

103610⁹

Experimentelle Untersuchungen
über die
Regeneration der Blutkörperchen
im Knochenmark.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Hugo Freiberg

aus Curland.

Ordentliche Opponenten:

Pros. Dr. V. Schmidt. — Prof. Dr. R. Kobert. — Prof. Dr. D. Barfurth.

Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1892.

Decan: Dragendorff.

Insbesondere aber bitte ich Herrn Prof. Dr. D. Barfurth, unter dessen Leitung vorliegende Arbeit entstand, für die reiche Unterstützung mit Rath und That den Ausdruck wahrer Dankbarkeit entgegennehmen zu wollen.

~~~~~

D 112 035

## A. Litteraturübersicht.

Das Interesse der Forscher für die Frage nach der Entstehung der Blutkörperchen, das erst seit den vierziger Jahren ein lebhaftes geworden, hat bis jetzt eine ungeheuer grosse Litteratur zu Tage gefördert. Während in der ersten Zeit fast nur Anatomen sich der Erforschung dieses Gegenstandes zuwandten, ist allmählig auch von Physiologen und besonders Klinikern die eminente Bedeutung desselben anerkannt und demgemäss in Untersuchung gezogen worden. Ja, heute erfreut sich diese so brennende Frage allgemeinsten Interesses und aller Orten ist man eifrig bemüht, sich einen Antheil an der Lösung derselben zu erwerben.

Durchmustert man nun die zahlreichen und umfangreichen einschlägigen Arbeiten, so ist man vielleicht im ersten Augenblick erstaunt, wie wenig Neues, wie wenig Feststehendes gegenüber den Anfangsuntersuchungen durch die Forschungen von 50 Jahren constatirt worden ist. Die widersprechendsten Ansichten finden wie damals, so auch heute eifrige Vertreter.

Das Auffallende an dieser unleugbaren Thatsache erklärt sich aber, wenn man bedenkt, wie wenig die bisher angewandten Untersuchungsmethoden das zu leisten im Stande sind, was man von ihnen verlangt. Wenn auch z. B. Max Schultze's (202) heizbarer Objecttisch und die Methoden der Untersuchung frischer Präparate, wie sie

besonders von Bizzozero (27, 30), Arnold (10), Flemming (62) u. A. empfohlen worden sind, viel Neues in Bezug auf Lebens-, speciell Theilungsvorgänge der Zellen aufgedeckt haben, so sind sie bisher noch immer nicht im Stande gewesen, die Frage nach der Blutbildung definitiv zur Entscheidung zu führen. Ihnen haftet doch ebenfalls der Mangel an, dass sie das Untersuchungsobject in künstliche, vom Normalen mehr oder weniger abweichende Verhältnisse setzen. So ist in jüngster Zeit wiederum von Tournier (218) auf die keineswegs indifferenten Wirkungen der physiologischen NaCl-Lösung nachdrücklichst hingewiesen worden. Er glaubt sogar annehmen zu dürfen, dass das infolge der NaCl-Einwirkung aus den rothen Blutkörperchen zum Theil gelöste Hämoglobin in's Plasma gelangt und dann erst die Aufnahme des Farbstoffes von Seiten der kernhaltigen Blutzellen erfolgt, wonach also die Präexistenz des Hämoglobingehaltes letzterer Zellen in Zweifel gezogen wird. Und wenn nun schon Untersuchungen im natürlichen oder NaCl-Menstruum nur in bedingtem Masse Aufschluss über die Entstehung des Blutes geben können, wie viel darf dann wohl vom Studium fixirter und gehärteter Präparate erwartet werden?

Erst die weitere Vervollkommnung der mikro-chemischen Reactionsmethoden verspricht bedeutendere Fortschritte, die aber auch nur dann eine endgültige Entscheidung herbeizuführen im Stande sind, wenn es gelungen ist, die Untersuchungsobjecte nicht allein in normale Verhältnisse zu bringen, sondern dieselben auch bei sich gleichbleibenden Bedingungen längere Zeit hindurch eingehend zu studiren.

Trotzdem nun die Mängel der bisher angewandten Untersuchungsmethoden nicht weggeleugnet werden können, sind durch dieselben doch Thatsachen zu Tage gefördert worden, die man nach dem jetzigen Stande der Forschung als unumstössliche bezeichnen darf. So verhält es sich z. B. mit den blutbildenden Organen. Während fast nur ältere Autoren, wie Rud. Wagner (225), Kölliker (101, 102),

Theile (214), Fahrner (58), Erb (57), Klebs (98), Böttcher (32), Al. Schmidt (198), Semmer (207), Hayem (84), Pouchet (170) u. A. sich noch gegen die Existenz solcher für die rothen Blutkörperchen aussprechen und nur die weissen in der Milz und den Lymphdrüsen ihre Entstehung und weitere Entwicklung finden lassen, ist das Vorhandensein derartiger specifischer Organe auch für die Bildung der rothen Blutzellen durch die grundlegenden Arbeiten von Neumann (142), Bizzozero (21, 28, 30), Gibson (76), Tizzoni (217), Löwit (119–123), Kultschitzky (105), Foà und Salvioli (68), Feuerstack (60), Osler (160), Gardner (159), Ponfick (168), Geelmuyden (74) u. v. A. als erwiesen zu betrachten. Es kommen ja zuweilen auch während des extrauterinen Lebens im circulirenden Blute junge Formen rother Blutkörperchen vor, sie dürfen aber kaum wohl zur Deutung Veranlassung geben, als ob dieselben in loco gebildet wären. Sie sind eben nur aus den blutbildenden Organen hineingeschwemmt worden. Eine derartige Erklärung kann natürlich für diejenigen Autoren, wie z. B. Pouchet (170), Luzet (118) u. A., welche die Hayem'schen Hämatoblasten als Hauptrepräsentanten der jugendlichen Formen rother Blutkörperchen annehmen, keine Bedeutung haben. Ob ferner die von Ranvier (176), Schäfer (194), Kuborn (104) und neuerdings auch von Nicolaidès (153) in andern nicht für blutbildend geltenden Organen beschriebene intracelluläre Genese gegen die allgemein verbreitete Annahme specifischer hämatopoetischer Organe geltend gemacht werden darf, oder nicht, lässt sich vorläufig nur schwer entscheiden. Es scheint aber doch eine derartige Bildungsweise für das postembryonale Leben ausgeschlossen zu sein, da die vorliegenden Beobachtungen sich nur auf Embryonen oder ganz jugendliche Thiere beziehen. Im Uebrigen lässt dieser auffällige Befund auch eine andere Deutung zu und wird später näher erörtert werden.

In der Reihe der blutbildenden Organe nimmt die erste Stelle das Knochenmark ein, dessen eminente Bedeutung

für die Hämatopoese infolge der versteckten Lage aber erst spät zur Entdeckung gelangte. 1868 war es, als Neumann (142) die schon von Kölliker (101) u. A. im Blute und der Leber von Embryonen gefundenen und als Vorstufen der rothen gedeuteten kernhaltigen farbigen Zellen im Knochenmark Erwachsener wiederfand und auf Grund dieses Befundes dem bis dahin so wenig beachteten Organe die wichtigste Rolle bei der Blutbereitung zusprach. Diese Entdeckung fand bald darauf durch Bizzozero (21, 22) volle Bestätigung und seitdem ist das Knochenmark als Hauptblutbildungsstätte bei erwachsenen Säugern jetzt wohl fast allgemein anerkannt.

Nun ging man mit Eifer daran, auch die übrigen Organe, von denen die Bereitung weisser Blutkörperchen durch Wagner (225), E. H. Weber (226), Kölliker (101, 102), Ecker (52), Wilh. Müller (137) u. A. als erwiesen angenommen war, in Bezug auf eventuelle Bildung rother Blutzellen zu prüfen.

Für die Milz sind die von Bizzozero und Salvioli (28, 29), Feuerstack (60), Tizzoni (217), Löwit (119—123), Rindfleisch (183, 184), Tauber (213), Tiedemann (215), Credé (40), Zesas (237), Gibson (76), Cuénot (42, 43) u. A. angestellten diesbezüglichen Untersuchungen bestätigend ausgefallen, so dass dieselbe bei der Entstehung rother Blutkörperchen wenigstens in anämischen Zuständen eine Rolle spielt. Nur Neumann (148, 152) und Freyer (70) haben sich lange gegen eine derartige Annahme gesträubt und sind nach Bizzozero's Meinung zu dieser Ansicht wohl nur durch die alleinige Untersuchung der Kaninchenmilz gekommen, welche, wie Bizzozero und Salvioli (28, 29) nachgewiesen, sich gar nicht an der Blutbildung<sup>1)</sup> betheiligt.

1) Anmerkung. Wenn hier und im Folgenden von „Blutbildung“ schlechtweg gesprochen wird, so ist die Bildung rother Blutkörperchen gemeint.

Weit weniger allgemeiner Anerkennung erfreuen sich die besonders von Löwit (119—123), Kultschitzky (105), Gibson (76), Foà und Salvioli (68) erwähnten Befunde, dass auch die Lymphdrüsen postembryonal in normalen Zuständen rothe Blutkörperchen produciren, während diese Function in pathologischen Verhältnissen, besonders nach Blutverlusten, pathogenen Anämien und nach Milzexstirpationen durch die Beobachtungen von Weigert (228), Winogradow (233), Grünberg (81) und den schon genannten Autoren ausser Zweifel steht.

Neben diesen beiden wenigstens in pathologischen Zuständen sicher als Blutbildner functionirenden Organen hat man auch andern drüsigen Gebilden diese wichtige Function zugeschrieben. So lassen Tiedemann (215), Credé (40) und Zesas (237) nach Milzexstirpation die Schilddrüse die Vertretung übernehmen. Es hat aber Tauber (213) durch zahlreiche Versuche den Nachweis liefern können, dass der Thyreoidea in dieser Beziehung keine Bedeutung zukommt. Ja, bei unseren Hausthieren fehlt sogar häufig dieses Organ und nach Exstirpation beider, der Milz und Schilddrüse, tritt durchaus nicht der Tod ein, wie Zesas (237) aus der Beobachtung eines Falles schliessen will, sondern beide Organe können nach Tauber vollständig entbehrt werden.

Was nun die Thymus anbetrifft, der nach vielen Autoren, wie Hewson (90), Friedleben (71), His (93), Leydig (113a), Klein (99), Watney (224), Schedel (196a) u. A. im Jugendalter eine Leukoeyten bildende Thätigkeit zukommt, so ist dieselbe nach Afanassjew (3) und besonders nach Braunschweig (33) für das spätere postembryonale Leben für die Production von Leukoeyten durchaus ohne Bedeutung. Somit käme dann im extrauterinen Leben nur dem Knochenmark eine gesicherte Stellung als Blut bildendem Organ zu, während Milz und Lymphdrüsen wohl nur in pathologischen Zuständen zweifellos diese Rolle übernehmen.

Eine weitere Frage, die sich an die Hämatopoese knüpft, bezieht sich auf den Ort innerhalb des Blutbildungsorgans, an den die Entstehung der rothen Blutkörperchen verlegt werden muss. Während Bizzozero (27, 31), Denys (47), Neumann (142), Feuerstack (60), Geelmuyden (74) u. A. die rothen Blutkörperchen innerhalb der Gefässe ihren Ursprung nehmen lassen, sind andererseits Rüdinger (189), Hoyer (94), Rindfleisch (183), Flemming (64) und besonders Löwit (121) für eine Bildung derselben ausschliesslich im Parenchym eingetreten. Es kann aber eine Entscheidung darüber, welche von diesen beiden eifrig vertretenen Ansichten Anspruch auf alleinige Richtigkeit erheben darf, erst erwartet werden, wenn eine allgemeine Einigung betreffs zweier noch immer striet auseinandergehender Meinungen erzielt worden ist. So lange nämlich der Nachweis, ob es sich im Knochenmarke um geschlossene, mit deutlichen Wandungen versehene oder um lacunäre, wandungslose Blutbahnen handelt, noch aussteht und so lange es nicht erwiesen ist, ob farblose oder gefärbte Zellen als Repräsentanten der jüngsten Formen rother Blutkörperchen aufzufassen sind, wird auch die Frage nach der genauen Localisation immer noch eine offene bleiben müssen.

Welches sind nun aber die schon mehrfach erwähnten jüngsten Formen der rothen Blutkörperchen? Gerade bei Behandlung dieses Punktes stellen sich die grössten Schwierigkeiten entgegen, zumal wenn man den Versuch wagt, eine schematische Gruppierung der herrschenden Ansichten zu geben; denn fast ein jeder die Frage der Blutbildung behandelnde Autor hat sich eine eigene von Andern mehr oder weniger abweichende Meinung gebildet. Es lassen sich aber doch, wenn man von nebensächlichen Punkten absieht, die Ansichten der Forscher etwa in folgender Weise gruppieren.

Von jeher und so auch noch jetzt, stehen sich zwei Ansichten über die jüngsten Formen schroff gegenüber: die Einen glauben als Repräsentanten dieser farblose, die

Andern von Hause aus gefärbte Zellen annehmen zu müssen. Von Vertretern der erstern sind ausser den ältern Autoren, wie Wharton Jones (96), E. H. Weber (226), Kölliker (101 und 102), Erb (57), Klebs (98), Moleschott (129), Böttcher (32), Eberth (49), v. Recklinghausen (177), Neumann (1868. 142), Bizzozero (1869. 21 und 22), Rindfleisch (182), Al. Schmidt (198), Semmer (207), Golubew (78), Vulpian (222) u. A. noch von den jüngern Gibson (76), Feuerstack (60), Obrastzow (156), Kultschitzky (105), Löwit (119—121), Denys (47), H. Fr. Müller (134), Wertheim (231), Sanfelice (192) u. A. zu nennen. Dieser Ansicht gegenüber steht die von Bizzozero (23, 24, 27), Torre (30, 31), Salvioli (28), Aly (57) u. v. A., nach welchen die Vorstufen der rothen Blutkörperchen von vornherein hämoglobinhaltig sind. In letzterer Zeit hat sich Neumann (145) weder für die eine, noch für die andere Meinung entschieden ausgesprochen, neigt aber mehr zur Annahme farbloser Zellen, während Bizzozero (27) den Hämoglobingehalt auch der allerjüngsten Formen in seiner neuesten Arbeit (27) ebenso eifrig wie 1880 vertheidigt.

Was nun die farblosen Zellen betrifft, welche von der ersten Gruppe von Autoren für die Anfangsstadien der rothen Blutkörperchen erklärt werden, so haben sich auch hier im Laufe der Zeit derartig differente Anschauungen herausgestellt, dass dieselben getrennt besprochen werden müssen. Während nämlich in der ältesten Zeit die sog. weissen Blutkörperchen und zwar die einkernigen kleinen Leukocyten als Jugendstadien der farbigen fast allgemeine Anerkennung fanden, ist man in neuerer Zeit davon allmählig ganz zurückgekommen. Besonders trat Bizzozero (23) dieser Ansicht, deren Anhänger er anfangs auch war, energisch entgegen, hauptsächlich mit dem Hinweise darauf, dass ja dann die Lymphdrüsen und die Milz die Hauptblutbildungsstätten abgeben müssten. Es haben denn nun auch, abgesehen von einigen Versuchen älterer

Autoren, namentlich Löwit (119–123), Denys (47), H. Fr. Müller (134), Wertheim (231) u. A. die alte Anschauung fallen gelassen und sich mehr oder weniger entschieden für bestimmte Formen farbloser Zellen als Vorstufen der rothen erklärt.

H. Fr. Müller (134), Wertheim (231) u. A. nehmen eine gemeinsame hämoglobinfreie Mutterzelle an, aus welcher sowohl kernhaltige rothe, wie auch einkernige Leukocyten entstehen können. Wertheim will sogar im circulirenden Blute den Uebergang der Mutterzelle sowohl in rothe, wie in weisse direct beobachtet haben.

Durchaus verschieden von dieser, der Kölliker'schen mehr verwandten Ansicht, ist die hauptsächlich von Löwit (119–123) und Denys (47) vertretene Anschauung, wonach die Erythro- und Leukocyten<sup>1)</sup> ebenfalls von farblosen hämoglobinfreien Vorstufen ihren Ursprung nehmen, die aber im Kernbau, Zellprotoplasma und nach Löwit auch im Theilungsmodus je nach der eigentlichen Bestimmung der Zelle vollständig von einander differiren. Löwit (121) will nun in neuester Zeit in dem Verhalten Platinchlorid gegenüber ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zwischen Erythro- und Leukoblasten gefunden haben. Darnach soll in der ersten Form (pag. 528) der Kern gut fixirt und gut färbbar werden, in der andern aber derselbe „gewisse Veränderungen eingehn, die ihren Ausdruck in einer diffusen und schlechten Färbbarkeit des Chromatin gefunden haben.“

Zu den Vertheidigern des farblosen Typus der jüngsten rothen Blutkörperchen müssen noch diejenigen Autoren gezählt werden, welche die Entstehung derselben innerhalb präexistenter farbloser Mutterzellen annehmen. Aber

1) Anmerkung. Unter „Erythrocyten“ verstehe ich mit H. Fr. Müller fertige rothe Blutkörperchen. Die Ausdrücke „Erythroblasten“ und „Leukoblasten“ verwenden Löwit u. a. für die jüngsten Stadien rother und weisser Blutkörperchen, die von Haus aus getrennten Ursprungs sind.

auch bei dieser intracellularen Genese lassen sich zwei Hauptgruppen von einander trennen. Während nämlich Aeby (2), Schöney (201), Kassowitz (97), Bayerl (18) u. A. am Ossificationsrande innerhalb von Knorpelzellen eine Neubildung rother Blutkörperchen beobachtet haben wollen, traten Ranvier (176), Schäfer (194), Gerlach (75), Neumann (143 u. 148), Foà und Salvioli (68), Arndt (8), Malassez (126), Vasiliu (219), Renaut (179), Kuborn (104) und neuerdings auch Nicolaides (153) für eine Entstehung derselben innerhalb von Riesenzellen oder ähnlichen grossen Zellgebilden ein.

Zu erwähnen wären noch die Hayem-Pouchet'schen und die Heitzmann'schen Hämatoblasten (84, 85 u. 87) als Jugendstadien farbiger Zellen. Sie sind aber von Neumann (150), Bizzozero (23) Muir (139), Lilienfeld (114) u. A. in ihrem physiologischen und mikro-chemischen Verhalten derartig genau untersucht und beschrieben worden, dass ich eine nähere Erörterung derselben wohl kaum zu geben brauche.

Es sind also, kurz gesagt, farblose, von vornherein hämoglobinhaltige und Riesenzellen als Bildungszellen junger rother Blutkörperchen angesprochen worden.

Wenn nun auch betreffs der allerjüngsten Formen bisher noch keine allgemeine Einigung erzielt worden ist, so hat man sich doch wenigstens in Bezug auf die Zwischenstufen einigermassen verständigt. Die pag. 8 erwähnten, von Neumann (142) 1868 im Knochenmarke Erwachsener entdeckten kernhaltigen rothen Blutkörperchen sind jetzt fast allgemein als wirkliche Uebergangsformen zwischen den jüngsten und den kernlosen farbigen Zellen anerkannt worden, während die von Erb (57) und Schmidt-Semmer (189 u. 307) aufgestellten Zwischenstufen kaum mehr eine derartige Deutung erfahren.

Es erübrigt nun noch die Besprechung der Theorien über den Uebergang der kernhaltigen in kernlose rothe Blutkörperchen bei den Säugethieren. Wenn auch

die von A. Böttcher (32) behauptete und von A. v. Brunn (34a) und Klebs (98) widerlegte Persistenz des Kerns heutzutage kaum mehr Anhänger findet, so ist bisher noch immer keine Einigung in Bezug auf die Art und Weise des Verschwindens desselben unter den Autoren erreicht worden. Während nach Pouchet (171) die kernhaltigen rothen Zellen überhaupt nicht zu kernlosen werden, sondern der „Hämoglobindegeneration“ verfallen und als weisse oder Markzellen weiter fungiren, lässt Malassez (126) die kernlosen dadurch entstehen, dass die jungen Blutkörperchen an der Peripherie Sprossen treiben, die schliesslich sich ablösen und dann die kernlosen repräsentiren. Am weitesten verbreitet und besonders von Bizzozero (23) acceptirt ist die Rindfleisch'sche Theorie (184). Darnach tritt der Kern, noch umgeben von einer geringen Menge farblosen Protoplasma's, aus der Zelle heraus und vermag nun wieder neues hämoglobinhaltiges Protoplasma zu produciren, während der übrige Theil als kernlose Zelle das Knochenmark verlässt und in die Blutbahn übertritt. Dem gegenüber steht die hauptsächlich von Kölliker (102) und Neumann (152) vertretene Anschauung, die ein allmähliches Verschwinden, eine Auflösung des Kerns im Innern der kernhaltigen Zellen behauptet.

Im Uebrigen komme ich bei Besprechung meiner eigenen Beobachtungen auf einige Litteraturangaben noch näher zurück.

Wie aus der angeführten Litteratur ersichtlich, harren noch viele Fragen in Bezug auf die Blutbildung der endgültigen Entscheidung. Es war daher meine Aufgabe, durch experimentelle Untersuchungen einen Beitrag zur Lösung einiger derselben zu liefern. Mich beschäftigten vorzugsweise folgende Fragen:

1. Wo und wie entstehen die rothen Blutkörperchen im Knochenmarke?

2. Welcher Theilungsmodus ist bei Leukocyten der verbreitetste?
3. Wie verschwindet der Kern der kernhaltigen rothen Zellen?
4. Was für eine Bedeutung und welche Entstehung haben die Riesenzellen?
5. Wie und wo findet der Untergang rother Blutkörperchen statt, und in welcher Beziehung steht dieser Vorgang zum Auftreten des Pigments im Knochenmark?

## B. Experimente und Sectionsbefunde.

Zum Zwecke der Erzielung einer gesteigerten Blutbildung wurden 1891 im hiesigen vergleichend-anatomischen Institute 4 Versuchsreihen angestellt. Die Resultate der Untersuchung an der Thymus (33) und den Lymphdrüsen (81) fanden schon damals ihre Veröffentlichung.

Herrn stud. med. Dolshansky, der mir in lebenswürdigster Weise die von ihm gesammelten und weiter verarbeiteten Knochenmarkspräparate der operirten Säugethiere zur Verfügung gestellt hat, spreche ich hiermit auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aus.

In Bezug auf die Methodik der Operationen und den genaueren Sectionsbefund der übrigen Organe verweise ich auf die ausführlichen Angaben in den Dissertationen von Dr. med. v. Braunschweig (33) und Dr. med. M. Grünberg (81).

Um Vergleiche anstellen zu können, wurde auch das Knochenmark 6 normaler Thiere zur Untersuchung verwandt.

### I. Aderlässe.

#### Versuch I.

Katze (I<sup>1)</sup>), weiblich, ausgewachsen, 1600,0 Grm. schwer.  
28./I. 1891 5 h. Nachmittags 1. Aderl. 28 Cbcm.

1) Die Versuchsthiere sind nach der Reihenfolge der Operationen als Katze I, II etc., Hund I, II etc. bezeichnet.

31./I. 1891 5 h. Nachmittags 2. Aderl. 28 Cbcm.

1./II. „ 4 h. „ 3. „ 15 „

2./II. „ 10 h. Morgens getödtet, also 18 Stunden nach dem letzten Aderlasse und 2 Stunden nach der letzten Fütterung.

Sectionsbefund: Knochenmark voluminöser und röther als normal. Lymphdrüsen und Milz vergrößert.

#### Versuch II.

Katze (II), weiblich, ausgewachsen, 3200,0 Grm. schwer, trächtig.

6./II. 11 h. 30 m. Mittags 1 Aderl. 40 Cbcm.

8./II. 5 h. Nachm. 54 Stunden nach dem letzten Aderlasse und 5 Stunden nach der letzten Fütterung getödtet.

Sectionsbefund: Knochenmark roth, Lymphdrüsen und Milz vergrößert.

#### Versuch III.

Katze (III), männlich, ausgewachsen, 2700,0 Grm.

9./II. 5 h. Nachm. 50 Cbcm.

11./II. „ „ 33 „

13./II. „ „ 16 „

18./II. 10 h. Vorm. 23 „

18./II. 6 h. Abends getödtet, also 8 Stunden nach dem letzten Aderlass und 3 Stunden nach der letzten Fütterung.

Sectionsbefund: Knochenmark der langen Röhrenknochen roth, voluminös. Milz und Lymphdrüsen stark vergrößert.

#### Versuch IV.

Hund (I), männlich, ausgewachsen, 3070,0 Grm.

16./II. 4 h. Nachm. 74 Cbcm.

19./II. 5 h. „ 53 „

20./II. „ „ 24 Stunden nach dem letzten Aderlass und 3 Stunden nach der letzten Fütterung getödtet.

Sectionsbefund: Knochenmark spärlich, doch etwas mehr, als beim normalen Hunde, von rother Farbe. Milz braunroth. Lymphdrüsen vergrössert.

### Versuch V.

Hund (II), männlich, ausgewachsen, 8300,0 Grm.

16./II. 4 h. Nachm. 170 Cbcm.

19./II. 5 h. " 180 "

21./II. 6 h. " 140 "

22./II. 8 h. 30 m. Morgens 14½ Stunden nach dem letzten Aderlass und 3 Stunden nach der letzten Fütterung getödtet.

Sectionsbefund: Knochenmark stark geröthet, ziemlich voluminös. Milz sehr gross. Lymphdrüsen im Mesenterium sehr stark vergrössert.

## II. Zerstörung der Blutkörperchen durch chemische Mittel.

### Versuch VI.

Hund (III), männlich, ausgewachsen, 6900,0 Grm.

27./II. 12 h. Mittags subcut. Inject. von 0,07 Cyanjod (100).

27./II. 6 h. Abends " " " 0,07 "

28./II. 10 h. 30 m. Vorm. " " " 0,07 "

28./II. 6 h. 30 m. Abds. " " " 0,08 "

1./III. 10 h. 30 m. Morgens getödtet, 16 Stunden nach der letzten Injection, 3 Stunden nach der letzten Fütterung.

Sectionsbefund: Knochenmark reichlich vorhanden, intensiv roth, leicht zerfliesslich. Milz nicht vergrössert. Lymphdrüsen wenig vergrössert und etwas mehr geröthet, als normal.

### Versuch VII.

Hund (IV), männlich, ausgewachsen, 8150,0 Grm.

4./III. 5 h. Nachmittags subcut. Inject. von 0,08 Cyanjod.

5./III. 11 h. Vormittags " " " 0,08 "

5./III. 7 h. 30 m. Abends subcut. Inject. von 0,08 Cyanjod.

6./III. 10 h. 30 m. Vorm. " " " 0,08 "

9./III. 6 h. Abends, 3½ Tage nach der letzten Injection getödtet.

Sectionsbefund: Knochenmark wie bei Versuch VI. Milz klein, aber blutreich. Lymphdrüsen nicht vergrössert, innen aber blutreicher, als gewöhnlich.

### Versuch VIII.

Katze (VI), männlich, ausgewachsen, 3030,0 Grm.

20./III. 6 h. Abds. 0,02 Toluylendiamin (210) per os.

21./III. 11 h. Vorm. 0,02 " "

21./III. 7 h. Abds. 0,02 " "

22./III. 12 h. Mittags 0,02 " "

22./III. 6 h. Abds. 0,03 " "

26./III. 7 h. " 0,2 " "

2./IV. 11 h. 30 m. Vorm. am 6. Tage nach der letzten Application des Mittels getödtet.

Sectionsbefund: Knochenmark voluminös, dunkelroth. Milz klein. Lymphdrüsen stark geröthet. Im Thymusrudiment ein erbsengrosser rothbrauner Lymphknoten.

## III. Milzexstirpationen.

### Versuch IX.

Katze (IV), weiblich, ausgewachsen, 1950,0 Grm.

7./III. 10 h. 30 m. Vorm. Exstirpation der Milz (Medianchnitt).

11./III. Morgens exitus letalis.

Sectionsbefund: Gewichtsverlust 200,0 Grm. Knochenmark roth. Mesenteriallymphdrüsen vergrössert, blutreich.

### Versuch X.

Katze (V), männlich, ausgewachsen, kräftig, 3300,0 Grm.

12./III. 12 h. Mittags Milzexstirpation (Lateralschnitt).

17./III. Exitus letalis.

Sectionsbefund: Knochenmark voluminös und röther als normal. Lymphdrüsen stark vergrössert und röther als normal, besonders die des Mesenteriums. Im Thymusrudiment ein über erbsengrosser Lymphknoten.

#### Versuch XI.

Katze (VII), weiblich, ausgewachsen, 2150,0 Grm.

21./III. 12 h. Mittags Milzexstirpation (Lateralschnitt).

25./III. In der Nacht vorher exitus letalis.

Sectionsbefund: Lymphdrüsen stark vergrössert, dunkelgrau. Im Thymusrest ein bohnergrosser rother Lymphknoten.

#### Versuch XII.

Hund (VI), weiblich, 2 Jahre alt, 16900,0 Grm.

23./III. 11 h. Vorm. Milzexstirpation (Lateralschnitt).

15./IV. 11 h. Vorm., also 23 Tage nach der Operation getödtet.

Sectionsbefund: Knochenmark der langen Röhrenknochen reichlich, grauweiss, von fester Consistenz. Lymphdrüsen im Mesent. stark vergrössert und etwas geröthet. In der Thymus 2 bohnergrosse rothbraune Lymphknoten.

#### Versuch XIII.

Ratte (1), männlich, nicht ganz ausgewachsen, weiss.

26./III. 6 h. Nachm. Milzexstirpation (Medianschnitt).

15./IV., also nach 20 Tagen getödtet.

Sectionsbefund: Knochenmark intensiv roth. Lymphdrüsen stark vergrössert, aber blass. In der Thymus einige bräunliche Lymphknoten.

#### Versuch XIV.

Ratte (II), männlich, von demselben Wurf wie I.

29./III. 11 h. Vorm. Milzexstirpation (Medianschnitt).

8./IV. 7 h. Morg. von einer andern Ratte todtgebissen.

Sectionsbefund: Lymphdrüsen vergrössert, röthlich. In der Thymus rothbraune Knollen.

#### Versuch XV.

Ratte (III), männlich, ausgewachsen, weiss.

29./III. 12 h. Mittags Milzexstirpation (Medianschnitt).

15./IV. „ „ also nach 17 Tagen getödtet.

Sectionsbefund: Lymphdrüsen im Mesent. kolossal vergrössert. In den Thymusresten rothbraune Knötchen.

#### IV. Milzexstirpationen mit nachfolgenden Aderlässen.

#### Versuch XVI.

Katze (VII), männlich, ausgewachsen, 3400,0 Grm.

13./IV. 5 h. Nachm. Milzexstirpation (Medianschnitt).

25./IV. 11 h. 30 m. Mittags 1. Aderl. 30 Cbcm. 3300,0 Grm.

26./IV. 8 h. Abends 2. „ 23 „

27./IV. 9 h. Morg. 13 St. nach dem letzten Aderl. und 3 St. nach der letzten Fütterung getödtet.

Sectionsbefund: Knochenmark grauröthlich, voluminöser als bei den vorher beschriebenen Katzen. Lymphknoten des Mesent. stark vergrössert. Im Thymusreste 2 bohnergrosse röthliche Lymphknoten.

#### Versuch XVII.

Hund (V), im Institut gezüchtet, männlich, 4 Mon. alt, 3250,0 Grm.

12./III. 11 h. Vorm. Milzexstirpation (Medianschnitt).

3./IV. 12 h. Mittags 1. Aderl. 30 Cbcm.

6./IV. 6 h. Nachm. 2. „ 40 „

10./IV. 7 h. 30 m. Abds. 3. Aderl. 25 Cbcm.

11./IV. 8 h. 30 m. Morg. 13 St. nach dem letzten Aderl. u. 2 St. nach der letzten Fütterung getödtet.

Sectionsbefund: 3350,0 Grm. Knochenmark nirgends fettig, überall von rother bis dunkelrother Farbe. Mesenteriale und retroperitoneale Lymphdrüsen stark vergrössert, ebenso die übrigen.

**Versuch XVIII.**

Hund (VII), weiblich, 8 Mon. alt, 10120,0 Grm.

23./III. 12 h. Mitt. Milzexstirpation (Mediansehnitt).

15./IV. 7 h. Abds. 8900,0 Grm., 24 Tage nach der Operation ein Aderl. von 200,0 Cbcm.

16./IV. 11 h. Vorm., also 16 Tage nach dem Aderl. getötet.

Sectionsbefund: Knochenmark wie bei Hund VI. In der Thymus 2 bohngrosse Lymphknoten. Lymphdrüsen überall stark vergrössert, roth.

**Versuch XIX.**

Hund (VIII), weiblich, 2 Mon. alt, 1930,0 Grm.

13./IV. 12 h. Mitt. Milzexstirpation (Mediansehnitt).

25./IV. 12 h. „ 1. Aderl. 55 Cbcm. 2650,0 Grm.

26./IV. 7 h. Abds 2. „ 23 Cbcm.

27./IV. 11 h. Vorm. 18 St. nach dem letzten Aderl. und 5 St. nach der letzten Fütterung getötet.

Sectionsbefund: Knochenmark im Femur und Humerus dunkelroth, voluminös; in der Tibia und Fibula gelblich weiss. In der Thymus 2 Lymphknoten. Die Lymphdrüsen stark vergrössert.

**Versuch XX.**

Kaninchen (I), weiblich, ausgewachsen, trächtig, 1100,0 Grm.

15./III. 11 h. 31 m. Vorm. Milzexstirpation (Lateralsehnitt).

4./IV. 11 h. „ 1. Aderl. 10 Cbcm. 1300,0 Grm.

6./IV. 5 h. 30 m. Nm. 2. „ 12 „

10./IV. 8 h. 30 m. Abds. 3. „ 12 „

11./IV. Morgens brachte es 3 lebende Junge zur Welt.

11./IV. 10 h. 30 m. Vorm. 14 St. nach dem letzten Aderlasse getötet.

Sectionsbefund: Knochenmark roth bis dunkelroth. Lymphdrüsen stark vergrössert, aber blassgrau.

**Versuch XXI.**

Kaninchen (II), männlich, ausgewachsen, 850,0 Grm.

7./IV. 12 h. Mitt. Milzexstirpation (Mediansehnitt).

11./IV. 8 h. Abds. 1. Aderl. 7 Cbcm.

16./IV. 7 h. „ 2. „ 10 „

17./IV. 12 h. Mitt. 17 St. nach dem letzten Aderl. und 4 St. nach der letzten Fütterung getötet.

Sectionsbefund: Knochenmark roth. Lymphdrüsen sehr stark vergrössert, blassgrau. Keine Lymphknoten in den Thymusresten.

**Versuch XXII.**

Kaninchen (III), von demselben Wurf wie II, 790,0 Grm.

7./IV. 1 h. Mittags Milzexstirpation (Mediansehnitt).

11./IV. 8 h. Abends 1 Aderlass 10 Cbcm.

10./IV. 6 h. Nachm. 22 Stunden nach dem Aderlass getötet.

Sectionsbefund: Knochenmark der Röhrenknochen vermehrt, intensiv roth. Lymphdrüsen stark vergrössert, blass.

Ueberblickt man die Ergebnisse der Sectionen in Bezug auf das makroskopische Aussehen des Knochenmarkes, so sieht man, dass letzteres infolge der verschiedenen Eingriffe in den meisten Fällen eine rothe bis dunkelrothe Färbung angenommen hatte. Nur beim Hunde VI, VII und Katze VIII überwiegt mehr oder weniger ein grauer Farbenton; bei Hund VIII weisen nicht alle Röhrenknochen rothes Mark auf.

## C. Histologischer Theil.

### I. Untersuchungsmethoden.

Nach Aufmeisselung und Aufsägung des Knochens wurden mit möglichster Schnelligkeit vom Knochenmark einige frische Präparate für die mikroskopische Untersuchung hergestellt und gleichzeitig von einem Assistenten kleine Stücke desselben lebenswarm in geeignete Fixirungsflüssigkeiten gebracht.

Die Untersuchung der frischen Objecte geschah nach den von Neumann (145, pag. 386) und Bizzozero (30) empfohlenen Methoden:

1. im natürlichen Menstruum, ohne Zusatz;
2. unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung und
3. unter Zusatz einer Chlornatriummethylviolett-lösung (1:10000).

Als Fixirungsflüssigkeiten, in welche die für die spätere Untersuchung bestimmten Knochenmarksstücke gelegt wurden, kamen zur Anwendung: eine gesättigte Lösung von Sublimat in 1% Kochsalz (Bizzozero 27, pag. 436), die Fol'sche Modification der Flemming'schen Mischung, Chromessigsäure nach Flemming und die Müller'sche Flüssigkeit.

Im Sublimat blieben die Präparate 1—1½—2 Stunden liegen, worauf sie in ein Gemisch von 96° Alcohol und 1%

Kochsalzlösung (zu gleichen Theilen) auf 48 Stunden gebracht wurden. Daran schloss sich die Härtung in Alcohol mit allmählig steigender Concentration. Nach vollendeter Härtung wurden die Markstückchen in Chloroform gelegt, dann in Chloroform-Paraffin und endlich in Paraffin (Schmelzpunkt 54—58° C.) eingebettet.

Geschnitten wurden die Präparate mit dem Thoma'schen Mikrotom und zwar in einer Dicke von 3—5  $\mu$ . Das Aufkleben der Schnitte geschah mit Collodium-Nelkenöl (1:3); die Objectträger kamen dann in Xylol, darauf in 87° Alcohol und wurden dann in verschiedene Färbeflüssigkeiten gebracht.

Als Färbemittel fanden Verwendung: Delafield'sches Hämatoxylin mit Picrinsäure (Bizzozero), Hämatoxylin-Eosin (Fischer), Boraxcarmin-Indigo-Carmin (von Bayerl (18) empfohlen), ferner zu Kern-tinctionen allein: Boraxcarmin und Alauncarmin. Die beste Differenzirung der weissen und rothen Blutkörperchen wurde durch die Doppelfärbung mit Hämatoxylin-Picrinsäure und mit Hämatoxylin-Eosin erhalten.

Was die Fixirungsflüssigkeiten betrifft, so gaben die Flemming'sche Mischung, besonders aber die Chromessigsäure nach Flemming sehr scharfe Kernstructurbilder; demgemäss traten auch die karyokinetischen Figuren mit sehr grosser Deutlichkeit hervor, während dabei die rothen Blutkörperchen eine starke Einbusse an Hämoglobin erlitten. Die beiden genannten Fixirungsflüssigkeiten können daher beim Studium von karyomitotischen Vorgängen unter keinen Umständen entbehrt werden. Das neuerdings von Löwit (121) empfohlene Platinchlorid vermag denn auch in dieser Beziehung jene nicht zu verdrängen, denn durch dasselbe verlieren ja die Kerne der Leukoblasten nach Löwit's Angabe ihre deutliche Structur und erhalten ein homogenes, verwaschenes Aussehen.

Das Sublimat fixirt Kerne und Theilungsfiguren gut, ebenso das Hämoglobin freier Blutkörperchen, während es

in dichtere Gewebe eingeschlossene Blutzellen in Bezug auf die Contouren und den Blutfarbstoff nur schlecht conservirt. Es ist aber trotzdem zu empfehlen und liefert nach Smiechowski (206) als 3% Lösung ohne NaCl-Zusatz bessere Resultate.

Das von Löwit (121) empfohlene Platinchlorid habe ich nicht mehr versuchen können, da die mir zur Verfügung gestellten Präparate schon vor der Publication der erwähnten Arbeit fixirt und gehärtet waren.

## II. Normales Knochenmark.

Durch die eingehenden Untersuchungen von Neumann (142, 145, 152), Bizzozero (27, 31), Denys (47), Korn (103), Tornier (218) u. A. ist der feinere Bau des Knochenmarkes in Bezug auf die Lagerung der einzelnen Elemente ziemlich genau festgestellt und nur wenige Einzelheiten lassen noch eine Discussion zu. Vor Allem ist eine strenge Scheidung zwischen dem Parenchym und den Gefässen festzuhalten. Letztere besitzen nach Ansicht der erwähnten Autoren eine endotheliale Wandung und damit eine bestimmte Abgrenzung nach dem Parenchym zu. Während das Vorhandensein einer Wandung nun für die Arterien, arteriellen Capillaren und die grösseren Venen ausser Frage steht, halten Rindfleisch (183), Flemming (64) Hoyer u. A. eine deutlich sichtbare Endothelauskleidung der venösen Capillaren nicht für bewiesen.

Was nun das Parenchym betrifft, so ist dasselbe aus 3 Bestandtheilen: aus Fettzellen, Leukocyten (Markzellen) und Riesenzellen zusammengesetzt, deren ausführliche Schilderung in den nächsten Abschnitten erfolgt.

Das Gefässsystem wird durch Arterien, Venen arterielle und venöse Capillaren repräsentirt. Während nun bei Vögeln die Hauptgefässe (Arterie und Vene) das Centrum des Markcylinders einnehmen, ist bei Säugethieren eine mehr oder weniger excentrische Lagerung derselben

nicht zu verkennen. Weichen auch die beiden erwähnten Thierclassen in diesem Punkte ganz merklich von einander ab, so findet doch wieder in einer andern Beziehung eine auffallende Uebereinstimmung statt. Bizzozero (27 pag. 439) hat nämlich an Vögeln die Beobachtung gemacht, dass an den peripheren Partien des Markes mehr Leukocyten und weniger Fettzellen, die Venencapillaren aber breiter gefunden werden, während zum Centrum hin ein umgekehrtes Verhalten stattfand. Diesen beachtenswerthen Befund kann ich bei Vögeln und Säugethieren durchaus bestätigen. Besonders auffallend tritt diese Erscheinung nach Aderlässen zu Tage. Wie geringwerthig die erwähnten Localunterschiede auf den ersten Blick auch erscheinen mögen, so kann ich derselben doch einige Bedeutung nicht ganz absprechen. Abgesehen davon, dass infolge dieser Anordnung der peripheren Markzone die Hauptrolle bei der Blutbildung zukommt, glaube ich darin auch die Ursache zu sehen, warum eben nur die periphere, nicht aber die centrale, resp. bei Säugern etwas excentrisch gelegene, Zone die Hauptfunction bei der Blutbildung zu übernehmen geeignet ist. In dieser Beziehung scheint mir nämlich die Lage der Hauptgefässe das Bedingende zu sein. Ganz besonders auffallend ist der Befund bei Säugethieren, wo die Arterie und Vene von einem lockern mehrreihigen Fettgewebe eingehüllt sind. Es ist eben die Möglichkeit der Blutdruckschwankungen, welche die Arterie zu erleiden hat, von einer lockern, compressibeln Umgebung abhängig. Zudem sind infolge des wechselnden Füllungsgrades die Bedingungen für die Entwicklung dicker Parenchymlagen und weiter mit Blut gefüllter Capillaren nicht besonders günstige. So liesse sich vielleicht das scheinbar Auffallende in Bizzozero's und meinen Befunden einfach erklären.

In Bezug auf den Inhalt der Gefässe lassen sich je nach dem Character derselben deutliche Unterschiede erkennen, die in besonders markanter Weise durch das Vor-

handensein oder den Mangel von kernhaltigen rothen Blutkörperchen zum Ausdruck gebracht werden. Während in den grossen Gefässen und den art. Capillaren die kernhaltigen farbigen Zellen gänzlich oder fast gänzlich fehlen, bilden sie in mehr oder weniger ausgesprochener Weise eine Haupteigenthümlichkeit der venösen Capillaren. Da nun aber im normalen Knochenmark dieselben Formbestandtheile, wie nach Aderlüssen, angetroffen werden und nur das Zahlenverhältniss der einzelnen Elemente zu einander verschieden ist, so finden sie erst im nächsten Capitel eine eingehendere Besprechung.

### III. Veränderungen im Knochenmarke nach Aderlüssen.

Trotzdem, wie schon erwähnt, nach Venaesectionen dieselben Bestandtheile, wie normal, im Knochenmarke wieder gefunden werden, sind dennoch die Veränderungen in ausgesprochenen Fällen derart auffallende, dass Verwechslungen mit Präparaten nicht venaesecirter erwachsener Thiere kaum stattfinden können, während man bei Besichtigung der Objecte von jugendlichen Thieren, besonders von Kaninchen, Unterschiede gegenüber pathologischen nur schwer oder überhaupt nicht zu constatiren vermag. Diese Beobachtung ist auch schon von Tornier (218, pag. 21 u. 22) an jungen Individuen gemacht worden. Das Fettmark der langen Röhrenknochen wird nämlich nach Aderlüssen wieder lymphoid, kehrt also mehr oder weniger zum Jugendzustande zurück.

Das Characteristische der Veränderungen des Markes nach Venaesectionen ist nun einerseits das Schwinden des Fettgewebes und andererseits die Erweiterung der feinsten Gefässe, der venösen Capillaren, was besonders deutlich bei Betrachtung mit schwächern Linsen zu Tage tritt. Die grössere oder geringere Prägnanz der beiden erwähnten Factoren ist in den meisten Fällen von der Grösse

des Blutverlustes und der Functionsfähigkeit des Knochenmarkes in Abhängigkeit zu setzen. Was nun das Schwinden der Fettzellen betrifft, so nehmen dieselben sowohl an Zahl, wie an Grösse ab, ja, nach hochgradigen Blutverlusten ist fast nichts mehr von Fettzellen aufzufinden. Wenn nun auch dieses Factum von allen Untersuchern des Knochenmarkes beobachtet und als ein resorptiver Vorgang bezeichnet worden ist, so hat man sich doch noch immer nicht in Bezug auf die Ursache der Fettresorption Klarheit zu verschaffen vermocht. Tornier (218), der sich ebenfalls diese Frage vorlegt, bemerkt zum Schluss (pag. 22): „eine physikalische Erklärung für das Schwinden des Fettes haben wir nicht. . . . Wir müssen uns dabei vorläufig mit Ausdrücken, wie specifischer Reiz u. s. w. begnügen, welche wenig klarer sind, als Lebensprincip und Zweckmässigkeit.“ Will man nun den Versuch wagen, eine annehmbare Erklärung dafür zu geben, so muss man sich die allmähliche Entwicklung der Veränderungen des Knochenmarkes nach Aderlüssen zu vergegenwärtigen suchen. Es kommt hierbei vor Allem darauf an, festzustellen, ob die Vorgänge innerhalb der Gefässe und die Erweiterung derselben, oder ob die Reduction des Parenchyms, somit auch der Fettschwund als das Primäre anzunehmen sind. Ich halte nun, gestützt auf meine Beobachtungen an Thieren, denen die Milz extirpirt, oder nur ein geringes Quantum Blut entzogen worden ist, die erstere Annahme für die wahrscheinlichere und finde in der schon von Bizzozero (27, pag. 454) angedeuteten ähnlichen Vermuthung eine gewisse Bestätigung derselben. Es sind eben in den erwähnten Fällen die Gefässe noch gar nicht erweitert, die Vermehrung der kernhaltigen rothen Zellen ist nur gering, die Fettzellen sind gross und zahlreich, so dass ein merklicher Unterschied gegenüber dem Normalen sich kaum constatiren lässt. Erst nach mehreren und ausgiebigen Aderlüssen findet man die mit jungen und ausgewachsenen Formen rother und weisser Blutkörperchen überfüllten venösen Gefässe hochgradig ausgedehnt, die Fettzellen aber klein und spär-

lich und die Parenchymlagen an manchen Stellen nur durch eine einzige Zellenreihe die venösen Capillaren von einander trennend. Diese schon auf den ersten Blick in's Auge fallende bedeutende Erweiterung der Gefässe geht aber allmählig vor sich und damit hält das Kleinerwerden und schliessliche Schwinden der Fettzellen gleichen Schritt. Ich glaube daher, dass der infolge der allmählig stärker werdenden Füllung und dem entsprechenden Ausdehnung der Capillaren immer mehr anwachsende Druck, welcher auf die Fettzellen ausgeübt wird, den Inhalt derselben zur Resorption bringt. Somit wäre der Druck der Gefässe die physikalische Ursache des Fettschwundes und die unklare Vorstellung eines „specifischen Reizes“ fiel ganz fort.

Die Fettresorption nach Aderlassen liesse sich vielleicht auch mit den durch die Blutverluste hervorgerufenen eventuellen Veränderungen im Ernährungszustande der Thiere im Zusammenhang bringen. Bizzozero (26) und Denys (47) haben zum Zwecke der Erforschung der Knochenmarksveränderungen nach Inanitionszuständen die Versuchsthiere (Vögel und Säugethiere) hungern lassen und nach eingetretenem Tode bei der Section gefunden, dass die Fettzellen vollständig atrophirt waren. Sie stellten sternförmige mit mehreren Ausläufern versehene Gebilde dar. Nach Aderlassen aber sind im Knochenmark von Thieren, deren Ernährungszustand gar nicht oder nur wenig herabgesetzt war, derartig veränderte Fettzellen von den erwähnten Autoren niemals beobachtet worden. Auch meine Beobachtungen ergaben in keinem Falle atrophirte Fettzellen. Letztere treten eben nur (Bizzozero) bei Inanitionszuständen im Knochenmark auf. Es ist also eine Atrophie der Fettzellen als Ursache des Verschwindens derselben nach Aderlassen vollständig ausgeschlossen. Somit kommen als einzige Ursache dafür nur die statischen Momente, der Druck der allmählig sich erweiternden venösen Capillaren, in Betracht.

Was nun die übrigen Bestandtheile des Parenchyms, die sog. Markzellen, betrifft, so werden sie ebenfalls durch

erwähntes Moment zum Theil verdrängt und wandern in die Gefässe ein.

Somit wäre der allgemeine Eindruck, den die Betrachtung der mikroskopischen Präparate des Knochenmarkes venösecirter Säugethiere bietet, in kurzen Zügen geschildert.

Um nun einen Ueberblick über die einzelnen Formbestandtheile des erwähnten Organes zu gewinnen, gebe ich im Folgenden das Protocoll eines im frischen Zustande (unter Zusatz von Methylviolett-Kochsalz) untersuchten Knochenmarkpräparates (Hund VIII) in extenso wieder.

Es fanden sich in dem Präparate:

1. gewöhnliche kernlose rothe Blutkörperchen;
2. kernhaltige rothe Blutkörperchen, in welchen nach 30 Min. das Hämoglobin verschwunden war;
3. kugelige Zellen mit körnigem Inhalt, in denen ein Kern nicht sichtbar war. Nach ca 40 Min. haben sich die Körnchen mit Methylviolett blau gefärbt; es bleibt aber ein gelber Hof, der nach innen zu nicht scharf begrenzt ist. Sie zerfallen nicht, sind nach 30 Min. noch unversehrt. Nur sieht man an manchen, dass der Rand die gelbe Farbe mehr und mehr verliert, und dann tritt im Innern eine einheitliche oder in mehrere Stücke zerfallene blaue Masse (Kern) auf;
4. Zellen mit farblosen oder gelblichen Kügelchen, die in manchen nach 40 Min. blau gefärbt sind. Es sind dies die eosinophilen Zellen Ehrlich's;
5. Leukocyten von verschiedener Grösse, einkernige und mehrkernige;
6. ganz blasse Zellen (absterbend);
7. Fetttröpfchen;
8. Pigment in Zellen eingeschlossen und frei;
9. feinste Körnchen, wahrscheinlich zerfallene Potoplasma-theile von Leukocyten.

Da aber die Befunde an frischen Präparaten nicht wesentlich von denen an fixirten und gehärteten Objecten abweichen und letztere ein eingehenderes Studium der Topographie des

Knochenmarks gestatten, so beschränke ich mich im Nachstehenden auf die Schilderung der Beobachtungen an Dauerpräparaten.

#### a) Die Gefässe und deren Inhalt.

Die Veränderungen, welche das Lumen der venösen Capillaren nach Venaesectionen erfährt, sind schon erwähnt, es erübrigt nur noch die Erledigung der Frage, ob die kleinsten Gefässe eine deutlich abgrenzbare Wandung besitzen, oder nicht. Wenn auch an vielen Stellen eine Endothelwand vermisst wird, so tritt sie doch wieder an andern mit grosser Deutlichkeit hervor, sodass ihre Existenz mindestens wahrscheinlich ist. Ich schliesse mich deshalb der Ansicht von Bizzozero und Denys an, nach welcher auch den venösen Capillaren eine feine Endothelwand zukommt.

Was nun die Lagerung der einzelnen Bestandtheile des Inhalts der venösen Capillaren betrifft, so entsprechen meine Beobachtungen denen von Bizzozero und Denys, nach welchen die kernlosen rothen eine axiale, die kernhaltigen und die Leukocyten eine mehr oder weniger ausgesprochene Randstellung einnehmen:

1) die ausgewachsenen rothen, kernlosen Blutkörperchen sind gewöhnlich recht zahlreich, besonders nach grossen Aderlässen, bieten aber in Bezug auf Grösse, Form und Farbe gegenüber dem normalen Befunde keine Abweichungen dar. Anders verhält es sich mit den

2) kernhaltigen farbigen Zellen, welche als Uebergangsformen zu den kernlosen fast allgemeine Anerkennung gefunden haben. Während diese Gebilde nun im normalen Knochenmark nur in geringer Zahl anzutreffen sind, erscheinen sie nach Aderlässen stark, zuweilen sehr stark vermehrt (Kaninchen I, II, III; Katze II und Hund VII); ja, in einem Falle (Hund V) nahmen sie fast das ganze Gefässlumen ein. Es steht aber die Zunahme derselben durchaus nicht im directen Verhältnisse zur Anzahl der

Aderlässe, welche das Thier erlitten. Vielmehr hängt die Vermehrung von so vielen Factoren ab, dass sich ein allgemeingültiges Mass dafür nicht auffinden lässt.

Die jüngste Form des kernhaltigen rothen Blutkörperchens ist höchst wahrscheinlich wohl die, wo der Kern fast die ganze Zelle einnimmt und nur von einem ganz schmalen Protoplasmasaume begrenzt wird. Das Protoplasma nimmt nun bei weiterer Entwicklung des kernhaltigen rothen Blutkörperchens an Umfang zu und erscheint intensiver gelb gefärbt, während die Kernsubstanz sich dementsprechend verkleinert und eine Verdichtung einzugehen scheint, denn mit Hämotoxylin färbt sich dieselbe im erwähnten Stadium fast schwarz, so dass allein durch diese intensive Tinction des Kernes die Neumann'schen Zellen von anderen einkernigen Zellen mit Leichtigkeit sich unterscheiden lassen. Neben diesen schwarz gefärbten Kernen sieht man in andern Zellen weniger intensiv tingirte, matt aussehende Kerne, ja, in manchen erscheinen sie nur wie ein dunkler Schatten in dem gelbgefärbten Zelleibe. Diese Veränderung in der Tinctionsfähigkeit des Kernes scheint mit dem Aelterwerden desselben im Zusammenhang zu stehn, wie ja auch in den geschichteten Epithelien die Färbbarkeit der Kerne mit dem Alter abnimmt, und ich schliesse aus diesen Beobachtungen, dass der Kern in der Zelle durch allmähliche Auflösung verschwindet.

Ob dieses nun aber die einzige Art ist, durch welche die Blutzelle kernlos wird, wie sie auch schon Kölliker (102), Neumann (152) u. A. in ähnlicher Weise schildern, oder ob daneben auch noch die Rindfleisch'sche Theorie (cf. Litteraturübersicht) anzunehmen ist, lässt sich schwer sagen. Es scheint aber doch, als ob der Austritt des Kernes in toto, wie ihn Rindfleisch und neuerdings van der Stricht beschreibt, nicht als ein physiologischer Vorgang aufgefasst werden darf, denn Kerne und Zelleib weisen in letzterem Falle nicht ganz normale Verhältnisse auf. Dazu kommt

noch, dass Neumann (152) und Rollett (188) dieses Phänomen im Froschblute auch künstlich hervorrufen konnten.

Uebergänge von farblosen zu den gefärbten kernhaltigen Zellen habe ich nicht auffinden können. Doch möchte ich die Möglichkeit der Existenz farbloser jüngster Formen der rothen Blutkörperchen durchaus nicht in Abrede stellen, da zugegeben werden muss (cf. Litteraturübersicht), dass bei unserer jetzigen Präparationsmethode eine derartige Frage sich nicht endgültig entscheiden lässt.

### 3) Leukocyten.

Nach Aderlüssen findet man in den meisten Fällen in den venösen Capillaren auch eine Vermehrung der leukocytären Elemente, die mit Ausnahme der grössern Formen mit denen des normalen Blutes identisch sind. Es lassen sich nun mit Rücksicht auf die Kernstruktur und das Protoplasma im Allgemeinen 5 Hauptformen von einander trennen, zwischen denen aber häufig deutliche Uebergänge constatirt werden können:

α) die gewöhnlichen einkernigen Leukocyten mit schmalem Protoplasmasaume, die in manchen Fällen recht zahlreich auftreten;

β) eine einkernige grössere Form mit verhältnissmässig breitem Saume. Der Kern ist gross, rund, oval oder etwas eingekerbt, hat ein deutliches Gerüst und 1—3 grosse Nucleoli;

γ) sehr grosse einkernige Leukocyten mit schmalem Protoplasmarande, der wie bei α) und β) fein granulirt erscheint. Die Form und Structur des Kernes weichen von den bei β) beschriebenen nicht erheblich ab, nur ist der Kern bedeutend grösser. Diese Zellenart gehört hauptsächlich dem Parenchym an, dessen einen Hauptbestandtheil sie bildet. Sie sind auch die Repräsentanten der Uebergangsform zu den Riesenzellen;

δ) grobgranulirte (M. Schultze 202), eosinophile (Ehrlich 55), Körnchenzellen (Schmidt-Semmer 198, 207), deren Grösse von ganz kleinen bis zu Formen

von 10—12  $\mu$ . schwankt. Die grössten finden sich, wie die unter γ) erwähnten fast nur im Parenchym. Die Kerne derselben sind entweder rund, oval oder eingebuchtet. Zuweilen scheint es auch, als ob 2 getrennte Kerne vorhanden wären, indem dabei nämlich nur die beiden verdickten Enden des eingekerbten Kernes dem Beobachter zugekehrt sind, während das dieselben verbindende Stück von den Granulis, die in das Protoplasma eingelagert sind, verdeckt wird. Die chemische Natur und Bedeutung der eosinophilen Zellen wird an anderer Stelle besprochen werden;

ε) polymorph-kernige Leukocyten, deren Protoplasma weniger deutlich granulirt, sondern mehr homogen erscheint. Die Kerne derselben sind quersack-, hufeisen-, wurst- oder ringförmig; zuweilen bestehen dieselben nur aus einzelnen Bruchstücken, welche durch feine Fäden oder Bälkchen mit einander in Verbindung stehen. Von Arnold (10—15) ist ein grosser Theil dieser Zellen als in Theilung begriffen (beginnende indirecte Fragmentirung) aufgefasst worden, während Löwit (119) dieselben für degenerative Gebilde erklärt. Die meisten von ihnen machen auch kaum den Eindruck einer mit der Zelltheilung abschliessenden regenerativen Kernthätigkeit. Von anderen Autoren, so besonders von Flemming und seinen Schülern (64) sind diese auffallenden Kernformen einfach als polymorphe ruhende Kerne bezeichnet worden, denen eine Zelltheilungstendenz wohl kaum zugesprochen werden dürfte. Es giebt aber doch einige unter ihnen, so hauptsächlich die Zellen mit ringförmigem Kerne, die zuweilen gewisse Aehnlichkeiten mit mitotischen Theilungsfiguren aufweisen.

Während Bizzozero (27, 31), Tornier (218) u. A. den geschilderten ähnliche Leukocytenformen sowohl in den venösen Capillaren, als auch im Parenchym des Knochenmarkes beschrieben haben, muss der Befund, den Denys (47) am Knochenmarke erwähnt, als besonders auffallend bezeichnet werden. Er beschreibt und zeichnet in den venösen Capillaren des Knochenmarkes von Tauben nach Ader-

lassen nicht eine einzige Leukocytenform und erwähnt für das Parenchym nur die eosinophilen Zellen, die aus den einkernigen Leukoblasten hervorgehen sollen. Nach meinen Untersuchungen an Hühnern und Tauben kann ich diese auffallende Erscheinung nicht bestätigen.

Was die Vermehrung der Leukocyten anbetrifft, so werden jetzt, abgesehen von der indirecten Fragmentierung (Arnold), 2 Theilungsmodi — der mitotische und der amitotische — für diesen Vorgang in Anspruch genommen. Während Peremeschko (163—165), Flemming (64, 66), Arnold (10—15), Bizzozero (27), Denys (47), H. Fr. Müller (134—136), Spronck (209), Neumann (146a), Baumgarten (17), Ribbert (180), Deckhuyzen (44), Gulland (82) u. v. A. in den Leukocyten mehr oder weniger ausschliesslich mitotische Kernfiguren nachgewiesen haben, steht Löwit's Auffassung (119—123), dass erwähnte Zellen ausnahmslos nur der directen, amitotischen Theilung (*divisio per granula*) fähig sind, ganz isolirt da. Nach meinen Beobachtungen muss ich mich der ersteren Anschauung unbedingt anschliessen, da ich zahlreiche unzweifelhaft leukocytäre Mitosen, besonders in den grossen eosinophilen Zellen zu Gesicht bekommen habe. Löwit's (122) Einwand, dass diese indirecten Theilungsformen Erythroblasten, Endothel- oder Reticulumzellen angehören könnten, liess sich in vielen Fällen durch die Lage, Grösse und Form derselben ziemlich sicher ausschliessen.

#### **b) Das Parenchym.**

Das Parenchym besteht sowohl normal, als auch nach Aderlüssen aus Leukocyten (sog. Markzellen), Fettzellen, Riesenzellen und bisweilen pigmenthaltigen Zellen. Der beiden ersten Bestandtheile wurde schon im vorigen Abschnitte Erwähnung gethan. Die pigmenthaltigen Zellen finden sich ganz besonders nach Milzexstirpationen und

sollen deshalb später am entsprechenden Ort behandelt werden. Es erübrigt hier also nur noch die Besprechung der

#### **Riesenzellen.**

Diese sowohl durch ihre Grösse, als auch besonders durch den complicirten Bau des Kernes oder der Kerne sehr auffallenden Gebilde kommen, — soweit man ihnen eine Beziehung zur Blutbildung zuschreibt — nach den Untersuchungen von Bizzozero (27, 30, 31), Korn (103), Denys (47), Geelmuyden (74) u. v. A. wohl nur im Knochenmark, in der Milz, den Lymphdrüsen und in der embryonalen Leber von Säugethieren vor und gehören somit in Gemeinschaft mit den Blutkörperchen und Pigment haltenden Zellen zu Eigenthümlichkeiten der höchst-organisirten Thierelasse. Ob nun aber die weniger entwickelten Thierspecies analoger Zellformen in den blutbildenden Organen vollständig entbehren, ist durch die bisher angestellten Untersuchungen kaum definitiv entschieden; speciell daraufhin gerichtete Experimente dürften vielleicht die Ausnahmestellung der Säugethiere ein wenig einschränken.

Der Hauptfundort der Riesenzellen ist das Knochenmark, in welchem deren constantes Vorkommen bei erwachsenen Säugethieren Bizzozero (21) zuerst nachgewiesen. Schon früher sind sie aber von Robin (186), Kölliker (101), Remak (178), Virchow u. A. in der Leber und Milz von Embryonen gefunden und von Robin mit dem Namen *Myeloplaques* bezeichnet worden.

Eine sehr genaue Beschreibung und Eintheilung der Riesenzellen im Knochenmark giebt Arnold (10, 12, 14), der überhaupt als erster Wesen und Bedeutung derselben einer eingehenden Untersuchung unterzog. Nach ihm lassen sich 2 Hauptgruppen: eine uninucleäre und eine multinucleäre Form (mit selbstständigen Kernen) aufstellen. In Bezug auf das Aussehn des Kernes fallen besonders 2 Haupttypen auf: grosse, helle, chromatinarme, bläschenförmige und dunkle, glänzende, chromatinreiche Kerne.

Die Kernfiguren sind sehr complicirt, sodass sich dieselben unmöglich in ein Schema bringen lassen. Aehnliche Gebilde, wie sie Arnold an Kaninchen und Meerschweinchen beschreibt und zeichnet, haben auch Hess (91) und besonders Werner (230) im Mark vom Menschen, Hund und Katze gesehn. Diesen Beobachtungen schliessen sich die meinigen an, die, wie auch von Werner an mit den verschiedensten Flüssigkeiten fixirten Präparaten angestellt worden sind, sodass der von Demarbaix (45), Denys (48), Aoyama (5) u. A. erhobene Einwand, es könnte sich bei den complicirten Kernbildern vielleicht um Kunstproducte handeln, wohl mit Recht zurückgewiesen werden darf. Ob nun aber die von Arnold, Hess und Werner so ausführlich beschriebenen, vom normalen Typus abweichenden, Kerntheilungsbilder als solche aufzufassen sind, bleibt noch abzuwarten, zumal Arnold (14, 15) selbst, besonders in neuerer Zeit die Unterschiede der indirecten Fragmentirung gegenüber der Mitose weniger schroff hinstellt, als es wohl von andern Autoren geschah. Dass aber abweichende Theilungsfiguren, besonders im Knochenmark vorkommen, wie z. B. die pluripolare Mitose, wird von Flemming (64a), Mayzel (127), Podwissozki (169), Denys (48), Cornil (39), van der Stricht (211) u. A. hervorgehoben. Das Vorkommen der echten Mitose, welche von den schon erwähnten Autoren, ferner von Tornier (218), Müller (134), Aoyama (5) u. A. als die einzige mögliche Theilungsform behauptet wird, läugnet auch Arnold (14, 15) nicht, nur will er dieselbe weniger häufig beobachtet haben. Nach van der Stricht (211) findet die Vermehrung der mégacaryocytes nur durch directe Theilung statt. Ich habe in den Riesenzellen zuweilen deutliche Mitosen, daneben aber auch mehr oder weniger vom normalen Typus abweichende Theilungsformen gesehn. Es sind nun die meisten Beobachter überhaupt gegen die Kernfragmentirung als Typus der Zelltheilung aufgetreten. So haben besonders Flemming (64) und seine Schüler (177a)

die Möglichkeit, die complicirten Kernbilder einfach für polymorphe Kerne halten zu können, die mit der Kern- und Zelltheilung vielleicht gar nichts zu thun haben, in Berücksichtigung gezogen, während Löwit (119), Müller (134), Reinke (177a), Demarbaix (45), Tornier (218) u. A. die Kernfragmentirung geradezu für einen rein degenerativen Vorgang erklärt haben. Arnold giebt ja auch regressive Formen zu, von denen er genaue Beschreibungen und Abbildungen liefert, nur lassen sich dieselben nach ihm von den progressiven Formen leicht unterscheiden. Auch mir sind derartige ganz unzweifelhaft dem Untergange verfallene Kern- und Zellbilder zahlreich begegnet und wiesen grosse Aehnlichkeit mit den von Arnold abgebildeten Formen auf.

Was nun die Entstehung der Riesenzellen betrifft, so findet man in der Litteratur die widersprechendsten Ansichten darüber vertreten. Bei Betrachtung einiger derselben drängt sich einem unwillkürlich die Vermuthung auf, als ob die Riesenzellen nicht Repräsentanten einer einzigen Zelle wären, sondern durch Confluenz mehrerer Leukocyten sich zu den grossen Gebilden umgewandelt hätten, eine Anschauung, die auch von Löwit (119a), Weiss (229a), Rustizky (190), Marchand (125) u. A. als Entstehungsursache für alle wirklich angenommen wird. Dieser Ansicht gegenüber steht die von Neumann (148), Brodowsky (34), Ziegler (238), Wegner (227), Ribbert (180), Cocciola (36), Baumgarten (17) u. A., welche die Riesenzellen durch Proliferation von Endothel -- resp. Reticulumzellen (Baumgarten) ihren Ursprung nehmen lassen. Endlich wird von Flemming (66), Tornier (218), H. Fr. Müller (134), v. d. Stricht (211) u. A. die Anschauung vertreten, dass die Riesenzellen aus den grossen, feingranulirten Leukocyten (Knochenmarkszellen) hervorgehen. Dieser letzteren Ansicht muss ich mich nach meinen Beobachtungen in Bezug auf die Riesenzellen im Knochenmark anschliessen. Es lassen sich nämlich eine Menge Uebergangsformen zwischen den

beiden erwähnten Zellarten zweifellos feststellen. Diese Meinung scheint auch Arnold zu theilen, indem er gekörnte Zellen mit grossem, bläschenförmigem Kerne für die möglichen Vorstufen hält.

Ebensosehr wie in Bezug auf die Entstehung dieser auffallenden Gebilde die Ansichten durchaus differente sind, findet auch die Bedeutung derselben keine gleiche Beurtheilung. Es haben sich die Autoren dabei in zwei Lager geschieden: während die Einen den progressiven Character der Riesenzellen betonen, halten die Andern an dem regressiven streng fest. Die Vertreter der erstern Anschauung, wie Ranvier (176), Schäfer (194), Malassez (126), Arndt (8), Kuborn (104), Minot (128) u. A. schreiben ihnen eine zellproliferirende Bedeutung zu und bezeichnen sie direct als gefässbildende Zellen (*cellules vasoformatives*), aus denen rothe und weisse Blutkörperchen, das Blutplasma (Kuborn) und die Gefässe selbst ihre Entstehung nehmen. Die bezüglichen Untersuchungen sind an Embryonen oder ganz jugendlichen Thieren gemacht worden, so dass mir darüber die Erfahrungen fehlen. Für eine andere der eben erwähnten nahe verwandte Ansicht von Foà u. Salvioli (68), wonach nur die kernhaltigen rothen Zellen auf dem Wege der Sprossenbildung aus Riesenzellen hervorgehen sollen, dürfte die Thatsache, dass letztere in allen Fällen, wo eine lebhaft Blutbildung zu constatiren ist, bedeutend vermehrt sind, als nicht geringe Stütze dienen. Aehnlich vermuthet auch Arnold, dass den Riesenzellen neben der Proliferation von Leukocyten auch die der Erythrocyten zukommt. Hinsichtlich der Entstehung rother Blutkörperchen in den Riesenzellen habe ich bei meinen Beobachtungen weder an normalen noch an venäsecirten, oder milzlosen Hunden, Katzen, Ratten und Kaninchen irgend etwas gefunden, was zu einer derartigen Vermuthung berechtigen könnte. Denn kernhaltige rothe Blutkörperchen habe ich in Riesenzellen nicht gefunden, und das Vorkommen gewöhnlicher rother Körperchen, welches meist am peripheren Rande des Zellprotoplasmas beobachtet

wird, lässt auch die Deutung zu, dass es sich um eine querschnittene Capillare, Confluenz oder Phagocytose handelt. Was nun aber die Bildung von Leukocyten anlangt, so muss die Möglichkeit derselben zugegeben werden, denn nicht allzu selten sieht man in der Mitte oder am Rande der Riesenzellen einzelne von der Hauptkernfigur losgetrennte Kerne, deren wohlerhaltene Form, deutliche Structur und dunkle Tingirung für Lebensfähigkeit sprechen.

Wenn nun auch den Riesenzellen die Möglichkeit einer Leukocytenproduction nicht abgesprochen werden kann, so möchte ich den von Löwit (119), Müller (135) u. A. angenommenen phagocytären Character derselben mindestens als wahrscheinlich hinstellen. Man findet nämlich sowohl im Innern, als auch am Rande der Zellen gar häufig isolirte Kerne von Leukocyten, welche durch ihre blasse Färbung, deutliche Structur und wenig erhaltene Form den Eindruck von nicht mehr lebensfähigen Kernen machen. In mehreren Fällen lagen die Kerne in Hohlräumen des Zellleibes, von der Substanz desselben durch eine helle Zone getrennt. Ausserdem liess sich häufig nach Aderlässen eine Vermehrung der degenerativen Formen, sowie eine grössere Anzahl untergehender Leukocyten in demselben constatiren, sodass ich als Hauptfunction der Riesenzellen die Phagocytose anzunehmen geneigt bin.

### **c) Das makroskopische Aussehen des Knochenmarkes und seine Deutung im Vergleiche zum mikroskopischen Befunde.**

Neumann (146a), Bizzozzero (27, 31), Denys (47) u. A. haben durch ihre Untersuchungen unzweifelhaft festgestellt, dass das Mark der Röhrenknochen erwachsener Thiere ein Fettmark, und durch seine gelbe Farbe vom lymphoiden durchaus verschieden ist. Nun haben aber schon in den siebziger Jahren Fede (59), Pepper (162), Scheby-Buch (196), Cohnheim (37), Neumann (144, 145, 146), Litten und Orth (117), Osler und Gardner (159, 160), Leube und Fleischer (113), Ponfick (168), Weigert (228)

u. A. auf die bei der perniziösen Anämie, Leukämie, acuten und chronischen Kachexien auftretende Farbenveränderung des Markes aufmerksam gemacht, welches dabei ein dunkelrothes Aussehn annimmt. Auf Grund dessen sprach Cohnheim (37) die Vermuthung aus, dass in dieser auffallenden Veränderung die Ursache der perniziösen Anämie zu suchen sei. Doch schon im Jahre darauf (1877) gelang es Neumann (146), gestützt auf seine umfassenden Studien über die normale und pathologische Blutbildung das Irrige dieser Ansicht zu erweisen. Er sieht im Gegentheil in der lymphoiden Veränderung des Röhrenmarkes, die ihren makroskopischen Ausdruck in der dunkelrothen Färbung desselben findet, geradezu „eine compensatorische Vorrichtung des Organismus, welche regulariter, wenn auch nicht ausnahmslos, in Wirksamkeit tritt, wenn es gilt, ein Deficit an rothen Blutkörperchen zu decken.“ Jetzt findet diese Ansicht wohl fast allgemeine Annahme.

Aehnliche Befunde, wie die der Kliniker, haben auch Korn (103), Bizzozero und Torre (31), Feuerstack (60), Bizzozero (27), Winogradow (233), Tornier (218) u. A. nach Aderlässen und Milzexstirpationen in mehr oder weniger ausgesprochenem Grade zu verzeichnen gehabt.

Dem gegenüber stehen nun die Beobachtungen von einigen Klinikern, hauptsächlich aber von Denys (47), welcher letzterer nach Aderlässen stets ein graues Mark gefunden haben will, während von den Anderen, besonders aber von Bizzozero (27), nur in einigen Fällen ein solches bemerkt worden ist. Denys (pag. 226) ist nun der erste, dem dieser Widerspruch in den Notizen der verschiedenen Experimentatoren aufgefallen ist. Er versucht aber nur den Befunden an seinem eigenen Material eine Deutung zu geben, die dahin geht, dass die rein graue Farbe des Knochenmarkes nach Aderlässen wohl von der Ueberfüllung der Venencapillaren mit jungen rothen Blutkörperchen, die noch farblos sind, herrühre. Doch erst Bizzozero bemühte sich in einer seiner neuesten Arbeiten (27) den so widersprechen-

den Beobachtungen, welche er selbst und andere gemacht, eine befriedigende Erklärung zu geben. Er stellt als Resultat seiner Combinationen den Satz auf, dass (pag. 449) bei leichter Anämie das Mark rein grau, bei schwerer dagegen grauroth oder intensiv roth gefärbt ist. Mit Ausnahme eines einzigen Falles vermag er alle von ihm venäsecirten Vögel seiner Theorie einzureihen. Dieses eine Thier (Huhn Nr. 6), dem im Laufe von 8 Tagen  $\frac{1}{5}$  des Körpergewichtes Blut entzogen worden war, frass nur sehr wenig und hatte einen blassen Kamm. Obgleich es nun an einer schweren Anämie gelitten, war das Mark grau und reichlich mit Fett versehen. Gerade an der Hand dieses einen Ausnahmefalles lässt sich aber nachweisen, dass die von Bizzozero aufgestellte Regel keine allgemeine Gültigkeit haben kann. Bizzozero glaubt nämlich, dass die bis zum Tode verlorene Blutmenge für den Grad der Anämie bestimmend sei, denn bei Rubrizirung der einzelnen Fälle in die Kategorie der leichten und schweren Anämien berücksichtigt er nur das durch Aderlässe entzogene Blutquantum. Doch ebensowenig wie aus dem Blutverluste der Grad der Anämie bestimmt werden kann, ebensowenig lässt sich aus demselben auf die jeweilige Färbung des Markes schliessen.

Zur Beurtheilung des Grades der Anämie müssen nämlich ausser den Blutverlusten noch andere Kriterien herangezogen werden, denn beide sind eben nur in einigen, nicht in allen Fällen einander proportional. So ist z. B. die verschiedene Widerstandsfähigkeit bei den verschiedenen Individuen nicht ausser Acht zu lassen. Während nämlich ein Thier, wie ich es besonders an Hühnern und Tauben gefunden habe, 4, 5 und mehr Aderlässe ohne besonders auffallende Schädigung zu ertragen im Stande ist, stirbt ein anderes schon beim zweiten oder dritten Aderlasse. Dabei kann das Knochenmark seine volle Functionsfähigkeit entfaltet haben; sie reichte aber nicht aus, um gerade diesen Individuen das Leben zu erhalten. Denn die grössere oder geringere Leistungsfähigkeit des Knochenmarks kommt

vielleicht in erster Linie bei Bestimmung des Grades der Anämie in Betracht. Befindet sich nämlich das Knochenmark in einem reactionsfähigen Zustande, so werden auch quantitativ schwere Blutverluste relativ leicht ertragen, während andernfalls schon geringe Aderlässe hochgradig anämische Zustände hervorrufen.

Auch Bizzozero (pag. 449) erwähnt bei Beschreibung seines Ausnahmefalles diesen Factor, würdigt ihn aber in seiner Eigenschaft, auf den Grad der Anämie bestimmend zu wirken, nicht genügend. Es kann also trotz grauen Markes, wie in dem von Bizzozero beschriebenen Falle (Huhn Nr. 6), sich doch um einen schweren anämischen Zustand handeln. Somit giebt weder der Blutverlust, noch die rothe oder graue Farbe ein sicheres Kriterium für den Grad der Anämie ab.

Wovon wird nun aber die verschiedene Färbung des Markes bedingt und was drückt dieselbe aus? Erscheint das Mark z. B. roth, so zeigt die mikroskopische Betrachtung desselben, dass die Gefässe je nach der Intensität der makroskopischen Färbung ausgedehnt und mit zahlreichen jungen und ausgewachsenen rothen Blutkörperchen angefüllt sind, während das Parenchym, wie schon an anderer Stelle erwähnt, dementsprechende Zeichen des Schwundes aufweist. Es handelt sich also in dem Falle um ein Organ, das den Anforderungen entsprochen und eine gesteigerte Functionsfähigkeit entfaltet hat.

Unterzieht man nun aber ein grau aussehendes Knochenmark der mikroskopischen Untersuchung, so bietet sich ein ganz anderes Bild dar: enge venöse Capillaren, die nur wenige junge und ausgewachsene farbige Zellen enthalten, während das Parenchym und besonders die grossen Fettzellen den weitaus grössten Theil des Gesichtsfeldes einnehmen. Daraus lässt sich aber nur schliessen, dass das Knochenmark keine bedeutende Functionsthätigkeit an den Tag gelegt hat. Ob es aber dazu keine Anregung erfahren, oder garnicht fähig gewesen, auf einen Reiz hin, mit einer gesteigerten

Leistung zu antworten, sagt weder der makro-, noch mikroskopische Befund aus.

Es ist also, kurz gesagt, die graue oder rothe Farbe des Knochenmarkes nur der Ausdruck für die im betreffenden Falle zur Entwicklung gelangte Function desselben. Die volle Entfaltung dieser Function wird aber durchaus nicht immer durch Aderlässe allein erzwungen; sie ist eine Qualität des Individuums, deren Grund uns unbekannt ist.

Was nun die Beobachtungen von Denys (47) betrifft, der nach Aderlässen stets ein rein graues Mark gefunden hat, so nehmen sie gegenüber den übrigen Autoren eine Sonderstellung ein. Ein Theil liesse sich vielleicht unter die Kategorie bringen, wo es infolge der geringen Anforderungen, die an das Knochenmark gestellt worden sind, zu keiner bedeutenden Leistung gekommen ist, während man einen andern Theil möglicherweise den schwersten Formen von Anaemie beizählen darf, die durch eine mangelhafte Functionsfähigkeit des wichtigsten blutbildenden Organs characterisirt sind. Doch damit lassen sich nicht alle Fälle erklären. Leider giebt Denys nicht an, wie viel Stunden nach dem letzten Aderlass er die Tödtung der Tauben vorgenommen. Ich habe bei einigen Tauben, auch nach bedeutenderen Aderlässen, ebenfalls ein rein graues Mark gefunden und beim Vergleiche der mikroskopischen Präparate mit den Zeichnungen von Denys glaube ich einige Uebereinstimmung constatiren zu können, die sich besonders darauf bezieht, dass sich in den Gefässen nur eine auffallend geringe Anzahl von ausgewachsenen rothen Blutkörperchen auffinden lässt. Zudem bemerkt man eine bedeutende Vermehrung der Leukocyten, die aber Denys weder erwähnt, noch zeichnet. Ob nun aber die auffallend geringe Menge von rothen Blutkörperchen vielleicht darauf zu beziehen ist, dass die Tödtung der Tauben schon wenige (4—5) Stunden nach dem letzten Aderlass vorgenommen

worden war, lässt sich schwer sagen. Es bleiben also die von Denys publicirten Fälle immer noch unaufgeklärt.

#### IV. Veränderungen im Knochenmark nach Milzexstirpationen.

Nach der Exstirpation der Milz treten im Knochenmark der Säugethiere Veränderungen auf, die sehr charakteristisch sind und mit denen bei der perniciosen Anämie, Leukämie, Infectiouskrankheiten und nach Injectionen von Cyanjod grosse Uebereinstimmung haben. Abgesehen davon, dass nach Entfernung der Milz das Knochenmark zu gesteigerter Blutbildung angeregt wird, markirt sich die Veränderung hauptsächlich dadurch, dass in dem Gewebe desselben ganz neue Gebilde bemerkt werden, die in normalen Verhältnissen überhaupt nicht oder höchst selten angetroffen werden. Als solche Gebilde werden von den Forschern die Blutkörperchen und die Pigmenthaltigen Zellen, deren Hauptsitz sonst die Milz ist, angesehen.

##### a) Blutkörperchenhaltige Zellen.

Zellen, die in ihrem Leibe 1—30 und noch mehr rothe Blutkörperchen enthalten, sind von zahlreichen Autoren, wie Kölliker (101, 102), Ecker (52), Gerlach (75), Schaffner (195), Ponfick (168), Langhans (110), Fede (59), Cohnheim (37), Osler und Gardner (159), Litten und Orth (117), Geelmuyden (74), Riess (181), Neumann (143), Rindfleisch (183), Bizzozero (21), Lange (109) u. A. beschrieben worden und haben besonders in früherer Zeit eine sehr verschiedene Deutung erfahren. Sie kommen, so viel bekannt, wohl nur bei Säugethieren vor, bei denen in normalen Verhältnissen die Milz den Hauptsitz derselben bildet, während in pathologischen, so besonders nach Milzexstirpationen etc. auch im Knochenmark, namentlich aber in den Lymphdrüsen diese auffallenden Gebilde erwähnt worden sind. Ich habe nun im Knochenmark nie-

mals, weder normal, noch nach Aderlüssen oder Milzexstirpationen wirkliche blutkörperchenhaltige Zellen finden können. Es dürfte sich in einigen beschriebenen Fällen vielleicht auch um eine Täuschung gehandelt haben, worauf schon Neumann (149) hingewiesen, der sie auch niemals im Knochenmark gesehen hat. Es können nämlich leicht Verwechselungen mit den pigmenthaltigen Zellen vorkommen, in denen zuweilen die einzelnen Pigmentkörner in Form und Grösse, ja sogar in der Farbe (Neumann) rothen Blutkörperchen entsprechen. Hier kann nur die Eisenreaction den unzweifelhaften Ausschlag geben. Ebenso dürften die specifischen Hämoglobinfärbemittel: Pikrinsäure und besonders Eosin (Fischer 61) zur Unterscheidung der blutkörperchen- und pigmenthaltigen Zellen herangezogen werden; das Pigment wird nämlich durch die beiden Farbstoffe nicht mehr beeinflusst. Während ich nun diese Gebilde niemals im Knochenmark fand, habe ich mich von der Existenz derselben in den Lymphknoten bei den gleichen Versuchsthieren in den von Braunschweig (33) und Grünberg (81) angefertigten mikroskopischen Präparaten leicht und oft überzeugen können.

Was die Bedeutung der Blutkörperchen haltenden Zellen betrifft, so stehen sich hier 2 Ansichten gegenüber. Während Gerlach (75), Schaffner (195), Watney (214) u. v. A. sie als Mutterzellen rother Blutkörperchen auffassen, schreiben ihnen Kölliker (101), Ecker (52), Bizzozero (21), Neumann (143), Langhans (110), Quineke (175), Grünberg (81) u. A. eine geradezu entgegengesetzte, Blutkörperchen zerstörende Rolle zu. Nur die letztere Ansicht scheint mir die einzig berechtigte zu sein, denn abgesehen davon, dass andernfalls der Milz und nach Wegfall derselben hauptsächlich den Lymphdrüsen der Hauptantheil an der Blutbildung zugesprochen werden müsste, zeigen die in den grossen Zellen enthaltenen Blutkörperchen niemals ein ganz normales Aussehen, sondern erscheinen immer mehr oder weniger verändert. Ja, es lassen sich sogar

Uebergänge von Zellen mit scheinbar normalen Blutkörperchen zu anderen Zellen auffinden, die neben rothen Blutzellen deutliche Pigmentkörner in verschiedenen Stadien der Entwicklung aufweisen.

Es haben also nach meiner Ansicht die Blutkörperchen haltenden Zellen die Aufgabe, die aus irgend einer Ursache dem Untergange verfallenen rothen Blutkörperchen nach Art der Metschnikoff'schen Phagocyten in ihren Zelleib aufzunehmen und dann dieselben darin die weitere Zerstörung bis zum feinkörnigen Pigment durchmachen zu lassen. Ich glaube nun, dass zu einer bestimmten Zeit, vielleicht in den ersten Tagen nach der Milzexstirpation, auch im Knochenmark blutkörperchenhaltige Zellen zu finden sind. Mir ist dieser Nachweiss nicht gelungen, da die zu den Untersuchungen benutzten Präparate von Thieren stammten welche 1—4 Wochen nach der Milzexstirpation getödtet waren.

Fragen wir uns nun, ob es bestimmte Zellen sind, welche die Aufnahme der zu Grunde gehenden rothen Blutkörperchen besorgen, oder ob alle Leukocyten ohne Unterschied sich an derselben betheiligen! In Bezug auf diese Frage finden sich in der Litteratur nur wenig deutliche Angaben; die meisten Autoren schreiben den Leukocyten überhaupt diese Rolle zu. Es scheint mir aber doch, als ob es möglich wäre, wenigstens zwei bestimmte Formen hinsichtlich dieser Function ganz auszuschliessen. Man findet nämlich die untergehenden rothen Blutkörperchen nie in die gewöhnlichen einkernigen Leukocyten eingeschlossen, ebensowenig enthält das Protoplasma der bekannten eosinophilen Zellen die erwähnten farbigen Körper. Hingegen lässt sich besonders an den Zellen, die nur ein oder wenige rothe Blutkörperchen aufgenommen haben, ganz deutlich erkennen, dass der Leib derselben fein granulirt, der Kern entweder rund, oblong, oder ein wenig eingebuchtet erscheint. Vergleicht man nun diese Gebilde mit den von Wharton Jones (96), Max Schultze (202), Ehrlich (54, 55) und H. Fr. Müller (134) als fein granulirte, grosse mononucleäre

oder  $\epsilon$ -Leukocyten bezeichneten weissen Blutkörperchen, so ist eine grosse Aehnlichkeit nicht zu verkennen. Die von diesen Zellen aufgenommenen rothen Blutkörperchen verfallen schliesslich der Metamorphose und die blutkörperchenhaltigen Zellen werden zu

#### b) sog. Pigment haltigen Zellen.

Bevor ich nun an die Beschreibung der genannten Gebilde im Knochenmark der milzlosen Thiere gehe, will ich in Kürze der einschlägigen Litteratur Erwähnung thun, die sich besonders in neuerer Zeit vielfach mit diesem Gegenstande beschäftigt hat. Schon die Namen körniges Pigment (Virchow), eisenhaltiges Pigment (Latschewsky), eisenhaltiges Melanin, Hämosiderin (Neumann) etc., welche die Fe-Reaction gebenden braunen oder gelben Schollen oder Körner von den einzelnen Autoren erhalten haben, sind neuerdings von der Nencki'schen Schule (154, 19) und speciell von Abel (1) als heutzutage dafür nicht mehr anwendbar bezeichnet worden. Abel will die Namen Pigmente oder Malanine nur für die wirklich schon isolirten schwarzen thierischen Pigmente, die durchgehend eisenfrei sein sollen, reservirt wissen, während er für die eisenhaltigen braunen Körner, deren Abstammung nicht immer klar zu erweisen ist, die von Quincke (174) gebrauchte Bezeichnung Siderin in Vorschlag bringt. Ob nun aber die eigentlichen Pigmente in allen Fällen derartig strenge chemische Unterschiede gegenüber den unzweifelhaft vom Blutfarbstoff herstammenden eisenhaltigen Körnern bieten, bleibt noch abzuwarten. Durch die Versuche von Virchow (220), Mörner (129a), Oppenheimer (157), Maass (124), Demiéville (46) u. A. scheint die absolut sichere Unterscheidung vorläufig noch fraglich zu sein. Jedenfalls dürfte aber der Vorschlag von Abel Beachtung verdienen, wenn man an die Untersuchung der braunen Körner nicht gleich von vornherein mit einem Vorurtheil herantreten will, denn die Neumann'sche Bezeich-

nung „Hämosiderin“ (149) involvirt doch die zweifellose Herkunft derselben vom Blute.

Wie bildet sich nun aber das Siderin aus dem Blutfarbstoff? Während nach Rokitansky (187), Virchow (228) u. A. das Hämoglobin meist in flüssigem Zustande von den Zellen aufgenommen und dort in körniges Pigment umgewandelt wird, lassen Kölliker (121), Ecker (52) u. A. letzteres sowohl durch freien Zerfall von rothen Blutkörperchen, als auch nach Einschluss derselben in Leukocyten entstehen. Es haben aber die späteren Beobachtungen von Langhans (110), Lange (109), Peters (167), Quincke (174), Neumann (149), Oppenheimer (157), Gatti (73) u. A. ergeben, dass in den meisten Fällen die Blutkörperchen haltenden Zellen als Vorstufen der Pigmenthaltigen Zellen anzusehen sind. Daneben treten noch Hindenlang (92), Cordua (38), Nasse (140) und besonders Neumann (149) energisch für eine extracelluläre Entstehung des Siderins ein. Die in die Zellen aufgenommenen rothen Blutkörperchen werden dann durch einen chemischen Process gewöhnlich in toto in grosse gelbbraune Körner umgewandelt, welche die Eisenreaction geben. Aus den grossen Körnern entstehen durch weitem Zerfall die kleineren und kleinsten Körnchen und endlich auch in manchen Zellen diffuses Siderin, das als Endstadium angenommen wird. Zuweilen sieht man aber auch die gelbbraunen Massen als grössere Schollen im Parenchym abgelagert, die den Eindruck machen, als ob sie nicht in Zellen eingeschlossen gewesen, sondern durch Zerfall und Confluenz mehrerer rother Blutkörperchen entstanden wären. Doch lässt sich auch hier in der Umgebung der grossen Massen häufig ein Kern auffinden, was dafür spricht, dass auch diese Schollen den Inhalt einer Zelle gebildet haben.

Meine Untersuchungen am Knochenmark entmilzter Thiere zeigten mir, dass das Siderin manchmal in ungeheuren Mengen (Hund VI u. VII), in andern Fällen spärlicher (Hund IV, V, VIII), oder auch nur in ganz geringen Mengen (Hund

III, Kaninchen I, II, III) angetroffen wird. Eine der Ursachen dieser Verschiedenheit ist vielleicht darin zu suchen, dass es zur Ausbildung des Siderins einer gewissen Zeit (1—3 Wochen) bedarf. Es kommt dann aber ferner auch darauf an, dass die Section nicht allzulange nach der Milzexstirpation vorgenommen wird. Andernfalls lässt sich eine Prädominanz der formativen Function des Knochenmarkes gegenüber der destruktiven constatiren, bis schliesslich auch erstere allmählich erlischt und das lange Zeit hindurch lymphoiden Character tragende Mark der Röhrenknochen wiederum deutliche Zeichen eines Fettmarks aufweist. Diesbezügliche Beobachtungen sind von Tizzoni (217) und besonders von Winogradow (233) gemacht worden, der 1—2 Jahre und noch später nach der Operation die Tödtung der Versuchsthiere vornahm. Daraus ist also ersichtlich, dass das Knochenmark nach Milzexstirpationen nur für eine kurze Zeit gezwungen ist, eine ihm sonst ziemlich fremde Function, die Zerstörung der rothen Blutkörperchen, zu übernehmen, während in normalen Verhältnissen dieselbe hauptsächlich wohl von der Milz ausgeübt wird. Die Ablösung des Markes in der erwähnten destruktiven Thätigkeit fällt nämlich nach einer gewissen Zeit den sich in ungeheurer Menge und Grösse neubildenden oder hypertrophirenden Lymphdrüsen zu, ja, Kostjurin (103a) und Tizzoni (217) wollen nach Exstirpation der Milz sogar eine Neubildung von echten kleinen Milzen mit deutlichen Malpighi'schen Körperchen im grossen Netz beobachtet haben.

Ausser den erwähnten Ursachen für die Verschiedenheit im Siderin-Gehalt des Knochenmarks der von mir untersuchten Thiere lassen sich aber wohl noch andere auffinden. Was die Tödtung der Versuchsthiere anbetrifft, so geschah sie in den hauptsächlich in Frage kommenden Fällen 2—4½ Wochen nach der Operation, also zu einer Zeit, wo an eine vollständige Ablösung des Knochenmarkes durch die Lymphdrüsen kaum zu denken ist. Vergleicht man jetzt aber die einzelnen Versuchsthiere, besonders die milzlosen Hunde

in Bezug auf das Alter, das Ueberstehen der Operation, resp. die Gewichtszu- oder abnahme, so lassen sich vielleicht daraus einige Anhaltspunkte für die Erklärung der erwähnten Verschiedenheit des Sideringehaltes im Knochenmark entnehmen. Während nämlich die ältern Thiere (Hund VI, Hund VII) und die nach der Operation an Gewicht abnehmenden (Hund VII) bedeutende Mengen von braunen Körnern und Schollen im Markgewebe aufweisen, ist der Siderin-Gehalt bei den jüngern und an Gewicht zunehmenden Hunden (V, VIII, Katze VIII) ein geringerer. Es scheint, als ob ein besser constituirter Organismus (Jugend, Gewichtszunahme), der auch die Operation besser übersteht, das Knochenmark in Bezug auf Uebernahme der destructiven Thätigkeit mehr zu entlasten im Stande ist, als ein weniger reactionsfähiger Körper (höheres Alter, Gewichtsabnahme), bei welchem letzterem in den ersten Wochen nach der Milzexstirpation die Lymphdrüsen die Blutkörperchen zerstörende Function allein oder hauptsächlich nicht auszuüben vermögen. Anders verhält es sich aber mit den Befunden am Knochenmark der Kaninchen, wo in allen Fällen nur ganz vereinzelt sog. Pigment haltende Zellen gefunden wurden. Es spricht diese auffällige Thatsache dafür, dass der Milz erwähneter Thiere keine rothe Blutkörperchen zerstörende Rolle zukommt. Ebenso ist derselben von Bizzozero und Salvioli (19, pag. 598) jegliche hämatopoetische Thätigkeit abgesprochen worden.

Was nun die chemische Beschaffenheit der gelbbraunen Körner oder Schollen betrifft, so geben dieselben in den meisten Fällen die Eisenreaction. Es ist aber häufig die Beobachtung gemacht worden [Virchow (220), Quincke (175), Maass (124), Mühlmann (133) u. A.], dass an einigen derselben der Eisennachweis nicht geliefert werden konnte; sie blieben auch nach Einwirkung des Reagens hellgelb. Auch mir kamen in meinen Präparaten derartige unveränderte Schollen zu Gesicht. In einigen wenigen Fällen mag es sich vielleicht darum handeln, dass der Eisenbestandtheil

der Körner oder Schollen nicht genügend gelöst war, um die Reaction geben zu können, in den meisten aber befinden sich dieselben in einem andern chemischen Zustande, nämlich als Bilirubin (Hämatoidin), welches eisenfrei und von Virchow, Maass, Mühlmann u. A. durch die entsprechende Reactionsmethode als solches nachgewiesen worden ist. Während nun Perls (166) und besonders Mühlmann die Bildung von Bilirubin als eine spätere Stufe des Zerfalls von Blutfarbstoff ansehen, tritt Neumann (149) ganz entschieden gegen eine derartige Annahme auf, indem er sagt (pag. 30): „beide verhalten sich exclusiv zu einander, aus dem Hämoglobin einer rothen Blutzelle entsteht entweder Hämosiderin oder Hämatoidin.“ Er stützt sich dabei auf die Beobachtung in Blutextravasaten und Thromben (pag. 36), wo die beiden genannten Derivate des Blutfarbstoffes stets getrennt neben einander vorkommen und zwar das Hämatoidin im Blutcoagulum, das Hämosiderin im lebenden Gewebe, meist in Zellen eingeschlossen.

In Bezug auf den Nachweis des Eisens habe ich zu erwähnen, dass ich mich fast ausschliesslich der von Perls (166) angegebenen Methode bedient habe, die in der Anwendung von Ferrocyankalium und Salzsäure besteht. Diese Methode hat vor der Quincke'schen (175) den Vorzug, dass an die Ausführung der Reaction die Kernfärbung der Zellen angeschlossen und die Präparate überhaupt dauernd aufbewahrt werden können. Der Vorwurf, den Quincke dieser Art des Eisennachweises macht, dass die Blaufärbung infolge der allmählichen Lösung des Berliner Blau leichter diffus wird, fällt fort, wenn man nach Beendigung der Reaction die Präparate sofort in absoluten Alcohol bringt. Es dürfen natürlich nur eisenfreie Instrumente und Reagentien gebraucht werden. Herrn Prof. Dr. R. Kobert, der mir in liebenswürdigster Weise letztere überlassen und in chemischen Fragen die gewünschten Auskünfte ertheilt hat, spreche ich hiermit meinen besten Dank aus.

Das Ferrocyankalium kam in einer 2%, die Salzsäure in einer 0,5–1,0% wässrigen Lösung zur Anwendung. Die Schnitte waren vorher mit 50% Alcohol auf den Objectträger geklebt und nach Entfernung des Paraffins  $\frac{1}{2}$ –1–12 Stunden (nur zuweilen) der Einwirkung des Ferrocyankalium ausgesetzt, worauf eine kurzdauernde (1–2 Min.) Behandlung mit Salzsäure folgte. Auffallend ist es nur, dass in meinen Präparaten die von den Autoren erwähnte intensive Blaufärbung der braunen Körner und Schollen nur ganz vereinzelt zur Beobachtung gelangte, während in den meisten Fällen nur eine deutliche, verschieden nuancirte Grünfärbung erzielt werden konnte. Worauf nun letztere zu beziehen ist, lässt sich kaum sagen, da dieselbe sowohl nach Fixirung in Sublimat und Flemming'scher Lösung, als auch nach Behandlung der Präparate mit Chromessigsäure (Flemming) zum Ausdruck kam. Nach der Mittheilung von Herrn Prof. Dr. Kobert ist auch in seinem Institut zuweilen dieselbe Beobachtung, auch nach Anwendung concentrirter Lösungen der Salzsäure, gemacht worden, so dass also dieser auffällige Befund noch immer unaufgeklärt bleiben muss. Eine stärkere Säure zu benutzen, scheint aber nach der Warnung von Schneider (199) nicht rathsam. Er sagt nämlich pag. 68 in einer Anmerkung: „Wirkt die Säure zu lange ein oder ist sie zu concentrirt, so kann aus dem Blutlaugensalze allein schon unter dieser Einwirkung die sog. Eisenblausäure ( $\text{Cy}_6\text{FeH}_4$ ) und hieraus wieder unter dem Einfluss atmosphärischen Sauerstoffes Berlinerblau entstehen, was dann leicht zu groben Täuschungen Veranlassung giebt.“ Bei Beobachtung aller erwähnten Vorsichtsmassregeln bleiben die rothen wohl erhaltenen Blutkörperchen ganz unbeeinflusst, da das Eisen im Hämoglobinmolecül eine sehr feste organische Verbindung eingegangen ist, aus der es durch die gewöhnlichen Reagentien sich nicht abspalten lässt. In welcher Form nun das Eisen in den braunen Körnern enthalten ist, darüber sind die Meinungen der Autoren nicht ganz übereinstimmende. Die Meisten [Schneider (199),

Zaleski (235), Quincke (174, 175), Abel (1) u. A.] nehmen aber an, dass es sich dabei um Eisenalbuminatverbindungen in oxydischer Form handelt. Dieser Ansicht möchte ich mich auch anschliessen.

### c) die eosinophilen Leukocyten.

Die Besprechung des chemischen Verhaltens der eosinophilen Granula der  $\alpha$ -Leukocyten (Ehrlich) schliesse ich hier an, da ich zwischen diesen weissen Blutkörperchen und den vorher erwähnten pigmenthaltigen Zellen gewisse Beziehungen gefunden zu haben glaube. Schon vor längerer Zeit ist man darauf verfallen, die Hämoglobinnatur der Körnchen für wahrscheinlich zu halten, auf Grund dessen z. B. die Schmidt-Semmer'sche Blutbildungstheorie (198, 209) ihre Entstehung erhielt. In ähnlicher Weise hat Bannwarth (16) in jüngster Zeit die Behauptung ausgesprochen, dass in den Granulis der eosinophilen Zellen Hämoglobin oder ein Derivat desselben enthalten ist. Alle diese Behauptungen fassen nur auf der Eigenthümlichkeit der Körnchen sich mit Eosin, Pikrinsäure, Aurantia und andern Stoffen zu färben, die nach Ehrlich (54, 55) für das Hämoglobin charakteristische Tinctionsmittel sind. Bannwarth (16) hebt noch besonders hervor, dass an nicht gefärbten frischen Präparaten die Granula einen ähnlichen grünen Eigenton besitzen, wie die rothen Blutkörperchen selbst. Diesen Angaben traten früher schon Ehrlich (54, 55), Schwarze (204) und in neuerer Zeit auch H. Fr. Müller (134) mit grosser Entschiedenheit entgegen. Ehrlich und Schwarze glauben sowohl die von einigen Beobachtern (z. B. Virchow) gedeutete Fettnatur der Körnung mit Sicherheit zurückweisen, als auch den Nachweis liefern zu können, dass dieselbe kein Hämoglobin enthalte. Beide Autoren stützen ihre Behauptung hauptsächlich darauf (16, pag. 38 u. 39), dass nach Erhitzung der Präparate und gleichzeitiger Doppelfärbung derselben das Hämoglobin der rothen Blutkörperchen und die eosinophilen Körnchen ein verschiedenes Verhalten

zeigen. Bei geringer Erhitzung nämlich und Doppelfärbung mit Aurantia-Eosin erscheinen „die rothen Blutkörperchen pomeranzenfarben, die eosinophile Körnung dagegen rein roth.“ Nach stärkerer Erhitzung aber blosse das Hämoglobin seine Färbbarkeit vollkommen ein, während „die eosinophile Körnung dieselbe vollkommen erhält.“ Ebenso spreche gegen die Identität der beiden Stoffe die Extraktionsmöglichkeit des Hämoglobins durch Wasser und Glycerin, während die erwähnten Granula „ihre ursprüngliche gelbe Farbe und ihr Färbvermögen“ dabei vollständig bewahren. Durch diese Versuche und Beobachtungen scheint mir nichts weiter sicher bewiesen zu sein, als dass der Farbstoff, der möglicherweise den eosinophilen Körnchen anhaftet, eine festere Verbindung mit der Grundsubstanz eingegangen ist, als es beim Hämoglobin der rothen Blutkörperchen der Fall ist. Aus dieser verschiedenen Widerstandsfähigkeit der beiden Stoffe mannigfachen äussern Einflüssen gegenüber auf deren Nichtidentität, oder gar auf das Fehlen jeglicher verwandtschaftlicher Beziehungen zu einander zu schliessen, glaube ich in den Beobachtungen von Ehrlich und Schwarze keine genügende Veranlassung zu sehn.

Bevor ich nun an die Schilderung der eigenen Versuche gehe, muss ich noch der Autoren Erwähnung thun, welche für die Eiweissnatur der eosinophilen Granula eintreten. So hat Weiss (229) durch Anwendung einer alkoholischen 1% Vanillinlösung und nachheriges Einwirkenlassen einer Mischung von Schwefelsäure und Ferrisulfatlösung eine Violett- bis Blaufärbung der Körnchen erhalten, woraus er den Schluss zieht, dass „die eosinophilen Granula (im Gegensatz zu Ehrlich und Schwarze) als Eiweisskörper zu betrachten sind.“ Aehnlich nimmt Löwit (122) an, dass die  $\alpha$ -Leukocyten einzellige globulinbildende Eiweissdrüsen repräsentiren, eine Möglichkeit, die v. Scarpattetti (193) für die Krebsleukocyten zwar zugiebt, für die eosinophilen Zellen des Kaninchenknochenmarkes aber als noch nicht annehmbar hinstellt.

Beim Studium der Knochenmarkpräparate milzloser Thiere fiel es mir auf, dass viele der sog. pigmenthaltigen Zellen, die sehr feine Körnchen enthielten, eine grosse Aehnlichkeit in Bezug auf Form und Kern mit den  $\alpha$ -Leukocyten zeigten. Ja, es liessen sich sogar in einigen wenigen Zellen neben deutlich gelben mehrere durch Eosin sich roth färbende Körnchen auffinden, die mich auf die Vermuthung brachten, dass die eosinophilen Zellen möglicherweise aus den pigmenthaltigen hervorgehen. Diese Vermuthung konnte aber nur durch den Eisennachweis in den Körnchen zur Gewissheit werden. Es wurden daher zu diesem Zwecke die verschiedensten Versuche angestellt, um das eventuell darin enthaltene Eisen der Reaction leichter zugänglich zu machen. Alle Bemühungen blieben aber erfolglos. Ich musste mir also sagen, dass das Eisen, wenn überhaupt in den eosinophilen Körnchen vorhanden, nur in einer complicirten, sehr festen organischen Verbindung vorliegen könne. Diese Ueberlegung führte mich zur Anwendung der schon von G. von Bunge (35) angestellten Verdauungsversuche, eine Methode, durch die er zur Entdeckung des Hämatogens gelangte. Aber auch bei Ausführung dieser Versuche stellen sich grosse Schwierigkeiten entgegen, da es sich ja bei den kleinen Körnchen um sehr zarte Gebilde handelt, deren eventueller Eisengehalt doch nur als ein ganz minimaler angenommen werden kann. Ich habe deshalb die Pepsin-Salzsäure verhältnissmässig nur kurze Zeit auf die Versuchsobjecte einwirken lassen.

Zu derartigen Versuchen eignet sich am besten das Knochenmark von Fröschen, weil in demselben diese Zellen am grössten sind. Das Knochenmark wurde in kleinen Stücken im Reagenzglas 7, 12, 15 Minuten lang der verdauenden Wirkung der Pepsin (0,3%) - Salzsäure (0,1%) bei Körpertemperatur ausgesetzt. Darauf folgte die Fixirung und Härtung in absolutem Alcohol, Einbettung in Paraffin und schliesslich die Ausführung der Eisenreaction nach der schon beschriebenen Methode.

Die besten Resultate erzielte ich bei einer  $\frac{1}{4}$  St. lang dauernden Einwirkung der Verdauungsflüssigkeit. Nach der Ausführung der Eisenreaction, wobei ich zuweilen die Salzsäure 5 Minuten lang wirken liess, erschien ein Theil der eosinophilen Körnchen, wie auch die noch erhaltenen Reste der rothen Blutkörperchen deutlich grün gefärbt, während ein anderer Theil der Körnchen vollständig unbeeinflusst blieb, dafür aber Spuren eines weiter fortgeschrittenen Zerfalls aufwies. Ob nun aus dieser Grünfärbung mit Sicherheit auf einen vorhandenen Eisengehalt der eosinophilen Granula geschlossen werden darf oder nicht, bleibt weiteren Versuchen vorbehalten. Jetzt lässt sich derselbe mit gleichzeitiger Hinzuziehung anderer schon erwähnter Momente, die dafür sprechen, nur vermuthen. Erweist sich aber die vorläufige Vermuthung als Thatsache, dann dürfte der Farbstoff der eosinophilen Körnchen wohl nur als ein Derivat des Hämoglobin aufzufassen sein. Anders verhält es sich mit der Schmidt-Semmer'schen (198, 207) und Bannwarth'schen Blutbildungstheorie (16), wonach die eosinophilen Zellen geradezu als Jugendformen rother Blutkörperchen angesehen werden. Dieser Annahme möchte ich mich nicht anschliessen. Vielmehr scheinen mir die erwähnten Gebilde als Speicherorgane für das aus der Nahrung und den zerfallenen Blutkörperchen aufgenommene Eisen zu fungiren, das sie nicht allein in sich ablagern, sondern auch in eine dem Hämoglobin nahe verwandte Form überführen. Dafür sprechen die schon von Ehrlich und seinen Schülern, besonders aber in neuerer Zeit von H. Fr. Müller (135, 136), Canon (35a) u. A. gemachten Beobachtungen, dass die eosinophilen Zellen in allen Krankheiten, wo rothe Blutkörperchen zu Grunde gehen, im Blute eine bedeutende Vermehrung erfahren. H. Fr. Müller (136) erklärt in neuester Zeit das Auftreten besonders der grossen Formen der  $\alpha$ -Leukocyten im Blute, wie sie gewöhnlich nur im Knochenmark vorkommen, geradezu als ein diagnostisches Mittel bei Leukämie.

Zum Schluss dieses Abschnittes möchte ich nochmals hervorheben, dass alle erwähnten Muthmassungen über Wesen und Aufgabe der eosinophilen Leukocyten erst dann Bedeutung gewinnen, wenn der Eisengehalt der Körnchen unzweifelhaft feststeht.

# Uebersicht der Befunde am Knochenmark der Versuchsthiere.

| Ver-<br>suchs-<br>art | Versuchs-<br>thier | Makroskopi-<br>scher Befund                            | M i k r o s k o p i s c h e r B e f u n d |                                                                          |                                                                          |                             | Mitosen              |
|-----------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
|                       |                    |                                                        | Kernhaltige<br>rothe Blutk.               | Riesenzellen                                                             | Parenchym und<br>Fettzellen                                              | Gefässe                     |                      |
| A d e r l i k s s e   | Katze I            | Knochenmark<br>voluminös, roth                         | zahlreich                                 | nicht besonders<br>viele                                                 | nicht auffallend<br>geschwunden                                          | etwas erweitert             | —<br>zahlreich       |
|                       | Katze II           | roth                                                   | sehr zahl-<br>reich                       | sehr viele, darun-<br>ter mehrere mit<br>deutl. degenerir-<br>ten Kernen | wenig grosse Fett-<br>zellen, besonders<br>in der peripheren<br>Markzone | stark erweitert             | —<br>sehr viele      |
|                       | Katze III          | roth                                                   | zahlreich                                 | vermehrt                                                                 | grosse Fettzellen<br>nur um die Gefässe<br>herum                         | stark erweitert             | —<br>viele           |
|                       | Hund I             | spärlich, roth                                         | viele                                     | recht viele                                                              | geschwunden                                                              | erweitert                   | —<br>zahlreich       |
|                       | Hund II            | stark geröthet                                         | recht viele                               | vermehrt                                                                 | vermindert                                                               | stark erweitert             | —<br>viele           |
| Cyanjod               | Hund III           | intensiv roth                                          | nicht viele                               | zahlreich                                                                | wenig geschwun-<br>den                                                   | etwas erweitert             | wenig                |
|                       | Hund IV            | sehr roth                                              | recht viele                               | sehr viele                                                               | etwas geschwun-<br>den                                                   | weit und stark<br>gefüllt   | viel<br>viele        |
| Milzexstir-<br>pation | Hund VI            | an der Periphe-<br>rie gelb, im Cen-<br>trum grauweiss | wenige                                    | wenige                                                                   | fast wie normal                                                          | fast gar nicht<br>erweitert | massenhaft<br>wenige |
|                       | Ratte II           | geröthet                                               | wenige                                    | mehrere                                                                  | wenig vermindert                                                         | etwas erweitert             | wenig<br>einige      |

| Milzexstirpation mit nachfolgenden Aderlässen.                                                                  |                                                        |                                                                                                 |                                                          |                        |                               |                                    |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--|
| Hund V                                                                                                          | Hund VII                                               | Hund VIII                                                                                       | Kaninchen<br>I                                           | Kaninchen<br>II        | Kaninchen<br>III              | Katze VIII                         |  |
| dunkelroth                                                                                                      | an der Periphe-<br>rie gelb, im Cen-<br>trum grauweiss | im Femur und<br>Humerus dun-<br>kelroth; in den<br>übrigen Röh-<br>renknochen<br>gelblich weiss | roth                                                     | roth                   | intensiv roth                 | graurothlich                       |  |
| in sehr gros-<br>ser Menge                                                                                      | recht zahl-<br>reich                                   | zahlreich                                                                                       | sehr viele                                               | sehr viele             | sehr viele                    | viele                              |  |
| die kleinern zahl-<br>reich                                                                                     | viele grosse For-<br>men                               | nicht sehr viele,<br>darunter mehrere<br>mit degenerirtem<br>Kerne.                             | zahlreiche einker-<br>nige                               | wie bei Kanin. I       | wie bei Kanin. I              | recht viele, auch<br>grosse Formen |  |
| Parenchym spär-<br>lich, Fettzellen be-<br>deutend kleiner u.<br>weniger                                        | Fettzellen weniger<br>als normal                       | vermindert                                                                                      | in der Peripherie<br>wenige und nur<br>kleine Fettzellen | vermindert             | Fettzellen klein u.<br>wenige | etwas vermindert                   |  |
| sehr stark er-<br>weitert, inman-<br>chen venösen<br>Capillaren nur<br>kernhaltige<br>rothe Blutkör-<br>perchen | erweitert                                              | erweitert                                                                                       | sehr weit                                                | sehr weit              | sehr weit                     | erweitert                          |  |
| viel, aber recht viele,<br>weniger, als mehr, als bei<br>Hund VI u. VII u.<br>VIII                              | massenhaft                                             | spärlich                                                                                        | sehr wenig                                               | nur ganz<br>vereinzelt | spärlich                      | wenig                              |  |
|                                                                                                                 | viele                                                  | wenige                                                                                          | viele                                                    | sehr viele             | in jedem<br>Schnitte<br>viele | nicht viele                        |  |

## D. Ergebnisse.

- I. Das normale Knochenmark erwachsener Thiere lässt sich sowohl macro-, wie auch mikroskopisch von dem nach Aderlässen veränderten deutlich unterscheiden, während das Mark jugendlicher Individuen diese Unterscheidung nicht zulässt.
- II. Die Veränderungen im Knochenmarke nach Venaesectionen nehmen ihren Anfang innerhalb der Gefässe und charakterisiren sich durch vermehrtes Auftreten von jungen kernhaltigen rothen Blutkörperchen, Erweiterung der venösen Capillaren, Schwinden der Fettzellen und Leukocyten des Parenchyms. — Das gelbe Fettmark wird in den meisten Fällen lymphoid und roth.
- III. Diese Veränderungen sind aber nicht immer proportional den durch die Aderlässe erzeugten Blutverlusten.
- IV. In manchen Fällen zeigt das Knochenmark, auch nach bedeutenden Venaesectionen, die beschriebenen Veränderungen nicht; es handelt sich dann gewöhnlich um ein in der Function geschwächtes Organ.
- V. Die Bildung der jungen rothen Blutkörperchen geschieht innerhalb der venösen Capillaren, deren dünne kernhaltige Endothelwand an vielen Stellen deutlich sichtbar ist.
- VI. Ob die jüngsten Formen rother Blutzellen farblos, oder von vornherein hämoglobinhaltig sind, lässt sich nicht mit absoluter Sicherheit feststellen, jedenfalls konnten keine Uebergänge von den farblosen zu den rothen kernhaltigen Formen aufgefunden werden. Das Verschwinden des Kernes erfolgt durch Auflösung desselben innerhalb der Zellen.
- VII. Die jungen rothen Blutkörperchen, wie auch die Leukocyten, besonders die eosinophilen, vermehren sich durch indirecte Theilung.
- VIII. Die Riesenzellen treten nach Aderlässen zahlreicher und in grösseren Formen auf. Sie gehen höchst

- wahrscheinlich zum grössten Theile aus den einkernigen grossen Knochenmarkzellen hervor. Ihre Vermehrung geschieht durch Mitose, die in vielen Fällen Abweichungen vom normalen Typus aufweist. Was ihre Bedeutung betrifft, so kommt ihnen hauptsächlich ein phagocytärer Charakter zu; an der Bildung von Leukocyten betheiligen sie sich, wenn überhaupt, so nur in ganz geringem Grade.
- IX. Die Veränderungen nach Milzexstirpationen finden im Knochenmark ihren Ausdruck durch das Auftreten von gelbbraunen grossen und kleinen Körnern und Schollen, welche zum grössten Theile in Zellen eingeschlossen liegen und die bekannten Eisenreactionen geben. Blutkörperchen haltende Zellen wurden nicht constatirt.
  - X. Eine vermehrte Bildung junger rother Blutkörperchen liess sich im Knochenmark nach Milzexstirpationen zwar nachweisen, war aber nicht hochgradig.
  - XI. Die Untersuchung des Markes milzloser Kaninchen ergab gegenüber dem normalen Verhalten weder eine Vermehrung kernhaltiger rother, noch eine Zunahme der Siderin haltenden Zellen.
  - XII. Die Körnchen der eosinophilen Leukocyten erscheinen, nachdem die Präparate der Verdauung und der Eisenreaction unterzogen worden sind, grün gefärbt.
  - XIII. In Bezug auf die Blutzerstörung im Allgemeinen lässt sich sagen, dass dieselbe in normalen Verhältnissen allein auf die Milz beschränkt ist, während die Blutbildung ihren hauptsächlichsten Sitz im Knochenmarke hat, in welchem der peripheren Zone die Hauptrolle dabei zukommt.

## Litteraturverzeichniss.

1. Abel, John, J., Bemerkungen über die thierischen Melanine und das Hämosiderin. Virch. Arch. Band 120, 1890. pag. 204—207.
2. Aeby, Chr., Ueber die Symphysis oss. pubis des Menschen nebst Beiträgen zur Lehre vom hyalinen Knorpel und seiner Verknöcherung. — Zeitschrift für rationelle Medicin 1857. 3. Reihe Band 4. pag. 1—78.
3. Afanasieff, Ueber die Entwicklung der ersten Blutbahnen im Hühnerembryo. — Sitzungsberichte der math. naturwissensch. Classe der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften in Wien 1866. Bd. 53. Abth. II. Heft 4. pag. 560—569.
4. Aldehoff, Beitrag zur Kenntniss der eosinophilen Zellen. Prager medicin. Wochenschrift 1891 Nr. 8. Centralb. für allg. Path. und path. Anatomie Bd. II. Nr. 13. 1891. pag. 561—564.
5. Aoyama (aus Japan), Pathologische Mittheilungen. I. Indirecte Kerntheilung in verschiedenen Neubildungen. Virch. Arch. 1886. Bd. 106. pag. 354—378.
6. Armauer-Hansen, Beiträge zur normalen und pathol. Anatomie der Lymphdrüsen. Ebenda 1872. Bd. 56.
7. Arndt, R., Untersuchungen an den rothen Blutkörperchen der Wirbelthiere. I. Ebenda 1879. Bd. 78 pag. 1—24.
8. Arndt, R., Untersuchungen an den rothen Blutkörperchen der Wirbelthiere. II. Ebenda 1881, Bd. 83. pag. 15—41.
9. Arndt, R., Beobachtungen am rothen Knochenmark. Ebenda 1880. Bd. 80.
10. Arnold, J., Beobachtungen über Kerne und Kerntheilung in den Zellen des Knochenmarks. Ebenda 1883. Bd. 93, pag. 1—39.
11. Arnold, J., Ueber Kern- und Zelltheilung bei acuter Hyperplasie der Lymphdrüsen und Milz. Ebenda 1884, Bd. 95, pag. 46—70.
12. Arnold, J., Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen und weissen Blutkörperchen. Ebenda 1884, Bd. 97, pag. 1—23.
13. Arnold, J., Ueber Kerntheilung und vielkernige Zellen. Ebenda 1884, Bd. 98, pag. 501—512.
14. Arnold, J., Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Arch. f. mikr. Anat. 1888, Bd. 30, pag. 205—307.
15. Arnold, J., Weitere Mittheilungen über Kern- und Zelltheilung in der Milz; zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der von der typischen Mitose abweichenden Kerntheilungsvorgänge. Ebenda 1888, Bd. 31, pag. 541 bis 565.
16. Bannwarth, Untersuchungen über die Milz. I. Die Milz der Katze. Ebenda 1891. Bd. 38. 3. Heft.
17. Baumgarten, Ueber Tuberkel und Tuberkulose. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. IX und X.
18. Bayerl, B., Die Entstehung rother Blutkörperchen im Knorpel am Ossificationsrande. Arch. f. mikr. Anat. Bd. XXIII. 1884.
19. Berdez und Nencki. (Citirt nach 1.)
20. Billroth, Th., Neue Beiträge zur vergleichenden Anatomie der Milz. Zeitschr. f. w. Zoologie Bd. 11. 1862.
21. Bizzozero, G., Sulla funzione ematopoëtica del midollo delle ossa. Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1868. pag. 885.
22. Bizzozero, G., Sulla funzione ematopoëtica u. s. w. Secundo comunicazione preventiva. Ebenda 1869. pag. 149—150.
23. Bizzozero, G., Ueber die Entstehung der rothen Blutkörperchen während des Extrauterinlebens. Mole-schott's Untersuchungen 1888. Bd. XIII.
24. Bizzozero, G., Sur la production des globules rouges du sang dans la vie extrauterine. Arch. ital. de Biol. Turin 1882 I. (Citirt nach dem Centralb. f. d. med. Wissensch. Bd. XX. 1882.)

25. Bizzozzero, G., Ueber die Bildung der rothen Blutkörperchen bei den niederen Wirbelthieren. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1882 Nr. 33.
26. Bizzozzero, G., Ueber die Atrophie der Fettzellen des Knochenmarkes. Archiv für mikros. Anat. 1889. Bd. 33.
- 26a. Bizzozzero, G., Ueber die Bildung der rothen Blutkörperchen. Virch. Arch. 1884. Bd. 95.
27. Bizzozzero, G., Neue Untersuchungen über den Bau des Knochenmarks bei den Vögeln. Ebenda 1890. Bd. 35, pag. 424—467.
28. Bizzozzero, G. und Salvioli, Die Milz als Bildungsstätte rother Blutkörperchen. Centralbl. für die med. Wissenschaft. 1879, pag. 273.
29. Bizzozzero, G. u. Salvioli, Beiträge zur Hämatologie. I. Experimentelle Untersuchungen über die lienale Hämatopoësis. Moleschott's Untersuchungen Bd. XII, pag. 595—610.
30. Bizzozzero, G. und Dr. A. A. Torre, Ueber die Entstehung der rothen Blutkörperchen bei den verschiedenen Thierclassen. Virch. Arch. 1884. Bd. 95.
31. Bizzozzero, G. und Torre, A. A., Ueber die Entstehung und Entwicklung der rothen Blutkörperchen. I. Ueber Entstehung u. Entwicklung der rothen Blutkörperchen bei Vögeln. Moleschott's Unters. 1881. pag. XII.
32. Böttcher, A., Untersuchungen über die rothen Blutkörperchen der Wirbelthiere. Virch. Arch. 1866. Bd. 36.
33. Braunschweig, R. v., Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Thymus bei der Regeneration der Blutkörperchen. Inaug.-Diss. Dorpat 1891.
34. Brodowski, W., Ueber den Ursprung sogenannter Riesenzellen und über Tuberkeln im Allgemeinen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875. pag. 752—753.
- 34a. Brunn, A. v., Ueber die den rothen Blutkörperchen der Säugethiere zugeschriebenen Kerne. Archiv für mikr. Anat. Bd. 14. 1887.
35. Bunge, G., Ueber die Assimilation des Eisens. Zeitschrift f. physiol. Chemie 1885. Bd. 9. Heft 1.
- 35a. Canon, P., Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker. Dtsch. med. Wochenschrift, Jahrg. 18. 1892. No. 10, pag. 206—207.

36. Cocciola, Sulla pretesa cellule gigante della affezioni infiammator dell osse u. s. w. Gaz. med. di Roma 1877. Citirt nach Arnold.
37. Cohnheim, Erkrankungen des Knochenmarkes bei pernicioser Anämie. Virch. Arch. 1876. Bd. 68, pag. 291.
38. Cordua, Ueber den Resorptionsmechanismus von Blutergüssen. Berlin 1877.
39. Cornil, Sur la multiplication de cellules de la moëlle des os par division indirecte dans l'inflammation. Arch. de phys. norm. et path. 3<sup>e</sup> sér T. X. 2<sup>e</sup> sem. 1887. pag. 46 ff.
40. Credé, B., Ueber die Exstirpation der kranken Milz beim Menschen. v. Langenbeck's Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 28, pag. 401—402.
41. Cuénot, L., Etudes sur le sang et les glands lymphatiques dans la série animale. Partie I. Vertébrés. Arch. de Zool. experim. Série II, Tome VII, Année 1889, pag. 1—91.
42. Cuénot, L., Sur le développement des globules rouges du sang. Comptes rendus hebdomadiques de l'Acad. des Sciences de Paris 1888. Bd. 106, No. 103. pag. 673—675.
43. Cuénot, L., Développement des globules rouges du sang. Le progrès medical. Année XVI, 1888, Série II, Tome VII, No. 11. Citirt nach Hoffmann-Schwalbe's Jahresbericht 1888.
44. Dekhuyzen, Ueber Emigration und Leukocyten. Anat. Anz. VI. Ergänzungsheft, pag. 231—241.
45. Demarbaix, Division et dégénérescence des cellules géantes de la moëlle des os. La Cellule, 1889. V.
46. Demiéville, P., Ueber die Pigmentflecke der Haut. Virch. Arch. 1880. Bd. 81.
47. Denys, J., La structure de la moëlle des os et la genèse du sang chez les oiseaux. La Cellule, 1887. T. IV, F. 1.
48. Denys, L., Quelques remarques à propos du dernier travail d'Arnold sur la fragmentation indirecte. La Cellule, 1889, V.
49. Eberth, C. J., Zur Histologie des Blutes. Virch. Arch. 1868. Bd. 43, pag. 8—14.
50. Eberth, C. J., Untersuchungen über die normale und pathol. Leber. 2. Die Pigmentleber der Frösche und die Melanämie. Ebenda 1867. Bd. 40.

51. Eberth, C. J. und Aly, W., Ueber die Vermehrung der rothen Blutkörperchen. Fortschritte der Medicin 1884. Bd. 3, Nr. 1.
52. Ecker, A., Ueber die Veränderungen, welche die Blutkörperchen in der Milz erleiden. Zeitschr. f. ration. Med. VI, 1847.
53. Edington, Alex., Report on the morphology and development of the blood. British Medical Journal, 1890. I, pag. 1233.
54. Ehrlich, P., Ueber die spezifischen Granulationen des Blutes. Arch. f. Anat. und Physiol. Physiol. Abth. 1879, pag. 579.
55. Ehrlich, P., Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten. Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. I, 1880, pag. 553.
56. Einhorn, M., Ueber das Verhalten der Lymphocyten zu den weissen Blutkörperchen. Inaug. Diss. Berlin 1884.
57. Erb, Zur Entwicklungsgeschichte der rothen Blutkörperchen. Virch. Arch. 1865. Bd. 34, pag. 138—193.
58. Fahrner, J. C., De globulorum sanguinis in mamalium embryonibus atque adultis origine. Turici 1845.
59. Fede, Di un caso di anaemia perniciosa progressiva con speciale onzi nuova patogenesi in rapporto della singolare alterazione del fegato, della midolla di tutte le ossa. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875, pag. 780—781.
60. Feuerstack, W., Die Entwicklung der rothen Blutkörperchen. Zeitschrift f. wiss. Zoologie 1888. Bd. 38, pag. 136—162.
61. Fischer, E., Eosin als Tinctionsmittel für mikroskopische Präparate. Arch. f. mikr. Anat. 1876. Bd. 12, pag. 349—352.
62. Flemming, W., Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. Th. I. Ebenda, Bd. 16, pag. 302—436.
63. Flemming, W., Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihrer Lebenserscheinungen. Th. II. Ebenda. Bd. 18, pag. 151, 259.
64. Flemming, W., Studien über Regeneration der Gewebe. Ebenda. Bd. 24, pag. 50—51 und 338—398.
- 64a. Flemming, W., Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle. Ebenda 1887. Bd. 29, pag. 389—464.

65. Flemming, W., Amitotische Theilung im Blasenepithel des Salamanders. Ebenda 1890. Bd. 34.
66. Flemming, W., Ueber Theilung und Kernformen bei Leukocyten und über deren Attractionssphären. Ebenda 1891. Bd. 37, pag. 249—289.
67. Flemming, W., Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle. Ebenda 1891. Bd. 37.
68. Foà, P. und Salvioli, G., Origine dei globuli rossi del sangue. Nota preventiva. Archivio per le scienze mediche. Vol. IV. Citirt nach Hoffmann-Schwalbe's Jahresbericht 1879, pag. 49.
69. Foà, P., Ueber die Entstehung der gefärbten Elemente des Blutes (Giorn. della R. Acc. di Medicina di Torino 1891. A. LIV, Nr. 1—2, pag. 41). Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie. Bd. II. No. 13. 1891.
70. Freyer, M., Ueber die Betheiligung der Milz bei der Entwicklung der rothen Blutkörperchen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1875, pag. 374.
71. Friedleben, Physiologie der Thymus. Frankfurt a./M. 1858.
72. Funke, E., Ueber die Theilung rother Blutkörperchen bei Hühnerembryonen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880. Nr. 41. pag. 754—756.
73. Gatti, M., Ueber die Cellulae globuliferae in ihrer Beziehung zum Blut und zur Pathogenese der primären Anämien. (Spermentale, Ottobre — Decembre 1890). Centralbl. f. allgem. Pathol. und pathol. Anatomie, Bd. II. Nr. 13.
74. Geelmuyden, H. Chr., Das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und die physiol. Function desselben. Virch. Arch. 1886, Bd. 105.
75. Gerlach, Ueber die Blutkörperchen haltenden Zellen der Milz. Zeitschr. f. rat. Med. 1849, Bd. 7.
76. Gibson, J. Lockhard, The blood-forming organs and blood-formation. Journal of anatomy and physiology 1886. Vol. 20, pag. 100—113, p. II, pag. 324—353, p. III, 456—474.
77. Gollasch, Friedländer-Ebert's mikr. Technik. Berlin 1889. (Citirt nach 136.)
78. Golubew, A., Ueber die Erscheinungen, welche elektrische Schläge an den sog. farblosen Bestandtheilen des Blutes hervorbringen. Sitzungsber. der math.-na-

- turw. Cl. der Wiener Acad. 1868, Bd. 57. Abth. II., H. 4, pag. 555—572.
79. Grenacher, Einige Notizen über Tinctionstechnik, bes. zur Kernfärbung. Arch. f. mikr. Anat. 1878. Bd. 16, pag. 463—471.
  80. Grohe, Zur Geschichte der Melanämie nebst Bemerkungen über den normalen Bau der Milz und Lymphdrüsen. Virch. Arch. 1861. Bd. 20, pag. 306.
  81. Grünberg, M., Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Blutkörperchen in den Lymphdrüsen. Inaug. Diss. Dorpat 1891.
  82. Lovell Gulland, G., The nature and varieties of Leukocytes. (Laboratory reports issued by the Royal College of Physicians, Edinburgh 1891. Bd. III., pag. 106—155). Centralbl. f. Pathol. und pathol. Anatomie, Bd. II, Nr. 13, 1891.
  83. Hansemann, D., Ein Beitrag zur Entstehung und Vermehrung der Leukocyten. Anat. Anz. VI. Ergänzungsheft pag. 225.
  84. Hayem, Recherches sur l'évolution des hématies dans le sang de l'homme et des vertébrés. Th. I. Archive de physiologie normale et pathologique 1878. T. V.
  85. Hayem, Recherches etc. Th. II. Ebenda 1879. Th. VI.
  86. Heidenhain, R., Beiträge zur Histologie und Physiologie der Dünndarmschleimhaut. Pflüger's Arch. f. d. gesamm. Physiol. 1888, Bd. 43. Supplementheft, pag. 1—103.
  87. Heitzmann, (Citirt nach 150.)
  88. Heinz, Arbeiten aus dem pharmakolog. Inst. der Universität Breslau. Virch. Arch. Bd. 122.
  89. Hensen, Untersuchungen zur Physiologie der Blutkörperchen, sowie über die Zellennatur derselben. Zeitschrift f. wiss. Zoologie, 1862. Bd. 11.
  90. Hewson, Experimental inquiries. London 1777. Part. III, c. 3 und 5.
  91. Hess, C., Ueber Vermehrungs- und Zerfallsvorgänge in der acut hyperplastischen Milz der weissen Maus. Virch. Arch. 1890. Bd. 120.
  92. Hindenlang, C., Pigmentinfiltration von Lymphdrüsen, Leber und anderen Organen in einem Fall von Morbus maculosus Werlhofii. Ebenda 1880, Bd. 79.

93. His, W., Beiträge zur Kenntniss der zum Lymphsystem gehörigen Drüsen. Zeitschr. f. wiss. Zoologie, 1860. Bd. 10, pag. 333—357.
94. Hoyer, H., Zur Histologie des Knochenmarkes. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1869.
95. Hoyer, H., Beitrag zur Kenntniss der Lymphdrüsen. Arch. f. mikr. Anat. 1889. Bd. 34, pag. 208—225.
96. Jones Wharton., The Blood-corpuscle considered in its different Phases of Development in the Animal Series. Memoir I. Vertebrata. Philosophical Transactions of the royal society of London, 1846, II. pag. 64—106.
97. Kassowitz, Die normale Ossification und die Erkrankungen der Knochen bei Rhachitis und heredit. Syphilis. Med. Jahrbuch. Wien 1881.
98. Klebs, E., Ueber Kerne und Scheinkerne der rothen Blutkörperchen der Säugethiere. Virch. Arch. 1866. Bd. 38. pag. 190—220.
99. Klein, E., Das mittlere Keimblatt in seinen Beziehungen zur Entwicklung der ersten Blutgefäße und Blutkörperchen im Hühnerembryo. Sitzungsberichte der math. natur. Cl. der k. Acad. zu Wien 1871. Bd. 63. Abth. II. H. 3, pag. 339—391.
100. Kobert, R., Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. Stuttgart 1891.
101. Kölliker, A., Mikroskop. Anat. Bd. II. 1854.
102. Kölliker, A., Ueber die Blutkörperchen eines menschlichen Embryo und die Entwicklung der Blutkörperchen bei Säugethieren. Zeitschr. f. rat. Med. 1846, Bd. IV, pag. 112—159.
103. Korn, Th., Ueber die Betheiligung der Milz und des Knochenmarkes an der Bildung rother Blutkörperchen bei Vögeln. Virch. Arch. 1881, Bd. 86.
- 103a. Kostjurin., Wratsch 1889.
104. Kuborn, P., Du développement des vaisseaux et du sang dans le foie de l'embryon. Anat. Anz. 1890, pag. 277—282.
105. Kultschitzky, N., Die Entstehung der rothen Blutkörperchen bei den Säugethieren. Arbeiten der Naturf. Gesellschaft in Charkow, Bd. 15. pag. 53—92.
106. Kultschitzky, N., Karyokinesis in farblosen Blutkörperchen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1887, Nr. 6.

107. Kunkel., Zur Frage der Eisenresorption. Arch. f. d. gesamt. Physiol. Bd. I. Bonn 1891.
108. Kurloff, M. G., Ueber die Veränderungen des Blutes bei splenotomirten Thieren während des ersten Jahres nach der Milzexstirpation. Wratsch 1889, pag. 515—518 und 538—543.
109. Lange, O., Ueber die Entstehung der blutkörperhaltigen Zellen und die Metamorphosen des Blutes im Lymphsacke des Frosches. Virch. Arch. Bd. 56.
110. Langhans., Beobachtungen über Resorption der Blutextravasate und Pigmentbildung in denselben. Ebenda, Bd. 49.
111. Lawdowsky., Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes. Ebenda 1884, Bd. 96, pag. 60—100.
112. Leboucq., Sur le développement des vaissaux et des globules sanguins dans les tissus normaux et pathologiques. Gand. 1876.
113. Leube und Fleischer., Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Virch. Arch. 1881, Bd. 83.
- 113a. Leydig., Histologie des Menschen und der Thiere. Frankfurt a/M. 1857.
114. Lilienfeld. Ueber die chemische Beschaffenheit und die Abstammung der Plättchen. Verhandl. d. Berl. Physiol. Gesell. 16. Oct. 1891. Referat im Arch. f. Physiol., 1891.
115. v. Limbeck., Einige neuere Arbeiten über Leukämie und Leukocytose. Centralbl. f. allg. Path. und path. Anatomie Bd. II. Nr. 22. 1891, pag. 922—926.
116. Litten, M., Ueber einen in meduläre Leukämie übergehenden Fall von pernicioser Anaemie. Berl. klin. 1877. pag. 257 u. 278.
117. Litten, M. und Orth, J., Ueber Veränderungen des Markes in Röhrenknochen unter verschiedenen patholog. Verhältnissen. Ebenda 1877. Bd. 51, 743—748.
118. Luzet, Ch., Etude sur la régénération du sang après saignée chez les oiseaux (L'érythrocyte et l'hématoblaste). Arch. de Physiol. III, 3. pag. 354. Citirt nach Centralbl. für Physiol. 1891. Nr. 20.
119. Löwit, M., Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Sitzungsber. der Wiener Acad. Math. natur. Cl. Abth. III. 1883, Bd. 88.

- 119a. Löwit, M., Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Ebenda 1885. Bd. 92.
120. Löwit, M., Die Umwandlung der Erythroblasten in rothe Blutkörperchen. Ebenda 1887. Bd. 95.
121. Löwit, M., Die Anordnung und Neubildung von Leukoblasten und Erythroblasten in den Blutzellen bildenden Organen. Arch. f. mikr. Anatom. 1891. Bd. 38. pag. 524—612.
122. Löwit, M., Ueber Neubildung und Beschaffenheit der weissen Blutkörperchen. Arbeiten aus dem pathol. Institut in Innsbruck in Ziegler's Beiträgen zur pathol. Anat. 1891. Bd. X, H. 2 und 3, pag. 211—297.
123. Löwit, M., Ueber Amitose. Centralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie 1890. Nr. 9—10.
124. Maass, Fr., Zur Kenntniss des körnigen Pigments im menschlichen Körper. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 34.
125. Marchand, Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Beiträge zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol. Bd. IV.
126. Malassez, L., Sur l'origine et la formation des globules rouges du sang dans la moëlle des os. Arch. de la physiolog. norm. et pathol. 1882. T. 9, Nr. 1, pag. 1—47.
127. Mayzel, W., Beiträge zur Lehre von dem Theilungsvorgang des Zellkerns. Medic. Zeitung 1876 (Polnisch). Citirt nach Hoffmann-Schwalbe's Jahresb. V, 1876, I. pag. 36.
128. Minot, Ch. S., Zur Morphologie der Blutkörperchen. Anat. Anzeiger 1890, pag. 601—604.
129. Moleschott Jac., Ueber die Entwicklung der Blutkörperchen. Müller's Archiv 1853, pag. 73—85.
- 123a. Mörner, Fortschr. d. Anat. und Physiol. Bd. XV, 2 pag. 240—244. Citirt nach 124.)
130. Mosler, Ueber die Function der Milz. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1871, pag. 290.
131. Mosler, Berl. klin. Woch. 1876. Nr. 49.
132. Mosso, A., Die Umwandlung der rothen Blutkörperchen in Leukocyten und die Nekrobiose der rothen Blutkörperchen bei der Coagulation und Eiterung. Virch. Arch. 1887. Bd. 109.
133. Mühlmann, M., Zur Pigmentmetamorphose der rothen Blutkörperchen. Ebenda, 1891. Bd. 126.

134. Müller, H. Fr., Zur Frage der Blutbildung. Sitzungsberichte der Wiener Akademie, Math. natur. Cl. Abth. III 1889. Bd. 98.
135. Müller, H. Fr., Zur Leukämie-Frage. Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Zellen und der Zelltheilungen des Knochenmarkes. Arch. f. klin. Med. Bd. 48.
136. Müller, H. Fr. und Rieder, Ueber Vorkommen und klinischer Bedeutung der eosinophilen Zellen im circulirenden Blute des Menschen. Ebenda.
137. Müller, Wilhelm, Ueber den feineren Bau der Milz. Leipzig und Heidelberg 1865.
138. Müller, Wilhelm, Untersuchungen über das Verhalten der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextravasaten. Inaug. Diss. Göttingen 1879.
139. Muir. Citirt nach Centrbl. f. Physiol. 1892.
140. Nasse, Ueber das Vorkommen eisenhaltiger Körner im Knochenmark. Sitzungsab. der Marburger naturforsch. Gesellschaft 1877, Nr. 3.
141. Nasse, Ueber den Eisengehalt der Milz. Sitzungsberichte der Gesellsch. zur Beförder. der ges. Naturwiss. zu Marburg 1872. Nr. 2.
142. Neumann, E., Ueber die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung. Arch. der Heilkunde 1869. Bd. 10.
143. Neumann, E., Blutkörperhaltige Zellen im Knochenmark. Ebenda.
144. Neumann, E., Ueber pathologische Veränderungen des Knochenmarks. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1869, pag. 292—293.
145. Neumann, E., Ueber die Entwicklung rother Blutkörperchen im neugebildeten Knochenmark. Virch. Arch. 1890. Bd. 119, pag. 385—392.
146. Neumann, E., Ueber das Verhalten des Knochenmarkes bei progressiver perniziöser Anämie. Berl. klin. Woch. 1877. Nr. 47.
- 146a. Neumann, E., Das Gesetz der Verbreitung des gelben und rothen Markes in d. Extremitätsknochen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882, pag. 321—323.
- 146b. Neumann, E., Ueber myelogene Leukämie. Berlin. klin. Wochenschrift. 1878. No. 6, 7, 9 u. 10.

147. Neumann, E., Kernhaltige Blutzellen bei Leukämie und bei Neugeborenen. Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. 1871.
148. Neumann, E., Neue Beiträge zur Kenntniss der Blutbildung. Ebenda 1875. pag. 375 u. Arch. f. Heilk. XV.
149. Neumann, E., Beiträge zur Kenntniss der patholog. Pigmente. Virch. Arch. 1888. Bd. 111.
150. Neumann, E., Die Heitzmann'schen Hämatoblasten. Arch. f. mikr. Anat. 1875. Bd. 11.
151. Neumann, E., Knochenmark und Blutkörperchen. Eine Berichtigung. Ebenda. 1876. Bd. 12.
152. Neumann, E., Ueber Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Med. 1881. Bd. III. pag. 410—450.
153. Nicolaides, R., Ueber intracelluläre Genese von rothen Blutkörperchen im Mesenterium des Meer-schweinchens. Arch. f. Physiol. von Du Bois-Reymond. Jahrg. 1891, 5. u. 6. Heft. pag. 373—380.
154. Nencki und Sieber, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 24, pag. 439. (Citirt nach 1.)
155. Norris, W. F. and Shakespeare E. O., A new method of double staining. American Journal of the medical science. January 1877. (Citirt nach 18.)
156. Obrastzow, Zur Morphologie der Blutbildung im Knochenmark der Säugethiere. Virch. Arch. Bd. 84. pag. 385—415.
157. Oppenheimer, O., Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung in melanotischen Geschwülsten. Ebenda 1886. Bd. 106, pag. 515—555.
158. Orth, Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextravasaten. Ebenda. Bd. 56.
159. Osler und Gardner, Ueber die Beschaffenheit des Blutes und Knochenmarkes in der progressiven perniziösen Anämie. Centralblatt für die med. Wiss. 1877, pag. 258—260.
160. Osler, Beschaffenheit des Blutes und Knochenmarks bei perniziöser Anaemie. Ebenda. 1877. pag. 498.
161. Paulsen, Zellvermehrung und ihre Begleiterscheinungen in hyperplastischen Lymphdrüsen und Tonsillen. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24, pag. 345—351.
162. Pepper, Hirsch-Virch. Jahresber. für die ges. Med. 1875 II. Citirt nach Neumann. No. 146.

163. Peremeschko, Ueber die Theilung der Zellen. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1878. No. 30.
164. Peremeschko, Ueber die Theilung der thierischen Zellen. Th. I. Archiv für mikroskop. Anat. Bd. 16, pag. 437—457.
165. Peremeschko, Ueber die Theilung der thierischen Zellen. Th. II, Ebenda. Bd. 17, pag. 168—185.
166. Perls, Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmenten. Virch. Arch. 1867. Bd. 39, pag. 42.
167. Peters, G., Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten (Siderosis nach Quincke). Dtsch. Archiv für klin. Med. 1883. Bd. 32, pag. 182—189.
168. Ponfick, Ueber die sympathischen Erkrankungen des Knochenmarkes bei inneren Krankheiten. Virch. Arch. 1873. Bd. 56.
169. Podwyssozki. Citirt nach 14).
170. Pouchet, De l'origine des hématies. Gaz. med. de Paris. 1878. No. 11.
171. Pouchet, De la dégénérescence hémoglobique de la moëlle des os. Ebenda. 1879. No. 14 u. 16.
172. Quincke, H., Ueber perniciöse Anämie. Samml. klin. Vortr. v. R. Volkmann. 1876. No. 100.
173. Quincke, H., Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1877. Bd. 20.
174. Quincke, H., Ueber Siderosis, Eisenablagerung, in einzelnen Organen des Thierkörpers. Festschrift zum And. von A. von Haller. Bern. 1877. pag. 41.
175. Quincke, H., Zur Pathologie des Blutes. II. Ueber Siderosis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1880. Bd. 27. pag. 194—217.
176. Ranvier, Traité technique d'histologie. Paris, 1875.
177. v. Recklinghausen, Ueber die Erzeugung der rothen Blutkörperchen. Archiv für mikroskop. Anat. Bd. 2, pag. 137—139.
- 177a. Reinke F., Untersuchungen über das Verhältniss der von Arnold beschriebenen Kernformen zur Mitose und Amitose. Inaug.-Diss. Kiel 1891, pag. 1—14.
178. Remak, R., Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbelthiere. Berlin 1850—1855.
179. Renaut, Recherches sur les éléments cellulaires du sang. Arch. de physiol. 1881. T. 8, Nr. 5, pag. 649—671.

180. Ribbert, Ueber Regeneration und Entzündung der Lymphdrüsen. Ziegler's Beitr. z. pathol. Anat. und allg. Pathol. 1889. Bd. VI, pag. 185—224.
181. Riess, L., Beiträge zur pathol. Anatomie des Knochenmarkes bei perniciöser Anämie. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1881, No. 48, pag. 865—869.
182. Rindfleisch, Experimentalstudien über die Histologie des Blutes. Leipzig 1863.
183. Rindfleisch, Ueber Knochenmark und Blutbildung. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 17.
184. Rindfleisch, Ueber Knochenmark und Blutbildung II. Ebenda.
185. Rindfleisch, Ueber die Fehler der Blutkörperchenbildung bei der perniciösen Anämie. Virch. Arch. 1890. Bd. 121.
186. Robin, Journ. de l'anat. et physiol. par Robinet, 1874.
187. Rokitanski, (Citirt nach 220).
188. Rollet, A., Entwicklung der Blutkörperchen. Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben. Wien 1871, pag. 303—305.
189. Rüdinger, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1868 und 1869.
190. Rustizky, Untersuchungen über Knochenresorption und Riesenzellen. Virch. Arch. 1874. Bd. 54.
191. Salvioli, cf. 68).
192. Sanfelice, F., Génèse de corpuscules rouges dans la moëlle des os de vertébrés. Arch. ital. de biol. T. XIII, 1890.
193. v. Scarpatetti, J., Ueber die eosinophilen Zellen des Knochenmarks. Arch. für mikr. Anat. 1891. Bd. 38. Heft 4.
194. Schaefer, Proceedings of the royal society 1874.
195. Schaffner, Zur Kenntniss der Malpighi'schen Körperchen der Milz und ihres Inhaltes. Zeitschr. f. rationelle Med. 1849. Bd. VII.
196. Scheby-Buch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. XVII, pag. 267.
- 196a. Schedel, Jos., Zellvermehrung in der Thymus. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 24.
197. Schiff und Herzen. (Citirt nach 233.)
198. Schmidt, Al., Ueber die Beziehungen des Faserstoffes zu den farblosen und den rothen Blutkörperchen und über die Entstehung der letzteren. Pflüger's Arch. 1874. Bd. 9, pag. 353—358.

199. Schneider, R., Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Abhandl. der Königl. Acad. d. Wiss. z. Berlin 1889, pag. 1—66.
200. Schneider, R., Neue histologische Untersuchungen über die Eisenaufnahme in dem Körper des Proteus. Sitzungsbericht der Königl. preuss. Academie 1890, II, pag. 887—897.
201. Schöney, L., Ueber den Ossificationsprocess bei Vögeln und die Neubildung von rothen Blutkörperchen an der Ossificationsgrenze. Arch. f. mikr. Anat. 1876. Bd. 12, pag. 243—253.
202. Schultze, Max., Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwandlung bei Untersuchungen des Blutes. Ebenda. Bd. I, pag. 1—41.
203. Schwarze, G., Ueber stäbchenhaltige Lymphzellen bei Vögeln. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1880.
204. Schwarze, G., Ueber eosinophile Zellen. Inaug. Diss. Berlin 1880.
205. Schwink, Untersuchungen über die Entwicklung des Endothels und der Blutkörperchen der Amphibien. Morphol. Jahrbuch v. C. Gegenbauer, 1891. Bd. 17, Heft II.
206. Smiechowski, Anton, Ueber das erste Auftreten des Hämoglobins bei Hühnerembryonen. Inaug. Diss. Dorpat, 1892.
207. Semmer, G., Ueber die Faserstoffbildung im Amphibien- und Vogelblut und die Entstehung der rothen Blutkörperchen der Säugethiere. Inaug. Diss. Dorpat, 1874.
208. Spilling, E., Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie. Inaug. Diss. Berlin, 1880.
209. Spronck, Over Regeneratie en Hyperplasie van Leukocyten in het circuleerend bloed. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 1889, 29. März.
210. Stadelmann, E., Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Thierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Icterus. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmacol. Bd. XIV, pag. 231—288 und 422—451.
211. van der Stricht, Caryomitose et division directe des cellules à noyau bourgeonnant à l'état physiologique. Anat. Anz. 1891, Bd. VI. Ergänzungsheft pag. 169—174.

212. van der Stricht, Le développement du sang dans le foie embryonnaire. Arch. de biologie, 1891. T. II, F. 1, pag. 19—113.
213. Tauber, A., Zur Frage nach der physiologischen Beziehung der Schilddrüse zur Milz. Virch. Arch. 1884. Bd. 96, pag. 29—35.
214. Theile, De viribus Daphnes mezerei. Inaug. Diss., Lipsiae. 1838.
215. Tiedemann, Zeitschr. f. Physiol. Bd. V, Heft 1, 1833.
216. Tillmanns. „Interessante Veränderungen der Leber und der abdominalen Lymphdrüsen etc“. Arch. f. Heilkunde, 1876.
217. Tizzoni. „Experiences et recherches sur la fonction hématopoétique et sur la reproduction totale de la rate“. Archives italiennes de biol. 1882, Band 1.
218. Tornier, O. Das Knochenmark. Inaug.-Dissertation Breslau, 1890.
219. Vasiliu, C. Sur la moëlle osseuse comme organe de formation des globules rouges du sang. — Analyse d'une thèse de Bucarest dans Jour. de l'anat. et de la physiol. 1883. T. 19. Nr. 6, pag. 239.
220. Virchow, R. Die pathologischen Pigmente. Virch. Arch. 1847. Bd. 1. S. 370—491.
221. Vossius. Mikrochemische Untersuchungen über den Ursprung des Pigmentes in den melanotischen Tumoren des Auges. Graefe's Arch. f. Ophthalm. 1885. Bd. 31, pag. 161—204.
222. Vulpian. De la régénération des globules rouges du sang chez les grenouilles à la suite d'hémorrhagies considérables. Comptes rendus. 1877. Bd. 84. Nr. 33, pag. 1279.
223. Waldeyer, W., Ueber Karyokinese und ihre Beziehung zu den Befruchtungsvorgängen. Arch. f. mikr. Anat. 1888. Bd. 32, pag. 1—123.
224. Watney, H., The Minute Anatomy of the Thymus. Philosophical transactions of the royal society of London for the year. 1882. Vol 113. Part III, pag. 106.
225. Wagner, R. Beiträge zur vergleichenden Physiologie des Blutes. II.
226. Weber, E. H., Ueber die Bedeutung der Leber für die Bildung der Blutkörperchen der Embryonen. Zeitschr. f. ration. Med. 1846. Bd. IV, pag. 160—167.

227. Wegner, G., Myeloplaxen und Knochenresorption. Virch. Arch. 1872. Bd. 56.
228. Weigert, C., Perniciöse Anämie mit ausgedehnter Lymphangiectasie. Erfüllung der Lymphbahn mit blutähnlicher Lymphe. Ebenda. Bd. 79, pag. 390—392.
229. Weiss, J., Eine neue mikrochemische Reaction der eosinophilen Zellen (Ehrlich). Original-Mitthl. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1891. Nr. 40 und 41.
- 229a. Weiss, G., Ueber die Bildung und Bedeutung der Riesenzellen und über epithelartige Zellen, welche um Fremdkörper herum im Organismus sich bilden. Virch. Arch. 1876, Bd. 68.
230. Werner, W., Ueber Theilungsvorgänge in den Riesenzellen des Knochenmarkes. Virch. Arch. 1886. Bd. 106. pag. 354—378.
331. Wertheim, E., Zur Frage der Blutbildung bei Leukämie. Zeitschr. f. Heilkunde XII, 1891. Referat aus Centralbl. f. d. med. Wiss. 1891. Nr. 40.
232. Westphal, E., Ueber Mastzellen. Inaug. - Dissert. Berlin 1880.
233. Winogradow, Ueber die Veränderungen des Blutes, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes nach der Milzexstirpation. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1882. Nr. 50, pag. 900—905.
234. Wissozky, N., Ueber Eosin als Reagens auf Häoglobin und die Bildung von Blutgefässen und Blutkörperchen bei Säugethier- und Hühnerembryonen. Arch. f. mikr. Anat. 1877. Nr. 13, pag. 479—497.
235. Zaleski, S. S., Studien über die Leber I. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1886. Bd. 10, Heft 6, pag. 453—502.
236. Zaleski, S. S., Die Vereinfachung von makro- und mikrochemischen Eisenreactionen. Ebenda 1890. Bd. 14. pag. 274—282.
237. Zesas, Ueber Exstirpation der Milz am Menschen und Thiere. v. Langenbeck's Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 28, pag. 157—178.
238. Ziegler, E., Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkel Elemente mit besonderer Berücksichtigung der Histiogenese der Riesenzellen. Centbl. f. d. med. Wiss. 1877, pag. 448.
239. Ziegler, H. E., Die Entstehung des Blutes der Wirbelthiere. Separatabdruck aus den Berichten d. Naturf. Gesellsch. in Freiburg in B. Bd. IV, 5. Heft.

## Thesen.

1. Weder das makro-, noch das mikroskopische Aussehen des Knochenmarkes bestimmt den Grad der durch Blutverluste oder Krankheiten erzeugten Anämie.
2. Die verschiedene Färbung des Knochenmarkes ist nur der Ausdruck seines Functionszustandes.
3. Zur Aufklärung des Wesens der perniciösen Anämie sind regelmässig auszuführende physiologisch-chemische Blutanalysen erforderlich.
4. Die verschiedenen Formen der Leukocyten sind wahrscheinlich nur Entwicklungsstadien einer oder weniger Grundformen.
5. Mikrochemische Reactionen sind für die physiologische Untersuchung der Gewebselemente unerlässlich.
6. Beim Zerfall des Blutfarbstoffes verlaufen Pigment- und Hämatoidinbildung nicht nebeneinander, sondern nacheinander.