von Muttermilch an Stelle von Kuh- oder Ziegenmilch beim Säugling, Beseitigung von Infekten, welche zur Immobilisierung der Eisendepots führen. Wer eine Infektaemie nur mit Eisen behandelt, ohne den Infekt anzu-gehen, füllt Wasser in ein rinnendes Faß, wobei es allerdings immer noch besser ist, Wasser hineinzufüllen, als es überhaupt eintrocknen zu lassen. Da wir festgestellt haben, daß bei jeder Infektionskrankheit offenbar ein großes Bedürfnis des Organismus nach Vitamin C und ebenso nach Eisen vorliegt, so dürfte die Zuführung von ascorbinsaurem Eisen zur Überwindung chronischer Infektionen sogar nützlich sein.

Die Substitutionstherapie ist heute in einer viel besseren Lage als früher. Seitdem *Starkenstein* gezeigt hat, daß das Eisen nur in zweiwertiger Form zur Resorption kommt, gelingt es in ganz anderer Weise als früher, das Eisen in den Organismus hereinzubringen. Der erste gelungene Versuch in dieser Richtung war das Ferrostabil. Nachdem wir heute den physiologischen Resorptionsfaktor in Form des C-Vitamins kennen, war es naheliegend, das Eisen in Form des ascorbinsauren Eisens in die Therapie einzuführen, das ich vor einigen Jahren mit *Maurer* erstmals verwendet habe. Vergleicht man die Resorptionskurve eines Ferriseisenpräparates mit der des ascorbinsauren Eisens, so wird die bedeutende Überlegenheit des letzteren ohne weiteres klar.

Der Vorteil dieser Eisenverbindung liegt vor allem darin, daß man infolge der ausgezeichneten Resorption mit viel kleineren Mengen, die naturgemäß besser vertragen werden, bei gleicher Wirkung auskommt. An Stelle von 6 bis 10 g Ferrum reduct. genügen 150 bis 200 mg ascorbinsaures Eisen, das in Deutschland von den Nordmarkwerken unter dem Namen „Ceferro“, neuerdings auch von Promonta in den Handel gebracht wird (Ferro 66).

Trotzdem wird es immer wieder vereinzelte Fälle geben, welche auf die perorale Medikation schlecht reagieren und bei welchen der Zustand der Verdauungsorgane, wie beim ganz frisch blutenden Ulcus ventriculi, eine perorale Eisenmedikation nicht erlaubt. In solchen Fällen bringt die intravenöse Behandlung mit ascorbinsaurem Eisen auch in schwersten Fällen noch gute Erfolge.

Individuell verschieden stark auftretende histaminähnliche Gefäßreaktionen können durch besonders langsame Injektionen oder durch wiederholte Injektionen in geringerer Dosis vermieden werden. Sie sind um so seltener, je schwerer die zu behandelnde Anaemie ist. Wenn man mit langsam ansteigender Dosierung vorgeht, also etwa mit 1 ccm = 2 mg

beginnt und täglich 1 ccm zulegt bis zur Verträglichkeitsgrenze (im Maximum jedoch nicht über 5 ccm), so lassen sich unangenehme Nebenwirkungen völlig vermeiden.

Bei der intravenösen Therapie beobachtet man die interessante Erscheinung, daß in den meisten Fällen bedeutend mehr Eisen in Form des Haemoglobins erscheint als der injizierten Eisendosis entspricht.

Das kann nur daher rühren, daß das intravenöse Eisen eine Reizwirkung auf den Organismus ausübt und dadurch festgefrorene Eisendepots mobilisiert oder eine bessere Resorption und Assimilation des Nahrungseisens bewirkt. Als Zeichen einer allgemeinen Reizwirkung des Eisens sieht man auch häufig eine Zunahme der Eosinophilen.

Die Ausnützung der besonders starken Reizwirkung des intravenösen Eisens läßt besonders gute Erfolge von einer kombinierten intravenösen und peroralen Anwendung erhoffen.

Ganz ausgezeichnete Erfolge sahen wir auch bei frischen Ulcusblutungen, welche vom ersten Tag an i.v. behandelt wurden. Die Regenerationszeit läßt sich damit ganz wesentlich abkürzen. Man hat auch den Eindruck, daß die Heilungstendenz des Ulcus unter dieser Behandlung eine bessere ist, wie überhaupt das parenterale Eisen zweifellos unspezifische Reizwirkungen besonderer Art ausübt, die vielleicht einmal auch bei der Behandlung der Lungentuberkulose oder des Rheumatismus Bedeutung gewinnen kann.

Bei der Durchführung der Eisenbehandlung begnüge man sich nicht mit der Wiederherstellung eines normalen Blutbildes, sondern strebe unter allen Umständen eine völlige Wiederauffüllung der entleerten Eisendepots an, was wir heute im Serumeisenspiegel mit Sicherheit kontrollieren können. In vielen Fällen, in denen sich die Ursache der Eisenmangelstörung nicht restlos beseitigen läßt, also besonders bei der achylischen Chloranaemie, muß die Substitutionstherapie natürlich dauernd betrieben werden. Nach meinen bisherigen Erfahrungen genügen etwa 60 mg ascorbinsaures Eisen pro die, um das einmal Erreichte zu halten.

Das Studium der Pathogenese der Eisenmangelzustände hat uns einen wichtigen Faktor in der Entstehung einer großen Reihe von Anaemieformen erkennen lassen, die wir früher teils unter dem Begriff der sekundären Anaemien, teils unter verschiedene Krankheitsbilder einreichten. Wenn auch sicher feststeht, daß andere Faktoren bei manchen hier aufgezeigten Anaemieformen außer dem Eisenmangel noch eine Rolle spielen, so kann doch kein Zweifel darüber sein, daß dem Eisenmangel in allen Fällen eine sehr wichtige, in vielen Fällen entscheidende Bedeutung zukommt. Diese Erkenntnis liefert eine feste Grundlage für die Behandlung, die in der neuen wohl begründeten Form der Eisenverab-

reichung in viel größerem Ausmaße zum Ziele führt als früher. So hat die naturwissenschaftliche Analyse des Krankheitsgeschehens wiederum neue Fortschritte gebracht und die Jahrtausende alte Eisentherapie in den Gesichtskreis einer rationellen Behandlungsmethode gerückt, die nicht nur den Erfolg steigern, sondern auch ihr Indikationsgebiet schärfer und sicherer als bisher abgrenzen wird.

Diskussionsvorträge:

Dr. A. ZIH

## Die erythropoietische Wirkung der Gallenfarbstoffe bei Tieren und Menschen

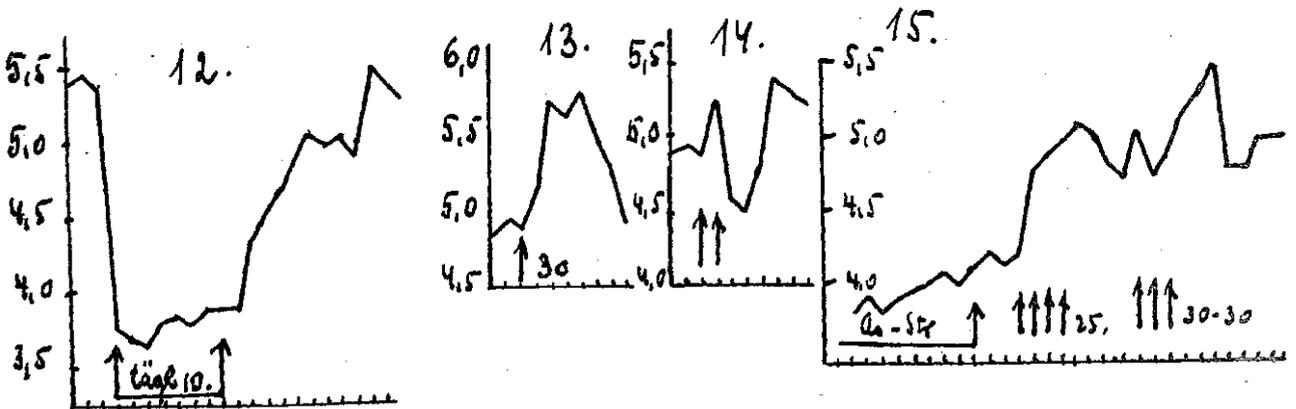
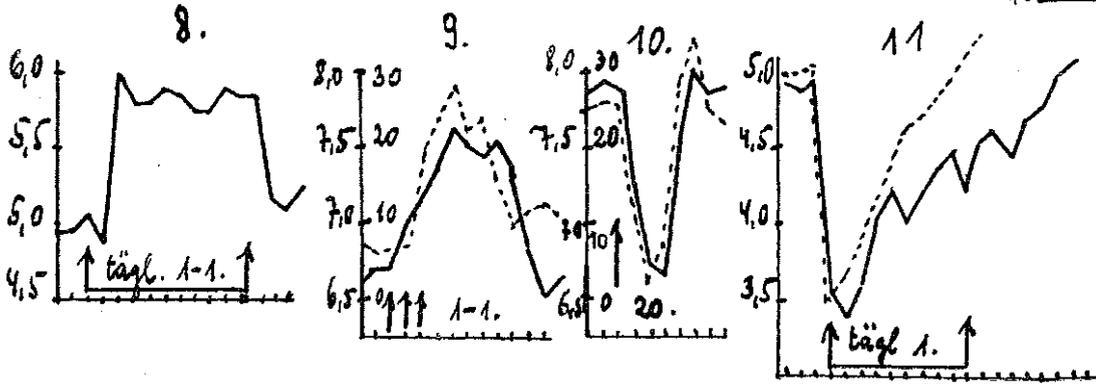
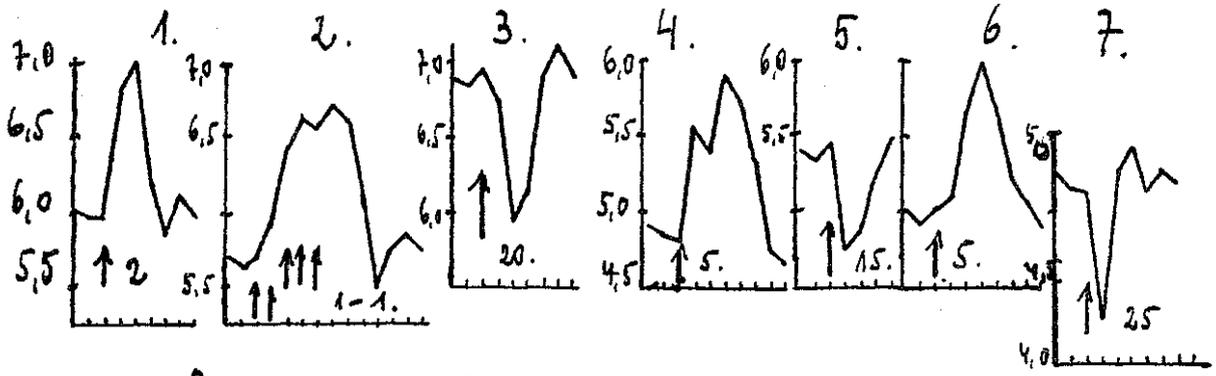
Bekanntlich ist die Erythrocytenzahl normaler Menschen und Tiere unter gleichen Umständen untersucht, für das Individuum konstant; sollte aber diese Zahl zur ungestörten Versorgung des Sauerstoffbedarfs absolut — wie nach Blutverlust — oder relativ — wie in verdünnter Luft oder im Falle gesteigerten Stoffwechsels — nicht ausreichen, beginnt eine Regeneration. Umgekehrt vermindert sich die Erythrocytenzahl im Falle gesteigerter Sauerstoffversorgung — wie in reiner Sauerstoffatmosphäre — oder verminderten Stoffwechsels, z. B. nach Schilddrüsenexstirpation oder bei Myxoedem. Jener Stoff aber, dem die unmittelbare Beeinflussung des erythropoietischen Apparates zukommt, ist uns unbekannt.

Im Beginn der Erforschung dieses Problems standen mir zwei Angaben zur Verfügung. Erstens die Mitteilungen einiger Autoren, die nach Verabreichung von Milz und Knochenmark eine Erythropoiese, und anderer, die eine Erythropenie beobachteten. Zweitens der Befund eines erythropoietisch wirksamen Stoffes im Serum anaemischer Tiere: des Carnotschen Haemopoietins. Es gelang mir, zu beweisen, daß für alle obengenannten Stoffe in kleinen Dosen eine anregende, in großen Dosen dagegen eine hemmende Wirkung auf die Bildung der roten Blutkörperchen charakteristisch ist.

Auf Grund von — hier nicht näher erklärbaren Versuchen und Überlegungen — kamen wir auf den Gedanken, daß die die Erythrocytenzahl beeinflussenden Stoffe unter den physiologischen Abbauprodukten des Haemoglobins — also unter den Gallenfarbstoffen — zu suchen sind.

Zum Beweis dieser Annahme wurde zuerst die erythropoietische Wirkung der Gallenfarbstoffe an normalen Tieren, an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen untersucht. Die Gallenfarbstoffe wurden oral, subkutan oder intravenös gegeben. Untersucht wurde die Wirkung von Bilirubin, Biliverdin, Hemibilirubin und als Muttersubstanzen Haemoglobin und Hemin. Es konnte für sämtliche genannten Stoffe eine bedeutende erythropoietische Wirkung nach kleinen Dosen und eine erythropenische nach großen Dosen festgestellt werden. Die erythropoietische Wirkung ist bei Tieren mit niedriger, die erythropenische bei solchen mit hoher Blutkörperchenzahl ausgesprochener.

Die erythropoietisch wirkenden Mengen sind bei Mäusen 0,01 bis 0,1 mg, bei Ratten 0,2 bis 3,0 mg, bei Kaninchen



1 bis 5 mg, bei Hunden 2 bis 10 mg. Das Zwei- bis Dreifache dieser Dosen bewirkt eine Erythropenie.

Die Kurve I zeigt eine typische Erythropoiese beim Kaninchen nach einmaliger Gabe von 2 mg Bilirubin, die II. eine andauernde Wirkung bei täglicher Verfütterung, die III. eine Erythropenie nach 20 mg. Eine Einteilung der Abszisse bedeutet einen Tag, eine der Ordinate 500 000 Erythrocyten. Beide Wirkungen erreichen ihr Maximum meistens in 48 Stunden und dauern 3 bis 4 Tage. Ähnliche Wirkungen sind mit den anderen Gallenfarbstoffen zu erreichen.

Die nächsten Kurven IV und V zeigen die zweifache Wirkung bei hungernden Kaninchen, die VI. und VII. bei milchanaemischen Ratten oder Hunden.

Wir können auch bei Gallenblasenfistelanaemie der Hunde diese Wirkungen erzielen und mit täglicher Gabe für die Dauer der Dosierung die Anaemie heilen (Kurve VIII).

In den Kurven IX und X ist das Verhalten der Retikuloeyten dargestellt, deren Prozentzahl während einer Erythropoiese erhöht, während der Erythropenie erniedrigt ist; manchmal verschwinden sie sogar völlig aus dem Blute. Die ausgezogene Linie bedeutet die Erythrocytenzahl, die gestrichelte die Retikuloeyten.

Die bekannte, nach Aderlaßanaemien auftretende sekundäre Senkung der Erythrocytenzahl bleibt bei täglicher Dargabe des Bilirubins fort, die Regeneration wird gleichmäßiger und rascher (Kurve XI). Die ausgezogene Linie ist die unbeeinflusste, die gestrichelte die unter Bilirubinwirkung zustande kommende Regeneration.

Werden nach dem Aderlaß große Dosen von Bilirubin gegeben, dann verschiebt sich die Regeneration bis zum Ende der Bilirubingabe (XII).

Ich stellte auch beim Menschen Versuche an, vorerst an mir selbst. Die erythropoietisch wirkende Dose ist beim Menschen 25 bis 30 mg. Nach dieser Dosis erhöht sich die Blutkörperchenzahl um 500 000 bis 700 000 (Kurve XIII). Man kann bei täglicher Dosierung auch Dauerwirkungen erzielen. Die Wirkung von 50 mg ist unsicher,  $2 \times 150$  mg verursachen eine Erythropenie (Kurve XIV). Ähnlich wirken Biliverdin und Hemibilirubin.

Besonders deutlich ist die Wirkung bei anaemischen Menschen. Bei einer Frau mit hypochromer Anaemie stieg nach Injektion von  $5 \times 25$  mg Bilirubin die Erythrocytenzahl von 3 500 000 auf 4 600 000 und blieb monatelang auf dieser Höhe.

Meine Erythrocytenzahl sank infolge einer Ulcusblutung von 5 000 000 auf 3 000 000, um sich nach Stillstand der Blutung auf 4 000 000 zu erhöhen (Kurve XVI). Diese Zahl blieb konstant, sogar nach einer Arsen-Strychnin-Kur. Nach intravenöser Injektion von  $4 \times 25$  und  $3 \times 30$  mg Bilirubin

stieg die Erythrocytenzahl auf 5 000 000 und blieb ebenfalls zwei Monate lang auf dieser Höhe.

Setzen wir diesen Beobachtungen noch hinzu: 1. daß eine durch experimentellen Stauungsikterus-, durch experimentell gesteigerten Blutkörperchenzerfall oder durch Gallenblasenfistel herbeigeführte Veränderung des Gallenfarbstoffwechsels immer von einer Änderung der Blutkörperchenzahl gefolgt wird, 2. daß das Carnot-Serum nur wirksam ist, wenn es gelöstes Haemoglobin enthält, 3. daß der Regeneration nach Blutungsanaemien und nach Thyroxin-Einführung eine Haemolyse in der Gefäßbahn vorangeht, so erscheint mir berechtigt, zu sagen, daß die wichtigsten Faktoren der Regelung der Blutkörperchenzahl die Gallenfarbstoffe sind.

Dr. SCHERNHARDT

## Die Behandlung der Anaemien mit Milzpräparaten

Im Sinne meiner an 262 an Anaemien verschiedenen Ursprungs leidenden, ferner ein normales und hyperglobuläres Blutbild aufweisenden Individuen durchgeführten Untersuchungen bewirkt die Verabreichung des Milzpräparates (durchschnittlich während zwei Wochen) eine Umstimmung des Blutbildes auf das Optimum des betreffenden Organismus. Die bisherige maximale Kontrollperiode hat fünf Monate betragen, während welcher Zeit das Blutbild auf den normalen Wert beharrte. Das Milzpräparat spielt also die Rolle eines die Blutbildung sowohl unter physiologischen wie pathologischen Umständen beeinflussenden, wahrscheinlich hormonal regulierenden Faktors.

Das Präparat besitzt eine hypoglykaemische sowie eine, die Magensaftsekretion regulierende Wirkung, welche sich in einem gesteigerten Appetit und demzufolge einer Gewichtszunahme geltend macht.

Die Wirkung des Präparates hängt vom Zustand des Blutbildes, des Knochenmarks und des kapillären Gefäßsystems ab. Die spezielle, doppeltgerichtete Wirksamkeit meines Präparates wird, abgesehen von der Gegenwart anderer im Präparat enthaltener adjuvierender wichtiger Substanzen, wahrscheinlich Haemoglobin und deren Abbauprodukte, hauptsächlich vom Bilirubin verursacht.

### Diskussion

(zu den Vorträgen *Klima* und *Heilmeyer*):

*Schulten* wendet sich gegen die Bezeichnung achylische Chloranaemie namentlich für die Fälle, die mehr oder minder reichlich Salzsäure sezernieren. Da das bei Krankheitsfällen, die zweifellos in diese Gruppe gehören, gar nicht so selten geschieht, wurde von ihm die Bezeichnung essentielle hypochrome Anaemie vorgeschlagen, die auch heute noch zweckmäßig erscheint, soweit man diese etwas heterogenen Krankheitsbilder überhaupt unter einem Namen zusammenfassen will. — Es wird ferner darauf hingewiesen, daß Fälle von pernicioser und essentieller hypochromer Anaemie gar nicht so selten in einer Familie auftreten, daß sie also vermutlich eine gemeinsame konstitutionelle Wurzel haben müssen, die wahrscheinlich in Veränderungen des Magendarmkanals besteht.

13.50 Uhr:

## Schluß des II. Abschnittes

Schlußansprachen: Prof. *Schilling*:

Der Vorsitzende spricht allen Mitarbeitern der Medizinischen Universitätsklinik Münster, insbesondere dem Geschäftsführer der Tagung, Herrn Assistenzarzt Dr. *Rosegger*, für die hervorragend gute Vorbereitung und die allgemein sehr anerkannte Durchführung des Kurses und der Tagung in Münster den herzlichsten Dank aus. Ebensolchen Dank verdienten aber auch die Teilnehmer, vor allem die ausländischen Gäste, die durch ihre unermüdliche Ausdauer und die auch zwischen den Sitzungen rege fortgesetzten freundschaftlichen Aussprachen so viele neue Anregungen geboten hatten.

Prof. *Schulten*, Hamburg, und *Alder*, Zürich, schließen sich dem an.

Prof. *Meulengracht*, Kopenhagen:

Jetzt beim Abschluß des wissenschaftlichen Teils der Tagung fühle ich das Bedürfnis, als Vertreter sämtlicher ausländischer Teilnehmer zuerst einmal für die äußerst lehrreichen Tage, dann aber auch für die einzigartige Gastfreundschaft herzlichst zu danken. Wir sind von dem hohen Niveau der Deutschen Haematologie durch alle die verschiedenen Repräsentanten dieses Zweiges der Medizinischen Wissenschaft, mit denen wir hier zusammenkommen durften, restlos überzeugt worden.

Es ist uns sehr lieb, zu wissen, daß die Deutsche Haematologie in Zukunft ihren zentralen Sitz in der Deutschen Haematologischen Gesellschaft haben wird.

Herr Präsident! Die Abwicklung der Tagung und Ihre Leitung werden wir nicht nur mit Freude, sondern auch mit großer Dankbarkeit in Erinnerung bewahren. Ihr umfassendes Wissen und Können hat auf uns alle den stärksten Eindruck gemacht. Mit größter Bewunderung waren wir Zeuge Ihres blitzschnellen Orientierungssinnes auf allen Gebieten der Haematologie, zuletzt heute morgen noch, als Sie in kürzester Frist das Referat des Prof. Dr. *Ferratas* übernahmen und uns eine hervorragende und spannende Übersicht über die Struktur der Erythrocyten lieferten. Wir haben den bestimmten Eindruck, daß Sie mitten in der Nacht geweckt werden könnten und ohne jegliche Vorbereitung ein ausgezeichnetes Referat über jedes mögliche Thema innerhalb der Haematologie zu halten imstande wären. Wir richten einen herzlichen Dank an unsere Deutschen Wirte für alle Freundlichkeit und für alle Gastfreundschaft. In diesen

unseren aufrichtigen und tiefen Dank sind einbegriffen Sie, Herr Präsident, unsere lieben deutschen Kollegen, die Deutsche Haematologische Gesellschaft, die Stadt Münster und Deutschland.

Nach Schluß der Münsterschen Tagung fand eine

### Mitgliederversammlung

### der Deutschen Haematologischen Gesellschaft

statt, die unter anderem die von Prof. Ferrata übersandte

### Einladung zum

### II. Internationalen Haematologischen Kongreß in Rom 1941

begrüßte und den Vorschlag annahm, falls sich dies mit dem allgemeinen Kongreßprogramm der von Prof. Reiter geleiteten Dachorganisation der Inneren Medizin nahestehenden Fachvereinigungen vereinigen ließe, die nächste deutsche Tagung 1938 mit der Stuttgarter Tagung des Vereins Deutscher Naturforscher und Ärzte zu verbinden. Die Bestätigung des Vorsitges durch den Reichsinnenminister wurde mitgeteilt.

### Nachtrag

Soeben trifft, leider bei vorgeschrittenem Druck an der richtigen Stelle nicht mehr einzufügen, der im Interesse unserer internationalen Bestrebungen sehr wertvolle Beitrag des Delegierten der französischen Gesellschaft für Haematologie, des Prof. Dr. Chevallier von der Sorbonne, Paris, ein; wir freuen uns, ihn am Schluß noch anfügen zu können!

Ansprache bei der Rathausfeier (zu S. 96):

„Sehr geehrter Herr Repräsentant der Stadt Münster!  
Sehr geehrter Herr Präsident der Tagung!  
Herr Generalarzt!  
Meine Damen und Herren!

Meinen herzlichsten Dank für die große Ehre der Einladung zu dieser Feierlichkeit, die heute in so schöner Form den glänzenden Kongreß der Haematologie unter Leitung des Professor Schilling beschließt.

Einstmals hallten die Kirchen der Christenheit wieder von dem heißen Gebete: Von der Pest, von Hungersnot und Kriegsgefahr libera nos domine! Meine Anwesenheit hier, im Namen der französischen Gesellschaft für Haematologie, zeigt, wie glücklich wir sind, mit Ihnen zusammenzuarbeiten in der Aufgabe, die die Ehre der Medizin bedeutet, Krankheiten anzugreifen oder gar zu vernichten, die die Menschheit unglücklich machen! Was mich selbst angeht, so beweist meine Anwesenheit hier, daß auch die Franzosen die Zusammenarbeit mit Ihnen dringend wünschen, um gegen die beiden anderen Übel zu kämpfen, gegen welche jenes alte Gebet aufruft: das wirtschaftliche Elend und den Krieg!

Ich erhebe mein Glas zum Ruhme der Haematologie, zum Ruhme der Medizin, zum Ruhme Ihres großen Landes und einer immer mehr vertieften Entente unter den Menschen!“

Zusammenfassung der Diskussionsbemerkungen Prof. Chevalliers (zu S. 133):

### Die gastrische autonome Purpura

In Zusammenarbeit mit Fr. Moutier hat der Redner mit Hilfe der Gastroskopie die gastrische Purpura studiert.

Neben einer Begleitpurpura des Magens bei der kutanen Purpura gibt es eine isolierte Magenpurpura, die ohne alle Hauterscheinungen abläuft. In den beobachteten Fällen gehörte sie zur Gruppe der entzündlichen Purpura, die folgendermaßen charakterisiert ist: histologisch durch ein perikapilläres Infiltrat vom Leukocyten und haematologisch durch das völlige oder fast völlige Fehlen der Zeichen des haemorrhagischen Syndroms.

Die akuten Fälle nähern sich der rheumatischen Purpura oder Schönleinschen Peliosis, die chronischen leiten über in den Stamm der chronischen entzündlichen Purpura Paul Chevalliers.

Die klinischen Syndrome sollten bekannt werden: Magenschmerzen fehlen, und oft bestehen keine Anzeichen feinerer Störungen der Verdauung. Die Anaemie ist leicht oder auch stark.

Der bemerkenswerteste Fall wurde vom Redner jetzt seit fünf Jahren verfolgt; vier Gastroskopien zeigten regelmäßig die Purpura; er liefert das Erscheinungsbild einer Pseudochlorose mit Schüben stärkerer Entwicklung, unterbrochen von Besserungsperioden.

Ein großer Teil der Teilnehmer fuhr dann in Kraftwagen über die Externsteine, an denen Prof. *André*, Münster, seine neuen Ausgrabungen zur Geschichte dieses germanischen Heiligtums erklärt, nach Pymont zur Fortsetzung der Tagung.

3. Abschnitt: 13. bis 15. Mai 1937

## Fortbildungsvorträge in Bad Pymont

13. Mai, 20 Uhr:

Zwangloses Zusammensein im Kurhaus oder Teilnahme an einem Kurkonzert auf Einladung der Kurverwaltung.

Freitag, den 14. Mai 1937

Prof. Dr. *Vogt*, Breslau: Eröffnungsansprache.

10 Uhr: Prof. Dr. *Schoen*, Leipzig: Polyglobulie und Polycythaemie (in der Med. Welt Nr. 42, 1937, erschienen).

11 Uhr: Prof. Dr. *V. Schilling*, Münster: Hormonale Beeinflussung des Blutbildes (erscheint in der Med. Welt).

12 Uhr: Prof. Dr. *Fonio*, Bern: Über Haemophilie (erscheint in der Med. Welt).

16 Uhr: Doz. Dr. *Jürgens*, Berlin: Blutungsbereitschaft (in der Med. Welt, Nr. 6, 1938, erschienen).

17 Uhr: Priv.-Doz. Dr. *Reichel*, Pymont: Diätetische, balneologische und klimatische Therapie der Blutkrankheiten. (in der Med. Welt, Nr. 39, 1937, erschienen).

20 Uhr: Gemeinsames Essen der Kursteilnehmer auf Einladung der Kurverwaltung Pymont:

Sonnabend, den 15. Mai 1937:

10 Uhr: Prof. Dr. *Bessau*, Berlin: Lebensalter und Krankheitsbereitschaft.

11.30 Uhr: Prof. Dr. *R. Stahl*, Breslau: Über therapeutische Umstimmung (in der Med. Welt, Nr. 47 und 49, 1937, erschienen).

Fahrt nach Bad Nenndorf.

## Schluß der Tagung

Das Gesamtergebnis der Tagung konnte, wie die Ansprachen der deutschen und ausländischen Teilnehmer bei dem Festessen der Kurverwaltung in den schönen Räumen des Kurhotels übereinstimmend zum Ausdruck brachten und wie es fast noch herzlicher in zahlreichen mündlichen und schriftlichen Mitteilungen sich äußerte, als ein im Interesse der vertretenen Sache sehr erfreulicher Auftakt für die Eröffnung weiterer und internationaler Beziehungen der jungen Haematologischen Gesellschaft gewertet werden. Diese Beziehungen sollten sich sehr bald auf dem Stockholmer 3. Internationalen Kongreß für geographische Medizin (5. bis 7. August) mit dem Thema „Verbreitung der Anaemien“ und auf dem 2. Internationalen Kongreß für Bluttransfusion in Paris (28. September bis 2. Oktober 1937) schon als äußerst wertvoll erweisen, so daß die gemeinsame Arbeit der Haematologischen Gesellschaften der Länder zum Gelingen der 2. Tagung in Rom schon als gesichert bezeichnet werden darf.

Im Augenblick des letzten Abschlusses dieses Haeta-Protokolls trifft die Trauerkunde von dem Hinscheiden *Otto Naegelis* am 11. März 1938 in Zürich ein. Mit wohlwollender und herzlicher Freude hat er — schon schwerkrank — von fern als Ehrenpräsident an dieser Tagung im Geiste teilgenommen. Die Deutsche Haematologische Gesellschaft betrauert in ihm den Ehrenvorsitzenden, dessen Lebenswerk mit die Grundlage schuf für eine deutsche Blutforschung und für diese Erste Internationale Tagung.

Vorsitzender:

*V. Schilling*

Geschäftsführer:

*Rosegger*

## Inhalt

	Seite
<i>V. Schilling</i> : Über die historische Entwicklung und die heutige praktische Bedeutung der Haematologie (Eröffnungsansprache)	10
<i>L. Aschoff</i> : Die Monozytenfrage vom anatomischen Standpunkt, besonders ihre Beziehung zum R.E.S. . . . . .	20
<i>V. Schilling</i> : Monocytose vom klinisch-haematologischen Standpunkte	32
Diskussion: <i>W. Schulz</i> . . . . .	40
<i>E. Storti</i> : Das morphologische Verhalten des reticulo-histiocytären Systems beim leukaemisch gemachten Tier und insbesondere bei der Histogenese des extramedullären leukaemischen Gewebes	41
<i>E. Lauda</i> : Die Bedeutung der Milz für die Blutkrankheiten . . . . .	44
Diskussion: <i>Hoff, Zih, Heilmeyer, Gänsslen</i> . . . . .	47
<i>H. Schulten</i> : Anatomie und Physiologie des Knochenmarks, Technik der Knochenmarkuntersuchung . . . . .	50
<i>N. Henning</i> : Spezielle Pathologie des Sternalmarks in vivo . . . . .	65
Diskussion: <i>Schilling, Bock</i> . . . . .	82
<i>K. Rohr</i> : Zum Ausschwemmungsmechanismus der Blutzellen aus dem Knochenmark . . . . .	83
Diskussion: <i>Schilling</i> . . . . .	90
<i>R. Klima</i> : Erfahrungen mit der Knochenmarkpunktion bei Blutkrankheiten . . . . .	91
<i>E. Storti</i> : Über die aetiologische Identität der chronischen und der akuten Form der übertragbaren myeloischen Leukaemie der Mäuse . . . . .	93
<i>A. Hittmair</i> : Das Blutplättchen . . . . .	98
Diskussion: <i>Voit, Schilling, Rohr</i> . . . . .	114
<i>K.-A. Seggel</i> : Morphologische Darstellbarkeit und klinische Bedeutung des Porphyringehaltes der Erythrocyten . . . . .	117
<i>J. Hühnerfeld</i> : Über das Haematoporphyrin-Nencki in physiologischer und pharmakologischer Hinsicht . . . . .	120
Diskussion: <i>Heilmeyer</i> . . . . .	121
<i>W. Schulz</i> : Aplasien mit besonderer Berücksichtigung der haemorrhagischen Diathese . . . . .	122
Diskussion: <i>Sack, Chevallier, Bock, Gänsslen, Schulten</i> . . . . .	133
<i>F. Hoff</i> : Dynamik der Leukocytenregulation . . . . .	135
Diskussion: <i>Denecke, Gänsslen, Alder</i> . . . . .	152
<i>S. Thaddea</i> : Nebennierenrinde und Leukocytenregulation . . . . .	154
<i>E. Undriy</i> : Neue Ergebnisse von Blut- und Knochenmarkuntersuchungen bei Vollträgern und beim Teilträger der <i>Pelger-Huëtschen</i> Varietät . . . . .	163
<i>H. Ludtmann</i> : Eine weitere deutsche Familie mit <i>Pelgerscher</i> Kernanomalie . . . . .	165
<i>A. Alder</i> : Über eine konstitutionelle Granulationsanomalie der weißen Blutkörperchen . . . . .	167
<i>W. Kiluth</i> : Blutparasiten und neue Wege ihrer Bekämpfung . . . . .	170
Diskussion: <i>Ermen</i> . . . . .	181
<i>E. Sergent</i> und <i>L. Parrot</i> : Die klinischen und parasitären Anfälle . . . . .	183

	Seite
<i>K. v. Neergaard</i> : Gibt es obligate Parasiten im menschlichen Blut? . . . . .	185
<i>V. Schilling</i> : Die Pathologie der Erythrocyten . . . . .	188
<i>R. Ulpts</i> : Zur Frage der Erythrocytenstruktur . . . . .	196
Diskussion: <i>Denecke</i> . . . . .	198
<i>E. Meulengracht</i> : Theorie der perniziösen Anaemie und ihre Behandlung . . . . .	199
<i>H. J. Wolf, Weber</i> und <i>E. Kröger</i> : Experimentelle Ty-Anaemie . . . . .	213
<i>W. Schemensky</i> : Die Bedeutung des Darmes für die Entstehung der Anaemie . . . . .	214
<i>J. Dedichen</i> : Leukocyten und Leberextrakt . . . . .	216
Diskussion: <i>Mark, Henning, Gänsslen, Alder</i> . . . . .	218
<i>R. Klima</i> : Einteilung der Anaemien . . . . .	220
<i>L. Heilmeyer</i> : Die Eisenmangelanaemien . . . . .	223
<i>A. Zih</i> : Die erythropoietische Wirkung der Gallenfarbstoffe bei Tieren und Menschen . . . . .	235
<i>Schernhardt</i> : Die Behandlung der Anaemien mit Milzpräparaten . . . . .	240
Diskussion: <i>Schulten</i> . . . . .	240